

МЕДИКО-БИОЛОГИЧЕСКИЕ НАУКИ**ОРИГИНАЛЬНЫЕ СТАТЬИ**

УДК 615.213

**ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЙ ПРОФИЛЬ НОВОГО АТИПИЧНОГО НЕЙРОЛЕПТИКА
ДИАЗЛЕПТИНА, ПРОИЗВОДНОГО 1,2-ДИАЗАЦИКЛОПРОПАНА**© Шабанов П.Д.¹, Морозов А.И.², Лебедев А.А.², Бычков Е.Р.²¹Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова, Россия, 194044, Санкт-Петербург, ул. Акад. Лебедева, 6²ФГБНУ «Институт экспериментальной медицины», Россия, 197376, Санкт-Петербург, ул. Акад. Павлова, 12

Резюме: изучали потенциальные нейролептические свойства производного 1,2-дiazocyclopropane диазлептина в поведенческих, биохимических и электрофизиологических моделях. Диазлептин оказывал депримирующее действие в «открытом поле», антиглутаматное действие в «глутаматной модели шизофрении», улучшал когнитивные процессы у грызунов – облегчал выработку и сохранение условной реакции пассивного избегания (УРПИ). В то же время диазлептин не влиял на феномен «вертикализации» у мышей, не вызывал катаlepsии и не проявлял антагонизма с фенамином («дофаминовая модель шизофрении»), что характерно для типичных и атипичных нейролептиков, обладающих антидофаминергическим действием (галоперидол, оланзапин). Важно отметить, что диазлептин проявлял указанные выше свойства во всем диапазоне исследованных доз (5-10-25 мг/кг). Как правило, в опытах не регистрировали типичный дозозависимый эффект диазлептина. Например, если депримирующее действие в «открытом поле» несколько увеличивалось с возрастанием дозы, то облегчение выработки и сохранения УРПИ регистрировали во всех дозах (5-10-25 мг/кг). Диазлептин 25 мг/кг при хроническом введении (5 дней) умеренно повышал уровень серотонина и снижал концентрацию 5-гидроксииндолуксусной кислоты (5-ГИУК) в стриатуме. При этом соотношение 5-ГИУК/серотонин снижалось (замедление обмена серотонина). В то же время диазлептин ни в одном из тестов не выявил дофаминергического действия, которое было характерно для препаратов сравнения – галоперидола 1 мг/кг и оланзапина 5 мг/кг. В модели с исследованием клеточных механизмов действия диазлептина на изолированных нейронах моллюска показано, что препарат в широком диапазоне концентраций (от 1 мкМ до 10 мМ) вызывал урежение частоты импульсной активности изолированных нейронов, которое происходило на фоне незначительной гиперполяризации. В этих же условиях эксперимента диазлептин подавлял входящие натриевые и кальциевые токи и оказывал двухфазное действие на медленные калиевые токи: в концентрациях 1×10^{-6} и $1 \cdot 10^{-5}$ М диазлептин их незначительно активировал, а в более высоких концентрациях – снижал. Все сказанное выше подтверждает наличие атипичного нейролептического (антипсихотического) эффекта у диазлептина, механизмом которого является антиглутаматный и функциональный антисеротониновый эффект, а также прямое снижение импульсной активности нейронов. Эффективной дозой диазлептина для поведенческих исследований следует считать дозу 10 мг/кг. Ее повышение вызывает более значимый депримирующий эффект, а уменьшение дозы до 5 мг/кг – появление ноотропоподобного действия.

Ключевые слова: нейролептики, диазлептин, галоперидол, оланзапин, механизм действия, поведенческие эффекты, обмен моноаминов, ионные токи

**PHARMACOLOGICAL PROFILE OF DIAZLEPTINE, 1.2-DIAZOCYCLOPROPANE DERIVATIVE, A
NEW ATYPICAL NEUROLEPTIC DRUG**Shabanov P.D.¹, Morozov A.I.², Lebedev A.A.², Bychkov E.R.²¹Kirov Military Medical Academy, Russia, 194044, St. Petersburg, Acad. Lebedev St., 6²Institute of Experimental Medicine, Russia, 197376, St. Petersburg, Acad. Pavlov St., 12

Summary: the potential neuroleptic properties of diazleptine, a derivative of 1.2-diazocyclopropane were studied in behavioral, biochemical and electrophysiological models. Diazleptine was shown to possess a sedative action in open field, an antiglutamate effect in “glutamate model of schizophrenia”, and enhanced cognitive processes in rodents (facilitated formation and storage of passive avoidance task). At the same time diazleptine did not effect on “verticalization” phenomenon in mice, did not induce

cataplexy and did not antagonize amphetamine hyperactivity in “dopamine model of schizophrenia” that was characteristic for typical and atypical neuroleptics possessing antidopaminergic action (haloperidol, olanzapine). It is necessary to stress that diazleptine acted as a rule in dose-dependent manner in the range of all doses studied (5-10-25 mg/kg). For example, if sedative action of diazleptine in open field was grew higher with elevation of the dose, the facilitation of formation and storage of passive avoidance reaction was registered in all doses studied (5-10-25 mg/kg). Chronic administration of diazleptine 25 mg/kg during 5 days increased serotonin level mildly and decreased 5-hydroxyindolacetic acid (5-HIAA) concentration in the striatum, ratio 5-HIAA/serotonin being decreased (serotonin turnover was slowed). At the same time, diazleptine produced no dopaminergic effect in all tests that was typical for the comparative drugs (haloperidol 1 mg/kg and olanzapine 5 mg/kg). Besides, diazleptine in a wide range of concentrations (from 1 μ M till 10 mM) decreased impulse activity frequency of the isolated neurons of the mollusk lasted on the background of slight hyperpolarization (a cell model of isolated neurons). In the same experimental conditions, diazleptine slightly inhibited influx of sodium and calcium currents and acted biphasically on slow potassium currents: in concentrations of 1×10^{-6} and 1×10^{-5} M diazleptine activated them slightly, and in higher concentrations inhibited them. All mentioned above supports the presence of an atypical neuroleptic (antipsychotic) effect in diazleptine with ant glutamate and functional antiserotonergic mechanism of action as well as direct reduction of impulse activity of neurons. The effective dose of diazleptine for behavioral studies should be assessed as 10 mg/kg. After elevation of the dose diazleptine strengthens its sedative effect and after reduction of the dose up to 5 mg/kg diazleptine performs a nootropic-like effect.

Key words: neuroleptics, diazleptine, haloperidol, olanzapine, mechanism of action, behavioral effects, monoamine turnover, ionic currents

Введение

Разработка новых антипсихотических средств (нейролептиков), особенно с атипичным механизмом действия, остается важной и актуальной проблемой психофармакологии. Со времени появления ларгактила (аминазина) в начале 1950 г. основное внимание исследователей было сосредоточено на поиске подобных средств среди производных фенотиазина (с алифатическим, пиперазиновым и пиперидиновым радикалами), бутирофенона (галоперидол, дроперидол, трифлуперидол), тиоксантена (зуклопентиксол, хлорпротиксен), дифенилбутилпиперидина (пимозид, флуспирилен, пенфлуридол), дибензодиазепина (клозапин, оланзапин), бензамида (сулирид, тиаприд, султоприд, ремоксиприд, амосулприд, метоклопрамид), пиримидина и имидазолидинона (рисперидон, сердиндол, зипразидон), индола (карбидин, молиндон) и ряда других гетероциклических соединений [7, 8]. В то же время, как потенциальные психотропные средства рассматриваются и производные диазиридина (1,2-диазациклопропаны), содержащие в своем трехчленном ядре два атома азота [4]. В последнее время производные диазиридина позиционируются как психотропные средства [17], главным образом антидепрессантного [16] и депримирующего [9, 10] типа действия, а также как средства лечения нейродегенеративных заболеваний [14]. Антидепрессантное действие было доказано исследованиями *in vitro* по угнетению моноаминоксидазы [16], а анксиолитические свойства подтверждены поведенческими и электрофизиологическими исследованиями [11, 12], сравнительно недавно выполненными в нашей лаборатории. Это позволило нам расширить круг исследований из производных диазиридина, что привело к открытию средства, обладающего свойствами атипичного нейролептика [10], названного нами диазлептином.

Целью работы было доклиническое изучение нейролептической активности нового производного диазиридина препарата диазлептина в дозах 5-10-25 мг/кг в сравнении с нейролептиками галоперидолом (1 мг/кг) и оланзапином (5 мг/кг) на крысунах (крысы, мыши).

Методика

Опыты выполнены на 134 крысах самцах Вистар массой 180-200 г и 162 беспородных мышках самцах массой 18-22 г, полученных из питомника «Рапполово» (Ленинградская область). Эффекты диазлептина (5-10-25 мг/кг) и препаратов сравнения галоперидола (Гедеон Рихтер, Венгрия; 1 мг/кг) и оланзапина (5 мг/кг), вводимых внутривенно, оценивали в батарее поведенческих тестов (тест «вертикализации», «открытое поле», каталептогенное действие, по антагонизму в тесте «глутаматной модели шизофрении», «дофаминовой модели шизофрении» в «открытом поле», выработки и сохранения условной реакции пассивного избегания) в соответствии с требованиями «Руководства по экспериментальному (доклиническому) изучению новых фармакологических веществ» для нейролептиков [5, 6]. Механизм действия диазлептина исследовали по его влиянию (25 мг/кг) на содержание и обмен дофамина и серотонина в

стриатуме головного мозга крыс, измеренных методом ВЭЖХ с электрохимическим детектором [3]. Также исследовали влияние диазлептина в диапазоне концентраций от 10 мМ (10^{-2} М) до 10^{-6} М (1 мкМ) при внеклеточном приложении на частоту импульсной активности изолированных нейронов моллюска катушки роговой (*Planorbarius corneus*) и на входящие натриевые, медленные калиевые и кальциевые токи изолированных идентифицированных pedalных нейронов моллюска [1, 2, 13, 15].

Для статистической обработки полученных количественных данных и построения графиков применяли пакеты программ Graph Pad Prizm v.4; SPSS Sigma Stat 3.0 и Minitab 14. В качестве статистических критериев использовали традиционные показатели описательной статистики. Для сравнения контрольной и экспериментальных групп использовали однофакторный дисперсионный анализ ANOVA, а также критерии попарных сравнений групп Стьюдента-Ньюмена-Кейлса и Данна. Из непараметрических критериев использовали критерий Краскела-Уоллиса для сравнения групп. Для оценки соответствия распределений случайных величин гауссовым применяли критерий нормальности Колмогорова-Смирнова.

Результаты исследования и их обсуждение

В поведенческих опытах на грызунах показано, что диазлептин обладает свойствами атипичного нейролептика. Подтверждение этого являются следующие, приведенные ниже эксперименты.

Изучение эффектов диазлептина в тесте «вертикализации», вызванной апоморфином у мышей. Апоморфин 1 мг/кг подкожно индуцировал феномен «вертикализации», когда число баллов стереотипии увеличивалось более чем в 20 раз в сравнении с интактными и контрольными (физиологический раствор) мышами. Галоперидол 1 мг/кг, вводимый за 30 мин. до апоморфина, полностью устранял его стереотипное действие (табл. 1). Диазлептин во всех исследованных дозах (5-10-25 мг/кг), введенный за 30 мин. до апоморфина, незначительно снижал его эффекты (данные не достоверны).

Таблица 1. Влияние диазлептина и галоперидола на поведение мышей в тесте «вертикализации», вызванном апоморфином

Показатели	Физ. р-р	Апоморфин 1 мг/кг	Апоморфин + Галоперидол 1 мг/кг	Апоморфин + диазлептин 5 мг/кг	Апоморфин + диазлептин 10 мг/кг	Апоморфин+ диазлептин 25 мг/кг
Вертикализация (баллы)	0,777± 0,277	17,440± 0,337	0,222± 0,147 ***	15,780± 0,662 vvv	16,110± 0,538 vvv	15,890± 0,538 vvv

Примечание. * – достоверности различий при сравнении данных с экспериментальной группой «апоморфин», ^v – достоверности различий при сравнении данных с экспериментальной группой «галоперидол», ***, ^{vvv} – p<0,001. Животные получали внутривенно инъекцию галоперидола 1 мг/кг или диазлептина в дозе 5-10-25 мг/кг за 30 мин. до введения апоморфина 1 мг/кг подкожно и за 1 ч. до посадки животных в установку, поведение оценивали в течение 90 мин. через каждые 10 мин. в баллах. Группа интактных животных не представлена в таблице, поскольку значения были близки к группе крыс, получавших физиологический раствор (контроль)

Следовательно, диазлептин в дозах 5 мг/кг, 10 мг/кг и 25 мг/кг не препятствует развитию феномена «вертикализации» у мышей, индуцируемого апоморфином 1 мг/кг. Это указывает на отсутствие прямых антидофаминовых эффектов диазлептина. В то же время, галоперидол 1 мг/кг полностью предотвращал «вертикализацию», вызванную апоморфином, что указывает на типичный антидофаминовый эффект галоперидола.

Изучение эффектов диазлептина в тесте «открытое поле» у крыс. В тесте «открытое поле» галоперидол 1 мг/кг выявлял сильный депримирующий эффект на все показатели: он в 8 раз подавлял горизонтальную, в 22 раза – вертикальную, в 24 раза – исследовательскую активность и в 5,5 раз – эмоциональность. Эффект диазлептина зависел от исследуемой дозы (табл. 2). Максимальный эффект диазлептин проявлял в дозе 25 мг/кг, снижая в основном вертикальную двигательную (в 7 раз), исследовательскую (в 3 раза) активность и эмоциональность (в 2 раза). Горизонтальная двигательная активность при этом угнеталась умеренно (на 58%). Эффект диазлептина 10 мг/кг и 5 мг/кг был существенно ниже, чем в дозе 25 мг/кг, и касался подавления в основном исследовательской активности. В то же время было отмечено даже растормаживание (повышение) горизонтальной активности после введения диазлептина 5 мг/кг (после введения 10 мг/кг растормаживание регистрировали так же, но данные не были достоверными).

Таблица 2. Влияние диазлептина и галоперидола на поведение мышей в тесте «открытое поле» у крыс

Показатели	Физ. р-р	Галоперидол 1 мг/кг	Диазлептин 5 мг/кг	Диазлептин 10 мг/кг	Диазлептин 25 мг/кг
Число пересеченных квадратов	27,40±2,98	3,50±0,82 ***	38,10±3,33 *, vvv	35,40±2,42 vvv	17,40±4,06 *, vv, ###, &
Вертикальная активность	2,200±0,573	0,100±0,100 *	3,000±1,022 vv	2,700±0,558 vv	0,300±0,152 *, #, &
Число заглядываний в норки	7,400±1,310	0,300±0,152 ***	5,70±1,375 *, vv	2,700±0,955 **	2,400±0,733 **
Болюсы дефекаций	1,100±0,546	0,200±0,133	0,600±0,426	0,200±0,200	0,600±0,400

Примечание. * – достоверности различий при сравнении данных с экспериментальной группой «физ. р-р», v – достоверности различий при сравнении данных с экспериментальной группой «галоперидол», # – достоверности различий при сравнении данных с экспериментальной группой «диазлептин 5 мг/кг», & – достоверности различий при сравнении данных с экспериментальной группой «диазлептин 10 мг/кг». *, v, #, & p<0,05, **, vv, ##, && p<0,01, ***, vvv, ###, &&& p<0,001. Крысы получали внутривенно инъекцию галоперидола 1 мг/кг или диазлептина в дозах 5-10-25 мг/кг за 1 ч. до посадки в установку, поведение оценивали в течение 3 мин. Группа интактных животных не представлена в таблице, поскольку значения были близки к группе мышей, получавших физиологический раствор (контроль)

Следовательно, галоперидол 1 мг/кг оказывает типичное, сильно выраженное подавляющее действие на все формы поведения в тесте «открытое поле» (типичный нейролептический депримирующий эффект). Диазлептин выявил дозозависимое действие на поведение. В дозе 25 мг/кг диазлептин в меньшей степени, чем галоперидол, подавлял все формы поведения, а в дозе 10 мг/кг и 5 мг/кг оказывал умеренное угнетающее действие на исследовательскую активность и растормаживал горизонтальную двигательную активность. Последний феномен характерен для атипичных нейролептиков.

Изучение каталептогенных эффектов диазлептина у мышей. Галоперидол 1 мг/кг вызывал типичный каталептогенный эффект, заключающийся в длительном поддержании искусственно приданной позы у животных (табл. 3). Время нахождения в ней увеличилось с 0,7±0,3 с до 127,6±17,5 с после введения галоперидола. Диазлептин во всех исследованных дозах (5-10-25 мг/кг) в течение 1 ч. не вызывал каталепсии у мышей.

Таблица 3. Каталептогенный эффект диазлептина и галоперидола у мышей

Показатели	Физ. р-р (контроль)	Галоперидол 1 мг/кг	Диазлептин 5 мг/кг	Диазлептин 10 мг/кг	Диазлептин 25 мг/кг
Каталепсия, с	0,70±0,30	127,6±17,5 ***	0,40±0,22 vvv	0,30±0,15 vvv	0,60±0,26 vvv

Примечание. * – достоверности различий при сравнении данных с экспериментальной группой «контроль», v – достоверности различий при сравнении данных с экспериментальной группой «галоперидол», ***, vvv – p<0,001. Тест проводили через 1 ч. после введения препаратов. Группа интактных животных не представлена в таблице, поскольку значения были близки к группе крыс, получавших физиологический раствор (контроль)

Следовательно, диазлептин в дозах 5-10-25 мг/кг не обладал каталептогенным действием. Напротив, классический нейролептик галоперидол вызывал четкую и длительную каталепсию, связанную с блокадой дофаминергических рецепторов нигростриатной системы мозга.

Изучение эффектов диазлептина в тесте «глутаматергическая модель шизофрении» в «открытое поле» у мышей. Моделирование «глутаматергической модели шизофрении» проводили введением антагониста рецепторов глутамата МК-801 0,3 мг/кг, вызывающем двигательную активацию в «открытое поле» у мышей. Эффекты галоперидола 1 мг/кг, оланзапина 5 мг/кг и диазлептина 5-10-25 мг/кг оценивали, вводя их за 30 мин до инъекции МК-801 (табл. 4). У контрольных животных МК-801 0,3 мг/кг более чем в 3 раза повышал горизонтальную двигательную активность, в 2 раза снижал вертикальную активность и не менял исследовательской активности мышей.

Галоперидол 1 мг/кг и оланзапин 5 мг/кг, вводимые за 30 мин. до инъекции МК-801, не только полностью препятствовали действию МК-801, но и выражено угнетали все формы поведения мышей в «открытом поле» (горизонтальную, вертикальную двигательную и исследовательскую активность). Диазлептин во всех исследованных дозах (5-10-25 мг/кг) вдвое снижал активированную МК-801 горизонтальную активность, не менял эффекты МК-801 на вертикальную

двигательную активность и умеренно подавлял исследовательскую активность в сравнении с контрольной группой животных и введением МК-801.

Таблица 4. Влияние диазлептина, галоперидола и оланзапина на поведение мышей в тесте «открытое поле» после введения МК-801 («глутаматная модель шизофрении»)

Показатели	Физ. p-p	МК-801	МК-801 + Галоперидол 1 мг/кг	МК-801 + Оланзапин 5 мг/кг	МК-801 + Диазлептин 5 мг/кг	МК-801 + Диазлептин 10 мг/кг	МК-801 + Диазлептин 25 мг/кг
Число пересеченных квадратов	65,30± 4,676	191,2± 15,11 ***	3,700± 1,506 ***, vvv	5,500± 2,464 ***, vvv	108,9± 11,74 **, vvv, ###, &&&	96,20± 9,732 vvv, ###, &&&	95,90± 9,642 vvv, ###, &&&
Вертикальная активность	14,10± 2,37	7,20± 1,66 **	0,400± 0,221 ***, vv	0,600± 0,266 ***, vv	5,400± 0,979 **, #, &	7,50± 1,45 **, ##, &&	9,60± 1,68 *, ###, &&&
Число заглядываний в норки	7,20± 0,87	7,50± 0,95	0,800± 0,290 ***, vvv	0,600± 0,266 ***, vvv	5,10± 0,86 ###, &&&	5,70± 0,95 ###, &&&	5,90± 0,88 ###, &&&

Примечание. * – достоверности различий при сравнении данных с экспериментальной группой «физ. p-p», v – достоверности различий при сравнении данных с экспериментальной группой «МК-801», # – достоверности различий при сравнении данных с экспериментальной группой «МК-801+галоперидол», & – достоверности различий при сравнении данных с экспериментальной группой «МК-801+оланзапин». *, v, #, & – p<0,05, **, vv, ##, && – p<0,01, ***, vvv, ###, &&& – p<0,001. Группа интактных животных не представлена в таблице, поскольку значения были близки к группе крыс, получавших физиологический раствор (контроль)

Следовательно, в тесте «глутаматергической модели шизофрении», оцененной в «открытом поле» после введения антагониста рецепторов глутамата МК-801 0,3 мг/кг, нейролептики галоперидол 1 мг/кг и оланзапин 5 мг/кг проявляют полный антагонизм в отношении МК-801. Диазлептин во всех исследованных дозах (5-10-25 мг/кг) проявил антагонизм в отношении МК-801 по показателям горизонтальной и исследовательской активности. Это указывает на эффективность диазлептина как атипичного нейролептики в данном тесте и подразумевает антиглутаматное действие диазлептина.

Изучение эффектов диазлептина в тесте «дофаминергическая модель шизофрении» в «открытое поле» у мышей. Моделирование «дофаминовой модели шизофрении» проводили введением непрямого агониста рецепторов дофамина фенамина 1 мг/кг, вызывающем двигательную активацию в «открытое поле» у мышей. Эффекты галоперидола 1 мг/кг, оланзапина 5 мг/кг и диазлептина 5-10-25 мг/кг оценивали, вводя их за 30 мин. до инъекции фенамина.

У контрольных животных фенамин 1 мг/кг на 48% повышал горизонтальную двигательную активность, не менял вертикальную активность и на 57% подавлял исследовательскую активность мышей (табл. 5).

Галоперидол 1 мг/кг и оланзапин 5 мг/кг сходным образом не только препятствовали активирующему действию фенамина, но и более чем в 2 раза подавляли горизонтальную двигательную активность в «открытом поле» в сравнении с контролем, в 10 раз снижали вертикальную двигательную активность и умеренно подавляли исследовательскую активность (главным образом галоперидол). Диазлептин во всех исследованных дозах (5-10-25 мг/кг) не препятствовал активирующему действию фенамина на горизонтальную активность и подавляющему его действию на исследовательскую активность.

Следовательно, в тесте «дофаминовой модели шизофрении», оцененной в «открытом поле» после введения непрямого агониста рецепторов дофамина фенамина 1 мг/кг, нейролептики галоперидол 1 мг/кг и оланзапин 5 мг/кг проявляли полный антагонизм в отношении фенамина. Диазлептин во всех исследованных дозах (5-10-25 мг/кг) не проявил антагонизма в отношении фенамина по показателям горизонтальной и исследовательской активности. Это указывает на отсутствие антидофаминового действия у диазлептина в данном тесте.

Таблица 5. Влияние галоперидола, оланзапина и диазлептина на поведение на поведение мышей в тесте «открытое поле» после введения фенамина («дофаминовая модель шизофрении»)

Показатели	Физ. р-р	Фенамин 1 мг/кг	Фенамин 1 мг/кг + Галопе- ридол 1 мг/кг	Фенамин 1 мг/кг + Оланза- пин 5 мг/кг	Фенамин 1 мг/кг + Диаз- лептин 5 мг/кг	Фенамин 1 мг/кг + Диаз- лептин 10 мг/кг	Фенамин 1 мг/кг + Диаз- лептин 25 мг/кг
Число пересеченных квадратов	65,30± 4,676	96,30± 10,79 *	27,20± 5,434 **, vvv	29,20± 4,312 **, vvv	89,60± 7,431 ###, &&&	87,20± 7,637 ###, &&&	86,60± 8,07 ###, &&&
Вертикальная активность	14,10± 2,37	12,50± 2,03	1,400± 0,777 ***, vvv	1,600± 0,763 ***, vvv	10,40± 1,69 ###, &&&	13,10± 1,65 ###, &&&	12,10± 1,69 ###, &&&
Число заглядываний в норки	7,20± 0,87	4,60± 1,06	3,00± 0,74 *	3,90± 0,79	4,50± 0,84	3,80± 1,17	3,90± 1,09

Примечание. * – достоверности различий при сравнении данных с экспериментальной группой «физ р-р», v – достоверности различий при сравнении данных с экспериментальной группой «фенамин», # – достоверности различий при сравнении данных с экспериментальной группой «фенамин+галоперидол», & – достоверности различий при сравнении данных с экспериментальной группой «фенамин+оланзапин». *, v, #, & – p<0,05, **, vv, ##, && – p<0,01, ***, vvv, ###, &&& – p<0,001. Группа интактных животных не представлена в таблице, поскольку значения были близки к группе крыс, получавших физиологический раствор (контроль)

Изучение эффектов диазлептина на обучение и сохранение условной реакции пассивного избегания у крыс. В данном эксперименте препараты вводили до обучения (до посадки животного в светлую камеру в первый день опыта) и впоследствии делали заключение о механизмах формирования памятного следа (консолидации энграммы). При исследовании условной реакции пассивного избегания (УРПИ) было показано, что в день обучения крысы на фоне действия препаратов сравнения (галоперидол 1 мг/кг и оланзапин 5 мг/кг) не проявляли безусловной реакции стремления находиться в темном отсеке в силу их высокой нейролептической и/или седативной активности (то есть не обучались УРПИ). Животные после введения галоперидола 1 мг/кг и оланзапина 5 мг/кг в течение всего времени исследования находились в светлом отсеке. У исследуемого вещества диазлептина такая выраженная активность не отмечалась. Однако после введения диазлептина время в светлой камере все же было достоверно выше по сравнению с показателями у животных с введением физиологического раствора, что говорит об умеренном седативном действии препарата (табл. 6).

Таблица 6. Влияние диазлептина, галоперидола и оланзапина на формирование и сохранение УРПИ у крыс

Показатели	Физ. р-р	Галопе- ридол 1 мг/кг	Оланза- пин 5 мг/кг	Диазлептин 5 мг/кг	Диазлептин 10 мг/кг	Диазлепти н 25 мг/кг
1 день – обучение						
Время в светлой камере, с	19,0±4,9	180,0±0,0	180,0±0,0	44,1±9,5	67,9±8,8 **	72,1±12,2 **
2 день – тест на сохранение УРПИ						
Время в светлой камере, с	99,6±8,1	теста нет	теста нет	109,6±19,9	97,90±25,3	93,20±22,7
Соотношение Время в светлом камере при тестировании / Время в светлой камере при обучении	5,24±0,42	0	0	2,49±0,45 **	1,44±0,37	1,29±0,31

Примечание. * – p<0,05; ** – p<0,01 в сравнении данных с экспериментальной группой «физ. р-р» (контроль)

Во 2-й день эксперимента электрический ток не подавали на пол темного отсека и регистрировали сохранение УРПИ по времени пребывания животного в светлом отсеке. Вещества сравнения в данном случае не рассматривали, так как в первый день эксперимента крысы не заходили в темный отсек на фоне их введения и, соответственно, не получали электрический ток по лапам (не обучились УРПИ). В наших исследованиях животные опытной группы (введение диазлептина) разделились на 2 подгруппы. Часть животных проводила больше времени в светлой камере по сравнению с контрольной группой, что свидетельствует об умеренном стимулирующем память (ноотропоподобном) действии препарата. В то же время другие крысы с введением диазлептина предпочитали находиться практически все время опыта в темном отсеке, что говорит о развитии амнезии на отрицательное подкрепляющее действие электрического тока.

Если оценивать дозозависимое действие диазлептина на сохранение УРПИ, то видно, что препарат во всех исследованных дозах (5-10-25 мг/кг) оказывает умеренное стимулирующее действие на выработку и сохранение навыка. Это видно из увеличения показателя времени пребывания в светлой камере при тестировании УРПИ на 2-е сут после обучения и, особенно, по показателю соотношения время в светлой камере при тестировании/время в светлой камере при обучении. Например, в случае введения диазлептина 5 мг/кг это соотношение оценивалось как $2,49 \pm 0,45$ ($p < 0,01$). В дозах 10 мг/кг и 25 мг/кг такого увеличения соотношения не отмечали, но регистрировали увеличение времени пребывания в светлой камере ($p < 0,05$), то есть облегчение формирования УРПИ.

Следовательно, галоперидол 1 мг/кг и оланзапин 5 мг/кг полностью блокируют выработку УРПИ у крыс. В наших исследованиях крысы, которым вводили диазлептин (5-10-25 мг/кг) разделились на две противоположные по влиянию на память группы: у одной группы выработка УРПИ (формирование энграммы) достоверно облегчалось, у другой – несколько тормозилась. Контрольная группа крыс в этом плане была достаточно однородной, принимая промежуточные значения. В целом диазлептин во всех исследованных дозах (5-10-25 мг/кг) облегчал выработку и сохранение УРПИ у крыс, проявляя ноотропоподобный эффект.

Изучение эффектов диазлептина на содержание дофамина, серотонина и их метаболитов в стриатуме крыс. Крысам в течение 5 дней вводили галоперидол 1 мг/кг или диазлептин 25 мг/кг. На 5-й день через 2 ч. после последнего введения препаратов животных декапитировали, извлекали головной мозг, выделяли стриатум (дофаминергическая структура мозга) и определяли в нем содержание дофамина и его метаболитов (диоксифенилуксусной кислоты – ДОФУК и гомованилиновой кислоты – ГВК), а также соотношение ДОФУК/дофамин и ГВК/дофамин, характеризующее скорость обмена дофамина.

Галоперидол 1 мг/кг при хроническом (в течение 5 дней) введении увеличивал содержание ДОФУК и ГВК в стриатуме, повышая соотношение ДОФУК/дофамин и ГВК/дофамин, что указывает на ускорение обмена дофамина под влиянием этого нейролептика. Диазлептин не менял данных показателей, что свидетельствует об отсутствии у нее дофаминергического действия (табл. 7).

Таблица 7. Влияние диазлептина и галоперидола при хроническом введении на содержание дофамина и его метаболитов в стриатуме крыс

Группа животных	ДА	ДОФУК	ГВК	ДОФУК/ДА	ГВК/ДА
Физ. р-р	4,457 $\pm 0,714$	0,483 $\pm 0,050$	0,131 $\pm 0,014$	0,115 $\pm 0,010$	0,030 $\pm 0,002$
Галоперидол 1 мг/кг	4,717 $\pm 0,513$	0,776 $\pm 0,048^{***}$	0,353 $\pm 0,029^{***}$	0,173 $\pm 0,019^*$	0,078 $\pm 0,007^{***}$
Диазлептин 25 мг/кг	4,268 $\pm 0,478$	0,444 $\pm 0,041^{vv}$	0,143 $\pm 0,014^{vv}$	0,109 $\pm 0,012^v$	0,035 $\pm 0,005^{vv}$

Примечание. Содержание моноаминов представлено в нг/мг ткани. Препараты вводили в течение 5 дней ежедневно. Декапитацию осуществляли через 2 ч. после последнего введения препаратов. * – достоверности различий при сравнении данных с экспериментальной группой «физ. р-р», v – достоверности различий при сравнении данных с экспериментальной группой «галоперидол». *, v – $p < 0,05$, **, vv – $p < 0,01$, ***, vvv – $p < 0,001$

Совершенно иные закономерности были получены при анализе содержания серотонина (СЕР) и его метаболита 5-гидроксииндолуксусной кислоты (5-ГИУК) в стриатуме (табл. 8). В этом случае галоперидол 1 мг/кг при хроническом введении крысам (5 дней) не менял концентраций серотонина и его метаболита 5-ГИУК, равно как и отношение 5-ГИУК/серотонин в стриатуме, что указывает на отсутствие в его действии серотонинергического компонента. Напротив, диазлептин 25 мг/кг (5 дней) умеренно повышал уровень серотонина и снижал концентрацию 5-ГИУК в

стриатуме. При этом соотношение 5-ГИУК/серотонин на 35% снижалось ($p < 0,05$). Это свидетельствует о наличии у диазлептина серотонинергического (точнее антисеротонинового) действия.

Таблица 8. Влияние диазлептина и галоперидола при хроническом введении на содержание серотонина и его метаболитов в стриатуме крыс

Группа животных	СЕР	5-ГИУК	5-ГИУК/СЕР
Физ. р-р	0,488±0,026	0,309±0,015	0,638±0,035
Галоперидол 1 мг/кг	0,517±0,041	0,291±0,010	0,577±0,0396
Диазлептин 25 мг/кг	0,572±0,047	0,260±0,017	0,472±0,0518*

Примечание. Примечание: содержание моноаминов представлено в нг/мг ткани. Препараты вводили в течение 5 дней ежедневно. Декапитацию осуществляли через 2 ч. после последнего введения препаратов. * – $p < 0,05$ в сравнении с группой контроля («физ. р-р»).

Следовательно, хроническое (в течение 5 дней) введение галоперидола 1 мг/кг приводило к увеличению содержания ДОФУК и ГВК в стриатуме, повышению соотношения ДОФУК/дофамин и ГВК/дофамин, что указывает на ускорение обмена дофамина под влиянием этого нейролептика. Диазлептин не менял данных показателей, что свидетельствует об отсутствии у него дофаминергического действия. В то же время галоперидол не менял концентраций серотонина и его метаболита 5-ГИУК в стриатуме. Напротив, диазлептин 25 мг/кг (5 дней) умеренно повышал уровень серотонина и снижал концентрацию 5-ГИУК в стриатуме. При этом соотношение 5-ГИУК/серотонин снижалось (замедление обмена серотонина). Полученные факты свидетельствуют о наличии у диазлептина серотонинергического (точнее антисеротонинового) действия.

Кроме того, диазлептин в широком диапазоне концентраций (от 10 мкМ до 10 мМ) вызывал урежение частоты импульсной активности изолированных нейронов моллюсков, которое происходило на фоне незначительной гиперполяризации (эксперименты А.И. Вислобокова). В этих же условиях эксперимента диазлептин умеренно подавлял входящие натриевые токи (не меняя кальциевых) и оказывал 2-фазное действие на медленные калиевые токи: в концентрациях 1×10^{-6} и 1×10^{-5} М препарат их незначительно активировал, а в более высоких концентрациях – снижал.

Таким образом, в поведенческих исследованиях диазлептин оказывал депримирующее действие в «открытом поле», антиглутаматное действие в «глутаматной модели шизофрении», улучшал когнитивные процессы у грызунов (облегчал выработку и сохранение УРПИ). В то же время диазлептин не влиял на феномен «вертикализации» у мышей, не вызывал каталепсии и не проявлял антагонизма с фенамином («дофаминовая модель шизофрении»), что характерно для типичных и атипичных нейролептиков, обладающих антидофаминергическим действием (галоперидол, оланзапин). Важно отметить, что диазлептин проявлял указанные выше свойства во всем диапазоне исследованных доз (5-10-25 мг/кг).

При доклинических исследованиях нейролептиков всегда обращают внимание на ряд характерных эффектов. Во-первых, это депримирующий тип действия препаратов, увеличивающийся с возрастанием дозы [5]. Во-вторых, наличие достаточно типичных для нейролептиков феноменов типа «вертикализации», каталепсии, антагонизма с апоморфином или амфетамином и аналогичных [6]. Наконец, безусловным преимуществом рассматривается отсутствие отрицательного действия на когнитивные процессы, по крайней мере, в малых дозах исследованных препаратов [8, 10]. Касательно диазлептина, следует отметить ряд его особенностей. Как правило, в наших опытах не регистрировали типичный дозозависимый эффект диазлептина. Например, если депримирующее действие в «открытом поле» несколько увеличивалось с возрастанием дозы, то облегчение выработки и сохранения УРПИ регистрировали во всех дозах (5-10-25 мг/кг). Для диазлептина не выявлено влияния на феномен «вертикализации» и каталептогенного действия в исследуемых дозах. Наконец, диазлептин не проявлял антагонизма с фенамином. Возникает обоснованный вопрос о правильности отнесения диазлептина к классу нейролептиков. Действительно, на основе полученных результатов доклинических исследований диазлептин нельзя рассматривать как типичный нейролептик. В то же время, даже если обратиться к национальным руководствам, регламентирующим доклинические исследования, в том числе и психотропных средств [5, 6], в них, как правило, не выделяется облигатных (обязательных) и факультативных (вспомогательных) свойств принадлежности к тому или иному классу. Более того, многие тесты, включенные в данные руководства, просто устарели и не могут быть четким ориентиром для классификационного отнесения исследуемых соединений к тому или иному классу веществ, в нашем случае нейролептиков. На период их составления нейролептики почти исключительно выделялись как средства с антидофаминовым механизмом действия и, собственно, он и изучался (антагонизм с

апоморфином и амфетамином, каталептогенный эффект и т. д.). В нашем случае мы имеем дело с соединением, механизмом нейролептического действия которого можно рассматривать антиглутаматную и антисеротониновую активность, а не антидофаминовые свойства препарата. Это подтверждается, в частности, фактами, что диазлептин 25 мг/кг при хроническом введении (5 дней) умеренно повышал уровень серотонина и снижал концентрацию 5-гидроксиуксусной кислоты (5-ГИУК) в двигательных подкорковых структурах мозга (стриатуме). При этом соотношение 5-ГИУК/серотонин снижалось (замедление обмена серотонина). В то же время диазлептин ни в одном из тестов не выявил дофаминергического действия, которое было характерно для препаратов сравнения – галоперидола 1 мг/кг и оланзапина 5 мг/кг. В модели с исследованием клеточных механизмов действия диазлептина на изолированных нейронах моллюска показано, что препарат в широком диапазоне концентраций (от 1 мкМ до 10 мМ) вызывал урежение частоты импульсной активности изолированных нейронов, которое происходило на фоне незначительной гиперполяризации. Это указывает на типичный депримирующий эффект препарата [1, 2]. В этих же условиях эксперимента диазлептин подавлял входящие натриевые и кальциевые токи и оказывал двухфазное действие на медленные калиевые токи: в концентрациях 1×10^{-6} и 1×10^{-5} М диазлептин их незначительно активировал, а в более высоких концентрациях – снижал. Данный факт вполне может объяснить положительный эффект диазлептина на формирование и сохранение УРПИ, то есть, его положительное влияние на когнитивные процессы, что характерно для атипичных нейролептиков [7, 8]. Все сказанное выше подтверждает наличие атипичного нейролептического (антипсихотического) эффекта у диазлептина, механизмом которого является антиглутаматный и функциональный антисеротониновый эффект, а также прямое снижение импульсной активности нейронов. Эффективной дозой диазлептина для поведенческих исследований следует считать дозу 10 мг/кг. Ее повышение вызывает более значимый депримирующий эффект, а уменьшение дозы до 5 мг/кг – появление ноотропоподобного действия.

Заключение

Полученные экспериментальные данные подтверждают наличие у диазлептина свойств атипичного нейролептика. Предполагаемым механизмом фармакологического действия диазлептина можно рассматривать антиглутаматное и антисеротониновое действие препарата, а также способность прямо угнетать импульсную активность нейронов.

Литература (References)

1. Вислобоков А.И., Игнатов Ю.Д., Галенко-Ярошевский П.А., Шабанов П.Д. Мембранотропное действие фармакологических средств. – Санкт-Петербург–Краснодар: Просвещение-Юг, 2010. – 528 с. [Vislobokov A.I., Ignatov Y.D., Galenko-Yaroshevskii P.A., Shabanov P.D. *Membranotropnoe dejstvie farmakologicheskikh sredstv*. Membranotropic action of pharmacological drugs. – Saint-Petersburg–Krasnodar: Prosveshcheniye-Yug, 2010. – 528 p. (in Russian)]
2. Вислобоков А.И., Шабанов П.Д. Клеточные и молекулярные механизмы действия лекарств. – Серия: Цитофармакология. Т.2. – СПб: Информ-Навигатор, 2014. – 624 с. [Vislobokov A.I. Shabanov P.D. *Kletochnye i molekulyarnye mehanizmy dejstviya lekarstv*. Cellular and molecular mechanisms of drug action. Ser.: Cytopharmacology. V.2. Saint-Petersburg: Inform-Navigator, 2014. – 624 p. (in Russian)]
3. Карпова И.В., Михеев В.В., Марышева В.В. и др. Влияние острой гипоксии с гиперкапнией на содержание моноаминов в симметричных структурах головного мозга самцов мышей линии Balb/c // Биомедицинская химия. – 2014. – Т.60, №2. – С. 258-263. [Karpova I.V., Mikheev V.V., Marysheva V.V. i dr. *Biomeditsinskaya khimiya*. Biomedical chemistry. – 2014. – V.60, N2. – P. 258-263. (in Russian)]
4. Костяновский Р.Г., Шустов Г.В. Набиев О.Г. и др. Синтез и психотропная активность функционально замещенных диазиридинов и бисдиазиридинов // Химико-фармацевтический журнал. – 1986. – Т.20, №6. – С. 671-674. [Kostyanovskii R.G., Shustov G.V., Nabiyeu O.G. et al. *Khimiko-farmatsevticheskii zhurnal*. Chemistry-Pharmacy Journal. – 1986. – V.20, N6. – P. 671-674. (in Russian)]
5. Руководство по проведению доклинических исследований лекарственных средств. Часть первая / Под ред. А.Н. Миронова. – М.: Гриф и К, 2012. – 944 с. [Rukovodstvo po provedeniju doklinicheskikh issledovanij lekarstvennykh sredstv. Chast' pervaja. Pod red. A.N. Mironova. Guide for preclinical study of drugs. Part I. Ed by A.N. Mironov. – Moscow: Grif and Co, 2012. – 944 p. (in Russian)]
6. Руководство по экспериментальному (доклиническому) изучению новых фармакологических веществ / Под ред. В.П. Фисенко. – М.: МЗ РФ, 2000. – С. 126-130. [Rukovodstvo po jeksperimental'nomu (doklinicheskomu) izucheniju novykh farmakologicheskikh veshhestv. Pod red. V.P. Fisenko. Guide for

- experimental (pre-clinical) study of new pharmacological substances. Ed by V.P. Fisenko. – Moscow: Ministry of Health, 2012. – 944 p. (in Russian)]
7. Шабанов П.Д. Психофармакология. – СПб: Н-Л, 2008. – 362 с. [P.D. Shabanov. *Psichofarmakologija*. Psychopharmacology. – Saint-Petersburg: N-L, 2008. – 362 p. (in Russian)]
 8. Шабанов П.Д. Наркология. Изд. 2-е испр. и доп. – М.: Гэотар-Медиа, 2012. 832 с. [Shabanov P.D. *Narkologija. Izd. 2-e*. Narcology. 2nd ed, rev and add. Moscow: Geotar-Media, 2012. – 832 p. (in Russian)].
 9. Шабанов П.Д., Морозов А.И., Бычков Е.Р. и др. Фармакология нового анксиолитика, производного диазиридина // Обзоры по клинической фармакологии и лекарственной терапии. – 2015. – Т.13, Спецвыпуск. – С. 191. [Shabanov P.D., Morozov A.I., Bychkov E.R. i dr. *Obzory po klinicheskoi farmacologii I lekarstvennoi terapii*. Reviews on clinical pharmacology and drug therapy. – 2015. – V.13 (suppl.). – P. 191. (in Russian)]
 10. Шабанов П.Д., Морозов А.И., Бычков Е.Р. и др. Фармакология нового атипичного нейролептика диазлептина, производного диазиридина // Обзоры по клинической фармакологии и лекарственной терапии. – 2015. – Т.13, Спецвыпуск. – С. 191-192. [Shabanov P.D., Morozov A.I., Bychkov E.R. i dr. *Obzory po klinicheskoi farmacologii I lekarstvennoi terapii*. – 2015. – V.13 (suppl.). – P. 191-192. (in Russian)]
 11. Шабанов П.Д., Морозов А.И., Лебедев А.А., Бычков Е.Р. Фармакология траквиридина, нового анксиолитика, производного 1,2-дизазацклопропана // Обзоры по клинической фармакологии и лекарственной терапии. – 2015. – Т.13, №4. – С. 22-28. [Shabanov P.D., Morozov A.I., Lebedev A.A., Bychkov E.R.. Pharmacology of tranquiridine, a new anxiolytic, a diaziridine derivative. *Obzory po klinicheskoi farmacologii I lekarstvennoi terapii*. Reviews on clinical pharmacology and drug therapy. – 2015. – V.13, N4. – P. 22-28. (in Russian)]
 12. Шабанов П.Д., Морозов А.И., Лебедев А.А. и др. Экспериментальное исследование нового анксиолитика транквиридина // Вестник Смоленской государственной медицинской академии. – 2016. – Т.15, №2. – С.3-14. [Shabanov P.D., Morozov A.I., Lebedev A.A. i dr. *Vestnik Smolenskoi gosudarstvennoi akademii*. Bulletin of the Smolensk state medical Academy. – 2016. – V.15, N2. – P. 3-14. (in Russian)]
 13. Camerino D.C., Tricarico D., Desaphy J.F. Ion channel pharmacology // *Neurotherapeutics*. – 2007. – V.4, N2. – P. 184-198.
 14. Makhova N.N., Petukhova V.Y., Shevtsov A.V. et al. Agents for treating neurodegenerative disorders // WIPO PCT WO 2013/111118 A2 from 01.08.2013. – P. 1-51.
 15. Narahashi T. Neuroreceptors and ion channels as the basis for drug action: past, present, and future // *Journal of Pharmacology and Experimental Therapy*. – 2000. – V.294, N1. – P. 1-26.
 16. Paget C.J., Davis C.S. Synthesis and in vitro activity of some aryl diaziridines as potential monoamine oxidase inhibitors // *Aryl Diaziridines and MAO*. Ed. by M.E. Freed, E. Hertz, L.M. Rice. – New York; London: Plenum press, 1964. – V.7. – P. 626-628.
 17. Shevtsov A.V., Petukhova V.Y., Novakovskiy V.V., Makhova N.N. Diaziridine derivatives for treating mental disorders // WIPO PCT WO 2012/042502 A1 from 05/04/2012. – P. 1-43.

Информация об авторах

Шабанов Петр Дмитриевич – доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой фармакологии Военно-медицинской академии им. С.М. Кирова Министерства обороны России. E-mail: pdshabanov@mail.ru

Морозов Андрей Иванович – аспирант отдела нейрофармакологии им. С.В. Аничкова ФГБНУ «Институт экспериментальной медицины». E-mail: pdshabanov@mail.ru

Лебедев Андрей Андреевич – доктор биологических наук, профессор, ведущий научный сотрудник отдела нейрофармакологии им. С.В. Аничкова ФГБНУ «Институт экспериментальной медицины». E-mail: aalebedev-iem@yandex.ru

Бычков Евгений Рудольфович – кандидат медицинских наук, ведущий научный сотрудник отдела нейрофармакологии им. С.В. Аничкова ФГБНУ «Институт экспериментальной медицины». E-mail: bychkov@mail.ru

УДК 615.015: 616-005.4

ЦЕРЕБРОПРОТЕКТИВНОЕ ДЕЙСТВИЕ ФАРМАКОГИПОКСИЧЕСКОГО ПРЕКОНДИЦИОНИРОВАНИЯ ПРИ ИШЕМИИ ГОЛОВНОГО МОЗГА

© Левченкова О.С., Кулагин К.Н., Новиков В.Е.

Смоленский государственный медицинский университет, Россия, 214019, Смоленск, ул. Крупской, 28

Резюме: целью настоящей работы явилось изучение влияния амтизола и гипоксического фактора, применяемых в режиме комбинированного прекондиционирования, на выживаемость крыс и функциональное состояние центральной нервной системы после моделирования острой ишемии головного мозга. Эксперименты выполнены на лабораторных крысах обоего пола линии Wistar. Острую гипобарическую гипоксию (гипоксический фактор прекондиционирования) воспроизводили путем разряжения воздуха в закрытом объеме с помощью насоса Камовского, поднимая животных на условную высоту 5 000 м (умеренная гипоксия). Ишемию головного мозга моделировали у крыс путем одномоментной двухсторонней перевязки общих сонных артерий. Комбинированное прекондиционирование включало поочередное предъявление фармакологического (амтизол 25 мг/кг) и гипоксического факторов. Установлено, что такой режим комбинированного прекондиционирования повышает устойчивость организма животных к острой ишемии головного мозга в ранний (через 1 ч.) и поздний (через 48 ч.) периоды моделирования ишемии, в результате чего увеличивается выживаемость крыс. Фармакогипоксическое прекондиционирование оказывает церебропротективное действие, значимо уменьшая неврологический дефицит у выживших животных по шкале Stroke Index McGrow, а также снижая выраженность изменений поведенческих реакций животных, вызванных ишемией головного мозга.

Ключевые слова: ишемия головного мозга, прекондиционирование, амтизол, гипобарическая гипоксия

CEREBROPROTECTIVE ACTION OF PHARMACOLOGICAL AND HYPOXIC PRECONDITIONING IN BRAIN ISCHEMIA

Levchenkova O.S., Kulagin, K.N., Novikov V.E.

Smolensk state medical University, Russia, 214019, Smolensk, Krupskaya St., 28

Summary: the aim of this research was the study of effect of amtizol and hypoxia used in the mode of combined preconditioning on survival of rats and functional condition of the central nervous system after simulation of acute brain ischemia. Experiments were carried out on laboratory rats of both sexes of Wistar line. The acute hypobaric hypoxia (hypoxic factor of preconditioning) was performed by air discharge in the closed volume by means of Kamovsky's pump that conditionally raised animals to the height of 5,000 meters (a moderate hypoxia). The acute brain ischemia was carried out by simultaneous bilateral ligation of common carotid arteries. The combined preconditioning included alternate use of pharmacological (amtizol 25 mg/kg) and hypoxic factors. It was found that combination of preconditioning modes could increase the resistance of the animals to acute cerebral ischemia in early (after 1 hr.) and late (in 48 hrs.) periods of brain ischemia, resulting in increased survival of rats. Pharmacological and hypoxic preconditioning have the cerebroprotective action and can significantly reduce neurological deficit measured on the scale Stroke Index McGrowin in survived animals, as well as reduce the severity of changes in behavioral responses of animals caused by brain ischemia.

Key words: ischemia, preconditioning, amtizol, hypobaric hypoxia

Введение

В патогенезе многих заболеваний имеют место состояния гипоксии и/или ишемии. Высокой чувствительностью к гипоксии отличается головной мозг, что связано с высокой потребностью клеток мозга в кислороде. Церебральная ишемия, как вариант циркуляторной гипоксии, сегодня является серьезной медицинской проблемой [11]. Так, например, в России инсульт занимает второе место в структуре общей смертности населения, являясь основной причиной его инвалидизации. Среди всех видов инсульта преобладают ишемические поражения головного мозга. В настоящее время среди возможных подходов фармакологической коррекции ишемических повреждений головного мозга активно применяются антигипоксанты, антиоксиданты, ноотропы и другие метаболические корректоры [3, 8, 13]. Изучается возможность использования прекондиционирования с целью нейропротекторной профилактики ишемических

поражений [6, 14]. Обсуждается эффективность комбинированного способа прекондиционирования, когда физический фактор (гипоксическая тренировка, дистантное ишемическое прекондиционирование) потенцируется с помощью лекарственных веществ, т.е. дополняется фармакологическим прекондиционированием [2]. Согласно нашим предварительным исследованиям [4], перспективными для изучения прекондиционных свойств могут оказаться вещества с выраженным антигипоксическим действием.

Целью данного исследования явилось изучение влияния комбинированного использования антигипоксанта амтизола и умеренной гипобарической гипоксии в режиме прекондиционирования на функциональное состояние центральной нервной системы (неврологический дефицит, поведенческие реакции) при ишемии головного мозга.

Методика

Эксперименты выполнены на 62 белых крысах обоего пола линии Wistar массой 200-230 г. Животных содержали в условиях вивария при свободном доступе к воде и пище и естественной смене светового режима. Все исследования проводили согласно этическим принципам, изложенным в Европейской конвенции по защите позвоночных животных. Экспериментальные животные были случайным образом разделены на 4 группы: 1-я – ложнооперированные крысы (n=10); 2-я – животные с ишемией головного мозга (контроль, n=28); 3-я и 4-я – опытные группы животных (n=12), которым до моделирования ишемии проводили комбинированное прекондиционирование. В 1-й, 3-й и 5-й день эксперимента опытным крысам вводили внутривентриально амтизол в дозе 25 мг/кг. Во 2-й, 4-й и 6-й день моделировали умеренную гипобарическую гипоксию, поднимая животных «на высоту» 5 000 м (ГБГ-5000) с экспозицией 60 мин. Таким образом, опытным крысам чередовали фармакологическое и гипоксическое прекондиционирование в течение 6 сут. Затем им моделировали ишемию мозга. В 3-й группе животных ишемию моделировали спустя 1 ч. после прекращения прекондиционирования (ранний период), в 4-й – через 48 ч. (поздний период прекондиционирования). Острую ишемию головного мозга у крыс моделировали путем одномоментной двухсторонней перевязки общих сонных артерий (ОСА) под наркозом (хлоралгидрат 8% раствор из расчета 400 мг/кг в/б). Контролем для животных с ишемией служили ложнооперированные животные (ЛО), которым воспроизводили все этапы операции без перевязки ОСА.

Функциональную активность центральной нервной системы (ЦНС) у выживших животных оценивали по неврологическому дефициту и поведенческим реакциям через 1 сут. после моделирования ишемии. Оценку неврологического дефицита проводили по балльной шкале McGrow в модификации Ганнушкиной И.В. [5]. Тяжесть состояния определяли количественно по сумме баллов неврологических симптомов. Поведенческие эксперименты выполняли в интервале 12.00-16.00 часов по местному времени. В тесте «открытое поле» (ОП) в течение 4-х мин. регистрировали: горизонтальную двигательную активность (ГДА), среди горизонтальных перемещений отдельно выделяли пересечение девяти внутренних квадратов, вертикальную двигательную активность (стойки на задних лапах с опорой и без опоры на стенки камеры), груминг, выделяя короткий и длительный, число заглядываний в отверстия внутренних квадратов на полу камеры («норка»), количество актов дефекации и реакцию замирания (время, в течение которого животное было неподвижно) [1]. В тесте «приподнятый крестообразный лабиринт» (ПКЛ) животных помещали в центральную площадку лабиринта и наблюдали за их поведением в течение 4-х мин. При анализе видеозаписи эксперимента учитывали: количество посещений открытых рукавов (ОР), закрытых рукавов (ЗР), центра лабиринта (ЦЛ), время пребывания в ОР, ЗР, ЦЛ, количество вертикальных стоек, количество свешиваний с ОР, ЦЛ.

Статистическую обработку результатов проводили с использованием программ StatGraphics Plus for Windows 2.1. и BioStat 2009. Для оценки достоверности различий между группами по выживаемости после ишемии применяли точный критерий Фишера. Характер распределения признаков оценивали с использованием критерия Шапиро-Уилка. Для сравнения данных в поведенческих тестах и при оценке неврологического дефицита использовали непараметрический U критерий Манна-Уитни. Достоверными считались различия показателей при $p < 0,05$.

Результаты исследования и их обсуждение

Экспериментальные животные тяжело переносили перевязку двух общих сонных артерий. Как результат, выживаемость крыс с острой ишемией головного мозга была значимо ниже в сравнении с ЛО животными. Так, через 3 сут. после операции перевязки ОСА выжило 29% животных. Объясняется это тем, что кровоснабжение значительной части головного мозга у белых крыс

осуществляется внутренними сонными артериями, а диаметр артерий, соединяющих переднюю и заднюю часть Виллизиева круга, невелик. Применение исследуемых режимов прекодиционирования в течение 6 сут. до перевязки ОСА увеличивало выживаемость крыс в острейшем постишемическом периоде (в первые трое суток). В группе животных, которых брали на операцию двухсторонней перевязки ОСА спустя 1 ч. после последнего сеанса прекодиционирования (ранний период), выживаемость была достоверно выше на 35-38% в сравнении с группой контроля. У крыс, которым через 48 ч. после прекращения комбинированного прекодиционирования воспроизводили ишемию (поздний период), наблюдалась тенденция к увеличению выживаемости животных на 26-29%. Таким образом, большая эффективность и статистически достоверные различия были выявлены в группе животных, где применение комбинированного прекодиционирования могло запускать механизмы раннего периода адаптации к ишемии [5].

У выживших животных с ишемией головного мозга регистрировался выраженный неврологический дефицит. Так, в первые сутки после перевязки ОСА у 75% контрольных крыс наблюдалось тяжелое и среднетяжелое течение экспериментальной ишемии мозга. Средний суммарный балл неврологических симптомов в этой группе составил $5,5 \pm 1,7$. У 90% животных наблюдались вялость и замедленность движений, у ЛО крыс эти нарушения наблюдались у 30%. Слабость конечностей, регистрируемая по отсутствию возможности подтянуться на металлической вертикальной решетке, наблюдалась у 67% животных с ишемией, у ЛО животных ослабления мышечного тонуса не регистрировалось. Выраженных неврологических нарушений в виде манежных движений, пареза и паралича конечностей в группе ЛО животных не наблюдалось, а у животных с ишемией они отмечались в 42% случаев. Боковое положение отмечалось только в контрольной группе с ишемией у 33% животных.

Применение комбинированного режима прекодиционирования до перевязки общих сонных артерий сопровождалось снижением выраженности неврологических нарушений через сутки после ишемии. В группе животных, которым моделировали ишемию спустя 1 ч. после последнего сеанса прекодиционирования, у 33% крыс наблюдали вялость движений, у 22% – слабость конечностей, у 11% – манежные движения и парезы конечностей. У всех животных этой группы отсутствовали параличи конечностей, боковое положение. Суммарный балл неврологических симптомов составил в этой группе $2,5 \pm 1,52$ балла. В группе животных, которым моделировали ишемию в поздний период прекодиционирования (через 48 часов), у 25% крыс наблюдали слабость конечностей, у 37,5% – замедленность движений, у 25% – манежные движения и парезы конечностей. Суммарный балл неврологических симптомов составил в этой группе $3,12 \pm 1,83$ балла, что было достоверно ниже в сравнении с группой «Ишемия» (рис.).

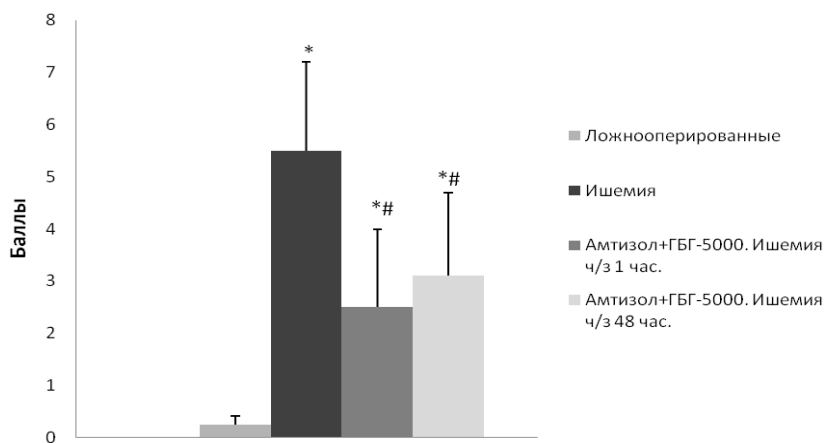


Рис. Влияние амтизола и умеренной гипобарической гипоксии на неврологический дефицит (по шкале McGrow) у крыс через 1 сут. после 2-сторонней перевязки общих сонных артерий. Данные представлены в виде: среднее значение (столбик) \pm ошибка среднего. Различия достоверны $p < 0,05$ (U-тест Манна Уитни) по сравнению: * – с группой ЛО, # – с группой «Ишемия»

Изучение ориентировочно-исследовательского поведения в тесте «открытое поле» показало, что в 1-е сут. после моделирования ишемии мозга у крыс снижаются суммарные показатели двигательной и исследовательской активности по сравнению с ЛО животными (табл. 1). Так, уменьшалась горизонтальная двигательная активность. Наблюдалось снижение количества

пересеченных наружных и внутренних квадратов поля. Снижение вертикальной двигательной активности не носило статистически значимый характер. Вместе с тем, количество вертикальных стоек без опоры, характеризующих, как правило, спокойное исследовательское поведение животных, было достоверно ниже в сравнении с ЛО животными. Показатель исследовательской активности, регистрируемый по числу заглядываний крыс в отверстия «норки» снижался, но достоверных различий с ЛО животными выявлено не было. При ишемии достоверно не изменялось число актов кратковременного («тревожного») груминга. Продолжительность длительного груминга, относящегося к категории комфортного эмоционального поведения животных, напротив, имела тенденцию к повышению. Время неподвижности у животных с ишемией достоверно увеличивалось. Снижение общей подвижности крыс с ишемией в данном тесте свидетельствует скорее не о повышении уровня их стрессированности, а является проявлением тяжести проведенной операции.

Таблица 1. Влияние амтизола и умеренной гипобарической гипоксии на поведение крыс в «открытом поле» через сутки после моделирования ишемии мозга

Группа Показатель	Ложнооперированные	Ишемия	Амтизол 25 мг/кг + ГБГ-5000. Ишемия ч/з 1 ч.	Амтизол 25 мг/кг + ГБГ-5000. Ишемия ч/з 48 ч.
I. Горизонтальная двигательная активность: Пересечение всех квадратов - Внутренних квадратов	25,6±10,63 0,6±0,69	13,8±7,65* 0,08±0,18*	21,1±7,70# 2,0±2,13#	18,1±8,58 1,1±0,94#
II. Вертикальная двигательная активность: - Всего - Стойка на весу	8,0±2,73 2,1±1,56	5,0±2,10 0,25±0,55*	6,0±2,27 1,6±1,43#	4,2±1,53 1,1±0,94#
III. Норка	0,9±1,14	0,25±0,39	1,2±1,07#	0,8±0,94^
IV. Груминг - Короткий (число) - Длительный (с)	2,6±1,82 15,6±13,59	1,9±0,91 32,9±16,3	1,2±1,57*^ 42,2±29,2^	1,1±0,94 25,0±19,35
V. Дефекация	1,2±1,15	0,4±0,42	0,5±0,77	0,6±0,99
VI. Реакция замиранья (фризинг, с)	12,2±9,55	57,9±32,09*	41,2±27,48	30,6±26,47

Примечание. Различия достоверны $p < 0,05$ (U-тест Манна Уитни) по сравнению: * – с группой ЛО, # – с группой «Ишемия», ^ – $p < 0,1$ – с группой «Ишемия»

В опытной группе животных №3, которым ишемия воспроизводилась в ранний период прекондиционирования, горизонтальная двигательная активность была достоверно выше в сравнении с группой контроля с ишемией. Наблюдалось увеличение количества пересеченных наружных и внутренних квадратов поля. В опытной группе животных №4, которым ишемия воспроизводилась в поздний период прекондиционирования, достоверные различия по ГДА были выявлены только в отношении пересечения внутренних квадратов, что является выражением снижения страха у животных [1]. Из показателей вертикальной двигательной активности в обеих опытных группах было значимое увеличение стоек без опоры. Кроме того, показатель исследовательской активности «норка» повышался в сравнении с контролем значимо в группе №3 и на уровне статистической тенденции в группе №4. Груминг, отражающий эмоциональное напряжение, изменялся следующим образом в группе №3: наблюдалась тенденция к уменьшению количества кратковременных актов и увеличению времени длительных актов, что косвенно свидетельствует о снижении эмоционального напряжения. В опытной группе животных №4 достоверных различий по грумингу выявлено не было. В обеих опытных группах различия по числу болюсов дефекаций и времени реакции замиранья не носили достоверного характера. Таким образом, в опытных группах крыс в тесте «открытое поле» наблюдалось как повышение локомоторной активности, так и увеличение исследовательской активности (норка, вертикальные стойки без опоры, пересечение внутренних квадратов поля), а также тенденция к снижению эмоционального напряжения.

В тесте ПКЛ, где предпочтение темного пространства и боязнь высоты является поведенческой основой избегания стрессовых ситуаций, в контрольной группе крыс с ишемией было отмечено увеличение количества посещений ОР и времени пребывания в них, количества свешиваний с ОР. Как следствие, наблюдалось снижение времени пребывания в закрытых рукавах. Такие изменения в поведении животных в ПКЛ обычно расцениваются как снижение их тревожности. У

контрольных животных с ишемией наблюдалось также снижение количества вертикальных стоек, т.е. снижение исследовательского поведения, что следует интерпретировать как последствия операции, в результате которой подавляется естественный страх перед открытым пространством и падением с высоты (табл. 2).

Таблица 2. Влияние амтизола и умеренной гипобарической гипоксии на показатели поведения крыс в тесте приподнятый крестообразный лабиринт через сутки после моделирования ишемии мозга

Группа Показатель	Ложнооперированные	Ишемия	Амтизол 25 мг/кг + ГБГ-5000. Ишемия ч/з 1 ч.	Амтизол 25 мг/кг + ГБГ-5000. Ишемия ч/з 48 ч.
I. Количество посещений:				
ОР	0,7±0,7	1,5±0,8*	1,1±0,6	1,2±0,5
ЗР	2,2±1,2	2,1±1,0	0,7±0,5*#	1,2±0,7
ЦЛ	1,6±1,1	1,6±0,7	0,7±0,5#	1,2±0,7
II. Время пребывания (с) в:				
ОР	20,9±11,5	52,8±43,7	87,1±80,0	70,3±63,9*
ЗР	207±15,4	144±52,7*	117±87,1*	163,6±61,8
ЦЛ	12,1±7,1	43,2±49,6	35,4±60,5	6,0±4,23
III. Количество вертикальных стоек всего	3,8±1,50	2,4±1,35*	2,1±1,51*	2,4±1,91
IV. Количество свешиваний с ОР и ЦЛ	0,9±1,0	1,5±0,69*	1,3±0,94	0,7±0,8#

Примечание. ОР – открытые рукава, ЗР – закрытые рукава, ЦЛ – центр лабиринта. Различия достоверны $p < 0,05$ (U-тест Манна Уитни) по сравнению: * – с группой ЛО, # – с группой «Ишемия»

В опытной группе животных №3 (ранний период прекондиционирования) снижалось количество переходов между рукавами. Достоверно меньше было число посещений ЗР и ЦЛ. Время пребывания в освещенных участках лабиринта (ОР) было выше, а время, проведенное в ЗР, уменьшалось. Количество вертикальных стоек было ниже в сравнении с ЛО животными и не отличалось от группы «Ишемия». Количество свешиваний с ОР не отличалось от ЛО группы. В опытной группе животных №4 (поздний период прекондиционирования) выявлены достоверные различия в увеличении времени нахождения в ОР в сравнении с ЛО животными и в уменьшении количества свешиваний с ОР и ЦЛ в сравнении с группой «Ишемия». По остальным показателям значимых изменений в поведении животных в ПКЛ не было. Увеличение времени пребывания в ОР опытных крыс может быть следствием торможения механизмов тревоги, хотя однозначно это трактовать нельзя, т.к. не наблюдается повышения исследовательского поведения (стойки, свешивания). Однако, сопоставляя результаты поведенческих тестов «приподнятый крестообразный лабиринт» и «открытое поле», можно с определенной уверенностью говорить о снижении страха у животных опытных групп. Вариабельность результатов в поведенческих тестах отчасти объясняется тем, что на доэкспериментальном этапе мы не подвергали крыс типированию на выявление базового уровня стрессоустойчивости и эмоциональности, следовательно, в выборках были как высокоустойчивые, так и низкоустойчивые к стрессу животные.

Таким образом, комбинированное чередующееся применение антигипоксанта амтизола и умеренной гипобарической гипоксии в качестве факторов прекондиционирования, стимулирующих метаболическую адаптацию к последующей циркуляторной гипоксии, продемонстрировало церебропротективную эффективность в данном экспериментальном исследовании. Наиболее выраженный эффект наблюдался в ранний период прекондиционирования (через 1 час после последнего предъявления прекондиционирующего фактора). Возможность гипоксического прекондиционирования обоснована в экспериментальных и клинических исследованиях и широко представлена в литературе [2, 9]. Способность антигипоксанта амтизола из группы аминотиоловых соединений потенцировать эффект гипоксического прекондиционирования, вероятно, объясняется тем, что он индуцирует механизмы адаптации к гипоксии. Предполагается, что механизм антигипоксического действия амтизола сопоставим со срочной адаптацией к гипоксии. Возможно, амтизол вызывает в организме компенсаторные реакции, сходные с теми, что происходят при адаптации к недостатку кислорода и окислительному стрессу, в том числе при активации гипоксией индуцированного фактора-1 и митохондриальных факторов адаптации [7, 10, 12].

Выводы

1. Применение амтизола (25 мг/кг) и умеренной гипобарической гипоксии в режиме комбинированного прекондиционирования повышает выживаемость крыс и оказывает церебропротективное действие при острой ишемии головного мозга у животных, что проявляется уменьшением тяжести неврологического дефицита, положительной динамикой поведенческих реакций в тестах «открытое поле» и «приподнятый крестообразный лабиринт».
2. Церебропротективный эффект фармакогипоксического прекондиционирования наблюдается как в ранний (через 1 час), так и поздний (через 48 ч.) периоды моделирования ишемии, но более выраженный эффект отмечается в ранний период прекондиционирования.

Литература (References)

1. Буреш Я., Бурешова О., Хьюстон Дж.П. Методики и основные эксперименты по изучению мозга и поведения. – М.: Высшая школа, 1991. – 912 с. [Buresh Y., Bureshova O., H'uston Dzh.P. *Metodiki i osnovnye ehksperimenty po izucheniyu mozga i povedeniya*. Techniques and Basic Experiments for Study of Brain and Behavior. – Moscow: Higher school, 1991. – 912 p. (in Russian)]
2. Зухурова М.А., Старков А.В., Старовойт А.В. и др. Гипоксическое и фармакологическое прекондиционирование как механизмы защиты при фокальной ишемии головного мозга крыс // Регионарное кровообращение и микроциркуляция. – 2010. – Т.35, №3. – С. 84-89. [Zuhurova M.A., Starkov A.V., Starovojt A.V. i dr. *Regionarnoe krovoobrashchenie i mikrocirkulyaciya*. Regional Circulation and Microcirculation. – 2010. – V.35, N3. – P. 84-89. (in Russian)]
3. Левченкова О.С., Новиков В.Е. Индукторы регуляторного фактора адаптации к гипоксии // Российский медико-биологический вестник им. академика И.П. Павлова. – 2014. – №2. – С. 133-143. [Levchenkova O.S., Novikov V.E. *Rossiiskii mediko-biologicheskii vestnik imeni I.P. Pavlova*. Russian Medico-Biological Bulletin named after Academician I.P. Pavlov – 2014. – N2. – P. 133-143. (in Russian)]
4. Левченкова О.С., Новиков В.Е., Ботулева Н.Н. Влияние фармакологического и гипоксического прекондиционирования на устойчивость организма к острой гипоксии // Международный журнал прикладных и фундаментальных исследований. – 2014. – №11. – С. 452-455. [Levchenkova O.S., Novikov V.E., Botuleva N.N. *Mezhdunarodnyj zhurnal prikladnyh i fundamental'nyh issledovanij*. International Journal of Applied and Fundamental Research. – 2014. – N11. – P. 452-455. (in Russian)]
5. Левченкова О.С., Новиков В.Е., Кулагин К.Н., Понамарева Н.С. Влияние комбинированного фармакологического и гипоксического прекондиционирования на выживаемость животных и функциональную активность ЦНС при ишемии головного мозга // Экспериментальная и клиническая фармакология. – 2016. – Т.79, №6. – С. 3-8. [Levchenkova O.S., Novikov V.E., Kulagin K.N., Ponamareva N.S. *Eksperimental'naya i klinicheskaya farmakologiya*. Russian Journal of Experimental and Clinical Pharmacology. – 2016. – V.79, N6. – P. 3-8. (in Russian)]
6. Левченкова О.С., Новиков В.Е., Марышева В.В. Влияние нового производного тиазолиндола на устойчивость организма к гипоксии в ранний и поздний периоды прекондиционирования // Обзоры по клинической фармакологии и лекарственной терапии. – 2014. – Т.12, №4. – С. 54-57. [Levchenkova O.S., Novikov V.E., Marysheva V.V. *Obzory po klinicheskoy farmakologii i lekarstvennoj terapii*. Reviews on Clinical Pharmacology and Drug Therapy. – 2014. – V.12, N4. – P. 54-57. (in Russian)]
7. Левченкова О.С., Новиков В.Е., Пожилова Е.В. Митохондриальная пора как мишень фармакологического воздействия // Вестник Смоленской государственной медицинской академии. – 2014. – Т.13, №4. – С. 24-33. [Levchenkova O.S., Novikov V.E., Pozhilova E.V. *Vestnik Smolenskoi gosudarstvennoi meditsinskoi akademii*. Bulletin of the Smolensk State Medical Academy. – 2014. – V.13, N4. – P. 24-33. (in Russian)]
8. Новиков В.Е., Ковалева Л.А. Влияние веществ с ноотропной активностью на окислительное фосфорилирование в митохондриях мозга при острой черепно-мозговой травме // Экспериментальная и клиническая фармакология. – 1997. – Т.60, №1. – С. 59-61. [Novikov V.E., Kovaleva L.A. *Eksperimental'naya i klinicheskaya farmakologiya*. Russian Journal of Experimental and Clinical Pharmacology. – 1997. – V.60, N1. – P. 59-61. (in Russian)]
9. Новиков В.Е., Левченкова О.С. Влияние амтизола на резистентность организма к острой гипоксии в поздний период прекондиционирования // Научные ведомости Белгородского государственного университета. – 2012. – Т.141, №20. – С. 130-134. [Novikov V.E., Levchenkova O.S. *Nauchnye vedomosti Belgorodskogo gosudarstvennogo universiteta. Medicina. Farmaciya*. Bulletin of Belgorod state University. – 2012. – V.141, N20. – P. 130-134. (in Russian)]
10. Новиков В.Е., Левченкова О.С. Гипоксией индуцированный фактор (HIF-1 α) как мишень фармакологического воздействия // Обзоры по клинической фармакологии и лекарственной терапии. –

2013. – Т.11, №2 – С. 8-16. [Novikov V.E., Levchenkova O.S. *Obzory po klinicheskoi farmacologii i lekarstvennoi terapii*. Reviews on Clinical Pharmacology and Drug Therapy. – 2013. – V.11, N2 – P. 8-16. (in Russian)]
11. Новиков В.Е., Левченкова О.С. Перспективы применения индукторов фактора адаптации к гипоксии в терапии ишемических заболеваний // Вестник уральской медицинской академической науки. – 2014. – №5. – С.132-138. [Novikov V.E., Levchenkova O.S. *Vestnik ural'skoj medicinskoj akademicheskoi nauki*. Bulletin of the Ural Medical Academic Science. – 2014. – N5. – С.132-138. (in Russian)]
12. Новиков В.Е., Левченкова О.С., Пожилова Е.В. Роль активных форм кислорода в физиологии и патологии клетки и их фармакологическая регуляция // Обзоры по клинической фармакологии и лекарственной терапии. – 2014. – Т.12, №4. – С. 13-21. [Novikov V.E., Levchenkova O.S., Pozhilova E.V. *Obzory po klinicheskoi farmacologii i lekarstvennoi terapii*. Reviews on Clinical Pharmacology and Drug Therapy. – 2014. – V.12, N4. – P. 13-21. (in Russian)]
13. Пожилова Е.В., Новиков В.Е., Новикова А.В. Фармакодинамика и клиническое применение препаратов на основе гидроксипиридина // Вестник Смоленской государственной медицинской академии. – 2013. – Т.12, №3. – С. 56-66. [Pozhilova E.V., Novikov V.E., Novikova A.V. *Vestnik Smolenskoj gosudarstvennoi meditsinskoj akademii*. Bulletin of the Smolensk State Medical Academy. – 2013. – V.12, N3. – P. 56-66. (in Russian)]
14. Liu S., Zhen G., Li R., Doré S. Acute bioenergetic intervention or pharmacological preconditioning protects neuron against ischemic injury // Journal of Experimental Stroke & Translational Medicine. – 2013. – V.6. – P. 7-17.

Информация об авторах

Левченкова Ольга Сергеевна – кандидат медицинских наук, доцент кафедры фармакологии ФГБОУ ВО «Смоленский государственный медицинский университет» Минздрава России. E-mail: os.levchenkova@gmail.com

Кулагин Константин Николаевич – кандидат медицинских наук, доцент кафедры биологической и биоорганической химии ФГБОУ ВО «Смоленский государственный медицинский университет» Минздрава России. E-mail: sgma-pharm@mail.ru

Новиков Василий Егорович – доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой фармакологии ФГБОУ ВО «Смоленский государственный медицинский университет» Минздрава России. E-mail: nau@sgma.info

УДК 618.173:616.71-007.234]+615.356:575

МИНЕРАЛЬНАЯ ПЛОТНОСТЬ КОСТНОЙ ТКАНИ У ЖЕНЩИН В ПОСТМЕНОПАУЗУ В ЗАВИСИМОСТИ ОТ ПОЛИМОРФИЗМА rs9594759 ГЕНА TNFSF11

© Майлян Э.А.

Донецкий национальный медицинский университет им. М. Горького, Донецкая Народная Республика, 283003, Донецк, пр. Ильича, 16

Резюме: целью исследования явилось изучение показателей остеоденситометрии различных участков скелета у женщин в постменопаузу, имеющих различные генотипы полиморфизма rs9594759 (C>T) гена TNFSF11. Обследовано 483 женщины постменопаузального возраста. Исследование включало выполнение денситометрии методом двухэнергетической рентгеновской абсорбциометрии и детекцию полиморфизма rs9594759 гена TNFSF11 методом ПЦР. Установлено, что в отличие от обладателей генотипов СТ и ТТ, женщины с генотипом СС полиморфизма rs9594759 характеризуются более высокими показателями минеральной плотности кости и Т-критерия в зоне поясничных позвонков L1-L4, проксимальных отделов левой и правой бедренных костей, в том числе шеек левого и правого бедра ($p=0,002$ – $p<0,001$). Связь полиморфизма rs9594759 с остеопоротическими изменениями костной ткани дистального отдела предплечья недоминантной руки не установлена ($p>0,05$). Полученные данные целесообразно использовать при разработке прогностических критериев для выявления предрасположенности к заболеванию.

Ключевые слова: ген TNFSF11, полиморфизм rs9594759, минеральная плотность кости, женщины, постменопауза

BONE MINERAL DENSITY IN POSTMENOPAUSAL WOMEN DEPENDING ON TNFSF11 GENE rs9594759 POLYMORPHISM

Maylyan E.A.

Donetsk National Medical University named after M. Gorky, Donetsk People's Republic, 283003, Donetsk, Illich Av., 16

Summary: The study of osteodensitometry indicators at skeleton various sites in postmenopausal women with various genotypes of TNFSF11 gene rs9594759 (C>T) polymorphism was the research objective. 483 postmenopausal women are examined. Investigation included densitometry performance by dual-energy X-ray absorptiometry and detection of TNFSF11 gene rs9594759 polymorphism by PCR method. As opposite to CT and TT genotypes owners, women with CC genotype of rs9594759 polymorphism had higher rates of bone mineral density and T-criterion in zone of L1-L4 lumbar vertebrae, left and right femoral proximal departments, including left and right femoral necks ($p=0.002$ – $p<0.001$). Association between rs9594759 polymorphism with osteoporotic changes in bone tissue of forearm distal department of not dominant arm isn't established ($p>0.05$). It is expedient to use the obtained data when developing prognostic criteria for detection of predisposition to a disease.

Key words: TNFSF11 gene, rs9594759 polymorphism, bone mineral density, women, postmenopause

Введение

Остеопороз, в том числе постменопаузальный, является классической мультифакториальной патологией, генетическая составляющая которой, формируясь за счет взаимодействия многих генов, определяет до 60-80% случаев заболевания [6, 9]. Это доказано результатами многочисленных эпидемиологических и молекулярно-генетических исследований, семейных и близнецовых наблюдений. Подтверждением важной роли полиморфизмов ряда генов в развитии постменопаузального остеопороза служат и результаты исследований, выполненных в России и странах СНГ [1-3, 5, 7].

Одним из генов кандидатов остеопороза является ген TNFSF11, который кодирует RANKL. Молекула RANKL относится к цитокинам суперсемейства фактора некроза опухолей и является ключевым регулятором остеокластов и ремоделирования костной ткани. Предполагается, что

мутации вышеуказанного гена могут приводить к изменению структурно-функциональных свойств молекул RANKL и, как следствие, изменять активность остеокластов и интенсивность резорбции костной ткани. Одной из таких мутаций может быть однонуклеотидный полиморфизм rs9594759 [7, 8]. Однако, комплексных исследований, посвященных изучению связи полиморфизма rs9594759 (C>T) гена TNFSF11 с показателями минеральной плотности кости (МПК) различных участков скелета, в том числе по данным центральной и периферической остеоденситометрии, у женщин в постменопаузальном возрасте, не выполнялось.

Цель исследования – изучить уровни МПК поясничных позвонков L1-L4, проксимальных отделов левой и правой бедренных костей, в том числе шеек левого и правого бедра, а также дистального отдела предплечья недоминантной руки у женщин в постменопаузальном возрасте в зависимости от генотипов полиморфизма rs9594759 (C>T) гена TNFSF11.

Методика

В исследование были включены результаты обследования 483 женщин в постменопаузальном возрасте со стойким отсутствием менструаций как минимум в течение одного года. Критериями исключения явились прием заместительной гормональной и антиостеопоротической терапии, глюкокортикостероидных препаратов, наличие овариоэктомии, эндокринных и метаболических расстройств, гематологических заболеваний, неопластических состояний, хронических заболеваний почек и печени, аутоиммунной патологии, системных заболеваний соединительной ткани, хронических воспалительных заболеваний. Анкетирование и осмотр женщин включал определение возраста, роста, веса и длительности постменопаузального периода. Индекс массы тела (ИМТ) вычисляли по формуле $ИМТ = m/h^2$, где m – масса тела (кг), h – рост (м).

При выполнении остеоденситометрии использовались денситометры «Discovery W QDR Series X-Ray Bone Densitometer» (HOLOGIC Inc., США) и «Prodigy» (GE Medical Systems LUNAR, США). Двухэнергетическая рентгеновская абсорбциометрия проводилась на уровне поясничных позвонков L1-L4 ($n=483$), проксимальных отделов левой ($n=480$) и правой ($n=303$) бедренной кости, в том числе зоны шейки левого ($n=384$) и правого ($n=303$) бедра, а также дистального отдела костей предплечья недоминантной руки ($n=96$). Результаты остеоденситометрии представлялись в виде показателей МПК и T-критерия.

Выделение ДНК из периферической крови женщин и детекцию полиморфизма осуществляли с помощью соответствующих наборов производства «ДНК-Технология» (Москва, РФ) методом ПЦР в режиме реального времени. Учет реакции производился на амплификаторе детектирующем ДТ-96 («ДНК-Технология», Москва, РФ).

Статистическая обработка полученных данных выполнялась при помощи программ «MedStat» и «STATISTICA for Windows 6.0» (StatSoft, Inc.). Для проверки распределения показателей на нормальность использовался критерий хи-квадрат (χ^2). В связи с тем, что распределение отдельных показателей отличалось от нормального, в описательной статистике использовались непараметрические методы. Вычислялись медиана (Me), ошибка медианы (me). Для парных сравнений центров независимых выборок использовался W-критерий Вилкоксона. Соответствие распределения данных закону Hardy-Weinberg оценивали с помощью критерия χ^2 . Статистически значимыми отличия считались при $p < 0,05$.

Результаты исследования

Распределение генотипов полиморфизма rs9594759 (C>T) гена TNFSF11 в группе обследованных женщин соответствовало равновесию Hardy-Weinberg (табл. 1). При этом аллель С был выявлен в 471 (48,8%), а аллель Т – в 495 случаях (51,2%).

Таблица 1. Соответствие закону Hardy-Weinberg распределения генотипов полиморфизма rs9594759 (C>T) гена TNFSF11 у обследованных женщин ($n=483$) в постменопаузальном возрасте

Генотипы полиморфизма rs9594759 гена TNFSF11	Установленные частоты		Ожидаемые частоты		P
	abc	%	abc	%	
CC	115	23,8	114,8	23,8	0,97
CT	241	49,9	241,4	50,0	
TT	127	26,3	126,8	26,2	

Возраст отобранных в исследование лиц был в пределах от 38 до 87 лет, а среднее его значение ($Me \pm me$) составило $61,0 \pm 0,50$ лет. Средний показатель длительности постменопаузального периода на момент обследования составил $12,0 \pm 0,49$ лет при минимальном и максимальном его значениях 1 год и 40 лет соответственно. ИМТ равнялся $27,6 \pm 0,27$.

Анализ вышеуказанных характеристик женщин в зависимости от результатов молекулярно-генетического тестирования показал, что обладатели генотипов СС, СТ и ТТ существенно не различались ($p > 0,05$) показателями возраста и ИМТ (табл. 2). Однако, лица, имеющие генотип СС полиморфизма rs9594759, характеризовались более низкими значениями длительности постменопаузы, чем носители генотипов СТ ($p = 0,024$) и ТТ ($p = 0,009$).

Таблица 2. Основные характеристики обследованных женщин в постменопаузальном возрасте в зависимости от генотипа полиморфизма rs9594759 (C>T) гена TNFSF11

Показатели	Уровни показателей ($Me \pm me$) среди женщин с генотипом:			P между группами
	СС, n=115 (группа 1)	СТ, n=241 (группа 2)	ТТ, n=127 (группа 3)	
Возраст, лет	$60,0 \pm 0,89$	$61,0 \pm 0,70$	$61,0 \pm 1,07$	1-2: 0,333 1-3: 0,297 2-3: 0,838
Индекс массы тела	$28,0 \pm 0,54$	$27,3 \pm 0,40$	$27,6 \pm 0,51$	1-2: 0,169 1-3: 0,239 2-3: 0,917
Длительность постменопаузы, лет	$10,0 \pm 0,98$	$13,0 \pm 0,67$	$15,0 \pm 1,00$	1-2: 0,024 1-3: 0,009 2-3: 0,282

В общей группе обследованных женщин уровни МПК и Т-критерия в зоне поясничных позвонков L1-L4 составили соответственно $0,868 \pm 0,010$ г/см² и $-1,60 \pm 0,09$. Средние показатели МПК шейки левого бедра и всего проксимального отдела левой бедренной кости у женщин были определены на уровнях соответственно $0,685 \pm 0,007$ и $0,817 \pm 0,008$ г/см², а соответствующие им значения Т-критерия составили $-1,50 \pm 0,07$ и $-1,00 \pm 0,07$.

Для выяснения возможного влияния генетического фактора на вышеуказанные показатели остеоденситометрии все женщины были распределены в 3 группы, исходя из генотипов полиморфизма rs9594759 (C>T). Это позволило выявить ассоциации полиморфных вариантов гена TNFSF11 со значениями денситометрии поясничных позвонков L1-L4, шейки левой бедренной кости и всего проксимального отдела левого бедра (табл. 3). Женщины с генотипом СС имели более высокие средние уровни МПК и Т-критерия в вышеуказанных участках скелета, чем лица с генотипами СТ и ТТ ($p = 0,002 - p < 0,001$). При этом обладатели генотипов СТ и ТТ существенно не различались ($p > 0,05$) между собой результатами исследования как поясничных позвонков L1-L4, так и проксимального отдела левого бедра, в том числе шейки левой бедренной кости.

Выполнение остеоденситометрии костей правого бедра показало, что в общей группе женщин средние значения МПК и Т-критерия составили соответственно $0,689 \pm 0,008$ и $-1,4 \pm 0,075$ для шейки бедренной кости и $0,818 \pm 0,034$ г/см² и $-1,0 \pm 0,077$ для всего проксимального отдела правого бедра. Анализ вышеуказанных характеристик костей правого бедра позволил выявить, что установленные результаты остеоденситометрии костей правого бедра в общей группе женщин существенно не отличались от данных, полученных слева ($P > 0,05$). Кроме того, справа и слева были выявлены аналогичные ассоциации генотипов полиморфизма rs9594759 (C>T) гена TNFSF11 со значениями МПК и Т-критерия.

В табл. 4 представлены результаты статистического анализа показателей денситометрии костей правого бедра в зависимости от исследуемых генетических маркеров. Представленные данные свидетельствуют о том, генотип СС сочетался у женщин постменопаузального возраста с более высокими значениями МПК и Т-критерия исследованных участков правого бедра, чем генотипы СТ и ТТ ($p = 0,001 - p < 0,001$). При этом различий между обладателями генотипов СТ и ТТ по показателям остеоденситометрии как всего проксимального отдела бедренной кости, так и шейки правого бедра установлено не было ($p > 0,05$).

Таблица 3. Показатели денситометрии поясничных позвонков L1-L4 и проксимального отдела левого бедра у женщин в постменопаузальном возрасте в зависимости от полиморфизма rs9594759 (C>T) гена TNFSF11

Показатели денситометрии	Уровни показателей ($Me \pm me$) в группах женщин с генотипом:			P между группами
	CC (группа 1)	CT (группа 2)	TT (группа 3)	
Минеральная плотность поясничных позвонков L1-L4, г/см ²	0,920±0,022 (n=115)	0,860±0,014 (n=241)	0,859±0,019 (n=127)	1-2: 0,002 1-3: <0,001 2-3: 0,307
T-критерий на уровне поясничных позвонков L1-L4	-1,20±0,201 (n=115)	-1,70±0,130 (n=241)	-1,80±0,172 (n=127)	1-2: 0,002 1-3: <0,001 2-3: 0,295
Минеральная плотность шейки левого бедра, г/см ²	0,749±0,015 (n=100)	0,664±0,010 (n=181)	0,681±0,014 (n=103)	1-2: <0,001 1-3: <0,001 2-3: 0,529
T-критерий на уровне шейки левого бедра	-0,90±0,135 (n=100)	-1,70±0,085 (n=181)	-1,50±0,126 (n=103)	1-2: <0,001 1-3: <0,001 2-3: 0,488
Минеральная плотность всего проксимального отдела левого бедра, г/см ²	0,862±0,017 (n=114)	0,791±0,010 (n=240)	0,812±0,016 (n=126)	1-2: <0,001 1-3: <0,001 2-3: 0,432
T-критерий на уровне всего проксимального отдела левого бедра	-0,70±0,142 (n=114)	-1,25±0,084 (n=240)	-1,10±0,128 (n=126)	1-2: <0,001 1-3: 0,001 2-3: 0,430

Выполнением периферической денситометрии дистального отдела предплечья установлено, что средний уровень T-критерия в общей группе женщин равнялся $-2,10 \pm 0,20$. При этом вышеуказанный показатель не обнаруживал зависимость ($p > 0,05$) от полиморфных вариантов гена TNFSF11 (табл. 4).

Таблица 4. Показатели денситометрии правого бедра и дистального отдела предплечья у женщин в постменопаузальном возрасте в зависимости от полиморфизма rs9594759 (C>T) гена TNFSF11

Показатели денситометрии	Уровни показателей ($Me \pm me$) в группах женщин с генотипом:			P между группами
	CC (группа 1)	CT (группа 2)	TT (группа 3)	
Минеральная плотность шейки правого бедра, г/см ²	0,750±0,016 (n=84)	0,662±0,012 (n=136)	0,669±0,016 (n=83)	1-2: <0,001 1-3: <0,001 2-3: 0,435
T-критерий на уровне шейки правого бедра	-0,90±0,141 (n=84)	-1,70±0,104 (n=136)	-1,60±0,144 (n=83)	1-2: <0,001 1-3: <0,001 2-3: 0,454
Минеральная плотность всего проксимального отдела правого бедра, г/см ²	0,872±0,017 (n=84)	0,789±0,076 (n=136)	0,820±0,018 (n=83)	1-2: <0,001 1-3: 0,001 2-3: 0,202
T-критерий на уровне всего проксимального отдела правого бедра	-0,60±0,140 (n=84)	-1,30±0,109 (n=136)	-1,00±0,146 (n=83)	1-2: <0,001 1-3: 0,001 2-3: 0,195
T-критерий на уровне дистального отдела предплечья	-1,50±0,554 (n=14)	-2,10±0,232 (n=59)	-2,00±0,442 (n=23)	1-2: 0,115 1-3: 0,433 2-3: 0,595

Обсуждение результатов исследования

Постменопаузальный остеопороз является широко распространенной хронической прогрессирующей системной патологией скелета женщин. Пониманию механизмов развития постменопаузального остеопороза способствовало открытие системы регуляторных белков RANKL-RANK-OPG, которая контролирует резорбцию кости в физиологических и патологических условиях [4]. Молекула RANKL является ключевым регулятором ремоделирования костной ткани, играет важную роль в развитии и активации остеокластов. RANKL вызывает дифференцировку предшественников остеокластов и стимулирует резорбтивную функцию зрелого остеокласта. Поэтому нарушения в работе системы RANKL-RANK-OPG в целом и количественные, структурно-функциональные изменения молекул RANKL в частности играют важную роль в патогенезе остеопороза. Среди причин, способных влиять на функцию RANKL, могут быть мутации в гене TNFSF11, который кодирует синтез вышеуказанных молекул.

В нашей работе установлено, что генотип СС полиморфизма rs9594759 (C>T) гена TNFSF11 является защитным фактором, а генотипы СТ и ТТ, наоборот, предрасполагающими генетическими факторами к снижению показателей остеоденситометрии поясничных позвонков L1-L4, проксимальных отделов левой и правой бедренных костей, в том числе шеек левого и правого бедра у женщин постменопаузального возраста. Полученные нами результаты согласуются с выводами, полученными при обследовании 1873 жителей США европейского происхождения и подтвердившими роль мутаций гена TNFSF11 в снижении МПК как поясничных позвонков, так и бедренной кости [10]. Аналогичной направленности связи генотипов и аллелей полиморфизма rs9594759 с минеральной плотностью поясничных позвонков были выявлены и при обследовании 236 женщин в постменопаузе, проживающих в Москве и Московской области [7]. Однако, в отличие от наших результатов, в данной работе не была установлена роль полиморфизма rs9594759 в развитии остеопороза шейки бедренной кости, а денситометрия всего проксимального отдела бедра и костей предплечья не выполнялась. Совместное исследование ученых Исландии, Дании и Австралии [8], выполнивших анализ результатов обследования женщин и мужчин, также показало наличие связи полиморфизма rs9594759 с результатами денситометрии поясничных позвонков, но не бедренной кости.

Полученные нами результаты, а также выводы других исследователей подтверждают роль полиморфизма rs9594759 (C>T) гена TNFSF11 в развитии остеопоротических изменений костной ткани. Вместе с тем, нельзя не отметить наличие определенных противоречий имеющих к настоящему времени данных, которые касаются влияния вышеуказанного полиморфизма на те или иные участки скелета. Эти разногласия, по всей видимости, обусловлены сложностью патогенеза заболевания, его многофакторной, полигенной природой. В связи с этим, на конечный результат исследования могут влиять не только особенности его дизайна (количество наблюдений и т.д.), но и ряд других не всегда учитываемых факторов, которые способны ослаблять или усиливать генетическую детерминированность заболевания. К таким факторам можно отнести особенности образа жизни и питания, экологические условия проживания и работы, степень ультрафиолетового облучения, возраст, длительность менопаузы и т.д. Значимость данных факторов в развитии остеопороза находит подтверждение, по крайней мере, отчасти, и в нашем исследовании. Так, для генотипа СС полиморфизма rs9594759 установлен благоприятный эффект на МПК скелета женщин. Вместе с этим женщины с данным генетическим профилем отличались от остальных и меньшим сроком постменопаузального периода, что также может оказывать влияние на степень остеопоротических проявлений.

Заключение

Таким образом, сравнительный анализ групп женщин постменопаузального возраста с различными генотипами полиморфизма rs9594759 (C>T) гена TNFSF11 показал, что в зоне поясничных позвонков L1-L4, проксимальных отделов левой и правой бедренных костей, в том числе шеек левого и правого бедра, у лиц с генотипом СС определяются более высокие показатели минеральной плотности кости, чем у обладателей генотипов СТ и ТТ ($p=0,002$ – $p<0,001$). Роль полиморфизма rs9594759 в развитии остеопоротических изменений костной ткани дистального отдела предплечья недоминантной руки не установлена ($p>0,05$). Полученные результаты исследования свидетельствуют о важной роли полиморфизма rs9594759 (C>T) гена TNFSF11 в формировании постменопаузального остеопороза и могут быть использованы для разработки прогностических критериев с целью выявления предрасположенности к заболеванию и своевременного назначения лечебно-профилактических мероприятий.

Литература (References)

1. Майлян Э.А. Влияние полиморфизма 283 A>G (BSMI) гена рецептора витамина D на развитие остеопороза у женщин в постменопаузе // Медицинский вестник Юга России. – 2016. – №4. – С. 32-38. [Maylyan E.A. *Medicinskij vestnik Juga Rossii*. Medical Herald of the South of Russia. – 2016. – N4. – P. 32-38. (In Russian)]
2. Майлян Э.А. Роль полиморфизма -1997 C>A гена COL1A1 в развитии остеопороза различных участков скелета у женщин в постменопаузальном возрасте // Вестник Смоленской государственной медицинской академии. – 2017. – Т.16, №1. – С. 105-110. [Maylyan E.A. *Vestnik Smolenskoj gosudarstvennoj medicinskoj akademii*. Bulletin of the Smolensk State Medical Academy. – 2017. – V.16, N1. – С. 105-110. (In Russian)]
3. Мякоткин В.А., Крылов М.Ю., Гусева И.А. и др. Молекулярно-генетическое тестирование предрасположенности к остеопорозу у женщин в постменопаузе в Москве // Научно-практическая ревматология. – 2011. – Т.49, №2. – С. 15-20. [Mjakotkin V.A., Krylov M.Ju., Guseva I.A. i dr. *Nauchno-prakticheskaja revmatologija*. Rheumatology Science and Practice. – 2011 – V.49, N2. – P. 15-20. (In Russian)]
4. Поворознюк В.В., Резниченко Н.А., Майлян Э.А. Иммунологические аспекты постменопаузального остеопороза // Боль. Суставы. Позвоночник. – 2013. – №3. – С. 21-26. [Povoroznyuk V.V., Reznichenko N.A., Maylyan E.A. *Bol'. Sustavy. Pozvonochnik*. Pain. Joints. Spine. – 2013. – N3. – P. 21-26. (In Russian)]
5. Хусаинова Р.И., Селезнева Л.И., Валиев Р.Р., Хуснутдинова Э.К. Изучение молекулярно-генетических основ развития постменопаузального остеопороза в Волго-Уральском регионе // Медицинская генетика. – 2009. – №5. – С. 12-19. [Husainova R.I., Selezneva L.I., Valiev R.R., Husnutdinova E.K. *Medicinskaja genetika*. Medical Genetics. – 2009. – N5. – P. 12-19. (In Russian)]
6. Хусаинова Р.И., Хуснутдинова Э.К. Молекулярно-генетические основы остеопороза // Биомика. – 2014. – Т.6, №1. – С. 24-51. [Husainova R.I., Husnutdinova E.K. *Biomika*. Biomics. – 2014. – V.6, N1. – P. 24-51. (In Russian).]
7. Юренева С.В., Донников А.Е., Бордакова Е.В. и др. Клинико-прогностическое значение молекулярно-генетических факторов при постменопаузальном остеопорозе // Остеопороз и остеопатии. – 2015. – №1. – С. 3-6. [Jureneva S.V., Donnikov A.E., Bordakova E.V. i dr. *Osteoporoz i osteopatii*. Osteoporosis and Osteopathy. – 2015. – N1. – P. 3-6. (In Russian)]
8. Stykarsdottir U., Halldorsson B.V., Gretarsdottir S. et al. Multiple genetic loci for bone mineral density and fractures // *New England Journal Of Medicine*. – 2008. – V.358, N22. – P.2355-2365.
9. Urano T., Inoue S. Genetics of osteoporosis // *Biochemical and Biophysical Research Communications*. – 2014. – V.452, N2. – P. 287-293.
10. Xiong D.H., Shen H., Zhao L.J. et al. Robust and comprehensive analysis of 20 osteoporosis candidate genes by very high-density single-nucleotide polymorphism screen among 405 white nuclear families identified significant association and gene-gene interaction // *Journal of Bone and Mineral Research*. – 2006. – V.21, N11. – P. 1678-1695.

Информация об авторе

Майлян Эдуард Анетнакович – кандидат медицинских наук, доцент кафедры клинической иммунологии, аллергологии и эндокринологии Донецкого национального медицинского университета им. М. Горького. E-mail: mea095@yandex.ru

УДК.61:612.1 /8

ВЛИЯНИЕ СПЕЦИФИЧЕСКОЙ ФИЗИЧЕСКОЙ НАГРУЗКИ НА АНАЭРОБНУЮ РАБОТОСПОСОБНОСТЬ СПОРТСМЕНОВ В ЗАВИСИМОСТИ ОТ ТИПОЛОГИЧЕСКИХ ОСОБЕННОСТЕЙ ВЕГЕТАТИВНОЙ РЕГУЛЯЦИИ СЕРДЕЧНОГО РИТМА

© Брук Т.М., Терехов П.А., Титкова Н.Д.

Смоленская государственная академия физической культуры, спорта и туризма, Россия, 214018, Смоленск, пр-т Гагарина, 23

Резюме: целью работы явилось выявление уровня скоростных, скоростно-силовых способностей, максимальной анаэробной мощности высококвалифицированных футболистов, а также рассмотрено влияние специфической физической нагрузки на анаэробную работоспособность атлетов в зависимости от типологических особенностей вегетативной регуляции сердечного ритма. По результатам 6-ти (2 пробы), 15-ти секундной работы установлено, что наивысший уровень скоростных и скоростно-силовых способностей отмечен у лиц, с преобладанием центрального контура активности регуляторных систем, максимальной анаэробной мощности у лиц с автономным уровнем. Физическая нагрузка привела к максимальному снижению анаэробной работоспособности во всех тестах у футболистов с преобладанием центрального контура, в то время как у атлетов с выраженным автономным контуром существенных изменений не выявлено, что свидетельствует о высоких восстановительных свойствах нервно-мышечного аппарата этих атлетов, согласованности, синхронизации двигательных функциональных единиц и активности моторно-висцеральных рефлексов

Ключевые слова: работоспособность, скоростно-силовая компонента, мощность, объем работы, коэффициент выносливости, вегетативная регуляция

EFFECT OF SPECIFIC EXERCISE ON ANAEROBIC PERFORMANCE OF ATHLETES DEPENDING ON TYPOLOGICAL FEATURES OF VEGETATIVE REGULATION OF CARDIAC RHYTHM

Brooke T.M., Terekhov P.A., Titkova N.D.

Smolensk State Academy of Physical Culture, Sports and Tourism, Russia, 214018, Smolensk, Gagarin Av., 23

Summary: the aim of the work was to identify the level of high-speed, power-speed abilities, maximum anaerobic power of highly skilled players, as well as consider the influence of a specific exercise on anaerobic performance of athletes depending on the typological features of vegetative regulation of heart rate. According to the results of 6 (2 samples), 15 s of work found that the highest levels of speed and power-speed abilities observed in patients, with a predominance of the central loop of activity of regulatory systems, the maximum anaerobic capacity in persons with autonomous level. Physical activity has resulted in the maximum reduction in the anaerobic working capacity in all tests the players with a predominance of the central loop, while athletes with significant autonomous outline significant changes have been identified, indicating that the high recovery properties of the neuromuscular system of the athletes, the consistency, the motor synchronization functional units and the activity of motor-visceral reflexes.

Key words: efficiency, speed-power components, power, workload, endurance factor, vegetative regulation

Введение

В настоящее время повысилась значимость разработки и внедрения в тренировочный процесс спортсменов новых технологий, позволяющих значительно расширить диапазон адаптационных перестроек и существенно повысить уровень физической работоспособности. Важно, что это должно происходить без увеличения объема и интенсивности тренировочных нагрузок [1, 2].

В плане решения этой проблемы, общепризнанные (традиционные) приемы подготовки атлетов в последние годы начинают сочетаться с разнообразными технологическими способами акцентированного воздействия на организм с целью более полного развертывания функциональных резервов, необходимых для поддержания оптимальных физических кондиций и психоэмоциональной устойчивости в ответ на действие раздражителей различной силы, к которым, несомненно, относятся тренировочные нагрузки [4, 7].

Все изложенное объясняет актуальность исследований, направленных на выявление степени влияния специфической физической нагрузки на специальную работоспособность высококвалифицированных спортсменов, позволяющих оптимизировать учебно-тренировочный процесс для получения наилучшего спортивного результата.

Целью исследования явилась оценка влияния специфической физической нагрузки на специальную работоспособность футболистов в зависимости от типологических особенностей вегетативной регуляции сердечного ритма.

Методика

Исследование проводилось на 24 высококвалифицированных футболистах – ЦРФСО г. Смоленска. Для репрезентативности выборки испытуемых учитывались антропометрические данные (рост, масса тела), спортивная специализация, возраст (22-25 лет) и спортивная квалификация (1 разряд, КМС). Оценка работоспособности проводилась до и после соревнований (2 периода по 45 мин.). Методы оценки антропометрических показателей: при помощи ростомера РМ-1 (Россия) измеряли длину тела (см) у атлетов с целью стандартизации условий велоэргометрического тестирования, в зависимости от него регулировалась высота сидения велоэргометра, массу тела (кг) – измеряли с помощью весов ВС-555 «Tanita» (Япония) для определения максимальной величины механического сопротивления.

Методы оценки анаэробной работоспособности: для оценки скоростной, скоростно-силовой компоненты мышечных сокращений, максимальной анаэробной мощности футболистов применялся механический велоэргометр «Ergomedic 894E Peak Bike» фирмы «Monark Exercise AB» (Швеция) с установленным оптическим датчиком частоты вращения педалей, аналогового цифрового преобразователя (с частотой приема сигнала 22050 Гц) и персонального компьютера. После разминки участники эксперимента выполняли короткий спринт: (6 с, 1 проба, нагрузка 2% от массы тела – оценка скоростных способностей) с учетом максимальной частоты движений f_{\max} (об/мин); максимальной мощности N_{\max} (Вт); времени достижения частоты движений в 70% от максимальной $t_{70\%}$ (с); (6 с, 2 проба, нагрузка 7% от массы тела – оценка силовых способностей), с учетом максимальной частоты движений f_{\max} (об/мин); максимальной и относительной мощности работы N_{\max} (Вт), Not (Вт/кг); времени достижения частоты движений в 70% от максимальной $t_{70\%}$ (с); градиента прироста мощности во время выполнения первого движения J (Вт/с); классический спринт (15 с, нагрузка 5% от массы тела – оценка максимальной анаэробной мощности) с учетом объема работы (A) Дж; максимальной и относительной мощности работы N_{\max} (Вт), Not (Вт/кг); коэффициента выносливости, усл. ед. и количества оборотов педалей в тесте.

Методы оценки вариационной пульсометрии: на основе вариационной гистограммы производился анализ состояния автономной регуляции, в частности соотношение симпатического и парасимпатического отделов вегетативной нервной системы. При помощи аппаратно-программного комплекса «Варикард» ООО «Институт внедрения новых медицинских технологий РАМЕНА» составлялось комплексное заключение с оценкой функционального состояния по значениям показателя активности регуляторных систем (ПАРС) и с учетом значений других показателей ВСР.

Все атлеты были разделены в зависимости от доминирования центрального или автономного контуров управления сердечным ритмом на 4 типа [7]: I тип – лица с преобладанием умеренного центрального уровня активности регуляторных систем; II тип – лица с преобладанием выраженного центрального уровня активности регуляторных систем; III тип – лица с преобладанием умеренно автономного уровня активности регуляторных систем; IV тип – лица с преобладанием выраженного автономного уровня активности регуляторных систем.

Количественную оценку полученных результатов проводили методом непараметрической статистики Манна-Уитни и Т Вилкоксона с помощью статистического анализа системой «IBM SPSS Statistics 22», для Windows (StatSoft, Inc., США). Различия считались достоверными при значении $p < 0,05$.

Результаты исследования и их обсуждение

На начальном этапе был изучен исходный уровень анаэробной работоспособности атлетов до и после специфической физической нагрузки при 6-ти (2 пробы) и 15-ти секундной работе максимальной мощности. Результаты представлены в табл. 1. В целом, профессиональные футболисты на соревновательном этапе подготовки показали высокие значения скоростных,

скоростно-силовых способностей, максимальной анаэробной мощности по сравнению с полученными данными других исследователей [3, 4, 6, 7].

Таблица 1. Показатели анаэробной работоспособности высококвалифицированных футболистов до и после специфической физической нагрузки, $M \pm m$

N п/п	Показатели	До нагрузки (1)	После нагрузки (2)	P
6-ти секундный тест (1 проба)				
1	F max, об/мин	189,47±0,35	181,47±0,40	<0,05
2	t 70%, с	1,805±0,006	1,860±0,007	<0,05
3	N max, Вт	318,93±1,65	310,25±1,80	<0,05
6-ти секундный тест (2 проба)				
1	F max, об/мин	165,90±0,30	161,60±0,32	<0,05
2	t 70%, с	1,882±0,005	1,935±0,003	<0,05
3	N max, Вт	990,30±1,55	953,23±2,10	<0,05
4	Not, Вт/кг	12,56±0,02	12,20±0,05	<0,05
5	J, Вт/с	507,9±1,50	481,52±1,90	<0,05
15-ти секундный тест				
1	A, (Дж)	9339,26±33,20	9084,20±34,10	<0,05
2	N max, Вт	747,38±2,70	727,38±2,50	<0,05
3	Not, Вт/кг	7,80±0,04	7,55±0,02	<0,05
4	KB, усл. ед	0,977±0,003	0,951±0,001	<0,05
5	Обороты	38,74±0,18	37,60±0,18	<0,05

После специфической физической нагрузки в первой пробе 6-ти секундного теста отмечалось достоверное снижение на 4,22% максимальной частоты движений; 2,72% – механической мощности; 3,04% – увеличении времени достижения частоты движений в 70% от максимально возможной. Анализ данных во второй 6-ти секундной пробе выявил падение на 2,59% максимальной частоты движений; 3,74% – абсолютной мощности; 2,86% – относительной мощности; 5,19% – градиента прироста мощности во время выполнения первого движения; 2,81% – увеличении времени достижения частоты движений в 70% от максимально возможной. В 15-ти секундном тесте также отмечено уменьшение на 2,73% объема работы; 2,67% – абсолютной мощности; 3,2% – относительной мощности; 2,66% – коэффициента выносливости; 2,94% – количества оборотов (во всех случаях, при $p < 0,05$).

В ходе дальнейшей работы были проанализированы показатели скоростных способностей в зависимости от типологических особенностей вегетативной регуляции сердечного ритма, во многом определяющих физическую работоспособность спортсменов. Полученные данные представлены в табл. 2

Согласно полученным данным, наибольший уровень скоростных способностей по всем изученным показателям выявлен у лиц с преобладанием центрального уровня активности регуляторных систем (I тип) в сравнении с другими типами. Специфическая физическая нагрузка привела к максимальному снижению скоростной компоненты мышечных сокращений и ожидаемому падению скоростных возможностей после повторного тестирования. Так максимальная частота движений снизилась на 4,34%; механическая мощность – 3,32%, при увеличении времени достижения частоты движений в 70% от максимально возможной – 3,24% (во всех случаях, при $p < 0,05$). В то же время, физическая нагрузка не привела, к существенному падению скоростной компоненты мышечных сокращений в III и IV типах. Выраженное повышение отмечалось лишь во времени достижения частоты движений в 70% от максимально возможной на 2,80, 3,01% (при $p < 0,05$).

В дальнейшем, исходя из цели исследования, были изучены показатели силовой компоненты мышечных сокращений. Результаты представлены в табл. 3.

Согласно полученным данным, наибольший уровень силовых способностей по всем изученным показателям у высококвалифицированных футболистов, как и при выполнении первой пробы шестисекундного теста, выявлен у лиц с преобладанием центрального уровня активности регуляторных систем (I тип). Специфическая физическая нагрузка привела к максимальному снижению силовой компоненты мышечных сокращений и ожидаемому падению скоростно-силовых способностей после повторного тестирования. Так максимальная частота движений, максимальная, относительная мощность, градиент прироста мощности во время выполнения

первого движения снизились на 2,8-3,3%, при увеличении времени достижения частоты движений в 70% от максимально возможной на 2,95%, (во всех случаях, при $p < 0,05$).

Таблица 2. Показатели скоростной компоненты мышечных сокращений высококвалифицированных футболистов с преобладанием I-IV типа активности регуляторных систем ($M \pm m$, $n=24$)

№ п/п	Показатели	До нагрузки (1)	После нагрузки (2)	P
I тип				
1	F max, об/мин	191,53±0,40	183,20±0,30	<0,05
2	t 70%, с	1,790±0,002	1,848±0,005	<0,05
3	N max, Вт	320,80±1,70	310,12±1,50	<0,05
II тип				
1	F max, об/мин	189,50±0,36	182,30±0,32	<0,05
2	t 70%, с	1,805±0,005	1,857±0,003	<0,05
3	N max, Вт	317,67±1,84	308,90±1,45	<0,05
III тип				
1	F max, об/мин	187,11±0,25	185,12±0,25	>0,05
2	t 70%, с	1,816±0,002	1,867±0,005	<0,05
3	N max, Вт	310,45±1,90	308,25±1,70	>0,05
IV тип				
1	F max, об/мин	185,11±0,25	183,70±0,25	>0,05
2	t 70%, с	1,825±0,002	1,880±0,005	<0,05
3	N max, Вт	308,12±1,56	305,40±1,40	>0,05

Таблица 3. Показатели силовой компоненты мышечных сокращений высококвалифицированных футболистов с преобладанием I-IV типа активности регуляторных систем ($M \pm m$, $n=24$)

№ п/п	Показатели	До нагрузки (1)	После нагрузки (2)	P
I тип				
1	F max, об/мин	167,90±0,42	162,35±0,22	<0,05
2	t 70%, с	1,860±0,007	1,915±0,005	<0,05
3	N max, Вт	998,80±1,75	970,60±1,55	<0,05
4	Not, Вт/кг	12,60±0,02	12,20±0,04	<0,05
5	J, Вт/с	515,9±1,75	501,4±1,30	<0,05
II тип				
1	F max, об/мин	166,85±0,38	161,90±0,32	<0,05
2	t 70%, с	1,870±0,005	1,922±0,003	<0,05
3	N max, Вт	995,67±1,90	967,90±1,45	<0,05
4	Not, Вт/кг	12,55±0,02	12,18±0,03	<0,05
5	J, Вт/с	512,25±1,60	498,45±1,50	<0,05
III тип				
1	F max, об/мин	165,35±0,25	163,12±0,20	>0,05
2	t 70%, с	1,898±0,002	1,870±0,004	>0,05
3	N max, Вт	980,45±1,60	974,25±1,50	>0,05
4	Not, Вт/кг	12,47±0,02	12,20±0,02	<0,05
5	J, Вт/с	506,90±1,45	494,80±1,70	<0,05
IV тип				
1	F max, об/мин	164,70±0,30	162,90±0,22	>0,05
2	t 70%, с	1,910±0,006	1,950±0,005	<0,05
3	N max, Вт	975,12±1,64	964,90±1,80	>0,05
4	Not, Вт/кг	12,38±0,03	12,15±0,04	>0,05
5	J, Вт/с	501,45±1,42	488,20±1,30	<0,05

В то же время полученные результаты у спортсменов с преобладанием умеренного автономного уровня активности регуляторных систем (III тип) свидетельствуют о том, что до нагрузки показатели силовых способностей, находились ниже по сравнению с лицами, у которых преобладает центрально-умеренный и ярко выраженный симпатические уровни активности регуляторных систем (I и II типы). Физическая нагрузка не привела, к существенному падению силовой компоненты мышечных сокращений. Достоверное снижение отмечено лишь в относительной мощности на 2,16% и градиенте прироста мощности во время выполнения первого

движения на 2,38% (во всех случаях, при $p < 0,05$).

У спортсменов с преобладанием выраженного автономного уровня активности регуляторных систем (IV тип) до нагрузки показатели силовых способностей, находились ниже всех изученных типов. Следовательно, к спортсменам этого типа необходим индивидуальный подход в построении тренировочного процесса для повышения их анаэробных возможностей. Физическая нагрузка, привела лишь к выраженному повышению времени достижения частоты движений в 70% от максимально возможной на 2,09%, при снижении градиента прироста мощности во время выполнения первого движения на 2,64% (во всех случаях, при $p < 0,05$).

На завершающем этапе был произведен анализ показателей максимальной анаэробной мощности высококвалифицированных футболистов (табл. 4). Выявлено, что спортсмены с преобладанием I типа показали меньшие значения максимальной анаэробной мощности при выполнении промежуточного 15-ти секундного теста, чем испытуемые с III и IV типами активности регуляторных систем. При этом специфическая физическая нагрузка привела к снижению максимальной анаэробной мощности и ожидаемому падению показателей после повторного тестирования во всех изученных показателях на 2,2-2,8%, при $p < 0,05$).

Анализ данных спортсменов со II типом регуляции подтвердил отмеченную тенденцию дальнейшего снижения максимальной анаэробной мощности, у спортсменов с ярко выраженным симпатическим типом активности регуляторных систем. Данная закономерность указывает на то, что длительная нагрузка максимальной интенсивности (15-ти секундный тест) для представителей центрального контура регуляции слишком продолжительна и не способствует приросту результатов. Физическая нагрузка привела, как и у лиц I типом, к существенному снижению максимальной анаэробной мощности на 2,4-3,2%, при ($p < 0,05$), что свидетельствует о не полном восстановлении функциональных систем адаптации у этих спортсменов.

Таблица 4. Показатели максимальной анаэробной мощности высококвалифицированных футболистов с преобладанием I-IV типа активности регуляторных систем ($M \pm m$, $n=24$)

N п/п	Показатели	До нагрузки (1)		После нагрузки (2)		P
		I тип				
1	A, (Дж)	8876,30±30,10		8625,15±29,40		<0,05
2	N max, Вт	733,20±2,30		716,05±2,15		<0,05
3	Not, Вт/кг	7,60±0,03		7,39±0,02		<0,05
4	KB, усл. ед	0,960±0,002		0,940±0,004		<0,05
5	Обороты	37,70±0,16		36,72±0,12		<0,05
II тип						
1	A, (Дж)	8880,25±29,70		8590,87±29,10		<0,05
2	N max, Вт	731,90±2,05		714,30±1,90		<0,05
3	Not, Вт/кг	7,58±0,02		7,30±0,03		<0,05
4	KB, усл. ед	0,956±0,005		0,933±0,003		<0,05
5	Обороты	37,45±0,20		36,45±0,14		<0,05
III тип						
1	A, (Дж)	9511,20±32,40		9410,85±30,80		>0,05
2	N max, Вт	755,23±2,90		748,90±2,80		>0,05
3	Not, Вт/кг	8,07±0,04		7,85±0,02		<0,05
4	KB, усл. ед	0,985±0,004		0,961±0,006		<0,05
5	Обороты	39,70±0,10		38,90±0,20		>0,05
IV тип						
1	A, (Дж)	9420,45±30,35		9320,11±28,60		>0,05
2	N max, Вт	750,11±2,45		744,83±2,30		>0,05
3	Not, Вт/кг	7,95±0,03		7,75±0,04		<0,05
4	KB, усл. ед	0,981±0,003		0,959±0,004		<0,05
5	Обороты	39,20±0,15		38,62±0,18		>0,05

У спортсменов с преобладанием умеренного автономного уровня активности регуляторных систем (III тип), до нагрузки параметры максимальной анаэробной мощности, находились выше всех изученных типов активности регуляторных систем. Отмеченная закономерность характеризует адекватность избранного тренировочного воздействия (15-ти секундный тест) для полной реализации анаэробных возможностей данной группы атлетов. Более того, физическая нагрузка не привела к существенному падению анаэробной мощности, что говорит о высоких восстановительных свойствах нервно-мышечного аппарата, согласованности, синхронизации и активности моторно-висцеральных рефлексов. Достоверное снижение отмечено лишь в

относительной мощности на 2,72% и коэффициенте выносливости на 2,43% (во всех случаях, при $p < 0,05$).

У атлетов с преобладанием выраженного автономного уровня активности регуляторных систем (IV тип) до нагрузки показатели максимальной анаэробной мощности находились ниже, чем у атлетов с умеренно-автономным типом регуляции (III тип), но выше чем у представителей с умеренно и ярко выраженными центральными типами (I и II тип). Физическая нагрузка не привела, к существенному падению анаэробных возможностей при выполнении 15-ти секундного теста. Выраженное снижение отмечено, как и в III типе лишь в относительной мощности на 2,51% и коэффициенте выносливости на 2,24% (во всех случаях, при $p < 0,05$).

Обсуждение результатов исследования

Актуальность исследований по выявлению особенностей регуляции сердечного ритма в покое и на физическую нагрузку во всем мире велика, поскольку вегетативные дисфункции лежат в основе возникновения многих заболеваний. Первоначальные исследования по этой проблеме были выполнены на детях и показали, что для поддержания оптимального уровня развития важнейших жизненных констант организма и функционирования кардиореспираторной системы организм юношей с центральным типом регуляции затрачивает постоянно больше усилий, нежели с автономным типом регуляции [5]. Другими учеными проводился анализ показателей ВСП в покое на взрослом населении [1, 7]. Имеются исследования отражающие качество и выраженность вегетативного реагирования на изменение положения тела при ортостазе [14]. На кафедре биологических дисциплин ФГБОУ ВО «СГАФКСТ» на протяжении многих лет проводятся исследования по анализу вариабельности сердечного ритма на спортсменах. Установлено [10] что у студентов, специализирующихся в игровых и циклических видах спорта, наблюдается однотипная модель вегетативной регуляции ритма сердца, характеризующаяся увеличением активности парасимпатических и центральных энерго-метаболических влияний при сохраненном нормальном уровне симпатической активности; у атлетов, занимающихся экстремальными видами спорта, управление ритмом сердца осуществляется под воздействием сбалансированных влияний симпатического и парасимпатического отделов ВНС с тенденцией к увеличению общей активности регуляторных влияний; у представителей тяжелой атлетики на фоне тенденции к уменьшению суммарной активности вегетативной регуляции наблюдается преобладание симпатических влияний на ритм сердца. Результаты исследования [9] свидетельствуют об усилении парасимпатических и уменьшении удельного веса симпатических влияний в организме спортсменов как в состоянии покоя, так и при длительной физической нагрузке умеренной мощности (65-75% от МПК). Выявлен эффект децентрализации управления кардиоритмом лыжников под влиянием нагрузки до отказа от работы [6]. Установлено что физическая нагрузка максимальной аэробной мощности во всех группах спортсменов (легкая атлетика, шорт-трек, фехтование) привела к активации центрального контура регуляции сердечного ритма и уменьшению парасимпатических влияний, о чем свидетельствует увеличение индекса вагосимпатического взаимодействия (LF/HF). Помимо этого, наблюдалось истощение суммарной вегетативной регуляции ритма сердца и ее составляющих в диапазонах высоких (HF), низких (LF) и очень низких (VLF) модуляций [2]. Однако характер данных работ исходит из традиционных представлений о двухконтурной модели активности регуляторных систем и не отражает физическую работоспособность в зависимости от типологических особенностей ритма сердца.

Полученные нами данные показывают, что индивидуальные типы регуляции различаются не только по вегетативному балансу уровня анаэробной работоспособности в покое, но и по степени переносимости соревновательных нагрузок. В статье доказана необходимость и целесообразность использования экспресс-метода анализа ВСП в основе классификации которого лежат не отделы вегетативной нервной системы (симпатический и парасимпатический), как ранее было принято традиционно в общей и спортивной физиологии [1, 5, 7], а центральный и автономный уровень активности регуляторных систем для координации физиологических функций, тем самым актуализируя участие в процессах вегетативного гомеостаза различных звеньев единого регуляторного механизма. В I и II типах выявлен наибольший уровень скоростных и скоростных силовых способностей, в III и IV - максимальной анаэробной мощности. В то же время, исходя из преобладающего механизма энергообеспечения и характера эрготропных и трофотропных процессов в покое и на физическую нагрузку установлено, что максимальное снижение скоростной и силовой компоненты мышечных сокращений отмечено у атлетов с I и II типами. В то время как в III и IV типах снижения анаэробной работоспособности по результатам всех тестов не обнаружено. Данное исследование позволило ближе подойти к пониманию механизма и особенностей управления сердечным ритмом с разными преобладающими типами вегетативной

регуляции при определении уровня анаэробной работоспособности до и после специфической физической нагрузки.

Заключение

Таким образом, оценка уровня скоростных, скоростно-силовых способностей, параметров анаэробной мощности, на основе полученных данных и ранее проведенных лонгитудинальных исследований футболистов с учетом анализа типологических особенностей регуляции сердечного ритма позволяет своевременно прогнозировать перетренированность, вносить ситуационные коррективы, в целом, контролировать уровень здоровья каждого спортсмена в команде и предупреждать развитие патологических отклонений за счет своевременной коррекции учебно-тренировочного процесса на специфическую физическую нагрузку.

Литература (References)

1. Агаджанян Н.А., Батоцurenova Т.Е., Семенов Ю.Н. Соревновательный стресс у представителей различных видов спорта по показателям вариабельности сердечного ритма // Теория и практика физической культуры. – 2006 – №1. – С. 2-5. [Agadzhanjan N.A., Batocurenova T.E., Semenov Ju.N. *Teorija i praktika fizicheskoj kul'tury*. Theory and Practice of Physical Culture. – 2006. – N1. – P. 2-5. (in Russian)]
2. Брук Т.М. Павлов А.И., Терехов П.А., Титов В.А., Волкова А.А. Оценка вегетативной регуляции ритма сердца и особенностей функций внешнего дыхания спортсменов-фехтовальщиков // Теория и практика физической культуры. – 2011 – №6. – С. 41-44. [Bruk T.M. Pavlov A.I., Terehov P.A., Titov V.A., Volkova A.A. *Teorija i praktika fizicheskoj kul'tury*. Theory and Practice of Physical Culture. – 2011. – N6. – P. 41-44. (in Russian)]
3. Брук Т.М., Балабохина Т.В., Осипова Н.В., Стрельчева К.А. Показатели функционального состояния кардиореспираторной системы высококвалифицированных спортсменов на фоне физической нагрузки и лазерного излучения // Научное обоснование физического воспитания, спортивной тренировки и подготовка кадров по физической культуре, спорту и туризму: материалы XIV Международной научной сессии по итогам научно-исследовательской работы за 2015 год, Минск, 12-14 апр. 2016 г.: в 3 ч. / Белорусский государственный университет физической культуры. Т.Д. Полякова (гл. ред.). – Минск: БГУФК, 2016. – Ч.3. – С. 230-235. [Bruk T.M., Balabohina T.V., Osipova N.V., Strelycheva K.A. *Nauchnoe obosnovanie fizicheskogo vospitaniya, sportivnoj trenirovki i podgotovka kadrov po fizicheskoj kul'ture, sportu i turizmu: materialy XIV Mezhdunarodnoj nauchnoj sessii po itogam nauchno-issledovatel'skoj raboty za 2015 god*. The indicators of the functional state of the cardiorespiratory system of elite athletes on the background of physical activity and laser radiation // Scientific substantiation of physical education, sports training and training on Physical Culture, Sports and Tourism: Proceedings XIV International scientific session on the results of the research work for the 2016. – 2016. – Part 3. – P. 230-235. (in Russian)]
4. Брук Т.М., Литвин Ф.Б., Осипова Н.В. Особенности реакции организма футболистов на физическую нагрузку с учетом игрового амплуа // Ритм сердца и тип вегетативной регуляции в оценке уровня здоровья населения функциональной подготовленности спортсменов: материалы VI всероссийского симпозиума / Отв. ред. Н.И. Шлык, Р.М. Баевский. – Ижевск: Изд. центр «Удмуртский университет», 2016. – С. 84-88. [Bruk T.M., Litvin F.B., Osipova N.V. *Ritm serdca i tip vegetativnoj reguljicii v ocenke urovnja zdorov'ja naselenija funkcional'noj podgotovlennosti sportsmenov: materialy VI vserossijskogo simpoziuma*. Rhythm of the heart and the type of vegetative regulation in assessing the level of health of the population of functional readiness of athletes: the VI All-Russian symposium. – 2016. – P. 84-88. (in Russian)]
5. Васенко Ю.Ю., Геппе Н.А., Глазачев О.С. Спектральный анализ вариабельности ритма сердца в оценке состояния вегетативной нервной системы у здоровых детей // Российский педиатрический журнал. – 1999 – №3. – С. 23-26. [Vasenko Ju.Ju., Geppe N.A., Glazachev O.S. *Rossijskij pediatričeskij žurnal*. Russian Journal of Pediatrics. – 1999. – N3. – P. 23-26. (in Russian)]
6. Волкова А.А. Влияние низкоинтенсивного лазерного излучения на функциональное состояние организма лыжников-гонщиков: Дис. ... канд. биол. наук. – Смоленск, 2010 – 145 с. [Volkova A.A. *Vlijanie nizkointensivnogo lazernogo izluchenija na funkcional'noe sostojanie organizma lyzhnikov-gonshhikov (kand. dis.)*. Effect of low-intensity laser radiation on the functional state of the organism skiers (Candidate Thesis). – Smolensk, 2010. – 145 p. (in Russian)]
7. Гаврилова Е.А., Чурганов О.А. Прогнозирование аэробных способностей высококвалифицированных лыжников по данным вариационной ритмокардиографии // Вестник спортивной науки. – 2012 – №4. – С. 3-6. [Gavrilova E.A., Churganov O.A. *Vestnik sportivnoj nauki*. Journal of Sports Science. – 2012. – N4. – P. 3-6. (in Russian)]

8. Литвин Ф.Б., Брук Т.М., Осипова Н.В. Состояние вегетативной регуляции сердечного ритма у футболистов на этапах годичного тренировочного цикла // Ритм сердца и тип вегетативной регуляции в оценке уровня здоровья населения функциональной подготовленности спортсменов: материалы VI всероссийского симпозиума / Отв. ред. Н.И. Шлык, Р.М. Баевский – Ижевск: Изд. центр «Удмуртский университет», 2016. – С. – 175-181. [Litvin F.B., Bruk T.M., Osipova N.V. *Ritm serdca i tip vegetativnoj reguljacii v ocenke urovnja zdorov'ja naselenija funkcional'noj podgotovlennosti sportsmenov: materialy VI vserossijskogo simpoziuma*. Rhythm of the heart and the type of vegetative regulation in assessing the level of health of the population of functional readiness of athletes: the VI All-Russian symposium. – 2016. – P. 175-181. (in Russian)]
9. Лифке М.В. Динамика гормонального статуса спортсменов различных квалификаций, выполняющих физическую нагрузку умеренной мощности на фоне лазерного воздействия. Дисс...канд. мед. наук. – СПб, 2009. – 194 с. [Lifke M.V. *Dinamika gormonal'nogo statusa sportsmenov razlichnyh kvalifikacij, vypolnjajushih fizicheskuju nagruzku umerennoj moshhnosti na fone lazernogo vozdejstviya (kand. dis.)*. The dynamics of the hormonal status of sportsmen of different qualifications, performing physical moderate power load on the background of laser exposure (Candidate Thesis). – Smolensk, 2009. – 194 p. (in Russian)]
10. Плешкова Н.Н., О.В. Молотков Сравнительная характеристика физического состояния организма и психоэмоционального статуса студентов института физической культуры различных специализаций // Вестник Смоленской медицинской академии. – 2004. – №5. С. 42-45. [Pleshkova N.N., O.V. Molotkov. *Vestnik Smolenskoj medicinskoj akademii*. Bulletin of the Smolensk Medical Academy. – 2004. – N5. – P. 42-45. (in Russian)]
11. Слуцкий Л.В. Управление физической подготовкой футболистов на основе контроля соревновательной двигательной деятельности: Дис. ... канд. пед. наук. – М., 2009. – 116 с. [Sluckij L.V. *Upravlenie fizicheskoj podgotovkoj futbolistov na osnove kontrolja sorevnovatel'noj dvigatel'noj dejatel'nosti (kand. dis.)*. Slutsky L.V. Management of physical preparation of the players on the basis of competitive control of motor activity (Candidate Thesis). – Moscow, 2009. – 116 p. (in Russian)]
12. Сокунова С.Ф. Тесты и критерии выносливости в теории и практике подготовки спортсменов высокой квалификации: Дис. ... докт. пед. наук. – М., 2003. – 433 с. [Sokunova S.F. *Testy i kriterii vynoslivosti v teorii i praktike podgotovki sportsmenov vysokoj kvalifikacii (doct. dis.)*. Sokunova S.F. Tests and criteria for endurance in the theory and practice of preparation of sportsmen of high qualification (Doctoral Thesis). – Moscow, 2003. – 433 p. (in Russian)]
13. Терехов П.А., Осипова Н.В. Влияние физических нагрузок на биохимические показатели игровых видов спорта // Физическая культура и спорт в современном обществе: материалы Международной научно-практической конференции, посвященной 60-летию образования СГАФКСТ; под ред. Г.Н. Греца. – Смоленск: СГАФКСТ, 2011. – С. 246-249. [Terehov P.A., Osipova N.V. *Fizicheskaja kul'tura i sport v sovremennom obshhestve: materialy Mezhdunarodnoj nauchno-prakticheskoj konferencii, posvjashhennoj 60-letiju obrazovaniya SGAFKST; pod red. G.N. Greca*. Physical culture and sport in modern society: materials of the International scientific-practical conference dedicated to the 60th anniversary of SGAFKST. – 2011. – P. 246-249. (in Russian)]
14. Шлык Н.И., Сапожникова Е.Н. Динамика функционального состояния и адаптивных возможностей регуляторных систем у биатлонистов в различные тренировочные периоды // Современные проблемы теории и практики спортивной медицины и физической реабилитации: материалы Всероссийской научно-практической конференции. – Набережные Челны, 2009. – С. 266-268. [Shlyk N.I., Sapozhnikova E.N. *Sovremennye problemy teorii i praktiki sportivnoj mediciny i fizicheskoj rehabilitacii: materialy Vserossijskoj nauchno-prakticheskoj konferencii (Naberezhnye Chelny)*. Modern problems of the theory and practice of sports medicine and physical rehabilitation: Materials of All-Russian scientific-practical conference. – Naberezhnye Chelny, 2009. – P. 266-268. (in Russian)]

Информация об авторах

Брук Татьяна Михайловна – доктор биологических наук, профессор кафедры биологических дисциплин ФГБОУ ВО «Смоленская государственная академия физической культуры, спорта и туризма». Email: bryktmcenter@rambler.ru

Терехов Павел Александрович – кандидат биологических наук, старший преподаватель кафедры биологических дисциплин ФГБОУ ВО «Смоленская государственная академия физической культуры, спорта и туризма». Email: terehov_86@mail.ru

Титкова Надежда Дмитриевна – старший преподаватель кафедры менеджмента, спорта и туризма УО «Белорусский государственный университет физической культуры». Email: natussa@tit.by

УДК.61:612.1 /8

СОСТОЯНИЕ СИСТЕМЫ ВНЕШНЕГО ДЫХАНИЯ И КРОВООБРАЩЕНИЯ НА ДЕЙСТВИЕ ФИЗИЧЕСКОЙ НАГРУЗКИ И НЕТРАДИЦИОННЫХ СРЕДСТВ ПОВЫШЕНИЯ РАБОТОСПОСОБНОСТИ СПОРТСМЕНОВ

© Брук Т.М., Терехов П.А., Осипова Н.В.

Смоленская государственная академия физической культуры, спорта и туризм, Россия, 214018, Смоленск, пр-т Гагарина, 23

Резюме: целью исследования явилось взаимодействие системы внешнего дыхания и кровообращения на фоне действия физической нагрузки до отказа от работы и нетрадиционных средств потенцирования работоспособности лыжников, в частности рассмотрен биостимулирующий эффект курсового низкоинтенсивного лазерного излучения (НИЛИ) на специальную выносливость. Установлено, что курсовое применение НИЛИ привело к повышению работоспособности, легочной вентиляции, абсолютных и относительных величин максимального потребления кислорода, анаэробного порога в пульсовом и процентном соотношении, кислородного пульса, минутного и систолического объемов кровообращения, при снижении индекса обмена дыхательных газов и коэффициента использования кислорода. Доказан экономизирующий эффект работы сердца атлетов и ускорения восстановления ЧСС после тестовой нагрузки и лазерного излучения.

Ключевые слова: аэробная работоспособность, низкоинтенсивное лазерное излучение, основные показатели кардиореспираторной системы

STATE OF EXTERNAL BREATH AND BLOOD CIRCULATION ON THE EFFECTS OF PHYSICAL LOAD AND ALTERNATIVE MEANS OF INCREASING THE PERFORMANCE OF ATHLETES

Brooke T.M., Terekhov P.A., Osipova N.V.

Smolensk State Academy of Physical Culture, Sports and Tourism, Russia, 214018, Smolensk, Gagarin Av., 23

Summary: the aim of the study was the interaction of the system of external respiration and circulation on the background of physical activity to non-work and non-traditional means of potentiating the performance of skiers, in particular bio-stimulating effect of the exchange rate is considered low-intensity laser (LLLТ) on a special endurance. In the experiment, 12 skiers found that the use of LLLТ has led to changes in the study parameters of cardiorespiratory athletes system, which was reflected in the increase in capacity, pulmonary ventilation, an increase in absolute and relative values of maximal oxygen uptake, anaerobic threshold in the pulse and percentage oxygen pulse, minute and systolic volumes of blood circulation, while reducing the index of respiratory gas exchange and utilization of oxygen. Ekonomiziruyuschy prove an effect of cardiac performance athletes and speed up the recovery of heart rate after a load test and laser radiation.

Key words: aerobic performance, low-intensity laser radiation, the main indicators of cardiorespiratory system

Введение

Лыжный спорт относится к циклическим видам спорта и поэтому основной акцент делается на развитие выносливости. Проведенный анализ этапов развития спорта, в частности лыжных гонок, показывает, что проблема расширения функциональных возможностей организма и достижения высоких спортивных результатов решалась в основном за счет наращивания объема и интенсивности физических нагрузок [4, 5]. В то же время практика показывает, что такая интенсификация тренировочных воздействий приводит к нарушению метаболизма, срыву процессов адаптации, развитию патологии, в частности кардиореспираторной системы, во многом обеспечивающих физическую работоспособность.

Поэтому на современном этапе развития лыжных гонок необходим поиск не только оптимальных физических нагрузок, основанных на знании специфических изменений функциональных систем

организма, присущих процессу становления спортивного мастерства и определяющих динамику их развития, но и современных нетрадиционных способов повышения работоспособности.

В настоящее время, среди таких средств, применяется низкоинтенсивное лазерное излучение [1- 3, 6]. Однако, отсутствие единой методики его использования, отражающих изучение влияния низкоинтенсивного лазерного излучения (НИЛИ) для улучшения показателей специальной выносливости лыжников, при выполнении нагрузки до отказа от работы с оценкой основных параметров кардиореспираторной системы подчеркивает своевременность проведения исследований в этом направлении.

Целью работы явилась оценка влияния низкоинтенсивного лазерного излучения на уровень аэробной выносливости по основным показателям кардиореспираторной системы атлетов с целью её потенцирования.

Методика

Исследование проведено на 12 юношей студентах ФГБОУ ВО «СГАФКСТ». Для репрезентативности выборки испытуемых учитывались антропометрические данные, спортивная специализация (лыжные гонки), возраст (18-20 лет) и спортивная квалификация (1 разряд). Все части эксперимента проведены по методике греческого (перекрестного) эксперимента.

Методы оценки антропометрических показателей: длина тела (см) у атлетов измерялась с помощью ростомера РМ-1 (Россия) с целью стандартизации условий велоэргометрического тестирования, в зависимости от него регулировалась высота сидения велоэргометра, масса тела (кг) измерялась с помощью весов ВС-555 «Tanita» (Япония) для определения максимальной величины относительной мощности (Вт/кг).

Методы дозиметрический контроля лазерного излучения: в работе был использован медицинский лазерный терапевтический аппарат «Узор – ЗКС» со следующими параметрами: длина волны излучения – $0,89 \pm 0,02$ мкм, мощность импульса – 3,7 Вт, частота следования импульсов – 1500 Гц, время экспозиции – 8 мин. на область кубитальной вены в течение 7 дней. Данные параметры лазерного воздействия соответствуют общепринятым стандартам, широко апробированным в терапии.

Методы оценки аэробной работоспособности и газового состава выдыхаемого воздуха: велоэргометрическое тестирование ступенчато возрастающей физической нагрузки осуществлялось на велоэргометре «Kettler FX₁» (Германия). Для оценки внешнего дыхания и газового состава в выдыхаемом воздухе применялся газоанализатор «MetaLyzer 3B-R2», производства компании «CORTEX Biophysik GmbH» и программного приложения «MetaSoft 3» (Германия) с учетом следующих показателей внешнего дыхания (легочной вентиляции, частоты дыхательных движений в 1 мин.; глубины дыхания, индекса обмена дыхательных газов, коэффициента использования кислорода, абсолютных и относительных величин МПК, систолического и минутного объемов крови, анаэробного порога в пульсовом и процентном выражении от МПК, кислородного пульса).

Методы оценки телеметрической пульсометрии: частота сердечных сокращений определялась с помощью мониторов сердечного ритма Polar RS800™ (Финляндия).

Количественную оценку полученных результатов проводили методом непараметрической статистики Манна-Уитни, и Т Вилкоксона с помощью статистического анализа системой «IBM SPSS Statistics 22», для Windows (StatSoft, Inc., США). Различия считались достоверными при значении $p < 0,05$.

Результаты исследования и их обсуждение

На начальном этапе исследования была изучена аэробной работоспособности студентов-лыжников на фоне нетрадиционных средств потенцирования. Результаты представлены в табл. 1-2. Применение НИЛИ привело к изменению изучаемых показателей внешнего дыхания и газового состава выдыхаемого воздуха атлетов (табл. 1).

В первую очередь необходимо отметить, что повысилась работоспособность наблюдаемых лыжников-гонщиков. В частности, мощность последней ступени работы (Вт) в ступенчатом тесте на велоэргометре существенно выросла на 3,74%, при ($p < 0,01$). Следовательно, для достижения уровня МПК испытуемым во втором случае (после действия НИЛИ) пришлось выполнить больший объем работы. При этом, легочная вентиляция увеличилась на 8,21%, при, ($p < 0,01$).

Анализируя показатели легочной вентиляции у испытуемых, следует отметить, что практически весь ее прирост был обеспечен приростом частоты дыхания на 6,1% при ($p < 0,01$), т.к. глубина дыхания почти не изменилась ($p > 0,05$). Подобное форсированное дыхание из-за повышения скорости движения воздуха в альвеолах легких неизбежно должно негативно сказываться на эффективности обмена газов между альвеолярным воздухом и кровью, что в свою очередь должно привести к снижению коэффициента использования кислорода.

Действительно, KIO_2 (мл/л) у испытуемых ЭГ в момент достижения МПК при повторном тестировании снизился на 3,51%, при, ($p < 0,05$). Соответственно, повысился и вентиляционный эквивалент кислорода ВЭК (л) на 3,66%, при ($p < 0,05$).

Таблица 1. Динамика внешнего дыхания студентов-лыжников до и после применения низкоинтенсивного лазерного излучения частотой 1500 Гц, $M \pm m$

Показатели	Экспериментальная группа (ЭГ, n=12)	Контрольная группа (КГ, n=12)	p
Масса тела (кг).			
Мнимое НИЛИ	76,50±2,10	75,90±1,95	>0,05
после НИЛИ	76,75±2,12	76,10±2,05	>0,05
p	>0,05	>0,05	
Мощность последней ступени (Вт).			
Мнимое НИЛИ	305,80±3,20	303,85±3,10	>0,05
после НИЛИ	317,25±3,50	307,16±3,40	<0,05
p	<0,01	>0,05	
ЛВ (л/мин) в момент достижения МПК			
Мнимое НИЛИ	129,62±4,10	126,17±3,90	>0,05
после НИЛИ	140,27±4,50	130,09±4,15	<0,05
p	<0,01	>0,05	
ВЭК (л)			
Мнимое НИЛИ	35,51±1,05	36,04±1,12	>0,05
после НИЛИ	36,81±1,20	36,54±1,08	<0,05
p	<0,05	>0,05	
RQ (Respiratory Quotient) – индекс обмена дыхательных газов к концу теста			
Мнимое НИЛИ	1,45±0,05	1,43±0,04	>0,05
после НИЛИ	1,38±0,02	1,42±0,03	<0,05
p	<0,05	>0,05	
ЧД – частота дыхательных движений в 1 мин.			
Мнимое НИЛИ	41,15±1,50	40,70±1,30	>0,05
после НИЛИ	43,70±1,70	41,30±1,55	<0,05
p	<0,01	>0,05	
ГД – глубина дыхания (мл)			
Мнимое НИЛИ	3150,80±60,45	3105,30±58,80	>0,05
после НИЛИ	3210,11±61,20	3155,20±59,10	<0,05
p	>0,05	>0,05	
KIO_2 – коэффициент использования кислорода (мл/л)			
Мнимое НИЛИ	28,15±0,43	27,74±0,41	>0,05
после НИЛИ	27,16±0,40	27,36±0,42	<0,05
p	<0,05	>0,05	

Исходя из полученных результатов, можно утверждать, что под влиянием курсового сеанса низкоинтенсивного лазерного излучения повышается эффективность дыхательного ресинтеза АТФ в мышечных клетках. Подтверждением этого является снижение величины индекса обмена дыхательных газов (RQ) на 4,82% ($p < 0,05$).

В ходе дальнейшей работы были изучены показатели сердечно-сосудистой системы студентов-лыжников (табл. 2). Было установлено увеличение абсолютных на 4,38% и относительных величин МПК на 4,04% после курсового сеанса низкоинтенсивного лазерного излучения (во всех случаях, при $p < 0,05$). Обращает на себя внимание статистически достоверное увеличение важнейших показателей работы сердца - минутного объема кровообращения (МОК) на 2,95% и систолического объема крови (СОК) на 5,30% (во всех случаях, при $p < 0,05$). Увеличение данных

показателей свидетельствует о повышении эффективности работы сердца при выполнении работы максимальной аэробной мощности.

Таблица 2. Динамика показателей сердечно-сосудистой системы студентов-лыжников до и после применения низкоинтенсивного лазерного излучения частотой 1500 Гц, $M \pm m$

Показатели	Экспериментальная группа (ЭГ, n=12)	Контрольная группа (КГ, n=12)	p
МПК (л/мин) – абсолютные значения			
Мнимое НИЛИ	3,65±0,15	3,50±0,10	>0,05
после НИЛИ	3,81±0,20	3,56±0,13	<0,05
p	<0,05	>0,05	
МПК (мл/мин/кг) – относительные значения			
Мнимое НИЛИ	47,71±2,60	46,11±2,30	>0,05
после НИЛИ	49,64±2,85	46,78±2,45	<0,05
p	<0,05	>0,05	
ЧСС мах в момент достижения МПК (уд/мин)			
Мнимое НИЛИ	190,35±3,30	189,50±3,05	>0,05
после НИЛИ	186,11±3,15	193,30±3,45	<0,05
p	<0,05	<0,05	
Систолический объем крови - СОК (мл)			
Мнимое НИЛИ	110,25±4,20	108,90±4,05	>0,05
после НИЛИ	116,10±4,45	107,70±4,15	<0,05
p	<0,05	>0,05	
Минутный объем кровообращения – МОК (л/мин)			
Мнимое НИЛИ	20,98±0,60	20,63±0,65	>0,05
после НИЛИ	21,60±0,80	20,81±0,74	<0,05
p	<0,05	>0,05	
Анаэробный порог (% МПК)			
Мнимое НИЛИ	72,05±1,35	71,14±1,10	>0,05
после НИЛИ	75,59±1,50	72,19±1,35	<0,05
p	<0,05	>0,05	
АП (ЧСС)			
Мнимое НИЛИ	152,15±2,30	150,70±2,25	>0,05
после НИЛИ	159,40±2,46	153,10±2,31	<0,05
p	<0,05	>0,05	
O ₂ – пульс (мл / удар)			
Мнимое НИЛИ	19,17±0,75	18,46±0,60	>0,05
после НИЛИ	20,47±0,75	18,41±0,57	<0,05
p	<0,01	>0,05	

Вырос также кислородный пульс, характеризующий аэробные возможности спортсменов, на 6,78%, при (p<0,01).

В качестве положительных изменений следует отметить значимое повышение анаэробного порога, как для уровня АП, выраженного в процентном отношении к МПК, так и для АП в пульсовом выражении (на 4,91 и 4,76%, при, p<0,05, соответственно).

На завершающем этапе исследования при проведении велоэргометрического тестирования был проведен мониторинг сердечного ритма с помощью кардиомониторов Polar RS800™ (Финляндия). Результаты представлены в табл. 3. Установлено, что однократное применение НИЛИ с частотой 1500 Гц на область кубитальной вены, оказывало значимый экономизирующий эффект работы сердца студентов-лыжников и ускорения восстановления ЧСС после тестовой нагрузки. Об этом свидетельствовало уменьшение ЧСС покоя и ЧСС на 3-й мин. восстановительного периода, а также повышение процента восстановления ЧСС.

Согласно литературным данным, в настоящее время интенсивно исследуются возможности системы внешнего дыхания в целях совершенствования респираторных механизмов её действия на физическую нагрузку до отказа от работы [7, 8].

Таблица 3. Оценка процессов восстановления аэробной работоспособности лыжников после курсового применения НИЛИ частотой 1500 Гц.

Группа / показатели	Исходн. уровень	ЧСС покоя, уд/мин., через 30 мин. НИЛИ	ЧСС max, уд/мин. (МПК)	ЧСС на 3-й мин. восстановления	% восстановления ЧСС
Мнимое НИЛИ (ЭГ, n=12)	77,30 ±0,90	77,05 ±0,85	193,30 ±3,45	140,20 ±1,70	44,22
После НИЛИ (КГ, n=12)	76,80 ±0,80	75,10 ±0,70	186,11 ±3,15	135,40 ±1,40	46,39
%	-0,64	-2,53	-3,71	-3,42	+4,90
W	60	10	14	11	9
p	>0,05	<0,05	<0,05	<0,01	<0,01

Для повышения возможностей дыхательной функции и аэробной работоспособности ранее [6, 9] были применены такие методы потенцирования, как электростимуляция, вибровоздействие, магнитно-лазерное излучение на различные участки кожного покрова и биологически активные точки организма атлетов. Изучены случаи однократного применения лазерного излучения на состояние кардиореспираторной системы [3, 5], вегетативного гомеостаза [1, 11], нейроэндокринного статуса [2], процессов микроциркуляции [4]. Однако отсутствие единой методики применения и неоднозначность полученных результатов послужило основанием для изучения курсового применения НИЛИ на кардиореспираторную систему.

Представленные в таблицах 1-2 данные свидетельствуют о результатах его биостимулирующего эффекта, выражающегося в повышении работоспособности, легочной вентиляции, абсолютных и относительных величин максимального потребления кислорода, анаэробного порога в пульсовом и процентном соотношении, кислородного пульса, минутного и систолического объемов кровообращения, при снижении индекса обмена дыхательных газов и коэффициента использования кислорода.

Заключение

Таким образом, в работе продемонстрирован экономизирующий эффект работы сердца атлетов и ускорения восстановления ЧСС после тестовой нагрузки и лазерного излучения. В связи с этим, можно говорить о том, что полученные данные имеют уже сейчас определенную практическую значимость и открывают перспективы для индивидуализации учебно-тренировочного процесса и достижения оптимальной спортивной формы к конкретному соревнованию.

Литература (References)

1. Брук Т.М. Павлов А.И., Терехов П.А., Титов В.А., Волкова А.А. Оценка вегетативной регуляции ритма сердца и особенностей функций внешнего дыхания спортсменов-фехтовальщиков // Теория и практика физической культуры. – 2011 – №6. – С. 41-44. [Bruk T.M. Pavlov A.I., Terehov P.A., Titov V.A., Volkova A.A. *Teorija i praktika fizicheskoj kul'tury*. Theory and Practice of Physical Culture. – 2011. – N6. – P. 41-44. (in Russian)]
2. Брук Т.М. Правдивцев В.А., Евсеев А.В. Эффект курсового низкоинтенсивного лазерного излучения на энергетическое состояние головного мозга спортсменов и скоростно-силовые компоненты мышечных сокращений // Вестник СГМА. – 2014. - №2, Т. 13. – С. 34-39. [Bruk T.M. Pravdivcev V.A., Evseev A.V. *Vestnik SGMA*. Bulletin of the Smolensk State Medical Academy. – 2014. – N2. – Т. 13. – P. 34-39. (in Russian)]
3. Брук Т.М., Балабохина Т.В., Осипова Н.В., Стрельчева К.А. Показатели функционального состояния кардиореспираторной системы высококвалифицированных спортсменов на фоне физической нагрузки и лазерного излучения // Научное обоснование физического воспитания, спортивной тренировки и подготовка кадров по физической культуре, спорту и туризму: материалы XIV Международной научной сессии по итогам научно-исследовательской работы за 2015 год, Минск, 12-14 апр. 2016 г.: в 3 ч. / Белорусский государственный университет физической культуры. Т.Д. Полякова (гл. ред.). – Минск: БГУФК, 2016. – Ч.3. – С. 230-235. [Bruk T.M., Balabohina T.V., Osipova N.V., Strelycheva K.A. *Nauchnoe obosnovanie fizicheskogo vospitaniya, sportivnoj trenirovki i podgotovka kadrov po fizicheskoj kul'ture, sportu i*

- turizmu: materialy HIV Mezhdunarodnoj nauchnoj sessii po itogam nauchno-issledovatel'skoj raboty za 2015 god. The indicators of the functional state of the cardiorespiratory system of elite athletes on the background of physical activity and laser radiation // Scientific substantiation of physical education, sports training and training on Physical Culture, Sports and Tourism: Proceedings XIV International scientific session on the results of the research work for the 2016. – 2016. – Part 3. – P. 230-235. (in Russian)]*
4. Брук Т.М., Грец Г.Н., Литвин Ф.Б., Баранов В.В. Возможности персонированного капилляроскопического контроля обмена веществ в системе микроциркуляции у спортсменов высшего уровня мастерства // Теория и практика физической культуры. – 2016 – №1. – С. 25-27. [Bruk T.M., Grec G.N., Litvin F.B., Baranov V.V. *Teorija i praktika fizicheskoj kul'tury*. Theory and Practice of Physical Culture. – 2016. – N1. – P. 25-27. (in Russian)]
 5. Брук Т.М., Косорыгина К.Ю., Стрелычева К.А. Влияние курсового низкоинтенсивного лазерного излучения на функциональное состояние кардиореспираторной системы высококвалифицированных шорт-трековиков во время выполнения нагрузочного теста «до отказа» от работы // Лечебная физическая культура и спортивная медицина. – 2016 – №2. – С. 12-17. [Bruk T.M., Kosorygina K.Ju., Strelycheva K.A. *Lechebnaja fizicheskaja kul'tura i sportivnaja medicina*. Therapeutic physical culture and sports medicine. – 2016. – N2. – P. 12-17. (in Russian)]
 6. Волчкова О.А. Биологическое обоснование комбинированного воздействия вибромиостимуляции и общей магнитотерапии для улучшения функционального состояния и работоспособности спортсменов: Дис. ... канд. биол. наук. – Москва, 2010 – 152 с. [Volchkova O.A. *Biologicheskoe obosnovanie kombinirovannogo vozdejstvija vibromiostimuljacii i obshhej magnitoterapii dlja uluchshenija funkcional'nogo sostojanija i rabotosposobnosti sportsmenov (kand. dis.)*. Biological basis of the combined influence of general magnetotherapy vibromiostimulyatsii and to improve the functional status and working capacity of sportsmen (Candidate Thesis). – Moscow, 2010. – 152 p. (in Russian)]
 7. Вяльбе Е.В. Система соревнований и структура этапа непосредственной подготовки к главному старту высококвалифицированных лыжников-гонщиков: Дис. ... канд. пед. наук. – Москва, 2007 – 126 с. [Vjal'be E.V. *Sistema sorevnovanij i struktura jetapa neposredstvennoj podgotovki k glavnomu startu vysokokvalificirovannyh lyzhnikov-gonshhikov (kand. dis.)*. Competition system and structure of the stage of immediate preparation for the main start of skilled skiers (Candidate Thesis). – Moscow, 2007. – 126 p. (in Russian)]
 8. Двоскин А.С. Тактическая подготовка лыжников-спринтеров к соревновательной деятельности: Дис. ... канд. пед. наук. – СПб, 2010. – 208 с. [Dvoskin A.S. *Takticheskaja podgotovka lyzhnikov-sprinterov k sorevnovatel'noj dejatel'nosti (kand. dis.)*. Tactical training cross-country sprint for competitive activity (Candidate Thesis). – St. Petersburg, 2010. – 208 p. (in Russian)]
 9. Сидоренко Т.А. Повышение физических и функциональных показателей занимающихся физической культурой и спортом посредством физиотерапевтических воздействий: Дис. ... канд. пед. наук. – Малаховка, 2008. – 172 с. [Sidorenko T.A. *Povyshenie fizicheskix i funkcional'nyh pokazatelej zanimajushhihsja fizicheskoj kul'turoj i sportom posredstvom fizioterapevticheskix vozdeystvij (kand. dis.)*. Improving the physical and functional indicators engaged in physical culture and sports through physiotherapy effects (Candidate Thesis). – Malakhovka, 2008. – 172 p. (in Russian)]
 10. Соколова Ф.М., Олисов Д.Г. Эффективность сочетанного воздействия гипоксической газовой смеси и электростимуляции для коррекции работоспособности ватерполистов // Ученые записки университета имени П.Ф. Лесгафта. – 2013 – №10. – С. 174-178. [Sokolova F.M., Olisov D.G. *Uchenye zapiski universiteta imeni P.F. Lesgafta*. Scientific notes of the University after name P.F. Lesgaf. – 2013. – N10. – P. 174-178. (in Russian)]
 11. Тамбовский А.Н., Сидоренко Т.А. Влияние комплекса физиотерапевтических средств на организм спортсменов // Ученые записки университета имени П.Ф. Лесгафта. – 2015 – № 5. – С. 185-190. [Tambovskij A.N., Sidorenko T.A. *Uchenye zapiski universiteta imeni P.F. Lesgafta*. Scientific notes of the University after name P.F. Lesgaf. – 2015. – N5. – P. 185-190. (in Russian)]

Информация об авторах

Брук Татьяна Михайловна – доктор биологических наук, профессор кафедры биологических дисциплин ФГБОУ ВО «Смоленская государственная академия физической культуры, спорта и туризма. Email: bryktmcenter@rambler.ru

Терехов Павел Александрович – кандидат биологических наук, старший преподаватель кафедры биологических дисциплин «Смоленская государственная академия физической культуры, спорта и туризма. Email: terechov_86@mail.ru

Осипова Наталья Владимировна – кандидат биологических наук, доцент кафедры биологических дисциплин «Смоленская государственная академия физической культуры, спорта и туризма. Email: osipovanv@mail.ru

УДК 611.08

СОМАТИЧЕСКАЯ И ФУНКЦИОНАЛЬНАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ДЕТЕЙ, СТРАДАЮЩИХ ИЗБЫТОЧНОЙ МАССОЙ ТЕЛА И ОЖИРЕНИЕМ

© Бубненкова О.М.

Смоленская государственная академия физической культуры, спорта и туризма, Россия, 214018, Смоленск, пр-т Гагарина, 23

Резюме: целью исследования явилось изучение соматической и функциональной характеристики детей 5-10 лет, имеющих избыточную массу тела и I-II степень ожирения, используя антропометрическую, соматометрическую методику, предложенную профессором Р.Н. Дороховым, динамометрический и тензодинамометрический методы, а также разработанный нетрадиционный педагогический подход к физическому воспитанию девочек 5-10 лет, направленный на изменение прироста жировой массы тела, с учетом их биологического возраста. В результате проведенных исследований выявлена положительная динамика изменения состава тела (снижение выраженности жировой массы, увеличение мышечной массы тела), силы различных мышечных групп. Сделано заключение, что длительные систематические корригирующие упражнения для развития физических способностей и изменение двигательного режим исследуемого контингента позволили улучшить показатели состава тела, а, следовательно, уровень состояния здоровья.

Ключевые слова: соматический тип, избыточная масса тела, ожирение, двигательная активность детей

THE SOMATIC AND FUNCTIONAL CHARACTERISTIC OF THE CHILDREN SUFFERING FROM THE EXCESS BODY WEIGHT AND AN OBESITY

Bubnenkova O.M.

Smolensk State Academy of Physical Culture, Sport and Tourism, Russia, 214018, Smolensk, Gagarin Av., 23

Summary: research objective was studying of the somatic and functional characteristic of children of 5-10 years having the excess body weight and the I-II degree of an obesity, using the anthropometric, somatometric technique offered by professor R.N. Dorokhov, dynamometer and tensometric methods, and also the developed nonconventional pedagogical approach to physical training of girls of 5-10 years referred on change of a gain of fatty body weight taking into account their biological age. As a result of the conducted researches positive dynamics of change of structure of a body (depression of expression of fatty weight, augmentation of muscle bulk of a body), forces of various muscular groups is taped. The conclusion is made that long systematic corrective exercises for development of physical abilities and change motive a regimen of the studied contingent allowed to improve indicators of structure of a body, and, therefore, the level of the state of health.

Key words: somatic type, excess body weight, obesity, physical activity of children

Введение

Воспитание здорового ребенка – один из важнейших аспектов системы физического воспитания, как в детских дошкольных учреждениях, так и в младших классах общеобразовательных школ. В возрасте от 5 до 10 лет закладывается основа будущего здоровья человека.

В последнее время большое внимание стали уделять избыточной массе тела и ожирению людей различного пола и возраста. По данным ВОЗ за 2014 г. ожирением страдают 39% взрослых старше 18 лет (38% мужчин и 40% женщин), что уже приближается к пороговым цифрам и влечет за собой характер пандемии. 41 млн. детей в возрасте до 5 лет имеют избыточную массу тела или ожирение. По Смоленской области только 27% детей относится к первой группе здоровья, 37% находится в относительно здоровом состоянии, остальные 36% страдают различными заболеваниями, из них 50% страдает ожирением и дефицитом веса [3, 4, 6, 12, 17]. В период 5-10 лет практически невозможно определить наличие ожирения. Огромное количество имеющейся литературы направлено на снижение массы тела у людей зрелого возраста и нехватка работ, связанных с лечением детского ожирения.

Существует несколько типов ожирения и следует понимать, что некоторые из них могут развиваться как с раннего детства, так и возникать в среднем и зрелом возрасте у мужчин и женщин. В зависимости от типа ожирения следует разрабатывать различные комплексы

физических упражнений и регулировать, поступающую в организм избыточную энергию. Некоторые типы ожирения носят наследственный характер (генетически детерминированы) в таком случае необходимо обращаться за помощью к врачам-специалистам [1, 11].

Изучение работ по физическому воспитанию и оздоровлению детей 5-10 лет показало, что исследований, посвященных детям с избыточным весом и, особенно с начальными формами ожирения крайне не достаточно. В литературе, как правило, приводятся «оценочные таблицы» физического развития детей, разработанные для «усредненного» здорового ребенка. Имеющиеся варианты планирования оздоровительных занятий с детьми с избыточной массой тела существенно не отличаются от планов построения занятий с детьми с «нормальным» физическим развитием и без отклонений в состоянии здоровья. Работы канадских, американских и европейских исследователей говорят о грядущей «эпидемии ожирения с серьезными осложнениями со стороны, как сердечно-сосудистой системы, так и опорно-двигательного аппарата» [15].

В свете последних лет наметилась тенденция к оздоровлению подрастающего поколения: разработаны требования к выполнению норм ГТО для лиц различного возраста и пола. Но имеющиеся «нормы», не учитывают индивидуальных соматических особенностей растущих и развивающихся детей, что особенно актуально для детей с избыточной массой тела или ожирением. Кроме того, педагогам по физическому воспитанию следует корректировать существующие нормативы по определению силовых, скоростно-силовых, координационных способностей и выносливости детей, страдающих этим недугом.

Целью исследования являлось изучение соматических особенностей и физических возможностей детей с конституционально-экзогенным типом ожирения, разработка программы оздоровления и формирования двигательных качеств детей.

Методика

Предложенный нами нетрадиционный педагогический подход к физическому воспитанию девочек 5-10 лет направлен на изменение прироста жировой массы тела с учетом их соматических характеристик и вариантов биологического развития. Это позволит детям и их родителям в дальнейшем справляться с возникающими проблемами прибавки массы тела [2]. Исследователь А.И. Клиорин (1989) подчеркивает, что не достаточно изучены дети с избыточной массой тела – это дети риска. При правильном подходе к физическому воспитанию в 78% случаев они могут перейти в группу здоровых детей [8].

Для обоснования и проверки эффективности разработанного подхода использовались корректирующие физические упражнения с детьми, страдающими I и II степенью ожирения, проведены констатирующий и формирующий педагогические эксперименты в детских садах и общеобразовательных школах г. Смоленска.

Для обработки цифрового материала использовались современные методы биометрии и компьютерной обработки цифрового материала. При обработке полученных данных использовалась программа Excel, рассчитывались: средняя статистическая величина M ; стандартное (квадратическое) отклонение σ , коэффициент вариации CV, минимальные (min) и максимальные (max) значения. Полученный в эксперименте цифровой материал был занесен в банк данных компьютера, которые потом легли в основу рисунков, тестограмм, таблиц. Педагогические тесты, проверялись на информативность, надежность и достоверность.

Результаты исследования и их обсуждение

В первоначальную выборку входило 640 девочек 5-10 лет. Все дети проходили комплексное обследование педиатрами в дошкольных образовательных учреждениях (ДОУ) и врачами подростковых кабинетов по месту жительства. В группу отбирались дети только с конституционально-экзогенным типом ожирения. Девочки, родители которых склонны к ожирению, в группу не включались, т.к. они относились к конституционально-эндогенному типу ожирения (развитие ожирения было следствием других обменных процессов).

Всего в педагогическом эксперименте принимало участие 212 девочек искомого возраста, из них 157 (55 девочек дошкольного возраста и 102 – младшего школьного возраста) составили контрольную группу и 55 девочек (20 девочек дошкольного и 35 младшего школьного возраста) - экспериментальную группу, девочки с I и II степенью ожирения. Степень ожирения определялась по классификации Ю.А. Князева [9].

Педагогический эксперимент продолжался 2 года и состоял из 256 занятий, включающих групповые занятия с целью развития физических качеств у девочек с ожирением, подвижные игры и беговые упражнения – с целью устранения инертности детей с ожирением, нежелания активно двигаться и домашние занятия под руководством родителей, которым были даны конкретные установки по проведению упражнений, а также проведены разъяснительные беседы о целях дополнительных занятий с детьми, об их двигательных особенностях, питании, обустройстве быта в семье.

Характеристика двигательной активности в детских дошкольных учреждениях и школах приведена в табл. 1.

Таблица 1. Двигательная активность детей дошкольного и младшего школьного возраста

№ п/п	Виды занятий, характер работы	Возрастные группы, продолжительность занятий	
		5-6 лет	7-10 лет
1	Физкультурно-оздоровительная работа в течение дня: 1) утренняя гимнастика	Ежедневно 5-7 мин.	По информации родителей
	2) подвижные игры, физические упражнения на свежем воздухе (прогулка)	Ежедневно 2 раза до обеда 25-30 мин., после тихого часа 15-20 мин.	Двигательная активность на школьном стадионе
	3) хореография	1 раз в нед. (30 мин.)	нет
	4) ритмические занятия с музыкальным сопровождением	2 раза в неделю (15-20 мин.)	нет
	5) физкультминутка	Ежедневно во время занятий 2-3 мин.	Ежедневно во время занятий 3-5 мин.
2	Активный отдых: 1) физкультурные праздники	2-3 раза в год не более 90 мин.	2 раза в год
	2) дни здоровья	1 раз в 3 мес.	1 раз в год
3	Самостоятельная двигательная деятельность детей	Ежедневно Характер и продолжительность зависит от индивидуальных особенностей ребенка и контроля родителей	
4	Домашние задания индивидуальные для каждого ребенка (контроль-тесты через 4 нед., 1 тест в занятие)	Утренняя гимнастика, физические упражнения для укрепления сводов стопы под руководством родителей	

Из таблицы видно, что переход из детского сада в школу сопровождается резким сокращением двигательной активности ребенка. Это приводит к эффекту школьной гиподинамии, а следовательно, у детей с ожирением к ее увеличению. Применяемые нами упражнения в ходе педагогического эксперимента были сформированы в группы.

В результате исследований все дети были разделены по методике Р.Н. Дорохова на соматические типы и варианты биологического развития [4]. Полученные данные подвергались статистической обработке материала с использованием программы Excel. Было выявлено, что девочки с избыточной массой тела опережают своих сверстниц в 70% по показателям длины и массы тела (табл. 2). Интенсивность роста (ИР) длины тела в течение эксперимента снизилась с 8,7 до 3,5 %. Разность по длине тела в 5 лет составляла 1,8 см, в 10 лет 5,4 см, т.е. девочки с ожирением достоверно превосходили сверстниц по показателям габаритного варьирования. В течение эксперимента ИР массы тела девочек с ожирением, не участвующих в эксперименте, увеличивается с 8,9 до 17,2%. Разность прироста массы тела в 5 лет составила 9,6 кг, в 10 лет – 15,3 кг. У девочек экспериментальной группы прирост жировой массы к концу первого года эксперимента снизился в три раза (с 31 до 9,09%), однако общая масса тела продолжала увеличиваться, что явилось генетической детерминацией. Было установлено, что девочки экспериментальной группы составляют самостоятельную выборку по габаритному варьированию, для которой были отдельно рассчитаны оценочные коэффициенты, что позволило сравнивать динамику показателей длины и массы тела в группах детей, как с нормальной, так и избыточной массой.

Раздельный анализ показателей длины и массы тела, как это принято в исследованиях, не дают полной информации, необходимой врачу и тренеру для определения величин «должной» оздоровительной нагрузки. Габаритный уровень варьирования у детей с «нормальной» массой тела корреляционно связан с силой мышц, активной подвижностью в суставах с результатами контрольно-педагогических упражнений. Характеристики соматодиагностических показателей у

детей с избыточной массой тела в литературе мы не обнаружили. Изучение результатов оценки соматического статуса по габаритному уровню варьирования (длине и массе тела) показало, что в исследуемом контингенте девочек увеличилось количество лиц макро- и мегалосомного типа более, чем на 30% по сравнению с их сверстницами, прошедших обследование в 1980 г. Относительное количество лиц мезосомного типа осталось почти неизменным [2, 4].

Таблица 2. Сравнительная характеристика длины тела девочек 5-10 лет с нормальной и избыточной массой тела

Возраст, лет	Количество обследованных	Группа «К»				Количество обследованных	Группа «Э»				Разность «К»-«Э», см	p
		ДТ, см	±σ, см	Δ, в см	CV %		ДТ, см	±σ, см	Δ, в см	CV %		
5	97	108,4	3,59	6,5	3,3	19	110,2	4,8	10,0	4,3	1,8	>0,05
6	82	114,9	4,26		3,7	21	120,2	5,8		4,8	5,3	>0,01
7	83	122,3	4,77	7,8	3,9	15	128	7,3	7,8	5,7	5,7	>0,01
8	72	127,2	5,08	4,9	3,99	24	134	8,1	6,0	6,0	6,8	>0,001
9	86	131,3	5,71	4,1	4,3	23	138	7,6	4,0	5,5	6,7	>0,001
10	89	137,6	4,92	6,3	3,6	29	143	6,9	5,0	4,8	5,4	>0,01
M	509	-	-	5,9	3,8	131	-	-	6,6	5,2	5,3	>0,01

Примечание: «К» – контрольная группа, «Э» – экспериментальная группа;

При изучении физических способностей детей с избыточной массой, прежде всего, необходимо обращать внимание на компонентное варьирование, т.е. соотношение жировой и мышечной массы тела. По мнению Т.В. Изаксон [7], оптимальное по возрасту соотношение этих масс – признак генетически «уравновешенной наследственности» - лица, не склонные к ожирению. Снижение показателей – один из признаков предрасположенности к ожирению.

Используя результаты калиперометрических наблюдений и вычисление соотношений величины жировой массы на верхних, нижних конечностях и туловище было показано, что характер распределения жировой массы с возрастом не изменяется. Нами было выделено три типа распределения ЖМ: верхний, нижний и гармоничный. Достоверные значения коэффициентов корреляции выявлены у девочек между показателями жировой массы верхней и нижней конечности: в 5 лет – 0,589 ($p < 0,05$), в 10 лет – 0,723 ($p < 0,05$). Самые незначительные – между жировой массой нижних конечностей и туловища, в 5 лет – 0,386 ($p > 0,05$), в 10 лет – 0,411 ($p > 0,05$). Полученные данные подтверждают мнение М. Юлеса и И. Холла [16], что при избыточной жировой массе ее распределение в значительной мере характеризует работу желез внутренней секреции (определенные зоны отложения жира), а не конституциональная особенность ожирения (гомогенное распределение жира вдоль тела).

Определение обхватных размеров тела позволило судить о выраженности мышечной массы исследуемого контингента, периоды замедленного и ускоренного развития которой не совпадают с приростами жировой массы. Прирост мышечной массы сопровождается замедлением прироста жировой массы – наблюдается гетерохронность развития [4]. Величины выраженности мышечной массы у испытуемых различных соматических типов существенно различаются ($p < 0,05$). Девочки макросомного типа независимо от степени ожирения уже в 5 лет имеют большую абсолютную мышечную массу, чем дети микросомного типа, различия составляют 2,0-3,5%.

Функциональная характеристика осуществлялась на основе использования динамометрического и тензодинамометрического методов исследования. Данные кистевой динамометрии приводятся во множестве работ, как показатель развития силы ребенка. Наши исследования согласуются с исследованиями Н.А. Масальгина, Я.С. Татарина, Р.И. Смирновой, показавших, что результаты кистевой динамометрии не коррелируют с силой мышц, действующих на локтевой, плечевой, тазобедренный суставы [4, 10, 13, 14]. Результаты, полученные с помощью тензодинамометрической установки в течение года эксперимента, разработанной на кафедре анатомии и биомеханики Смоленского государственного института физической культуры [4, 13], приведены в табл. 3. Сравнить полученный нами цифровой материал не с чем. За последние 10 лет работ по изменению силы мышц с возрастом у девочек с ожирением I и II степени в литературе обнаружено не было.

Таблица 3. Показатели абсолютной силы мышц у девочек с ожирением в основных суставах (кг)

Сила мышц всех изученных суставов	5 лет, кг	10 лет, кг	Разность, кг	Прирост, %
Кистевая динамометрия	6,02 (п); 5,22 (л)	14,82 (п); 13,68 (л)	8,8 (п); 8,46 (л)	40,6 (п); 38,2 (л)
Разгиб. локтевого сустава	5,4	13,6	8,2	39,7
Сгиб. локтевого сустава	7,6	11,3	3,7	67,3
Разгиб. плечевого сустава	1,5	7,8	6,3	19,2
Сгиб. плечевого сустава	2,8	6,6	3,8	42,4
Разгибатели стопы	4,3	11,9	7,6	36,1
Сгибатели стопы	18,6	56,4	37,8	32,7
Разгиб. тазобедр. сустава	15,9	60,4	44,5	26,5
Сгиб. тазобедр. сустава	18,7	44,5	25,8	42,5
Сгибатели туловища	16,6	28,0	11,4	59,3

С целью функциональной характеристики детей было проведено педагогическое тестирование. Систематические занятия и обучение рациональной возрастной технике бега на короткие дистанции привели к снижению различий между девочками контрольной и экспериментальной группы. Только обучение правильной технике движений привели к достоверному улучшению показателей в тестовых упражнениях. Было установлено, что у девочек с ожирением более короткий беговой шаг, длина которого уменьшается к концу дистанции, из-за низкой выносливости и относительной силы мышц.

Систематические занятия с использованием игр, направленных на развитие физических качеств по предложенной программе, привели к достоверному улучшению относительной силы мышц, выносливости, координации движений и результатов тестовых упражнений. Дети с ожирением под влиянием игр улучшили показатели в беге. Их «достижения» привели к повышению интереса и желанию заниматься в группах физической подготовки во внеурочное время. Родители отметили повышение активности ребенка, желание помогать в домашних делах.

Заключение

Таким образом, в результате проведенных исследований установлено, что группы для оздоровления необходимо формировать, опираясь не только на возрастные, индивидуальные особенности детей, имеющих избыточную массу тела и ожирение, но и на их соматический статус, варианты биологического развития и функциональные характеристики, что может положительно отразиться на двигательной активности и заинтересованности данного контингента.

Предложенный нетрадиционный педагогический подход и комплекс корригирующих упражнений, а также дополнительные занятия и двигательный режим 5 ч. в нед. в комбинации с игровым методом приводит к снижению интенсивности прироста жировой массы после года систематических занятий, увеличивает относительную силу в звеньях тела в зависимости от распределения жировой массы. Следует также отметить, что дети с избыточной массой тела и ожирением, обучающиеся в общеобразовательных школах, должны иметь специальные программы проведения занятий по физическому воспитанию, направленные на совершенствование двигательных качеств.

Литература (References)

1. Аверьянов А.П. Ожирение у детей и подростков: клинко-метаболические особенности, лечение, прогноз и профилактика осложнений: Дис. ... докт.мед.наук. – Саратов, 2009. – 339 с. [Averyanov A.P. *Ozhirenie u detej i podrostkov: kliniko-metabolicheskie osobennosti, lechenie, prognoz i profilaktika oslozhneni (doctoral dis.)*. Obesity at children and teenagers: kliniko-metabolic features, treatment, forecast and prophylaxis of complications (Doctoral Thesis). – Saratov, 2009. – 339 p. (in Russian)]
2. Бубненкова О.М. Нетрадиционный педагогический подход к физическому воспитанию девочек 5-10 лет с ожирением: Дис. ... канд.пед.наук. – Смоленск, 2007. – 176 с. [Bubnenkova O.M. *Netradicionnyj pedagogicheskij podhod k fizicheskomu vospitaniju devochek 5-10 let s ozhireniem (kand. dis.)*. Nonconventional pedagogical approach to physical training of girls of 5-10 years with obesity (Candidate Thesis). – Smolensk, 2007. – 176 p. (in Russian)]
3. Дорохов Р.Н. Ориентиры формирования физических качеств у детей и подростков // Новые методы исследования в физической культуре и детско-юношеском спорте. – Смоленск, 1999. – С. 69-74. [Dorokhov R. N. *Novye metody issledovaniya v fizicheskoj kul'ture i detsko-junosheskom sporte*. New methods

- of a research in physical culture and sport for children and young people. – Smolensk, 1999. – P. 69-74. (in Russian)]
4. Дорохов Р.Н., Губа В.П. Спортивная морфология: учебное пособие. – М., 2002. – 236 с. [Dorokhov R.N., Guba V.P. *Sportivnaja morfologija: uchebnoe posobie*. Sports morphology: education guidance. – Moscow, 2002. – 236 p. (in Russian)]
 5. Епифанов В.А. Лечебная физическая культура: учебное пособие для вузов. – М.: ГЭОТАР-МЕД, 2002. – 559 с. [Yerifanov V. A. *Lechebnaja fizicheskaja kul'tura: uchebnoe posobie dlja vuzov*. Medical physical culture: The education guidance for higher education institutions. – Moscow: GEOTAR-MED, 2002. – 559 p. (in Russian)]
 6. Зернова Н.И. Влияние соматотипа на адаптацию и развитие детей первого детства // Интегративная антропология – медицине и спорту: Межрегиональный сборник научных трудов. – Смоленск, 2004. – С. 127-130. [Zernova N.I. *Integrativnaja antropologija – medicine i sportu: Mezhregional'nyj sbornik nauchnyh trudov*. Integrative anthropology – to medicine and sport: Interregional collection of scientific works. – Smolensk, 2004. – P. 127-130. (in Russian)]
 7. Изаксон Т.В. Социальная и биологическая обусловленность изменений в физическом развитии человека. – Л.: Медицина, 1973. – 269 с. [Izakson T.V. *Social'naja i biologicheskaja obuslovlennost' izmenenij v fizicheskom razvitanii cheloveka*. Social and biological conditionality of changes in physical development of the person. – Leningrad: Medicine, 1973. – 269 p. (in Russian)]
 8. Клиорин А.И. Ожирение в детском возрасте. – Л.: Медицина, Ленинградское отделение, 1989. – 225 с. [Kliorin A.I. *Ozhirenie v detskom vozraste*. Obesity at children's age. – Leningrad: Medicine, Leningrad office, 1989. – 225 p. (in Russian)]
 9. Князев Ю.А., Картелишев А.В. Ожирение у детей. – М.: Медицина, 1983. – 79 с. [Knjazev Ju.A., Kartelishev A.V. *Ozhirenie u detej*. Obesity at children. – Moscow: Medicine, 1983. – 79 p. (in Russian)]
 10. Масальгин Н.А. Развитие скоростных и скоростно-силовых качеств у школьников 9-12 лет: методическая разработка. – М.: ГЦОЛИФК, 1989. – 35 с. [Masal'gin N.A. *Razvitie skorostnyh i skorostno-silovyh kachestv u shkol'nikov 9-12 let: metodicheskaja razrabotka*. Development of high-speed and high-speed and power qualities in school students of 9-12 years: methodical development. – Moscow: GTsOLIFK, 1989. – 35 p. (in Russian)]
 11. Петеркова В.А., Ремизов О.В. Ожирение в детском возрасте // Ожирение и метаболизм. – 2004. - №1. – С. 17-23. [Peterkova V.A., Remizov O.V. *Ozhirenie i metabolizm*. Obesity and metabolism. – 2004. – N1. – P. 17-23. (in Russian)]
 12. Садчикова Л.И. Соматические и педагогические компоненты оздоровительной физической культуры с детьми младшего школьного возраста: Дис. ... канд. пед. наук. – Смоленск, 2003. – 167 с. [Sadchikova L. I. *Somaticheskie i pedagogicheskie komponenty ozdorovitel'noj fizicheskoy kul'tury s det'mi mladshego shkol'nogo vozrasta (kand. dis.)*. Somatic and pedagogical components of improving physical culture with children of younger school age (Candidate Thesis). – Smolensk, 2003. – 167 p. (in Russian)]
 13. Смирнова Р.И. Сила мышц пронаторов и супинаторов предплечья у лиц 14-20 лет // Сб. научн. трудов. – Смоленск, 1969. – Вып. VI. – С. 114 –120. [Smirnova R.I. *Sbornik nauchnyh trudov*. Collection of scientific works. – Smolensk, 1969. – V.VI. – P. 114 – 120. (in Russian)]
 14. Татаринов Я.С., Дорохов Р.Н. Определение жира расчетным методом // Новости спортивной и медицинской антропологии. - 1994. – № 2. – 93 с. [Tatarinov Ja.S., Dorokhov R.N. *Novosti sportivnoj i medicinskoj antropologii*. News of sports and medical anthropology. – 1994. – N. 2. – 93 p. (in Russian)]
 15. Хрисанфова Е.Н. Проблемы комплексного изучения биологического статуса человека в постнатальном онтогенезе // Проблемы биологии человека. – Киев: Наукова Думка, 1980. – С. 161-327. [Hrisanfova E. N. *Problemy biologii cheloveka*. Human biology Problems. – Kiev: Naukova Dumka, 1980. – P. 161-327. (in Russian)]
 16. Юлес М. Диагностика и патофизиологические основы нервно-эндокринных заболеваний. – Будапешт: Академия Наук Венгрия, 1967. – 880 с. [Jules M. *Diagnostika i patofiziologicheskie osnovy nervno-jendokrinnyh zabolovanij*. Diagnostics and pathophysiological bases of neuroendocrine diseases. – Budapest: Academy of Sciences Hungary, 1967. – 880 p. (in Russian)]
 17. Яйленко А.А. Критерии уровня здоровья детей различных морфофенотипов // Дети, спорт, здоровье: Межрегиональный сборник научных трудов. – Смоленск: СГАФКСТ, 2005. – С. 122-125. [Yaylenko A.A. *Deti, sport, zdorov'e: Mezhregional'nyj sbornik nauchnyh trudov*. Children, sport, health: Interregional collection of scientific works. – Smolensk: SGAFKST, 2005. – P. 122-125. (in Russian)]

Информация об авторе

Бубненко Ольга Михайловна – кандидат педагогических наук, доцент кафедры анатомии и биомеханики ФГБОУ ВО «Смоленской государственной академии физической культуры, спорта и туризма». E-mail: olabuma@mail.ru

ОБЗОРЫ

УДК 67.034:612.014.4

ФИЗИОЛОГИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ЛИЦ С РАЗЛИЧНЫМИ ХРОНОТИПАМИ

© Глуткин С.В., Чернышева Ю.Н., Зинчук В.В., Балбатун О.А., Орехов С.Д.

Гродненский государственный медицинский университет, Беларусь, 230009, Гродно, ул. Горького, 80

Резюме: приведенный обзор основан на литературных и собственных данных об организации биоритмов организма, демонстрирует их роль в процессах саморегуляции. Рассматриваются основные биоритмы человека и механизмы их функционирования. Представлены методики определения, частота встречаемости и комплексная характеристика различных хронотипов. Результаты исследований свидетельствуют о том, что большинство физиологических процессов, в том числе и интегративная деятельность нервной системы, подвержены закономерным колебаниям у представителей различных хронотипов. Ряд факторов могут изменять нормальное течение биологических ритмов в организме, приводить к развитию патологических состояний. Рассогласование ритмов негативно влияет на многие жизненные функции, характер эмоционального реагирования, особенности поведенческого стереотипа. Рассмотрено функционирование организма с учетом его хронотипа при адаптации к изменяющимся условиям среды.

Ключевые слова: биоритм, хронотип, десинхроноз, эмоции, адаптация, человек

PHYSIOLOGICAL CHARACTERISTICS OF PERSONS WITH DIFFERENT CHRONOTYPES

Glutkin S.V., Chernyshova J.N., Zinchuk V.V., Balbatun A.A., Orehov S.D.

Grodno State Medical University, Belarus, 230009, Grodno, Gorky St., 80

Summary: this review is based on the literature and our own data on the human body biological rhythms organization, demonstrates their role in self-autoregulation. Essential human biorhythms and mechanisms of their functioning are discussed. Methods of determination, distribution and complex characteristics of the different chronotypes are presented. Scientific data indicate that the majority of physiological processes, including integrative activity of the nervous system, are naturally fluctuating in people with different chronotypes. Some factors can alter the normal body biological rhythmicity and lead to the development of pathological states. It is demonstrated that rhythmicity imbalance produce a negative impact on many vital functions, character of the emotional response, behavioral pattern parameters. Body functioning, considering chronotype, during adaptation to changing environmental conditions is discussed.

Key words: biorhythm, chronotype, desynchronosis, emotions, adaptation, human

Введение

В живых системах физиологические процессы подвержены закономерным циклическим колебаниям, биологическим ритмам, которые являются самоподдерживающимися, генетически запрограммированными, автономными, а также формирующимися при взаимодействии организма со средой [23]. Цикличность физиологических функций на всех уровнях организма является одним из неперменных свойств живой материи [1, 29]. Описано более 400 физиологических показателей в организме человека, подверженных суточным колебаниям. Биологические ритмы с одной стороны являются одним из важных механизмов приспособления организма к окружающей среде, а с другой – служат универсальным критерием его функционального состояния, работоспособности и благополучия [23]. Биологические ритмы играют огромную роль в саморегуляции живых систем и регуляции экологических связей.

Основные биоритмы и механизмы их регуляции

Главная часть «биологических часов» организма (центральный осциллятор) расположен в супрахиазмальных ядрах (СХЯ) переднего гипоталамуса. Каждый нейрон СХЯ является самостоятельным, генетически запрограммированным осциллятором, интервал «хода» которого определяется скоростью определенных биохимических реакций в клетке. Внутриклеточная петля

обратной связи, лежащая в основе механизма «молекулярных часов» СХЯ, заключается в синтезе белков, которые с определенной периодичностью подавляют их собственное образование, распадаются и вновь синтезируются [16].

Световой поток взаимодействует в сетчатке со специфическим пигментом меланопсином, изменяя электрическую активность центрального водителя суточного ритма, от которого по волокнам симпатической вегетативной нервной системы информация передается в верхний шейный ганглий, из которого отходят волокна к эпифизу, секретирующему мелатонин в темную фазу фотопериода [7]. При нахождении в постоянной темноте суточный ритм выброса мелатонина сохраняется, поддерживаемый периодической активностью СХЯ, в то время как яркий свет блокирует синтез мелатонина. СХЯ и эпифиз находятся между собой в реципрокных взаимоотношениях. Световой поток возбуждает нейроны СХЯ гипоталамуса и тормозит эпифиз, а мелатонин, вырабатываемый в нем, тормозит активность нервных клеток СХЯ, осуществляя, таким образом, регуляцию внутрисуточной ритмики [16].

Мелатонин осуществляет гормональную регуляцию суточного ритма периферических органов, через соответствующие рецепторы, кроме того, обнаружены прямые связи СХЯ с печенью, надпочечниками и некоторыми другими органами, через которые осуществляется нервная регуляция суточного ритма периферических органов [7]. Мелатонин обладает широким спектром действия. В частности, влияет на ряд показателей кислородзависимых процессов, протекающих в организме [13]. Выявлен его эффект на формирование кислородтранспортной функции крови и поддержание прооксидантно-антиоксидантного равновесия [12, 14].

Биологические ритмы отражают периодически повторяющуюся по характеру и времени активность физиологических процессов, присущую всем организмам и составляющую основу его пространственно-временной функциональной организации. Классификация биоритмов человека представлена в табл. 1.

Одними их важнейших биологических ритмов являются циркадианные ритмы, которые представляют собой эндогенные активные самоподдерживающиеся колебания, порождаемые в самой живой системе.

Таблица 1. Классификация биоритмов человека

Характеристика	Продолжительность
Ультрадианные	16±4 часов
Циркадианные (околосуточные)	24±4 часов
Инфрадианные	28 часов - 4 суток
Циркасептанные (околонедельные)	7±3 суток
Циркатригигантные (околомесячные)	30±5 суток
Ультраннуальные	несколько месяцев
Цирканнуальные	около 1-го года

Обычно цикл этих ритмов не соответствует точно 24 часам. У большинства людей он составляет примерно 25 часов и требует ежедневной «подгонки», которая в организме осуществляется посредством изменения светового потока [16].

Циркадианные ритмы характерны для функционирования дыхательной системы. Установлена суточная зависимость в изменении таких параметров внешнего дыхания как дыхательный объем, резервный объем вдоха (РОВд), резервный объем выдоха, жизненная емкость легких (ЖЕЛ), максимальная вентиляция легких, частота дыхания [22].

Показателям сердечно-сосудистой системы (ССС) также свойственна суточная ритмичность. В динамике ритма артериального давления (АД) зачастую выражен 12-часовой, или суточный двухфазовый ритм. Установлено, что эндогенный ритм АД имеет вечернюю акрофазу. Утренний подъем АД, вероятно, обусловлен косвенными факторами, подготовляющими симпатoadреналовые механизмы пробуждения. Циркадианный ритм частоты сердечных сокращений (ЧСС) неизменно монофазен с единым пиком в дневные часы, синхронным времени дневного снижения АД [10].

Скорость переработки мозгом информации, принятие решения, способность к запоминанию и работоспособность, в целом, выше в утренние и дневные часы, чем в вечерние и ночные [21]. При изучении психологического статуса спортсменов выявлена циркадианная ритмичность показателей активности и настроения, ультрадианная ритмичность (14 часов) – настроения [22].

Большое значение имеет также исследование годовых ритмов. Отмечаются циклические изменения организма ежегодно во время смены времен года. Различными исследователями зарегистрированы у человека сезонные колебания содержания в крови воды и электролитов, холестерина, ряда ферментов и глюкозы. Также меняются состав и свойства форменных элементов: средний диаметр и осмотическая резистентность эритроцитов, фагоцитарная активность лейкоцитов, концентрация белка и активность моноаминоксидазы в тромбоцитах [24]. Максимальные сезонные величины мезора ЧСС у юношей отмечены в весенний период года относительно осени, зимы и лета, тогда как для осеннего времени года характерны минимальные значения [29].

В осенне-зимний период суточный ритм общей антиоксидантной активности слюны наиболее выражен, при этом мезор и амплитуда суточного ритма общей антиоксидантной активности слюны имеют более высокие значения, чем в весенне-летний период [7]. Показано, что естественное освещение в период «белых ночей» на широте Сыктывкара достоверно снижает амплитуду суточного ритма общей антиоксидантной активности слюны. Для общей антиоксидантной активности слюны человека также характерен циркадианный ритм с максимальными значениями показателя в ранние утренние часы (шесть часов утра), кроме того, половых различий суточной динамики этого показателя не обнаружено, отмечено лишь некоторое снижение максимума общей антиоксидантной активности слюны с возрастом [7].

Нами проведено комплексное психолого-физиологическое обследование студентов медицинского университета и школьников после перехода на летнее и зимнее время [26]. При сравнительном анализе динамики порогов кожной электрочувствительности выявлены достоверные изменения минимального, среднего и болевого порогов. Показатели болевых ощущений понижались сразу после перевода часов, сохранялись пониженными в течение недели, повышались к концу второй. Также был проведен анализ динамики средних стандартизированных значений шкал личностного опросника, выбора цвета по тесту Люшера и результатов выполнения теста Крепелина у всех обследованных, однако не было обнаружено достоверных различий ни по одному показателю из всех применявшихся экспериментально-психологических методик между временными точками [15].

Организм представляет собой сложно организованную временную систему, где все части постоянно взаимодействуют между собой и с окружающей средой. Знание биоритмологических особенностей позволяет снизить риск возникновения различных заболеваний, повысить производительность труда, эффективность терапевтических мероприятий [17]. Многие патологические процессы в организме сопровождаются нарушением временной организации физиологических функций, и в то же время рассогласование ритмов является одной из причин выраженных патологических изменений в организме (десинхроз) [22]. Неблагоприятные факторы окружающей среды приводят к различным нарушениям биологических ритмов человеческого организма, в частности, к развитию основной формы хронопатологии – десинхронозу [17].

Широко известен особый феномен – «джетлаг» (от англ. jet – реактивный самолёт и англ. lag – запаздывание). Синдром смены часового пояса связан с несовпадением индивидуального биоритма человека с глобальным дневным ритмом и вызван быстрой сменой часовых поясов. Для него характерен сбой внутренних биологических часов суточного циркадианного ритма. В Международной классификации болезней (МКБ-10) джетлаг вместе со всеми циркадианными расстройствами сна отнесен к группе «Нарушения цикличности и бодрствования» [8].

Биологические ритмы являются проявлением фундаментального свойства органического мира, обеспечивает его способность адаптации и выживания в циклически меняющихся условиях внешней среды. В этом аспекте особый интерес представляет функционирование организма с учетом его индивидуальных особенностей с точки зрения организации биоритмических процессов.

Определение хронотипа и частота встречаемости различных хронотипов

Для обозначения индивидуальных особенностей организации суточных ритмов предложен термин «хронотип». В первой половине XX в. началось активное изучение молекулярных, нервных и медицинских аспектах ритмичности функций органов и систем человека. В 1939 г. нейрофизиолог Н. Клейтман выдвинул предположение о существовании базового 24-часового ритма «бодрствование-сон». В 1970 г. шведский психолог О. Оквист начал научное изучение хронотипа и предложил опросник для определения хронотипа. Было выделено три разновидности хронотипа: утренний («жаворонки»), промежуточный (индифферентный, аритмичный, асинхронный, «голуби») и вечерний («совы»). В 1976 г. Дж. Хорн и О. Остберг модифицировали опросник Оквиста и предложили общепринятый тест Хорна-Остберга для определения хронотипа (Horne

and Ostberg Morningness-Eveningness Questionnaire, MEQ) [33]. Имеются также опросник А.А. Путилова для определения особенностей цикла «бодствование-сон», мюнхенский тест и др. [6, 22, 36].

Ориентировочная частота распределения хронотипов: 15% – утренний тип, 20% – вечерний и 65% – аритмичный [3, 36]. В настоящее время накоплено значительное количество данных о различиях утреннего и вечернего хронотипов (таблица 2). Утренний хронотип характеризуется ранним пробуждением (4^{00} - 6^{00}), хорошей работоспособностью до обеда и ранним засыпанием (20^{00} - 22^{00}). Асинхронный тип просыпается на 1-2 часа позже утреннего типа, активен весь день и засыпает около 23^{00} . Люди вечернего типа, если позволяют условия, просыпаются поздно (8^{00} - 10^{00} и более), медленно вработываются и часто мало работоспособны до обеда. После 16^{00} активность «сов» возрастает, и они могут продуктивно работать до 24^{00} - 2^{00} и позже. Наиболее приспособленным к современным социальным условиям жизни является асинхронный тип [32, 38]. Наименее пластичны биоритмы у утреннего типа и сдвиг часов, особенно, вечерняя и ночная работа, негативно отражаются на их самочувствии. Вечерний тип занимает промежуточное положение по способности адаптироваться к новому временному режиму, но оказывается наилучшим при работе в ночную смену. Характер секреции гормонов зависит от хронотипа. Наблюдаются значительные различия в уровне серотонина, мелатонина в плазме крови и содержании нейропептидов в СХЯ гипоталамуса у «жаворонков» и «сов». У утреннего типа уровень кортизола сразу после пробуждения значительно выше, чем у вечернего [34].

Большая часть людей относится к третьему типу («голуби»), для которого не характерно четкое наличие преимущественной активности в утренние или ночные часы, наибольшая работоспособность у них в 10-12 и 16-18 часов и самый низкий уровень активности с 2 до 5 часов [21].

В нашем исследовании (601 студент обоего пола медицинского университета в возрасте от 18 до 23 лет) выявлено следующее распределение учащихся по хронотипу: четко выраженный утренний тип – 6 (0,99%), слабо выраженный утренний тип – 27 (4,49%), аритмичный тип – 311 (51,75%), слабо выраженный вечерний тип – 198 (32,95%), четко выраженный вечерний тип – 59 (9,82%) [38]. Среди юношей получено распределение: четко выраженный утренний тип – 3 (1,95%), слабо выраженный утренний тип – 4 (2,59%), аритмичный тип – 79 (51,3%), слабо выраженный вечерний тип – 38 (24,68%), четко выраженный вечерний тип – 30 (19,48%). Среди девушек получены данные: четко выраженный утренний тип – 3 (0,67%), слабо выраженный утренний тип – 23 (5,15%), аритмичный тип – 232 (51,9%), слабо выраженный вечерний тип – 160 (35,79%), четко выраженный вечерний тип – 29 (6,49%) [29].

Хронотип человека определяет физиологическую организацию функций организма, его адаптацию и является универсальным критерием общего функционального состояния организма [22]. Эта характеристика является полигенно наследуемым признаком с довольно широкой нормой реакции, зависит от ряда других факторов: возраста, пола, широты и долготы региона проживания и внешних, в т.ч. сезонных, фотопериодических факторов [10]. Хронотип человека во многом обуславливает его вегетативную и эмоциональную реактивность, умственную и физическую работоспособность.

Дети в 10-летнем возрасте в основном относятся к раннему хронотипу, с 10- до 20-летнего возраста наблюдается закономерное увеличение доли людей с поздним хронотипом, а с 20- до 70-летнего возраста – постепенное смещение в сторону преобладания раннего хронотипа [7].

Особенности адаптации представителей различных хронотипов

На биоритмы организма человека, кроме социальных факторов, влияние также оказывают климатические факторы. Отмечена зависимость хронотипа от широты проживания: по мере продвижения на Север наблюдается постепенное увеличение частоты встречаемости представителей позднего хронотипа. Установлено, что при длительном проживании на Севере в организме северян наблюдается комплекс изменений, называемых «синдромом полярного напряжения», характерным признаком которого является десинхроноз, сопровождающийся нарушением сна [7].

По мере продвижения на Север с ростом уровня экстремальности климатогеографических условий увеличивается частота встречаемости представителей вечернего хронотипа, что позволяет предположить наличие у них большей устойчивости к факторам северной природы [25]. Среди населения, проживающего вблизи западной границы часового пояса, преобладают «совы», а вблизи восточной – «жаворонки», «совы» также чаще встречаются среди жителей более высоких широт [16]. Жители Заполярья относятся к более позднему хронотипу, чем их сверстники, проживающие в более южных широтах [7].

Таблица 2. Физиологические различия утреннего и вечернего хронотипов [3, 31, 32, 35, 38, 39]

Параметр	«Жаворонки»	«Совы»
Сдвиг внутренних биологических часов	-2-3 часа	+2+3 часа
Время пробуждения	4 ⁰⁰ -6 ⁰⁰	8 ⁰⁰ -10 ⁰⁰
Время засыпания	20 ⁰⁰ -22 ⁰⁰	24 ⁰⁰ -2 ⁰⁰
Пик активности	8 ⁰⁰ -10 ⁰⁰	После 16 ⁰⁰
Продолжительность сна	Нет достоверных отличий	
Процент долго- и короткоспящих	Нет достоверных отличий	
Минимальная температура тела	4 ⁰⁰	6 ⁰⁰
Способность адаптироваться к работе в ночную смену	Плохая	Хорошая
Ген hPer1 (human period gene 1)	Нет достоверных отличий	
Синдром смещения фазы сна (мутация гена hPer2)	Встречается	Не встречается
Ген hPer3	Длинная копия	Короткая копия
«Clock» гены: Arntl (Bmal1 или Mor3), Arntl2, Cry1, Cry2, Ckl1 и др.	Различия изучены недостаточно	
Частота сезонной депрессии	Низкая	Высокая
Типичные заболевания	Атеросклероз, ишемическая болезнь сердца, гипертония, ожирение	Неврозы, астенические и депрессивные состояния, бессонница
Доминирующее полушарие головного мозга	Левое	Правое
Творческая активность, воображение	Меньше	Больше
Характер мышления	Абстрактно-логическое, аналитическое	Конкретно-предметное, холистическое
Частота употребления алкоголя, кофе и курение	Меньше	Больше

Среди «жаворонков» на Севере «спринтеров» выявлено 25%, что свидетельствует о том, что на Севере устойчивость к психоэмоциональному стрессу зависит от сочетания хронотипа с типом адаптивного реагирования скорости мобилизации приспособительных резервов [25].

Исследования показывают, что характерное для жителей северных широт преждевременное старение, а также более частое и более раннее возникновение ассоциированных с возрастом патологий объясняется «мелатониновой» гипотезой, согласно которой организм в период «белых ночей» испытывает воздействие избыточного освещения, вызывающего подавление функции эпифиза и нарушение циркадианной системы [7]. Наличие у человека утреннего или вечернего хронотипа определяет характер устойчивости к психоэмоциональному стрессу в экстремальных или дискомфортных климатогеографических условиях [25].

На кафедре нормальной физиологии нашего университета в последние десятилетия систематически проводятся исследования по проблеме возникновения десинхроноза при переходе на летнее и зимнее время с учетом характера индивидуальных биоритмов [15]. Получено значительное количество экспериментальных данных о физиологических особенностях у лиц с различным хронотипом. Так, перевод часов с зимнего на летнее время вызывает развитие кратковременного (около 2 недель) десинхроноза у здоровых студентов. Наиболее выраженное напряжение адаптационных механизмов при переводе часов на летнее время характерно для вечернего хронотипа. Утренний хронотип оказался наиболее устойчивым к переводу часов на летнее время [11]. При переводе часов на зимнее время, наоборот, вечерний хронотип оказался относительно устойчивым, а утренний - наиболее чувствительным. Чем ближе «внешний» отсчет времени к естественному «внутреннему» времени, тем более благоприятно протекают физиологические процессы в организме [5, 9]. Эксперимент по искусственному изменению освещенности во время перевода часов продемонстрирует выраженный эффект данного фактора на циркадные биологические ритмы. Положительный эффект дефицита освещенности у лиц с утренним и аритмичным хронотипами позволяет предположить, что небольшие дозы мелатонина могут оказывать позитивный эффект при переводе часов с летнего на зимнее время [5, 37].

При кластеризации выборки методом К-средних утренний хронотип ассоциируется с увеличением тонуса симпатического отдела вегетативной нервной системы, положительными значениями вегетативного индекса Кердо, симпатической реакцией на пробы Геринга, Штанге, Генча и высокой успеваемостью. ЧСС в покое у студентов утреннего хронотипа больше по сравнению со студентами «совами». Утренний хронотип имеет более высокое систолическое и диастолическое АД по сравнению с вечерним хронотипом. Кластер вечернего хронотипа характеризуется повышением тонуса парасимпатического отдела вегетативной нервной системы, отрицательными

значениями вегетативного индекса Кердо, вагусной реакцией на пробы Геринга, Штанге, Генча и низкой успеваемостью [4].

Выявлены особенности функциональной асимметрии мозга у студентов с различными хронотипами [2]. Общая степень доминантности правого и левого полушарий имеет наибольшую выраженность у «голубей». Среди «жаворонков» и «голубей» наиболее распространены правосторонние сенсомоторные профили, а среди «сов» – мозаичные сенсомоторные профили, что свидетельствует о взаимосвязи функциональной асимметрии мозга с биоритмологическим типом. Представители вечернего хронотипа имеют достоверно больший процент ведущей левой руки и правого доминирующего полушария головного мозга. Обнаружена умеренная положительная корреляция между выраженностью вечернего хронотипа и левосторонней сенсорной асимметрией (проба с камертоном: $R=0,44$). Также выявлена умеренная положительная корреляция между выраженностью вечернего хронотипа и левосторонней ведущей ногой (проба «скакалка»: $R=0,45$) и левосторонней ведущей рукой (кистевая динамометрия: $R=0,37$) [20]. Следовательно, утренний хронотип («жаворонки») характеризуется большей частотой моторной (ведущая рука, нога), сенсорной (ведущее ухо) праводоминантностью (правая сторона тела) и, соответственно, преобладанием левого полушария. Вечерний хронотип, наоборот, характеризуется большей частотой левосторонней сенсо-моторной асимметрии и, соответственно, усилением доминирования правого полушария.

При исследовании дневной динамики показателей функционального состояния ССС выявлено, что при аритмичном типе работоспособности в организме юношей и девушек имеется инверсия дневных кривых АД, ударного объема, минутного объема кровообращения, коэффициента выносливости с максимальными значениями в 8 или в 20 часов, что указывает на наличие десинхроноза в деятельности системы кровообращения [23].

Обнаружена отрицательная корреляция между степенью выраженности вечернего хронотипа и уровнем экстраверсии ($R=-0,52$). Также выявлена умеренная отрицательная корреляция между степенью выраженности вечернего хронотипа и уровнем нейротизма ($R=-0,39$). Следовательно, утренний хронотип характеризуется большей степенью экстраверсии и нейротизма. Вечерний хронотип более интровертирован. Представители утреннего хронотипа наиболее конфликтны и импульсивны, но имеют высокую личностную ответственность [18]. Студенты с утренним хронотипом явились наиболее короткоспящими с длительностью ночного сна: 7,25 (7-8,5) часов. Наибольшая продолжительность сна характерна для представителей вечернего хронотипа: 9,25 (8-11) часов. Увеличение количества баллов по опроснику Хорна-Остберга (увеличение доли вечернего хронотипа) сопровождается увеличением продолжительности ночного сна ($R=0,31$) [18].

Показано увеличение РОВд и ЖЕЛ у студентов с утренним хронотипом [22]. Дыхательный паттерн (длительности вдоха, выдоха и их отношение), а также объемная скорость воздушного потока при форсированном выдохе у испытуемых с различным хронотипом достоверно не различаются. По результатам окси-теста обнаружено значительное увеличение времени восстановления кровотока на участке легкие – ухо у утреннего хронотипа после задержки дыхания в течение 45 с. Вероятно, более длительное восстановление кровотока после задержки дыхания у лиц с утренним хронотипом связано с высокой степенью напряженности функционирования кардио-респираторного аппарата в условиях гипоксической нагрузки. Интенсивность (РОВд, ЖЕЛ) и напряженность функционирования дыхательной системы выше у студентов утреннего хронотипа. Вечерний хронотип характеризуется низкими значениями РОВд, ЖЕЛ и большей гипоксической устойчивостью в условиях окси-теста.

Изучена взаимосвязь между суточной динамикой температуры тела и реактивностью ССС у студентов с различным хронотипом [39, 36]. Наибольшая температура тела наблюдается у студентов утреннего хронотипа в 12⁰⁰: 36,7 (36,5-36,9), асинхронного хронотипа в 15⁰⁰: 36,8 (36,5-37,0), вечернего хронотипа в 21⁰⁰: 36,6 (36,4-36,7). Различия в максимальной температуре тела в дневное время суток составляет 3 часа и более у студентов с различным хронотипом. Наиболее выраженный тонус симпатической нервной системы у студентов утреннего хронотипа наблюдается в 6⁰⁰ (при ортостатической пробе ускорение ЧСС на 25 (20-27) уд/мин). У асинхронного хронотипа тонус симпатической нервной системы также увеличивается к 6⁰⁰ (при ортостатической пробе ускорение ЧСС на 12 (9-14) уд/мин). У вечернего хронотипа тонус симпатической нервной системы достигает максимума дважды: в 6⁰⁰-9⁰⁰ (ортостаз: ускорение ЧСС на 31 (27-35) уд/мин) и в 21⁰⁰-24⁰⁰ (ортостаз: ускорение ЧСС на 28 (26-31) уд/мин). Наибольшая амплитуда колебаний реактивности ССС с 6⁰⁰ до 24⁰⁰ наблюдается у студентов с вечерним хронотипом. Обнаружены корреляции: у утреннего хронотипа между температурой тела и ЧСС в вертикальном положении при ортостатической пробе ($R=-0,70$); у асинхронного хронотипа между температурой тела и ЧСС в покое, перед проведением проб ($R=0,84$); у вечернего хронотипа между температурой тела и ЧСС во время глубокого вдоха ($R=-0,61$). У студентов с различным

хронотипом наблюдаются выраженные особенности суточной динамики температуры тела и реактивности ССС. Отмечена тенденция к параллельному росту температуры тела и тонуса симпатической нервной системы. Некоторые различия во времени достижения максимальной температуры тела и наибольшей реактивности ССС, вероятно, связаны с наложением социально обусловленных ритмов (определенное время пробуждения) на естественные биологические ритмы у студентов [19].

Изучены особенности суточной динамики результатов тональной аудиометрии у студентов различного хронотипа с нормальным слухом. Средние значения для исследуемых частот находятся в диапазоне 10 (10-15) дБ. Наибольшее количество достоверных отличий слуховых порогов в зависимости от хронотипа и времени измерения выявляется для частот 3000 Гц и более. Максимальные суточные колебания обнаруживаются при частоте 6000 Гц [40]. У студентов утреннего хронотипа отмечается максимальная острота слуха в 7⁰⁰-13⁰⁰, начинает снижаться после 16⁰⁰ и становится минимальной после 19⁰⁰. У студентов вечернего хронотипа острота слуха достаточно высока в 7⁰⁰-10⁰⁰, затем снижается до минимума к 13⁰⁰, постепенно нарастает с 16⁰⁰ и становится высокой в 19⁰⁰-1⁰⁰ ночи. У студентов асинхронного хронотипа острота слуха имеет наибольшие значения в 10⁰⁰-13⁰⁰, среднее значение в утреннее и вечернее время. Наиболее вероятно, суточная динамика слуховой чувствительности связана с развитием процессов утомления в ЦНС. Например, у студентов утреннего хронотипа в вечернее время развивается выраженное утомление и слуховые пороги повышаются. При кластеризации данных методом k-средних выделено 2 кластера. Кластер с низкими порогами слуховой чувствительности включает 40% измерений утреннего, 50% измерений асинхронного и 90% измерений вечернего хронотипов. Соответственно, кластер с высокими порогами слуховой чувствительности включает 60% измерений утреннего, 50% измерений асинхронного и 10% измерений вечернего хронотипов. У представителей вечернего хронотипа отмечается наибольшее количество измерений (90%) с низкими порогами слуховой чувствительности [19].

Выявлены различия в психоэмоциональном статусе у представителей разного хронотипа. Отмечается повышенная устойчивость к стрессу у студентов утреннего хронотипа по сравнению с «совами» (промежуточное положение выявлено у «голубей»), что может быть обусловлено общими физиологическими механизмами, детерминирующими предрасположенность к стрессу и формирование хронотипа. У «жаворонков» установлен более высокий уровень тревожности и эмоциональной стабильности, тогда как «совы» являются менее тревожными и более эмоционально неустойчивыми [30].

Определение хронотипа и связанных с ним особенностей функционирования мозга являются важной задачей для решения проблем, связанных с оптимизацией режима труда и отдыха людей, так как производительность труда может быть повышена в ряде случаев на 50% только за счет должного совмещения часов работы с периодами физиологического подъема работоспособности, т.е. с хронотипом [2]. Важным аспектом адаптации человека к социальной среде является обучение. Отмечена достоверная зависимость успеваемости от хронотипа: учащиеся, имеющие более низкий средний балл, относятся к более позднему хронотипу [7]. Зрительная память на слова среди «жаворонков» имеет наиболее высокие значения утром, ночью ее средние показатели снижаются, а «совы», наоборот, ночью отличаются самой высокой памятью на слова [30].

Обнаруживаются при наименьшей продолжительности световой части суток достоверно более высокие значения показателей ситуативной тревожности в группе «жаворонков» по сравнению с общей популяцией, группами «голубей» и «сов» [28]. Однако в результате исследования уровня тревожности с помощью шкалы Дж. Тейлора наибольшие значения тревожности обнаруживаются у «сов». Не выявлено достоверных различий между показателями личной тревожности и методики исследования представлений человека о свойствах времени в разных группах. В группе «жаворонков» по сравнению с общей популяцией, группами «голубей» и «сов» выявляются более высокие показатели шкалы дифференциальных эмоций К. Изарда, что свидетельствует о более благоприятном эмоциональном фоне, а также значения показателей теста «САН». Длительность индивидуальной минуты приближается к реальному значению в группе «сов» – 60 (53-63) сек., в группе «жаворонков» этот показатель достоверно выше – 63 (61-69) сек относительно группы «сов», что свидетельствует о функциональных различиях у представителей различного хронотипа [28]. По данным методики исследования представлений человека о свойствах времени выявляется, что показатели в группе «сов» достоверно выше, чем в группах «жаворонков» и «голубей», что свидетельствует о функциональных различиях у представителей различного хронотипа [28].

Фактор времени, периодичности функций организма является таким же фундаментальным для здоровья человека, как и температурные, микробные и др. воздействия [3]. Интерес к проблеме индивидуальных особенностей суточных ритмов, судя по количеству научных публикаций по данной тематике за последнее десятилетие, постоянно увеличивается [35, 36]. Данные литературы

и результаты наших исследований свидетельствуют о том, что биоритмы выполняют важную роль в саморегуляции организма и являются универсальным показателем его функционального состояния.

Заключение

Различные факторы могут изменять нормальное течение биологических ритмов в организме. Не только физиологические процессы, но и динамика психической деятельности, в том числе и эмоциональных состояний, подвержены закономерным колебаниям у представителей различных хронотипов. Рассогласование ритмов негативно влияет на многие жизненные функции, характер эмоционального реагирования, особенности сложившегося жизненного стереотипа, а при снижении порога психологической резистентности - может приводить к развитию различных патологических состояний. Представляется перспективным проведение исследований по оценке функционального состояния организма с учетом его хронотипа в различных условиях среды, особенно, при изменении организации биоритмов.

Литература (References)

1. Агаджанян Н.А., Радыш И.В. Биоритмы, среда обитания, здоровье. – М.: Российский университет дружбы народов. – 2013. – 362 с. [Agadzhanyan N.A., Radysh I.V. *Bioritmy, sreda obitaniya, zdorov'e*. Biorhythms, environment, health. – Moscow: Peoples' Friendship University of Russia. – 2013. – 362 p. (in Russian)]
2. Апарин И.В. Особенности функциональной асимметрии мозга у студентов с различными хронотипами // СтРИЖ. – 2015. – Т.2, №2. – С. 1-3. [Aparin I.V. *StRIJ*. StRIZh. – 2015. – V.2, N2. – P. 1-3. (in Russian)]
3. Балбатун О.А. Методы диагностики и значение хронотипов человека // Медицинские знания. – 2011. – №1. – С. 24-26. [Balbatun A.A. *Medicinskie znaniya*. Medical knowledge. – 2011. – N1. – P. 24-26. (in Russian)]
4. Балбатун О.А. Хронофизиологические особенности студентов медицинского вуза // Актуальные проблемы медицины: материалы научно-практической конференции, посвящённой 55-летию учреждения образования Гродненский государственный медицинский университет. – Гродно: ГрГМУ, 2013. – Ч.1. – С.48. [Balbatun A.A. *Aktual'nye problemy mediciny: materialy nauchno-prakticheskoy konferencii, posvjashhjonnoj 55-letiju uchrezhdenija Grodnenskij gosudarstvennyj medicinskij universitet*. Actual problems of medicine: materials of the scientific and practical conference devoted to the 55 anniversary of establishment of Grodno state medical university. – Grodno: GrGMU, 2013. – P.1. – P. 48. (in Russian)]
5. Балбатун О.А., Дудинский А.К., Козинцева О.И. Вероятность развития десинхроноза при переводе часов на зимнее и летнее время у студентов с различным хронотипом // Актуальные теоретические и прикладные аспекты патофизиологии: Материалы республиканской конференции с международным участием. – Гродно: ГрГМУ, 2010. – С. 258-262. [Balbatun A.A., Dudinsky A.K., Kozintseva O.I. *Aktual'nye teoreticheskie i prikladnye aspekty patofiziologii: Materialy respublikanskoj konferencii s mezhdunarodnym uchastiem*. Actual theoretical and applied aspects of a pathophysiology: Materials of a republican conference with the international participation. – Grodno: GrGMU, 2010. – P. 258-262. (in Russian)]
6. Барбараш Н.А., Шапошникова В.И. Оцените своё здоровье сами – СПб: Питер, 2003. – 256 с. [Barbarash N.A., Shaposhnikova V.I. *Ocenite svojo zdorov'e sami*. Assess your health by yourself. – StPb: St. Petersburg, 2003. – 256 p. (in Russian)]
7. Борисенков М.Ф. Хронотип человека на севере // Физиология человека. – 2010. – Т.36, №3. – С. 117-122. [Borisenkov M.F. *Fiziologija cheloveka*. Human physiology. – 2010. – V.36, N3. – P. 117-122. (in Russian)]
8. Бузунов Р.В., Царева Е.В. Джетлаг: новый термин – новые подходы // Русский медицинский журнал. – 2013. – Т.21, №16. – С. 831-837. [Buzunov R.V., Tsarev E.V. *Russkij medicinskij zhurnal*. Russian Medical Journal. – 2013. – V.21, N16. – P. 831-837. (in Russian)]
9. Бушма О.С., Зинчук В.В., Гуляй И.Э. Адаптационные возможности организма при переводе часов (хроноэкологические аспекты) // Актуальные проблемы экологии: материалы VII международной научно-практической конференции Гродно, 26-28 окт. 2011 г. – Гродно: ГрГМУ, 2011. – С. 127-128. [Bushma O.S., Zinchuk V.V., Gulyai I.E. *Aktual'nye problemy jekologii: materialy VII mezhdunarodnoj nauchno-prakticheskoy konferencii Grodno, 26-28 okt. 2011 g.* Actual ecological problems: materials of the VII international scientific and practical conference, Grodno 26-28 Oct. 2011 – Grodno: GrGMU, 2011. – P. 127-128. (in Russian)]
10. Губин Д.Г., Ветошкин А.С., Болотнова Т.В. Взаимосвязь суточного профиля, вариабельности и структуры циркадианных ритмов артериального давления и частоты сердечных сокращений с хронотипом у вахтовиков Арктики // Медицинские записки и образование Урала. – 2015. – №2. – С. 108-113. [Gubin D. G., Vetoshkin A.S., Bolotnova T. V. *Medicinskie zapiski i obrazovanie Urala*. Medical notes and

- education of the Urals. – 2015. – N2. – P. 108-113. (in Russian)]
11. Дудинский А.К., Балбатун О.А. Взаимосвязь хронотипа студентов с изменением длительности индивидуальной минуты при переводе часов // Сигнальные механизмы регуляции физиологических функций: сборник научных статей – Минск: РИВШ, 2007. – С. 72-76. [Dudinsky A. K., Balbatun A.A. *Signal'nye mehanizmy reguljacji fiziologicheskikh funkcij: sbornik nauchnyh statej*. Signal mechanisms of regulation of physiological functions: the collection of scientific articles – Minsk: RIVSh, 2007. – P. 72-76. (in Russian)]
 12. Зинчук В.В., Глуткин С.В. Влияние мелатонина на прооксидантно-антиоксидантное равновесие в условиях холодового воздействия с последующим отогреванием крыс // Российский физиологический журнал имени Ивана Михайловича Сеченова – 2008. – № 12. – С. 1435-1442. [Zinchuk V.V., Glutkin S.V. *Rossijskij fiziologicheskij zhurnal imeni Ivana Mihajlovicha Sechenova*. Russian physiological journal of Ivan Mikhaylovich Sechenov. – 2008. – N12. – P. 1435-1442. (in Russian)]
 13. Зинчук В.В., Глуткин С.В., Шульга Е.В., Гуляй И.Э. Влияние мелатонина на кислородзависимые процессы // Экспериментальная и клиническая фармакология. – 2013. – Т.76, №2. – С. 32-36. [Zinchuk V. V., Glutkin S. V., Shulga E. V., Gulyai I.E. *Jeksperimental'naja i klinicheskaja farmakologija*. Experimental and clinical pharmacology. – 2013. – V.76, N2. – P. 32-36. (in Russian)]
 14. Зинчук В.В., Шульга Е.В. Эффект мелатонина на кислородсвязующие свойства крови и прооксидантно-антиоксидантное состояние после введения липополисахарида // Экспериментальная и клиническая фармакология. – 2010. – Т.73, №4. – С. 18-22. [Zinchuk V. V., Shulga E. V. *Jeksperimental'naja i klinicheskaja farmakologija*. Experimental and clinical pharmacology. – 2010. – T.73, N4. – P. 18-22. (in Russian)]
 15. Зинчук В.В., Орехов С.Д., Балбатун О.А. и др. Изменения электрофизиологических и психометрических показателей в условиях перехода на летнее время // Медицинские новости. – 2004. – №11. – С. 93-96. [Zinchuk V.V., Arekhay S.D., Balbatun A.A., etc. *Medicinskie novosti*. Medical news. – 2004. – N11. – P. 93-96. (in Russian)]
 16. Ковальзон В.М., Дорохов В.Б. Цикл бодрствование-сон и биоритмы человека при различных режимах чередования светлого и темного периода суток // Health & Education Millennium. – 2013. – Т.15, №1-4. – С. 151-162. [Kovalzon V. M., Dorokhov V. B. *Health & Education Millennium*. Health & Education Millennium. – 2013. – V.15, N1-4. – P. 151-162. (in Russian)]
 17. Комаров Ф.И., Рапопорт С.И., Еремина Л.В. Некоторые актуальные вопросы хрономедицины // Терапевтический архив. – 1982. – Вып.12. – С. 34-38. [Komarov F.I., Rapoport S.I., Eremina L.V. *Terapevticheskij arhiv*. Therapeutic archive. – 1982. – Issue 12. – P. 34-38. (in Russian)]
 18. Орехов С.Д., Балбатун О.А., Ложко П.П. Хронотип и характер организации сна у студентов при обучении в вузе // Сигнальные механизмы регуляции физиологических функций: тезисы докладов XIII съезда Белорусского общества физиологов и II Международная научная конференция, 19-20 апреля 2012 г., Минск, Беларусь. – Минск: Центр БГУ, 2012. – С. 97. [Arekhay S.D., Balbatun A.A., Lozko P.P. *Signal'nye mehanizmy reguljacji fiziologicheskikh funkcij: tezisy dokladov XIII s'ezda Belorusskogo obshhestva fiziologov i II Mezhdunarodnaja nauchnaja konferencija, 19-20 aprelja 2012 g., Minsk, Belarus'*. Signal mechanisms of regulation of physiological functions: theses of reports of the XIII congress of the Belarusian society of physiologists and II International scientific conference, on April 19-20, 2012, Minsk, Belarus. – Minsk: BGU Center, 2012. – P. 97. (in Russian)]
 19. Орехов С.Д., Балбатун О.А., Герус Д.А. и др. Суточная динамика температуры, результатов тональной аудиометрии и тонууса вегетативной нервной системы у студентов с различным хронотипом // Актуальные проблемы медицины: материалы ежегодной итоговой научно-практической конференции. – Гродно: ГрГМУ, 2017. – С. 745-748. [Arekhay S.D., Balbatun A.A., Gerus D.A., etc. *Aktual'nye problemy mediciny: materialy ezhegodnoj itogovoj nauchno-prakticheskoy konferencii*. Actual problems of medicine: materials of an annual scientific and practical conference – Grodno: GrGMU, 2017. – P. 745-748. (in Russian)]
 20. Орехов С.Д., Дорохина Л.В., Балбатун О.А. Распределение психических асимметрий у студентов ГрГМУ в зависимости от пола и хронотипа // Актуальные вопросы медицины. Материалы конференции, посвященной 50-летию ГрГМУ. – Гродно: ГрГМУ, 2008. – С. 259-260. [Arekhay S.D., Dorokhin L.V., Balbatun A.A. *Aktual'nye voprosy mediciny. Materialy konferencii, posvjashhennoj 50-letiju GrGMU*. Topical issues of medicine Materials of the conference devoted to the 50 anniversary GrGMU. – Grodno: GrGMU, 2008. – P. 259-260. (in Russian)]
 21. Прохорова Э.М. Биологические ритмы и здоровье // Журнал «Сервис plus». – 2010. – №3. – С. 20-26. [Prokhorova E.M. *Zhurnal «Servis plus»*. Plus Service Journal. – 2010. – N3. – P. 20-26. (in Russian)]
 22. Путилов А.А. «Совы», «жаворонки» и другие люди. О влиянии наших внутренних часов на здоровье и характер. 2-е изд. – Новосибирск: Сибирское университетское издательство, 2003. – 608 с. [Putilov A.A. *«Sovy», «zhavoronki» i drugie ljudi. O vlijanii nashih vnutrennih chasov na zdorov'e i harakter*. "Owls", "larks" and other people. About influence of our inner clock on health and character. 2nd prod. – Novosibirsk: Siberian university publishing house, 2003. – 608 p. (in Russian)]

23. Селиверстова Г.П., Куницкая С.В. Индивидуальные хронотипы работоспособности и циркадианные ритмы функциональной активности системы кровообращения учащихся в аспекте гендера // Ученые записки. – 2011. – Т.74, №4. – С. 162-166. [Seliverstova G.P., Kunitskaya S.V. *Uchenye zapiski*. Scientific notes. – 2011. – V.74, N4. – P. 162-166. (in Russian)]
24. Тегенева О.В., Грицков П.М. Цирканнуальные биологические ритмы физических способностей школьников // Вестник ТГУ. – 2008. – Т.61, №5. – С. 350-354. [Tegeneva O.V., Gritskov P.M. *Vestnik TGU*. Bulletin of TGU. – 2008. – V.61, N5. – P. 350-354. (in Russian)]
25. Хаснулин В.И., Хаснулина А.В. Хронотип и устойчивость к стрессу в дискомфортных климатогеографических условиях // Медицинские науки. – 2012. – №12. – С. 154-160. [Hasnulin V.I., Hasnulina A.V. *Medicinskie nauki*. Medical sciences. – 2012. – N12. – P. 154-160. (in Russian)]
26. Хутликов А.В., Королева С.С., Зинчук В.В. и др. Психофизиологическое реагирование школьников на перевод часов // Журнал Гродненского медицинского университета. – 2004. – №2. – С. 93-95. [Hutlikov A.V., Koroleva S.S., Zinchuk V.V., etc. *Zhurnal Grodnenskogo medicinskogo universiteta*. Journal of the Grodno medical university. – 2004. – N2. – P. 93-95. (in Russian)]
27. Чернышева Ю.Н., Глуткин С.В., Федосенко Г.В., Гуламова А.В. Функциональный статус лиц с различным хронотипом при наименьшей продолжительности световой части суток // Научно-практическая конференция студентов и молодых ученых ГрГМУ, посвящённая 100-летию со дня рождения Нечипоренко А.З.: материалы конференции, Гродно, 21-22 апреля 2016 г. – Гродно: ГрГМУ - 2016. – С. 101. [Chernysheva Y.N., Glutkin S.V., Fedosenko G.V., Gulamova A.V. *Nauchno-prakticheskaja konferencija studentov i molodyh uchenyh GrGMU, posvjashhjonnaja 100-letiju so dnja rozhdenija Nechiporenko A.Z.: materialy konferencii, Grodno, 21-22 aprelja 2016 g.* Scientific and practical conference of students and young scientists of GrGMU devoted to the 100 anniversary since the birth of Nechiporenko A.Z.: materials of a conference, Grodno, on April 21-22, 2016 – Grodno: GrGMU – 2016. – P. 101. (in Russian)]
28. Чернышева Ю.Н., Зинчук В.В., Глуткин С.В. Физиологические особенности лиц с различным хронотипом // Итоговая ежегодная научно-практическая конференция ГрГМУ Актуальные проблемы медицины: материалы конференции, Гродно, 28-29 января 2016 г. – Гродно, 2016. – С. 627-630. [Chernysheva Y.N., Zinchuk V.V., Glutkin S.V. *Itogovaja ezhegodnaja nauchno-prakticheskaja konferencija GrGMU Aktual'nye problemy mediciny: materialy konferencii, Grodno, 28-29 janvarja 2016 g.* Annual GrGMU scientific and practical conference "Actual problems of medicine": materials of a conference, Grodno, January 28-29, 2016 – Grodno, 2016. – P. 627-630. (in Russian)]
29. Чеснокова В.Н., Грибанов А.В. Биоритмологические особенности психофункционального состояния студентов в течение учебного года // Современные проблемы науки и образования. – 2011. – №6. – С. 1-7. [Chesnokova V.N., Gribanov A.V. *Sovremennye problemy nauki i obrazovanija*. Modern problems of science and education. – 2011. – N6. – P. 1-7. (in Russian)]
30. Яунакайс Н.А., Золотухина А.Ю. Изучение зависимости психофизиологического статуса от хронотипа человека // Вестник ТГУ. – 2010. – Т.15, №1. – С. 100-104. [Junaikais N.A., Zolotukhin A.Y. *Vestnik TGU*. Bulletin of TGU. – 2010. – V.15, N1. – P. 100-104. (in Russian)]
31. Baehr E. K., Revelle W., Eastman C. I. Individual differences in the phase and amplitude of the human circadian temperature rhythm: With an emphasis on morningness-eveningness // *Journal of Sleep Research*. – 2000. – V.9, N2. – P. 117-127.
32. Chung M.H., Chang F.M., Yang C.C. et al. Sleep quality and morningness-eveningness of shift nurses // *Journal of Clinical Nursing* – 2009. – V.18, N2. – P. 279-284.
33. Horne J.A., Ostberg O. A self-assessment questionnaire to determine morningness-eveningness in human circadian rhythms // *International Journal of Chronobiology*. – 1976. – V.4, N2. – P. 97-110.
34. Kudielka B.M., Federenko I.S., Hellhammer D.H., Wüst S. Morningness and eveningness: The free cortisol rise after awakening in “early birds” and “night owls” // *Biological Psychology*. – 2006. – V.72, N2. – P. 141-146.
35. Lane J.M., Vlasac I., Anderson S.G. Genome-wide association analysis identifies novel loci for chronotype in 100,420 individuals from the UK Biobank // *Nature Communications*. – 2016. – V.7. – P. 1-10.
36. Levandovski R., Sasso E., Hidalgo M.P. Chronotype: a review of the advances, limits and applicability of the main instruments used in the literature to assess human phenotype // *Trends in Psychiatry and Psychotherapy*. – 2013. – V.35, N1. – P. 3-11.
37. Scheuermaier K., Laffan A.M., Duffy J.F. Light exposure patterns in healthy older and young adults // *Journal of Biological Rhythms*. – 2010. – V.25, N2. – P. 113-122.
38. Schlarb A.A., Sopp R., Ambiel D., Grünwald J. Chronotype-related differences in childhood and adolescent aggression and antisocial behavior – a review of the literature / *Chronobiology International*. – 2014. – V.31, N1. – P. 1-16.
39. Waterhouse J., Fukuda Y., Morita T. Daily rhythms of the sleep-wake cycle // *Journal of Physiological Anthropology*. – 2012. – V.31, N1. – P. 5-19.
40. Zacharia T., James J., Prakash H. et al. The effect of circadian rhythm on the perceived tinnitus severity: a preliminary study // *International Tinnitus Journal*. – 2014. – V.19, N1. – P. 41-45.

Информация об авторах

Глуткин Сергей Викторович – кандидат медицинских наук, доцент кафедры нормальной физиологии УО «Гродненский государственный медицинский университет». Республика Беларусь. E-mail: glutkin@mail.ru

Чернышева Юлия Николаевна – магистрант кафедры нормальной физиологии УО «Гродненский государственный медицинский университет». Республика Беларусь. E-mail: julia_chernyshova@tut.by

Зинчук Виктор Владимирович – доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой нормальной физиологии УО «Гродненский государственный медицинский университет». Республика Беларусь. E-mail: zinchuk@grsmu.by

Балбатун Олег Александрович – кандидат медицинских наук, доцент кафедры нормальной физиологии УО «Гродненский государственный медицинский университет». Республика Беларусь. E-mail: dpfizio@mail.ru

Орехов Сергей Дмитриевич – кандидат медицинских наук, доцент кафедры нормальной физиологии УО «Гродненский государственный медицинский университет». Республика Беларусь. E-mail: dpfizio@mail.ru

УДК 611.73

СПИРАЛЕВИДНОЕ РАСПОЛОЖЕНИЕ МЫШЕЧНЫХ ВОЛОКОН НА ТЕЛЕ ЧЕЛОВЕКА С ТОЧКИ ЗРЕНИЯ БИОМЕХАНИКИ (ОБЗОР)

© Гришина К.М.¹, Сафоненкова Е.В.², Бубненко О.М.²

¹Смоленская государственная медицинская академия, Россия, 214019, Смоленск, ул. Крупской, 28

²Смоленская государственная академия физической культуры, спорта и туризма, Россия, 214018, Смоленск, пр-т Гагарина, 23

Резюме: спиралевидные закручивания мышц отражают структурное и функциональное единство скелетной мускулатуры. Наличие спиралей на туловище и всех звеньях конечностей является важным фактором в осуществлении оптимального уровня объема движений. Под влиянием целенаправленных физических нагрузок скелетные мышцы специализируются – просматривается их спиралевидная направленность. В качестве реализации этих представлений был разработан костюм биодинамической коррекции движений, способствующий восстановлению симметрии тела и сохранению положительных достижений реабилитации. Цель исследования заключалась в выявлении спиралевидного строения взаимосвязей скелетной мускулатуры и закономерностей ее формообразования у человека, оценке их значения для практики спорта и реабилитации после травм.

Ключевые слова: спирали, мышцы, мышечные волокна, функция, реабилитация

THE SPIRAL ARRANGEMENT OF MUSCLE FIBERS IN THE BODY FROM THE POINT OF VIEW OF BIOMECHANICS (REVIEW)

© Grishina K.M.¹, Safonenkova E.V.², Bubnenkova O.M.²

¹Smolensk State Medical Academy, Russia, 214019, Smolensk, Krupskaya St., 28

²Smolensk State Academy of Physical Culture, Sports and Tourism, Russia, 214018, Smolensk, Gagarin Av., 23

Summary: spiral tightening of the muscles reflect the structural and functional unit of skeletal muscles. The presence of spirals on the trunk and all branches of the limbs is an important factor in the implementation of the optimal level of range of motion. Under the influence of purposeful physical activity skeletal muscle specialize – seen their spiral orientation. As the implementation of these ideas was developed to suit the movement correction that help restore body symmetry and preservation of positive achievements of rehabilitation. The purpose of the study was to identify the helical structure of interrelations of skeletal muscle and its patterns of morphogenesis in humans, the evaluation of their significance for the practice of sports and rehabilitation after injuries.

Key words: spirals, muscles, muscular fibers, function, rehabilitation

Введение

Мышцы – органы тела животных и человека, состоящие из соединительной и мышечной (поперечнополосатой) ткани, способной сокращаться под влиянием нервных импульсов [2, 4]. От работы мышц зависит подвижность звеньев тела относительно друг друга и функционирование всех физиологических процессов [3]. По мнению ряда авторов, с биомеханической точки зрения, расположение мышц на теле человека можно рассмотреть как мышечные спирали, способные сохранять симметрию тела и обеспечивать их взаимные вращательно-поступательные движения. [5, 6, 8, 11].

В состав мышечных спиралей входят мышцы, участвующие в пространственных движениях, что обеспечивает относительное структуру функциональных спиралей [16, 19]. В работах отечественных авторов практически не встречается сведений о спиралевидном строении скелетной мускулатуры. С учетом сказанного, целью настоящего обзора явилось выявление спиралевидного строения скелетной мускулатуры и закономерностей ее формообразования у человека с оценкой значения мышечных спиралей для практики спорта и реабилитации после травм.

Результаты исследования и их обсуждение

Известно, что в организме человека наблюдается две противоположно ориентированные мышечные спирали (рис.1). На рис. 1 изображены кривые линии: сплошные спереди, пунктирные сзади, иллюстрирующие правые (П) и левые (Л) спирали расположения мышц у человека. Если совместить винтообразные кривые, то становится заметным почти полное совпадение их направлений закручивания справа и слева, спереди и сзади, что отражает симметрию структурных противоположностей [9, 12, 13].

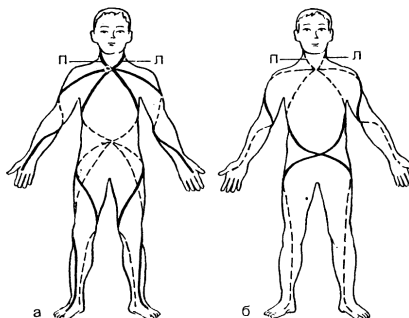


Рис. 1. Схема спиралевидного расположения скелетных мышц в кинематической цепи (а – начало от грудино-ключично-сосцевидных мышц; б – начало от ременных мышц головы. П – правые спирали; Л – левые спирали)

К. Tittel описывает мышцы при различных физических упражнениях спортсменов и группы мышц, действующих совместно, которые называются «мышечными петлями» [20]. Следовательно, спиралевидность – это комплекс мышц, выполняющих конкретное движение, что служит предопределяющим фактором для ее возникновения. Такое взаимодействие мышц наиболее оптимально для обеспечения разнообразия движений и существования адаптационной жизнестойкости человека к гравитации Земли. «Спиралевидную» ориентацию определяют не только по направлению движения целых мышц, но и по отдельным частям мышечных пучков.

На теле человека наиболее изучены схемы расположения мышц груди и живота. Выделяют две спиральные системы мышц противоположного действия – право- и левовинтного вращения. На туловище и шее эти двигательные петли более стабильны при смене позы. На верхних и нижних конечностях двигательные спирали изменяются при смене позы, что обуславливает антагонистическое единство мышц при движении в шаровидном суставе [12]. Это было показано с помощью электромиографии, проведенной у лиц высокой спортивной формы, то есть движение становится индивидуальным, как подчерк человека [9].

Значение спиралей (петель) для практики спорта

Для выполнения конкретной двигательной задачи необходимо оперативное объединение мышц, обладающих различными функциями. Временная и пространственная синхронизация их работы обеспечивает гибкое приспособление индивида к условиям среды. Эти объединения имеют свою структурную и управляющую основу [2].

Постоянное напряжение мышечных спиралей туловища обеспечивают удержание внутренних органов в определенном топографическом месте, определяет уникальные движения позвоночного столба, грудной клетки, сочетанную работу дыхательной мускулатуры (рис. 2А).

Начинаясь в области шеи, работа спиралей последовательно передается мышцам грудной клетки и живота. Перекрещиваясь со спиралью противоположной стороны, каждая мышечная спираль как бы обвивает туловище и переходит на другую половину тела [13].

Антагонистические мышечные спирали конечностей для вращательных движений звеньев вокруг продольной оси не только производят движение, но и амортизируют и гасят ударные волны при локомоциях и падениях (рис. 2Б).

Взаимодействие спиралей конечностей отражает биомеханическую функцию суставов. Мышечные спирали формируют и объединяют организм в единую систему, передающую усилия по цепи звеньев тела [6].

Переходя с одной стороны тела на другую и объединяя правую и левую половины тела, мышечные спирали создают единую мышечную систему с многообразными функциями. В этой

системе мышцы выполняют и местные, и общие (в составе спирали) функции. Общие функции включают сохранение билатеральной симметрии тела в гравитационном поле Земли, уникальные движения позвоночного столба и конечностей, сочетанные поступательно-вращательные движения туловища и конечностей, перекрестную координацию работы пояса верхних и нижних конечностей при ходьбе. Мышечные спирали являются надежной системой амортизации, использующей уступающую работу мышц для гашения толчков и сотрясений, возникающих при локомоциях. За счет спирального объединения мышц оптимизируются процессы стояния, ходьбы, внешнего дыхания, тока крови, лимфы. Несомненно, они объединяются в сложную систему работой ЦНС [11].



Рис. 2. Мышечные спирали туловища (А) и конечностей (Б)

Применение спиралей при реабилитации детей, страдающих детским церебральным параличом (ДЦП)

Метод применения понятия спиралей при реабилитации после травм позволяет объективизировать лечение на многокомпонентной основе. Обеспечивает новую функциональную систему, открывает возможности для более быстрого моторного восстановления ребенка через нормализацию мышечного тонуса, увеличение объема активных и пассивных движений в суставах, улучшает трофику тканей, способствует активации нейропсихических процессов [15].

Первым устройством коррекции движений у пациентов с ДЦП был модифицированный костюм «Пингвин», созданный в 70-х годах, как средство отрицательного влияния невесомости на организм космонавта. В комбинезон была встроена система эластичных тяг, которые создавали дополнительные нагрузки на мышцы вдоль оси тела человека и частично воссоздавали действие силы земного тяготения. В начале 90-х годов этот костюм был модифицирован и адаптирован к применению у пациентов с детским церебральным параличом и был назван костюмом «Адели» [1, 7].

Работа над его усовершенствованием продолжалась в конце 90-х годов профессором Семеновой К.А. в научно-исследовательском институте педиатрии Русской академии наук в Москве. Был создан костюм «Гравитаст», который давал более широкую возможность влияния на рефлексорный аппарат больного [10, 11].

На основе исследований прошлых лет был разработан и успешно использовался костюм биодинамической коррекции движений «Спираль», созданный с учетом биомеханических принципов движения тела человека на основе анатомического анализа функциональных взаимодействий скелетных мышц. Костюм прост, не вызывает негативной реакции пациента и удобен к применению при естественных локомоциях и занятиях на беговой дорожке, игровых устройствах, во время мобилизующей гимнастики, механотерапии и обычной двигательной активности [14, 17].

Костюм коррекции движений представляет собой систему эластичных упругих тяг, которые спиралеобразно накладываются на туловище и конечности и прикрепляются к специальным опорным элементам. Опорными элементами служат жилет, шорты, налокотники, наколенники, полуперчатки и полусапожки. Они подбираются с учетом морфологии тела пациента и надежно фиксируются благодаря своей разборной форме и боковым застежкам. Отсутствие жестких частей в опорных элементах значительно расширяет возможности при проведении мобилизующей гимнастики (рис. 3).

Система эластичных тяг состоит из аксиальной спирали, основных спиралей конечностей и дополнительных тяг. Аксиальная спираль является одним из основных компонентов костюма

«Спираль» и предназначена для коррекции положений и движений туловища, плечевого пояса и таза. Все модификации аксиальной спирали имеют в основе двойную восьмиобразную спираль. Выбор модификации костюма диктуется характером нарушения положения тела и биомеханики движений [15, 17, 18]. Автором разработаны следующие варианты аксиальной спирали: 1) основная аксиальная спираль (с двумя задними перекрестами); передняя аксиальная спираль (с двумя передними перекрестами); комбинированная аксиальная спираль (с одним передним и одним задним перекрестами); двухъярусная аксиальная спираль (с отдельными верхними и нижними корректорами).

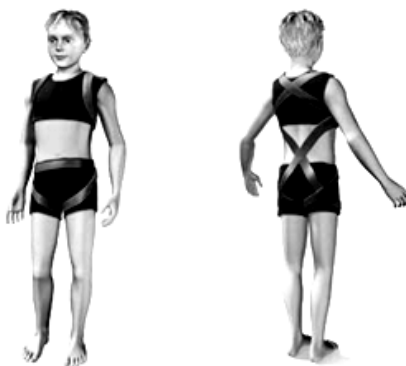


Рис. 3. Костюм коррекции движений «Спираль»

Другими важными компонентами костюма коррекции движений являются спирали конечностей. Эти спирали служат продолжением и дополнением аксиальных спиралей, позволяя моделировать векторы нагрузки на сегменты конечностей. Все варианты спиралей направлены на восстановление определенной части тела [16, 19].

Заключение

В заключение следует отметить, что спиралевидная работа скелетных мышц встречается на различных уровнях: вдоль продольной оси группы мышц, а также отдельных ее частей и даже отдельных мышечных пучков и волокон. Это отражает структурное и функциональное единство скелетной мускулатуры, ее системную целостность. Каждая мышца выполняет две функции. Одна функция местного значения на региональном уровне, другая – выражает синергию общеорганизменного уровня в составе спиралей. Такое расположение мышц позволяет объяснить бесконечное множество и разнообразие движений и их оттенков.

Использование биокорректора «Спираль» по методу Казявкина В.И. позволяет значительно восстановить симметрию тела и сохранить положительные достижения системы реабилитации. Биокорректор «Спираль» успешно используется для коррекции ряда патологических установок тела, включая перекрестные и лестничные синдромы.

Литература (References)

1. Барер А.С., Коробова А.А., Абрикосова М.А. и др. Физиологический эффект нагрузочного костюма как средства профилактики неблагоприятного действия невесомости // Космическая биология и авиакосмическая медицина. 4 Всесоюзная конференция: Тезисы докладов. – Калуга, 1972. – Т.1. – С. 165-168. [Barer A.S., Korobova A.A., Abrikosova M.A. i dr. *Kosmicheskaya biologiya i aviakosmicheskaya medicina. 4 Vsesoyuznaya konferenciya: Tezisy dokladov.* Space biology and aerospace medicine. 4 All-Union conference: Theses of reports. – Kaluga, 1972. – V.1. – P. 165-168. (in Russian)]
2. Гурфинкель В.С., Левик Ю.С. Скелетная мышца: структура и функция. – М.: Наука, 1985. – 144 с. [Gurfinkel' V.S., Levik Yu.S. *Skeletnaya myshitsa: struktura i funktsiya.* Skeletal muscle: structure and function. – Moscow: Nauka, 1985. – 144 p. (in Russian)]
3. Дорохов Р.Н. Мышечная система (эссе): учебное пособие. – Смоленск, 2006. – 68 с. [Dorokhov R.N. *Myshechnaya sistema (esse): uchebnoe posobie.* Muscular system (essay): manual – Smolensk, 2006. – 68 p. (in Russian)]
4. Иваницкий М.Ф. Анатомия человека (с основами динамической и спортивной морфологии): учебник для институтов физической культуры. – Moscow: Терра-Спорт, 2003. – 642 с. [Ivanitskii M.F. *Anatomiya cheloveka (s osnovami dinamicheskoi i sportivnoi morfologii): uchebnyk dlya institutov fizicheskoi kul'tury.*

- Human anatomy (with fundamentals of dynamic and sports morphology): the textbook for institutes of physical culture. – М.: Terra-Sport, 2003. – 642 p. (in Russian)]
5. Кадырова Л.А., Попелянский Я.Ю., Сак Н.Н. Учет спирального распределения мышечных нагрузок при постизометрической релаксации // Мануальная медицина. – 1991. – №1. – С. 5-7. [Kadyrova L.A., Popelyanskii Ya.Yu., Sak N.N. Manual'naya meditsina. Manual medicine. – 1991. – N1. – P. 5-7. (in Russian)]
 6. Кашуба В.А. Биомеханика осанки. – К.: Олимпийская литература, 2003. – 280 с. [Kashuba V.A. *Biomekhanika osanki*. Biomechanics of a bearing – К.: Olimpiiskaya literatura, 2003. – 280 p. (in Russian)]
 7. Лапутин А.Н. Гравитационная тренировка. – Киев: Знания, 1999. – 315 с. [Laputin A.N. *Gravitatsionnaya trenirovka*. Gravitational training. – Kiev: Znaniya, 1999. – 315 p. (in Russian)]
 8. Куприянов В.В. Спиралевидное расположение мышечных элементов в стенке кровеносных сосудов и его значение для гемодинамики // Архив анатомии. – 1983. – Т.85. – Вып.9. – С. 46-54. [Kupriyanov V.V. *Arkhiv anatomii*. Archive of anatomy. – 1983. – V.85. – Iss.9. – P. 46-54. (in Russian)]
 9. Петрова Р.Н., Кейс Г.Ф. Перекресты в мышечной системе человека // Архив анатомии, гистологии и эмбриологии. – 1981. – Т.80. – Вып.4. – С. 32-38. [Petrova R.N., Keis G.F. *Arkhiv anatomii, gistologii i embriologii*. Archive of anatomy, histology and embryology. – 1981. – V.80. – Iss.4. – P. 32-38. (in Russian)]
 10. Семенова К.А. Восстановительное лечение больных с резидуальной стадией детского церебрального паралича. – М., 1999. – 384 с. [Semenova K.A. *Vosstanovitel'noe lechenie bol'nykh s rezidual'noi stadiiei detskogo tserebral'nogo paralicha*. Recovery treatment of patients with a residual stage of cerebral palsy. – Moscow, 1999. – 384 p. (in Russian)]
 11. Семенова К.А. Восстановительное лечение детей с перинатальным поражением нервной системы и детским церебральным параличом. – М.: Закон и порядок, 2007. – 616 с. [Semenova K.A. *Vosstanovitel'noe lechenie detei s perinatal'nym porazheniem nervnoi sistemy i detskim tserebral'nym paralichom*. Recovery treatment of children with a perinatal lesion of a nervous system and cerebral palsy. – Moscow: Law and order, 2007. – 616 p. (in Russian)]
 12. Шапаренко В.С., Пшеничный Н.Ф. Принцип спиралевидного расположения скелетных мышц человека и животных // Архив анатомии, гистологии и эмбриологии. – Ленинград, 1988. – Т.XIV, №6. – С. 55-59. [Shaparenko V.S., Pshenichnyi N.F. *Pprintsip spiralevidnogo raspolozheniya skeletnykh myshts cheloveka i zhivotnykh* / *Arkhiv anatomii, gistologii i embriologii*. Archive of anatomy, histology and embryology. – Leningrad, 1988. – V.XIV, N6. – P. 55-59. (in Russian)]
 13. Шапаренко П.Ф., Лужецкий В.А. Гармоническая соразмерность частей тела человека и принцип обобщенного золотого сечения // Морфология. – 1992. – Т.103, №11-12. – С. 122-130. [Shaporenko P.F., Luzhetsky V.A. *Morfologija*. Morphology. – 1992. – V.103, N11-12. – P. 122-130. (in Russian)]
 14. Качмар В.О., Качмар О.О. Інформаційні технології в стандартизації та організації медичної реабілітації за методом проф. Козьявкіна. – Львів: Дизайн-студія «Папуга», 2007. – 104 с.
 15. Козьявкін В.І. Основи системи інтенсивної нейрофізіологічної реабілітації пацієнтів з дитячим церебральним паралічем (ДЦП). // Український вісник психоневрології. – 1995. – №3. – Вип.2 (6). – С. 376-378.
 16. Козьявкін В.І., Бабадагли М.О., Ткаченко С.К. та ін. Дитячі Церебральні Паралічі // Основи клінічної реабілітаційної діагностики. – Львів: Медицина світу, 1999. – 312 с.
 17. Козьявкін В.І., Сак Н.Н., Волошин Б.Д. та ін. Застосування принципу м'язових спіралей в реабілітації хворих з руховими порушеннями // В кн. «Система інтенсивної нейрофізіологічної реабілітації (метод проф. Козьявкіна В.І.)». Наукові розробки. – Львів, 2001. – С. 72-77.
 18. Козьявкін В.І., Волошин Б.Д., Лисович В.І. и др. Костюм біодинамічної корекції рухів «Спіраль» – важлива складова методики Козьявкіна // Соціальна педіатрія.: Збірник наукових праць. – К.: Інтермед, 2005. – Вип. 3. – С. 185-188.
 19. Козьявкін В.І., Сак М.М., О.А. Качмар та ін. Основи реабілітації рухових порушень за методом Козьявкіна. – Львів: НВФ «Українські технології», 2007. – 192 с.
 20. Tittel K. Beschreibende und funktionelle Anatomie des Menschen. – Jena: Gustav Fischer Verlag, 1974. – 644 p.

Информация об авторах

Гришина Карина Михайловна – студентка лечебного факультета ФГБОУ ВО «Смоленский государственный медицинский университет» Минздрава России. E-mail: carina.grishina@yandex.ru

Сафоненкова Елена Викторовна – кандидат биологических наук, преподаватель кафедры анатомии и биомеханики ФГБОУ ВО «Смоленская государственная академия физической культуры, спорта и туризма». E-mail: elenka.safonenkova@mail.ru

Бубненко Ольга Михайловна – кандидат педагогических наук, доцент кафедры анатомии и биомеханики ФГБОУ ВО «Смоленская государственная академия физической культуры, спорта и туризма». E-mail: olabuma@mail.ru

КЛИНИЧЕСКАЯ МЕДИЦИНА

ОРИГИНАЛЬНЫЕ СТАТЬИ

УДК 616.24-002.5(470.318)

ВКЛАД ТРУДОВОЙ МИГРАЦИИ В ЭПИДЕМИОЛОГИЧЕСКУЮ СИТУАЦИЮ ПО ТУБЕРКУЛЕЗУ В КАЛУЖСКОЙ ОБЛАСТИ

© Лапшина И.С., Мякишева Т.В.

Смоленский государственный медицинский университет, Россия, 214019, Смоленск, ул. Крупской, 28

Резюме: целью представленной работы было изучение влияния миграционных процессов на эпидемическую ситуацию по туберкулезу в Калужской области. В ходе работы были проанализированы ежемесячные и годовые отчеты с 2009 по 2015 гг., Журнал учета мигрантов (2011-2015 гг.), у которых выявлены рентгенологические признаки похожие на туберкулез. В статье показан анализ обследования на туберкулез мигрантов в Калужской области. Установлено возрастающее влияние больных туберкулезом иностранных граждан на эпидемиологическую ситуацию по туберкулезу. Изучена этническая, половозрастная структура мигрантов, больных туберкулезом, а также клинические особенности течения туберкулеза среди иностранных граждан. Количество иностранных граждан больных туберкулезом выросло в 3,5 раза. В основном это мужчины зрелого трудоспособного возраста из Узбекистана, Украины, Таджикистана, Армении, Молдавии и Азербайджана. У иностранных граждан, как правило, встречается инфильтративный туберкулез легких, при этом регистрируются ранние формы, преимущественно без бактериовыделения и деструкции.

Ключевые слова: туберкулез, трудовые мигранты, заболеваемость туберкулезом

CONTRIBUTION OF LABOR MIGRATION IN EPIDEMIOLOGICAL SITUATION OF TUBERCULOSIS IN KALUGA REGION

Lapshina I.S., Myakisheva T.V.

Smolensk State Medical University, Russia, 214019, Smolensk, Krupskaya St., 28

Summary: the current work was aiming to study the influence of migration on the epidemic situation of tuberculosis in the Kaluga region. Monthly and annual reports from 2009 to 2015 and journal of migrants with TB-symptoms (2011-2015.) were analyzing. The migrants with radiographic signs similar to tuberculosis were directing further examination to clarify the diagnosis. The article shows the analysis of the survey on tuberculosis migrants in the Kaluga region. It was founding the growing influence of foreign patients with tuberculosis on the epidemiological situation of tuberculosis. Ethnicity, sex and age structure of migrants suffering from tuberculosis, as well as the clinical features of tuberculosis in migrants were studying. From 2009 to 2015, the number of foreign citizens with tuberculosis has increased in 3.5 times. This is mainly a male of working age from Uzbekistan, Ukraine, Tajikistan, Armenia, Moldova and Azerbaijan. The most part of migrants have infiltrative pulmonary tuberculosis, mainly without bacterial excretion and destruction.

Key words: tuberculosis, migrant workers, the incidence of tuberculosis

Введение

Близость к Москве и развитая инфраструктура делает Калужскую область привлекательной для трудовой миграции. В период с 2012 по 2014 гг. отмечается рост территориальной заболеваемости туберкулезом с 59,6 до 62,0 на 100 тыс. населения. При этом заболеваемость постоянного населения остается стабильной: 37,6; 40,0 и 37,9 на 100 тыс. населения соответственно. В 2015 г. в условиях возрастной миграционной нагрузки отмечается снижение заболеваемости туберкулезом (территориальная – 51,7, постоянного населения – 32,5 на 100 тыс. населения) [1, 4, 6].

При изучении организации работы по обследованию и выявлению туберкулеза у иностранных граждан важно понимать, что такое миграция, мигрант, трудовая миграция. Эти определения

даются Нечаевой О.Б. (2015) в «Рекомендациях по вопросам контроля за туберкулезом среди мигрантов». Миграция населения – любое территориальное перемещение населения, связанное с пересечением как внешних, так и внутренних границ административно-территориальных образований с целью смены постоянного места жительства или временного пребывания для осуществления учебы или трудовой деятельности независимо от того, под воздействием каких факторов оно происходит [2]. Мигрант – иностранный гражданин, беженец, лицо без гражданства. Недокументированные трудовые мигранты – трудовые мигранты из стран безвизового въезда, у которых не в порядке документы (нет разрешения на работу или нет регистрации, или эти документы просрочены). Их следует называть «трудовые мигранты с неурегулированным статусом» или «недокументированные трудовые мигранты» [1, 5].

В России отсутствуют нормативные документы, регулирующие мероприятия по предупреждению и лечению туберкулеза среди лиц, не являющихся гражданами России. При этом увеличивается число иностранных граждан, больных туберкулезом, проходящих лечение в организациях здравоохранения Российской Федерации. Ежегодно 26-27% иностранных граждан, у которых выявлен туберкулез, получают лечение в противотуберкулезных диспансерах страны [2, 5, 6].

Программа государственных гарантий бесплатного оказания медицинской помощи рассчитана на граждан РФ. Полис добровольного медицинского страхования, который с 2015 г. должны иметь все иностранные граждане и лица без гражданства, находящиеся на территории России с целью осуществления трудовой деятельности, не предусматривает оплату медицинских услуг по диагностике и лечению туберкулеза.

Целью нашего исследования было изучение влияния миграционных процессов на эпидемическую ситуацию по туберкулезу в Калужской области.

Задачами исследования явились изучение динамики и вклада миграционных процессов в эпидемиологическую обстановку по туберкулезу в Калужской области, а также половозрастной структуры иностранных граждан, больных туберкулезом. Проанализировать клинические особенности (по форме, бактериовыделению, распаду легочной ткани) туберкулеза у иностранных граждан. Изучить организацию обследования, выявления, лечения иностранных граждан, больных туберкулезом.

Методика

Были проанализированы ежемесячные и годовые отчеты ГБУЗ «Областная туберкулезная больница» Калужской области формы №8 и №33 с 2009 по 2015 гг., «Журнал учета мигрантов, направленных на дообследование» (2011-2015 гг.), у которых выявлены рентгенологические признаки похожие на туберкулез, в связи с чем они были направлены на дообследование для уточнения диагноза. Статистическая обработка результатов исследования проводилась с помощью статистической программы R version 3.2.2. с использованием точного критерия Фишера. Статистически значимыми различия признавались при вероятности $>95\%$, $p < 0,05$.

Результаты исследования

В Калужской области в 2015 г. создан Единый миграционный центр (ЕМЦ) для медицинского освидетельствования мигрантов. В регистратуре ЕМЦ с мигрантом (физическим или юридическим (работодателем) лицами) заключается договор, заполняется и подписывается информированное согласие на обследование, производится оплата. Далее иностранный гражданин проходит рентгенологическое обследование. В настоящее время в Калужской области обследование иностранных граждан на туберкулез проводится в одном медицинском учреждении – ГБУЗ «Областная туберкулезная больница» Калужской области (ОТБ). Обследование иностранных граждан на туберкулез осуществляется в поликлиническом отделении ОТБ.

В соответствии с Постановлением Главного государственного санитарного врача РФ от 22 октября 2013 г. №60 «Об утверждении санитарно-эпидемиологических правил СП 3.1.2.3114-13 «Профилактика туберкулеза» иностранные граждане и лица без гражданства при обращении за получением разрешения на временное проживание на территории Российской Федерации, вида на жительство, гражданства или разрешения на работу в Российской Федерации во внеочередном порядке проходят профилактический медицинский осмотр на туберкулез, а далее – 1 раз в год [3].

По результатам рентгенологического обследования иностранному гражданину выдается справка об отсутствии у него туберкулеза.

В случае выявления признаков туберкулеза мигрант регистрируется в Журнале регистрации мигрантов, направленных на дообследование. Далее иностранный гражданин направляется на дообследование для уточнения диагноза. Дообследование проводится также в поликлиническом отделении ОТБ Калужской области. При подтверждении диагноза активного туберкулеза, врачом-фтизиатром, проводившим дообследование, формируется и направляется пакет документов в ФГУЗ «Центр гигиены и эпидемиологии», где оформляется проект решения о нежелательности пребывания в стране иностранного гражданина, который направляется в управление Роспотребнадзора РФ, где и выносится окончательное решение о депортации.

Нами проанализировано общее количество иностранных граждан, обратившихся в поликлиническое отделение ГБУЗ КО «ОТБ» для прохождения медицинского обследования на туберкулез с целью получения регистрации временного проживания, вида на жительство, разрешения на работу или патента на работу. Учет количества иностранных граждан, обратившихся для медицинского обследования на туберкулез, ведется в Калужской области с 2009 г. Из табл. 1 видно, что с 2009 до 2015 гг. число мигрантов возросло в 2 раза (42597 человек в 2015 г.).

Таблица 1. Количество обследованных мигрантов и выявленных больных туберкулезом

Годы	2009	2010	2011	2012	2013	2014	2015
Обследовано всего мигрантов в ОТБ, абс.ч.	20831	20368	23714	30256	33246	39917	42597
Направлены на дообследование, абс.ч., %	Учет не велся	Учет не велся	274 1,2%	381 1,3%	439 1,3%	418 1%	494 1,2%
На дообследование не явились, абс.ч., %	Учет не велся	Учет не велся	104 37,9%	178 46,7%	204 46,5%	62 14,8%	86 17,4%
При дообследовании выявлен туберкулез, абс.ч., %	38 0,2%	50 0,2%	67 0,3%	99 0,3%	108 0,3%	103 0,3%	131 0,3%
Заболеваемость на 100 тыс. обследованных	182,4	245,4	282,5	290,8	324,8	258,0	307,5
Доля больных мигрантов в структуре территориальной заболеваемости (ф.8), %	9	10,4	11,2	15,8	17,7	16	20,7

Далее было рассмотрено количество иностранных граждан, направленных на дообследование с целью уточнения диагноза в связи с выявлением рентгенологических признаков, вызывающих подозрение на туберкулез. Учет мигрантов, направленных на дообследование в ОТБ Калужской области ведется с 2011 г. и осуществляется в «Журнале учета мигрантов, направленных на дообследование». Необходимо отметить, что качество ведения данного журнала достаточно низкое, не везде есть сведения о прохождении мигрантом дообследования и о его результатах. А также не назначен сотрудник, ответственный за ведение этого журнала.

Установлено, что число мигрантов, направленных на дообследование возросло с 2011 г. почти в 2 раза и в 2015 г. составило 494 человека, что увеличило нагрузку на туберкулезную службу. При этом доля мигрантов, направленных на дообследование в среднем составляла 1,2% и значимое снижение этого показателя до 1% выявлено только в 2014 г.

Также было изучено количество мигрантов, не явившихся на дообследование. Из табл. 1 видно, что значения этого показателя имеют широкий разброс. Значимое снижение в 2,5-2,7 раза наблюдалось только в 2014-15 гг. Это связано с низким качеством ведения учетной документации. Важно отметить, что дальнейший учет этой когорты иностранных граждан не ведется, сведения о них не передаются в Федеральную миграционную службу и Роспотребнадзор. Поэтому существует риск, что эти люди могут пройти обследование незаконным путем или перейти «на нелегальное положение».

Количество иностранных граждан, у которых при дообследовании выявлен туберкулез, выросло с 38 человек в 2009 г. до 131 человека в 2015 г., в связи с чем значительно увеличивается нагрузка на противотуберкулезную службу. При этом, доля выявленных больных туберкулезом среди всех обследованных иностранных граждан в указанный период составляла в среднем 0,3% без достоверных колебаний по годам.

Показатель заболеваемости туберкулезом у мигрантов увеличивается с каждым годом. За последние 8 лет с 2009 г. его значение выросло в 1,7 раза. В 2015 г. этот маркер составил 307,5 на 100 тыс. обследованных иностранных граждан, что почти в 10 раз больше, чем заболеваемость

туберкулезом среди постоянного населения Калужской области – 32,6 на 100 тыс. постоянного населения в 2015 г.

Территориальный показатель заболеваемости (форма 8) в Калужской области составлял в 2009 г. – 68,6, в 2010 г. – 65,0, в 2011 г. – 61,1, в 2012 г. – 59,6, в 2013 г. – 60,6, в 2014 г. – 62,1, в 2015 г. – 53,9 на 100 тыс. населения соответственно. Доля иностранных граждан в структуре этого маркера составляла в 2009 г. 9%, в 2010 г. – 10,4%, в 2011 г. – 11,2, в 2012 г. – 15,8, в 2013 г. – 17,7%, в 2014 г. – 16%, в 2015 г. – 20,7%. Отмечено, что при стабильном показателе территориальной заболеваемости в Калужской области в 2009-2014 гг., и его снижении в 2015 г., доля мигрантов, больных туберкулезом неуклонно растет. Это говорит о возрастающей роли миграционных процессов в ухудшении эпидемиологической обстановки по туберкулезу в Калужской области.

Далее изучили эпидемиологические аспекты туберкулеза, выявленного среди мигрантов (табл. 2).

Таблица 2. Наблюдение за мигрантами, больными туберкулезом (абс.ч., %)

Критерии	Годы			Всего в среднем
	2013	2014	2015	
Количество больных мигрантов	108	103	131	342
Заявили об отъезде на родину после выявления	4 (3,7%)	13 (12,6%)	44 (33,6%)	61 (17,8%)
Получили лечение от в полном объёме	28 (9%)	17 (16,5%)	27 (20,6%)	72 (21%)
Умерло от туберкулеза	1 (0,9%)	1 (0,9%)	1 (0,7%)	3 (0,8%)
Мигранты, больные туберкулезом не приступившие к лечению или прервавшие его	75 (69%)	72 (69%)	59 (45%)	206 (60,4%)

В 2013-2015 гг. о своем выезде в страну постоянного пребывания после выявления туберкулеза заявили 3,7%, 12,6% и 33,6% больных мигрантов соответственно. Документы этих людей были переданы в ФГУЗ «Центр гигиены и эпидемиологии».

Прошли полный курс лечения от туберкулеза в учреждения здравоохранения Калужской области в 2013-2015 гг. 25,9%, 16,5% и 20,6% человек соответственно. На этих людей также был подан пакет документов в ФГУЗ «Центр гигиены и эпидемиологии», но с указанием о прохождении лечения. В случае излечения от туберкулеза повторно была оформлена медицинская справка с указанием измененного диагноза (клинически излеченный туберкулез). После чего мигрант может возобновить оформление документов в миграционной службе.

Оставшаяся часть мигрантов, больных туберкулезом, это люди, не приступившие к лечению или прервавшие его. В 2013 г. их количество составляло 69% человек, в 2014 г. – 69%, в 2015 г. – 45%. При прерывании лечения у врачей туберкулезной службы нет возможности привлечения таких больных. В связи с этим, существует риск, что эти люди остаются в нашей стране и продолжают работать, перейдя в группу «недокументированных трудовых мигрантов». На них в ФГУЗ «Центр гигиены и эпидемиологии» передается пакет документов для решения вопроса о нежелательности пребывания данных граждан в РФ и дальнейшей депортации.

Была изучена структура больных туберкулезом мигрантов по этническому, гендерному и возрастному признакам с 2012 по 2015 гг., так как учет сведений о мигрантах с выявленным туберкулезом стал вестись в ОТБ Калужской области только с 2012 г.

При анализе структуры иностранных граждан, больных туберкулезом, по гендерному признаку за 2012-2015 гг. (табл. 3) установлено, что большинство среди них мужчины, в среднем 85,4%, доля женщин составляет в среднем 14,6 %.

Таблица 3. Распределение мигрантов, больных туберкулезом, по гендерному признаку (абс.ч., %)

Годы	Категория больных	2012	2013	2014	2015	Всего
Мужчины	Мигранты	82 (82,6%)	94 (87%)	96 (93,2%)	105 (80,2%)	377 (85,4%)
	Граждане РФ	277 (76%)	286 (74,1%)	315 (85%)	262 (80%)	1143 (79%)
Женщины	Мигранты	17 (17,4%)	14 (13%)	7 (6,8%)	26 (19,8%)	64 (14,6%)
	Граждане РФ	80 (24%)	101 (25,9%)	56 (15%)	66 (17%)	303 (21%)
p		p=0,3310	p=0,0062	p=0,0320	p=1,0	p=0,0025

Однако, доля мужчин среди впервые выявленных больных туберкулезом граждан РФ (постоянное население ф. 33) была меньше, в среднем 79%, а женщин больше – 21%, чем среди мигрантов. Таким образом, установлены достоверные различия по половому признаку между больными туберкулезом мигрантами и гражданами РФ.

При анализе возрастной структуры больных туберкулезом, всех пациентов мы разделили на 2 группы: трудоспособные (18-54 года женщины, 18-59 мужчины) и нетрудоспособные (старше 55 лет женщины и старше 60 лет мужчины). Подтверждено достоверное преобладание среди больных туберкулезом мигрантов граждан трудоспособного возраста как в отдельно взятые годы, так и за весь период с 2012 по 2015 гг. (табл. 4).

Таблица 4. Распределение больных туберкулезом среди мигрантов и постоянного населения по возрасту (абс.ч., %)

Группы	Возрастные периоды	Годы				Всего
		2012	2013	2014	2015	
Ми-гранты	Трудоспособный возраст	95 95,9%	105 97,2%	98 95,1%	124 94,6%	422 95,7%
	Нетрудоспособный возраст	4 4,1%	3 2,8%	5 4,9%	7 5,4%	19 4,3%
Посто-янное население	Трудоспособный возраст	281 77%	296 76%	271 73%	236 72%	1084 74,7%
	Нетрудоспособный возраст	81 23%	94 24%	100 27%	92 28%	267 25,3%
p		$p=6,76 \times 10^{-6}$	$p=3,21 \times 10^{-8}$	$p=1,81 \times 10^{-7}$	$p=7,62 \times 10^{-9}$	$p=2,20 \times 10^{-16}$

При изучении стран, из которых приехали больные туберкулезом, мы выяснили, что большая часть этих людей являются выходцами из Узбекистана, Украины, Таджикистана, Молдавии, Армении и Азербайджана (рис.). Это связано с тем, что в целом большинство иностранных граждан приезжает в Калужскую область именно из этих стран.

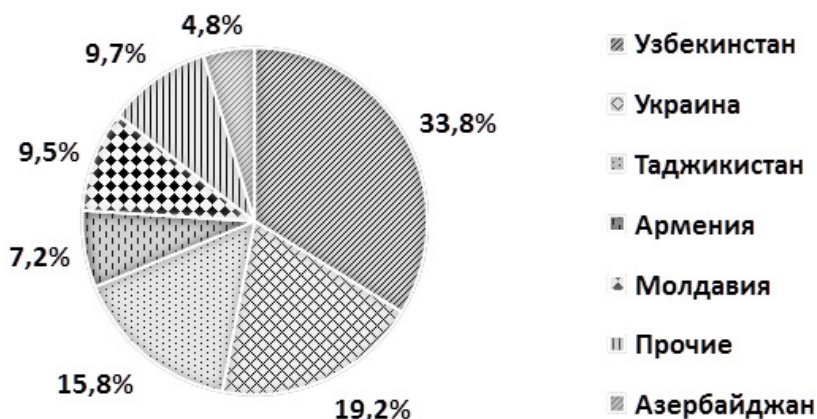


Рис. Структура мигрантов, больных туберкулезом, по странам выезда в среднем за 4 года (%)

Значительно меньше больных туберкулезом, которые являются гражданами Турции, Китая, Туркмении, Киргизии, Грузии, Казахстана и других стран. Динамика больных туберкулезом мигрантов из различных стран в течение изучаемого периода представлена в табл. 5. Достоверное увеличение количества мигрантов, больных туберкулезом по странам выезда установлено только среди прибывших из Армении в 2014 г. ($p=0,0168$). В целом достоверных различий в динамике числа больных туберкулезом мигрантов из различных стран по годам не зарегистрировано.

Таблица 5. Структура мигрантов, больных туберкулезом, по странам выезда (абс.ч., %)

Годы	2012	2013	2014	2015	p
Узбекистан	35 (35,3%)	48 (44,4%)	25 (24,3%)	41 (31,2%)	p=0,6179
Украина	10 (10,1%)	16 (14,8%)	34 (33%)	25 (19,0%)	p=0,1579
Таджикистан	16 (16,2%)	14 (13%)	12 (11,6%)	30 (22,7%)	p=0,0499
Армения	8 (8,1%)	8 (7,5%)	13 (12,6%)	1 (0,9%)	p=0,0168
Молдавия	11 (11,1%)	7 (6,5%)	8 (7,8%)	16 (12,0%)	p=0,1117
Азербайджан	6 (6,1%)	2 (1,8%)	5 (4,8%)	8 (6,1%)	p=0,1827
Турция	0	3 (2,7%)	1 (1%)	0	p=0,6179
Китай	2 (2%)	3 (2,7%)	1 (1%)	2 (1,5%)	p=1,0
Туркмения	1 (1%)	2 (1,8%)	0	2 (1,5%)	p=1,0
Киргизия	2 (2%)	2 (1,8%)	3 (2,9%)	1(0,9%)	p=1,0
Грузия	2 (2%)	1 (1%)	0	2 (1,5%)	p=1,0
Казахстан	6 (6,1%)	1(1%)	1 (1%)	1 (0,9%)	p=1,0
Монголия	0	1(1%)	0	0	p=1,0
Белоруссия	0	0	0	1 (0,9%)	p=1,0
Вьетнам	0	0	0	1 (0,9%)	p=1,0
Всего	99 (100%)	108 (100%)	103 (100%)	131 (100%)	p=0,4445

Оценить заболеваемость туберкулезом среди мигрантов по каждой стране мы не можем, так как не располагаем данными о количестве въехавших людей в Калужскую область по странам. Также не ведется учет мигрантов по странам выезда при прохождении ими обследования на туберкулез в областной туберкулезной больнице. Но эта информация важна для совершенствования контроля над туберкулезом среди мигрантов в Российской Федерации и улучшения эпидемической ситуации по туберкулезу в рамках Таможенного Союза и других сопредельных государств, из которых прибывают мигранты.

Далее были изучены особенности туберкулезных процессов среди мигрантов в сравнении с постоянным населением Калужской области. Для этого были сопоставлены клинические формы туберкулеза среди указанных групп пациентов. В табл. 6 представлены результаты с 2013 по 2015 гг., так как учет сведений о мигрантах с выявленным туберкулезом стал вестись в областной туберкулезной больнице только с 2013 г.

Из табл. 6 видно, что у мигрантов чаще всего (в среднем по годам 86%) выявляется инфильтративный туберкулез. Значительно реже диагностируется очаговый (в среднем 8%) и диссеминированный (3%) туберкулез легких.

Таблица 6. Клинические формы туберкулеза у мигрантов и постоянного населения в Калужской области (абс.ч., %)

Группа	Форма туберкулеза	Годы			Всего	p
		2013	2014	2015		
Мигранты	Инфильтративный	94(87,0%)	90(87,5%)	112(85,4%)	296 (86,5%)	p=2,55×10 ⁻⁷
	Очаговый	8 (7,4%)	7 (6,8%)	13 (9,9%)	28 (8,2%)	p=0,4445
	Диссеминированный	3 (2,8%)	4 (3,9%)	4 (3,1%)	11 (3,2%)	p=1,29×10 ⁻⁵
	Туберкулема	-	-	1(0,8%)	1 (0,3%)	p=0,0397
	Туберкулезный плеврит	-	1 (0,9%)	-	1 (0,3%)	p=1,0
	ФКТ	1 (0,9%)	1(0,9%)	1(0,8%)	3 (0,9%)	p=0,0001
	Цирротический	2 (1,9%)	-	-	2 (0,6%)	p=1,0
Постоянное население	Инфильтративный	297(76,1%)	260(70%)	243(74,1%)	800(73,3%)	p=2,55×10 ⁻⁷
	Очаговый	26(6,7%)	19(5,1%)	20(6,1%)	65(6%)	p=0,4445
	Диссеминированный	35 (8,9%)	49(13,2%)	29(9%)	113(10,4%)	p=1,29×10 ⁻⁵
	Туберкулема	8(2%)	6 (1,6%)	7 (2%)	21(2%)	p=0,0397
	Туберкулезный плеврит	2(0,5%)	5(1,3%)	3(1%)	10 (1%)	p=1,0
	ФКТ	18(4,6%)	21(5,6%)	17(5,1%)	56(5,1%)	p=0,0001
	Цирротический	3(0,9%)	2(0,8%)	2(0,7%)	7(0,6%)	p=1,0
Казеозная пневмония	1(0,3%)	9(2,4%)	7(2%)	17(1,6%)	p=0,0181	

Такие процессы как туберкулема, плеврит, фиброзно-кавернозный и цирротический туберкулез легких регистрируются в единичных случаях. В тоже время среди пациентов, постоянно проживающих на территории Калужской области, также преобладает инфильтративный туберкулез легких (73,3%), реже встречаются диссеминированный (10,4%), очаговый (6%) и фиброзно-кавернозный туберкулез легких. К наиболее редким формам относятся туберкулема, плеврит, цирротический туберкулез легких, однако в 1,6% случаев установлена одна из самых тяжелых и опасных форм – казеозная пневмония.

При сравнении клинических форм туберкулеза в среднем за 3 года нами установлено, что среди мигрантов значимо чаще встречается такая форма туберкулеза как инфильтративный туберкулез легких. В тоже время среди постоянного населения Калужской области достоверно чаще, чем у мигрантов, регистрируются такие распространенные и тяжелые формы как диссеминированный, фиброзно-кавернозный туберкулез и казеозная пневмония, также достоверно чаще установлены туберкулемы легких. Все остальные формы туберкулеза не имели достоверных различий у мигрантов и постоянного населения.

Динамику количества больных, выделяющих микобактерии (МБТ) с мокротой удалось проследить за период 2012-2015 гг. (табл. 7). Доля бактериовыделителей в среднем за 4 года среди больных постоянно проживающих на территории Калужской области составила 43%, а среди иностранных граждан больных туберкулезом только 8,6% ($p=2,2 \times 10^{-16}$). Деструктивные формы туберкулеза с наличием каверн в легких отмечались у 43,8% постоянных жителей области и только у 18,6% мигрантов ($p=2,2 \times 10^{-16}$).

Таблица 7. Структура выявленного туберкулеза среди мигрантов и постоянного населения по бактериовыделению (МБТ+) и деструктивным формам (CV+) (абс.ч., %)

Группы населения	Годы	2012	2013	2014	2015	Всего
Мигранты	МБТ+	11 (11,1%)	8 (7,4%)	7 (6,8%)	12 (9,1%)	38 (8,6%)
Постоянное население	МБТ+	170 (46,6%)	175 (44,8%)	149 (40,2%)	132 (40,2%)	626 (43%)
	p	$p=9,96 \times 10^{-12}$	$p=1,54 \times 10^{-14}$	$p=3,94 \times 10^{-12}$	$p=8,33 \times 10^{-13}$	$p=2,2 \times 10^{-16}$
Мигранты	CV+	20 (20,2%)	18 (16,7%)	20 (19,4%)	24 (18,3%)	82 (18,6%)
Постоянное население	CV+	142 (38,9%)	172 (44,1%)	178 (48%)	145 (44,2%)	637 (43,8%)
	p	$p=0,0004$	$p=9,41 \times 10^{-8}$	$p=1,35 \times 10^{-7}$	$p=1,14 \times 10^{-7}$	$p=2,2 \times 10^{-16}$

Таким образом, при сравнении особенностей туберкулеза среди мигрантов и постоянного населения нами установлено, что среди мигрантов преимущественно регистрируется инфильтративный туберкулез без бактериовыделения и деструкции, а среди постоянного населения чаще встречаются распространенные и тяжелые формы туберкулеза легких, доля бактериовыделителей и больных с деструктивными формами достоверно выше.

Выводы

1. Количество иностранных граждан, прибывающих в Калужскую область, ежегодно растет, за последние 7 лет их число увеличилось вдвое. При этом за указанный период количество выявленных больных туберкулезом выросло в 3,5 раза. Увеличивается вклад миграционных процессов в ухудшение эпидемиологической обстановки в Калужской области.
2. В основной массе иностранные граждане, больные туберкулезом, представлены мужчинами зрелого трудоспособного возраста от 22 до 60 лет. Среди мигрантов с выявленным туберкулезом большую часть составляют граждане Узбекистана, Украины, Таджикистана, Армении, Молдавии и Азербайджана.
3. У иностранных граждан, как правило, встречается инфильтративный туберкулез легких, при этом регистрируются ранние формы, преимущественно без бактериовыделения и деструкции.
4. Необходим мониторинг за иностранными гражданами, больными туберкулезом, который позволил бы вести строгий учет мигрантов, не явившихся на дообследование, достоверно отслеживать выезд этих людей в страну постоянного проживания, а также вести строгий учет мигрантов, прервавших или уклоняющихся от лечения.

Литература (References)

1. Нечаева О.Б. Влияние миграционных процессов на эпидемическую ситуацию по туберкулезу и ВИЧ-инфекции в России // Туберкулез и болезни легких. – 2015. – №8. – С. 4-10. [Nechaeva O.B. // *Tuberkulez i bolezni legkih*. Tuberculosis and Lung Disease. – 2015. – N8. – P. 4-10. (in Russian)]
2. Нечаева О.Б. Рекомендации по вопросам контроля за туберкулезом среди мигрантов презентация / Современные направления развития фтизиатрии: научные разработки и практический опыт борьбы с туберкулезом: Материалы IV Конгресса Национальной ассоциации фтизиатров. – СПб, 2015. – С. 16-20. [Nechaeva O.B. *Sovremennye napravlenija razvitiija ftiziatrii: nauchnye razrabotki i prakticheskij opyt bor'by s tuberkulezom: Materialy IV Kongressa Nacional'noj associacii ftiziatrov*. Modern directions of development of TB: scientific research and practical experience in the fight against tuberculosis: Proceedings of the IV Congress of the National Association of TB specialists. – St. Petersburg, 2015. – P. 16-20. (in Russian)]
3. Постановление Главного государственного санитарного врача РФ от 22 октября 2013 г. №60 «Об утверждении санитарно-эпидемиологических правил СП 3.1.2.3114-13 «Профилактика туберкулеза»». 11.01.17.URL:<http://www.garant.ru/products/ipo/prime/doc/70550614/> [Postanovlenie Glavnogo gosudarstvennogo sanitarnogo vracha RF ot 22 oktjabrja 2013 g. № 60 "Ob utverzhenii sanitarno-jepidemiologicheskikh pravil SP 3.1.2.3114-13 "Profilaktika tuberkuleza""]. Resolution of the Chief State Sanitary Doctor of the Russian Federation from October 22, 2013 №60 "On approval of sanitary-epidemiological rules 3.1.2.3114-13 JV" Prevention of Tuberculosis "11.01.17.URL:<http://www.garant.ru/products/ipo/prime/doc/70550614/> (in Russian)]
4. Туберкулез в Российской Федерации, 2012/2013/2014 гг. Аналитический обзор статистический показателей, используемых в Российской Федерации и в мире. – М., 2015. – 312 с. [*Tuberkulez v Rossijskoj Federacii, 2012/2013/2014gg. Analiticheskij obzor statisticheskij pokazatelej, ispol'zuemyh v Rossijskoj Federacii i v mire*. Tuberculosis in the Russian Federation, 2012/2013/2014 years. Analytical review of the statistical indicators used in the Russian Federation and worldwide. – Moscow, 2015. – 312 p. (in Russian)]
5. Тюрюканова Е.В. Женщины-мигранты из стран СНГ в России. – М.: МАКС-Пресс, 2011. – 119 с. [Tjurjukanova E.V. *Zhenwiny-migranty iz stran SNG v Rossii*. Female migrants from the CIS countries in Russia. – Moscow: MAKS Press, 2011. – 119 p. (in Russian)]
6. Шилова М.В. Эпидемическая обстановка с туберкулезом в Российской Федерации и сдерживающие факторы ее дальнейшего улучшения // Медицинский алфавит. – 2014. – Т.4, №1. – С. 50-56. [SHilova M.V. *Medicinskij alfavit*. Medical alphabet. – 2014. – T.4, N1. – P. 50-56. (in Russian)]

Информация об авторах

Латишина Ирина Сергеевна – аспирант кафедры фтизиопульмонологии ФГБОУ ВО «Смоленский государственный медицинский университет» Минздрава России. E-mail: geragin.86@yandex.ru

Мякишева Татьяна Владимировна – доктор медицинских наук, доцент, заведующая кафедрой фтизиопульмонологии ФГБОУ ВО «Смоленский государственный медицинский университет» Минздрава России. E-mail: phtisiatr67@yandex.ru

УДК 616.12-008.331.1

РАЗЛИЧИЯ УРОВНЕЙ СИСТОЛИЧЕСКОГО АРТЕРИАЛЬНОГО ДАВЛЕНИЯ МЕЖДУ РУКАМИ – НОВЫЙ ПОКАЗАТЕЛЬ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТОГО РИСКА

Милягина И.В., Погодина М.В., Милягин В.А., Жигунова Е.П., Осипенкова Т.А.

Смоленский государственный медицинский университет, Россия, 214019, Смоленск, ул. Крупской, 28

Резюме: целью исследования явилось изучение распространенности асимметрии систолического артериального давления (САД) превышающей 10 мм рт. ст. на руках – нового показателя сердечно-сосудистого риска у здоровых и больных артериальной гипертензией (АГ). Методом объемной сфигмографии обследовано 505 здоровых и 1 044 больных АГ. Артериальное давление на верхних и нижних конечностях измерялось одновременно. Разница в уровнях САД >10 мм рт. ст. на руках определена у 12,7% здоровых и у 26,9% больных АГ. В молодом возрасте асимметрия САД может быть связана с особенностями формирования САД на правой и левой руке, в старшем возрасте с развитием атеросклеротических бляшек в сосудах верхних конечностей. Установлена статистически достоверная связь асимметрии САД на руках с возрастом, висцеральным ожирением, с более высоким уровнем САД и общего холестерина, с жесткостью сосудистой стенки, уровнем гликемии. Проведенные исследования показали, что асимметрия САД на руках может свидетельствовать о наличии доклинического атеросклероза. Также это может быть признаком мультифокального атеросклеротического процесса.

Ключевые слова: различия артериального давления между руками, артериальная гипертензия

BETWEEN-ARM DIFFERENCE IN SYSTOLIC BLOOD PRESSURE – THE NEW INDICATOR OF THE CARDIOVASCULAR RISKS

Milyagina I.V., Pogodina M.V., Milyagin V.A., Zhigunova Y.P., Osipenkova T.A.

Smolensk State Medical University, Russia, 214019, Smolensk, Krupskaya St., 28

Summary: the aim of the study was to investigate the prevalence of asymmetry of systolic blood pressure (SBP) greater than 10 mmHg between arms, a new indicator of cardiovascular risk in healthy and patients with arterial hypertension (AH). We examined 505 healthy and 1,044 hypertensive patients using the method of volumetric sphygmography. Blood pressure on the upper and lower extremities was measured simultaneously. Only 12.7% healthy and 26.9% hypertensive patients were presenting a between-arm difference in systolic blood pressure >10 mmHg. At a young age the asymmetry of the blood pressure between arms can be the result of peculiarities of the formation of systolic blood pressure on the right and left arms and it may be due to atherosclerotic plaques in the blood vessels of the upper extremities in the elderly. The asymmetry of SBP between arms was significantly correlated with age, visceral obesity, elevated SBP, cholesterol, arterial stiffness and blood glucose levels. Our studies have shown that the asymmetry of SBP between arms can indicate the presence of preclinical atherosclerosis. It can also be a symptom of multifocal atherosclerotic process.

Key words: between-arm difference, arterial hypertension

Введение

В европейских рекомендациях по лечению артериальной гипертензии (ESH/ESC) в 2013 г. различие систолического артериального давления (САД) между руками, превышающее 10 мм рт. ст., определено как новый фактор риска сердечно-сосудистых заболеваний [6]. В ряде исследований было показано, что значимые различия систолического АД на руках могут свидетельствовать о наличии атеросклеротических бляшек в магистральных сосудах, являться признаком мультифокального атеросклероза [2, 5]. Показано прогностическое значение различий уровня САД на руках, повышение неблагоприятных сердечно-сосудистых исходов [3, 4, 7]. При клиническом измерении АД рекомендуется определять одновременно на двух руках. Эта проблема решена на объемном сфигмографе VaSera (Япония), который позволяет одновременно регистрировать АД на 4 конечностях, определять баланс АД, другие показатели состояния магистральных сосудов. Роль снижения, асимметрии АД на ногах изучена более подробно и лодыжечно-плечевой систолический индекс в настоящее время используется в диагностике атеросклеротического поражения сосудов нижних конечностей, в том числе и для выявления

субклинического атеросклероза. В России имеются лишь единичные сообщения о клиническом значении определения различий АД между руками [1].

Методика

Обследовано 1 549 пациента в возрасте от 16 до 97 лет. У 505 человек не было клинических признаков поражения сердечно-сосудистой системы, у 1 044 была артериальная гипертензия (АГ). В исследование не включались пациенты с выявленными клиническими признаками заболеваний, которые могли бы привести к поражению магистральных артерий верхнего плечевого пояса (врожденная аномалия артерий, коарктация аорты, неспецифический аортоартерит и др.). Одновременное измерение АД осуществлялось на аппарате VaSera-1000, который является объемным сфигмографом. Кроме измерения АД он позволяет определить скорость распространения пульсовой волны на различных участках сосудистого русла, сердечно-лодыжечный индекс жесткости (CAVI) и ряд других показателей, оценивающих состояние магистральных сосудов. Показатели центральной гемодинамики определялись на графическом анализаторе тонов Короткова – GP-303S (Япония).

Статистическая обработка данных проводилась с помощью пакета программ Statistica 8.0. Статистические данные представлены в виде статистического среднего и стандартного отклонения ($M \pm SD$). Проверка нормальности распределения признаков проводилась с помощью критерия Колмогорова-Смирнова. Для оценки достоверности различий между группами использовались критерии Манна-Уитни и Уилкоксона. Для непрерывных величин использовался корреляционный анализ по Спирмену с указанием коэффициента корреляции r . Различия считались значимыми при $p < 0,05$.

Результаты исследования и их обсуждение

Для определения диагностической значимости различий САД между руками нами проанализирована величина систолического АД на плечевых артериях справа и слева при их одновременной регистрации. Средний уровень АД с правой и с левой сторон у обследованных нами нормотоников существенно не различался, следует отметить лишь склонность к более высоким цифрам САД на правой руке ($124,8 \pm 10,04$ мм рт. ст.) по сравнению с левой ($123,9 \pm 10,04$). При анализе конкретных уровней АД у 505 нормотоников на правой и левой руке установлено, что разница в уровнях АД отсутствовала (не превышала ± 2 мм рт.ст.) у 158 человек (31,3%), еще у 121 нормотоника (23,9%) разница САД на правой и левой руке составляла от 3 до 5 мм рт. ст. Таким образом, у большинства нормотоников (у 55,2% обследованных), разница САД на правой и левой руке была минимальной, при измерении АД обычным тонометром она, чаще всего, будет незаметной, тем более что давление на руках мы измеряем не одновременно, а последовательно.

Еще у 32,1% нормотоников (162 человека) разница в уровнях САД на правой и левой руках составляла от 6 до 10 мм рт. ст. Эта разница в уровнях САД на руках может быть выявлена врачом при измерении АД обычным тонометром. С целью уточнения возможной разницы в уровнях АД на руках врач должен последовательно повторить измерение АД на руках и исключить или подтвердить асимметрию давления.

У нормотоников с умеренной асимметрией САД (до 10 мм рт. ст.) в бассейне верхних конечностей более высокий уровень давления значительно чаще отмечался на правой руке (63,7%), чем на левой (37,3%). Более высокий уровень САД на правой руке может быть связан с наличием анатомических отличий магистральных артерий правой и левой руки. Справа подключичная артерия берет начало от плечеголового ствола, который является как бы продолжением восходящего отдела аорты, в него кровь поступает под меньшим углом, чем левая подключичная артерия, которая отходит от аорты под прямым углом. Таким образом, пульсовая волна в правую подключичную артерию поступает под влиянием конечного систолического АД, а в левую подключичную артерию под влиянием бокового АД, которое несколько ниже, чем конечное систолическое АД. Эта разница, как известно, обусловлена кинетической энергией движущейся крови, она может обеспечить более высокий уровень САД в правой подключичной и плечевой артерии.

Эта гемодинамическая особенность формирования АД в артериях правой и левой руки изучена нами с помощью графического анализатора тонов Короткова – GP-303S (Япония). Впервые определена существенная разница в показателях системной гемодинамики, полученных нами при измерении этих показателей на правой и левой руках. Ударный объем сердца был существенно

выше при измерении его на правой руке ($70,2 \pm 1,3$ мл), чем на левой ($62,4 \pm 1,26$ мл). При этом общее периферическое сосудистое сопротивление было существенно выше на левой руке ($1664,1 \pm 44,2$ дин/с/см⁵), чем на правой ($1439,4 \pm 37,8$ дин/с/см⁵). Полученные результаты показывают, что регуляция уровня АД осуществляется не только на уровне организма в целом, но и в каждом сосудистом бассейне существуют локальные системы регуляции уровня АД. В связи с тем, что в левую подключичную артерию поступает пульсовая волна несколько меньшей величины, чем в правую, для поддержания более стабильного среднего АД в артериальных сосудах левой руки создается более высокое сосудистое сопротивление. Это может приводить к более высокому уровню САД на правой руке, чем на левой, но эта разница не превышает прогностически значимую величину.

Прогностически значимой считается разница в уровнях САД между правой и левой рукой более 10 мм рт. ст. В таблице 1 представлена распространенность различной степени прогностически значимой разницы САД на руках у пациентов с нормальным уровнем АД в различных возрастных группах.

Таблица 2. Распространенность (в %) различной степени прогностически значимой разницы САД на правой и левой руках у нормотоников различных возрастных групп.

Возраст	Количество обследованных	11-15 мм рт. ст.	16-20 мм рт. ст.	21 и более мм рт. ст.	Всего
До 30 лет	219	9,1%	1,8%	1,8%	12,7%
30 - 39	60	6,7%	3,3%	-	10%
40 - 49	95	7,4%	4,2%	1%	12,6%
50 - 59	63	11%	4,2%	3,2%	18,4%
60и более	68	8,8%	-	2,4%	11,2%
Всего	505	8,7%	2,4%	1,6	64 (12,7%)

Разница в уровнях САД на правой и левой руке более 10 мм рт. ст., которая является прогностически значимой, была у 64 (12,7%) обследованных нами лиц с нормальным уровнем АД. В подавляющем большинстве случаев (8,7%) она находилась в пределах 11-15 мм рт.ст. (умеренный уровень асимметрии), и только у 4% нормотоников разница в уровнях САД на руках превышала 15 мм рт.ст.

Минимальная, прогностически значимая разница в уровнях САД, чаще определялась в возрасте до 30 лет, при этом на правой руке более высокие уровни САД были в 2 раза чаще, чем на левой. В этом возрасте асимметрия АД может быть еще связана с гемодинамическими особенностями формирования АД на разных руках. Однако в формировании существенной разницы в уровнях САД большее значение в молодом возрасте следует придавать анатомическим особенностям артерий. Наиболее частой причиной асимметрии может быть сдавление сосудов в результате приобретенных факторов компрессии, особенно у спортсменов и лиц физического труда. В мышцах плечевого пояса может развиваться фиброз, он становится причиной уплотнения и утолщения ножек левой лестничной мышцы, в связи с этим может ущемляться сосудисто-нервный пучок (сосудистый компрессионный синдром плечевого пояса). Этот синдром при умеренной разнице САД клинически еще может не проявляться, но выявление его имеет большое значение в плане профилактики прогрессирования заболевания.

Частота встречаемости умеренной разности САД на руках в возрасте старше 30 лет определялась несколько реже, но после 45-50 лет она вновь увеличивается, причем у этих пациентов также не исключаются факторы сдавления подключичной артерии, но в этом возрасте при ультразвуковом исследовании пациентов, как правило, выявляются атеросклеротические бляшки, суживающие просвет артерий.

Разница в уровнях САД на руках 16 и более мм рт.ст. у обследованных нами нормотоников встречалась лишь в единичных случаях, причем, у большинства из них она не превышала 20 мм рт.ст.. Эта разница в уровнях САД на руках может быть связана с наличием атеросклеротической бляшки или с другими причинами, вызывающими сужение или сдавление соответствующих артерий. Редкое выявление прогностически значимой асимметрии САД у пациентов с нормальным уровнем АД обусловлено и тем, что при выраженной асимметрии давления уже формируются клинические проявления заболевания, и эти пациенты не вошли в эту группу.

У больных АГ средний уровень САД на руках с правой и с левой стороны при одновременной регистрации методом объемной сфигмографии существенно не различался. Анализ АД у больных этой группы показал, что разница в уровнях АД на правой и левой руке отсутствовала или не

превышала 5 мм рт. ст. у 477 из 1 044 обследованных, что составляет 45,7%; еще у 286 больных АГ (27,4%) разница САД на правой и левой руке составляла от 6 до 10 мм рт.ст.. Таким образом, отсутствовала разница давлений или она была гемодинамически незначимой у 73,1%. У гипертоников с незначительной асимметрией САД (от 6 до 10 мм рт.ст.) в бассейне верхних конечностей более высокий уровень давления, как и у нормотоников, чаще был на правой руке (181 человек), чем на левой (105 человек).

При анализе уровней АД на руках в обеих группах пациентов был выявлен необычный феномен: незначительная разница в уровнях САД на руках (до 10 мм рт.ст.) в ряде случаев была обусловлена изолированным повышением САД на правой руке. Более высокий уровень САД на правой руке можно объяснить физиологическими особенностями гемодинамики, более выраженным влиянием на уровень АД на правой руке ударного объема, увеличением его у молодых мужчин, занимающихся спортом, амплификацией (усилением) пульсовой волны при прохождении ее по магистральным артериям отраженными волнами, в этом случае может сформироваться изолированная систолическая артериальная гипертония. Для ее диагностики рекомендуется определять центральное АД (давление в аорте). Наши исследования показали, что эта гипертония может быть выявлена путем измерения АД на четырех конечностях. При этом определяется более высокий уровень САД на руках, особенно на правой, по сравнению с уровнем САД на нижних конечностях.

Прогностически значимая разница (>10 мм рт.ст.) в уровнях АД на руках у больных с артериальной гипертонией выявлялась в два раза чаще, чем у нормотоников (у 281 пациента, что составляет 26,9% от общего количества больных). Существенная разница в уровнях САД на руках обусловлена снижением уровня САД на одной из конечностей. Установлена зависимость распространенности прогностически значимой разности САД на руках у больных АГ от возраста (табл. 4).

Таблица 3. Распространенность (в %) различной степени прогностически значимой разности САД у больных артериальной гипертонией в зависимости от возраста

Возраст больных	Количество больных	11-15 мм рт.ст.	16-20 мм рт.ст.	21-30 мм рт.ст.	Всего
До 30 лет	178	8,4%	5,6%	3,4%	17,4%
30-39 лет	96	13,5%	4,2%	2,1%	19,8%
40-49 лет	221	12,7%	10,9%	2,3%	25,8%
50-59 лет	276	9,9%	10,9%	6,15%	36,9%
60-69 лет	164	15,9%	9,8%	4,8%	30,5%
≥70 лет	109	12,8%	4,6%	2,7%	20,2%
Всего	1044	151(14,5%)	89 (8,5%)	41 (3,9%)	281 (26,9%)

Разница в уровнях САД на правой и левой руке в пределах 11-15 мм рт. ст. (умеренный уровень асимметрии) определялась наиболее часто – у 14,5% больных артериальной гипертонией. Это более половины больных с прогностически значимым уровнем асимметрии САД. В молодом возрасте в редких случаях это может быть обусловлено врожденными аномалиями магистральных артерий и костно-мышечной системы и сдавлением магистральных артерий. Чаще всего это связано с приобретенными факторами, у спортсменов и лиц физического труда с гипертрофией и фиброзированием лестничных мышц и сдавлением подключичных артерий. У больных АГ с асимметрией САД, превышающей 10 мм рт.ст., более высокий уровень давления был чаще на правой руке (184 человека), на левой руке уровень САД был выше лишь у 97 человек. У больных АГ с увеличением возраста, особенно после 40 лет, увеличивалась частота встречаемости прогностически значимой разности уровней САД на руках, что связано с развитием у них атеросклеротического поражения артерий на верхних конечностях.

Существенная разница в уровнях САД между правой и левой рукой (более 15 мм рт.ст.) определена у 12,4% больных АГ. Она была обусловлена снижением уровня САД на одной из конечностей. При этом на другой руке и нижних конечностях уровень САД был выше, и величина его находилась на уровне физиологических соотношений между бассейнами верхних и нижних конечностей. В этом возрасте сужение сосудов чаще всего обусловлено атеросклеротической бляшкой на конечности с более низким уровнем АД, и является свидетельством мультифокального поражения магистральных артерий. При ультразвуковом исследовании у этих больных, как правило, выявляется атеросклеротическое поражение подключичной артерии. В возрасте старше 70 лет определяется некоторое снижение частоты встречаемости прогностически значимой разности САД на руках. Это может быть связано с двусторонним поражением артерий на

правой и левой руке, что нивелирует разницу давлений на руках. Кроме того, выраженная асимметрия давления на руках – это свидетельство мультифокального поражения артерий, возможного тяжелого поражения коронарных, мозговых артерий, сосудов нижних конечностей. Пациенты с клиническими признаками атеросклероза магистральных артерий не включались в наше исследование.

Проведен корреляционный анализ (индекс Спирмена) между разницей САД на правой и левой руке и ведущими факторами риска развития атеросклеротического процесса, который может быть причиной асимметрии давления на руках. Установлена высокая корреляционная зависимость степени асимметрии САД вне зависимости от стороны снижения АД от возраста обследованных пациентов ($r=0,063$, $p=0,0009$). Значительное влияние на величину асимметрии САД оказывала и степень повышения САД ($r=0,057$, $p=0,000002$), уровень холестерина сыворотки крови ($r=0,095$, $p=0,00018$), уровень глюкозы ($r=0,071$, $p=0,0046$). Выраженное влияние на асимметрию САД на руках оказывает и степень жесткости сосудистой стенки. Выявлена высокая корреляционная зависимость степени разницы САД на правой и левой руке от сердечно-лодыжечного сосудистого индекса жесткости САVI ($r=0,07$, $p=0,0022$).

Наиболее высокая корреляционная зависимость определена между степенью асимметрии САД на руках и индексом массы тела ($r=0,189$, $p=0,000000$), окружностью талии, которая отражает висцеральное ожирение ($r=0,09$, $p=0,000007$). Конечно, степень ожирения, особенно висцеральный его тип, сказываются на степени развития атеросклеротического процесса. Однако столь высокая корреляционная зависимость между показателями ожирения и разностью давлений на руках позволяет заподозрить и другие факторы, которые могут привести к асимметрии давления на руках. Не исключается сдавление подключичных артерий жировыми массами или погрешности в измерении АД у пациентов с выраженной степенью ожирения.

Заключение

Одновременное измерение АД на конечностях методом объемной сфигмографии (аппарат VaSera) позволяет выявить новый фактор сердечно-сосудистого риска – асимметрию САД на руках превышающую 10 мм рт.ст. Разница в уровнях САД >10 мм рт.ст. на руках значительно чаще определялась у больных АГ (26,9%), чем у пациентов с нормальным уровнем АД (12,7%). В молодом возрасте асимметрия САД может быть связана с особенностями формирования САД, с большим влиянием пульсового АД на уровень САД на правой руке, с сосудистым компрессионным синдромом плечевого пояса, в старшем возрасте, особенно у больных АГ, с развитием атеросклеротических бляшек в сосудах верхних конечностей. Установлена статистически достоверная связь асимметрии САД на руках с возрастом, висцеральным ожирением, с более высоким уровнем САД и общего холестерина, на фоне сахарного диабета. Выраженное влияние на степень асимметрии САД на руках оказывает и степень жесткости сосудистой стенки. Измерение АД на двух руках и выявление асимметрии давления является важным методом диагностики доклинического атеросклероза, мультифокального атеросклеротического процесса.

Литература

1. Кобалава Ж.Д., Котовская Ю.В., Ашрафул А., Ежова Н.Е. Различия между руками и ортостатические изменения артериального давления в плечевой артерии у очень пожилых пациентов с артериальной гипертензией на фоне медикаментозной терапии // Артериальная гипертензия. – 2016. – Т.22, №1. С. 52-60. [Kobalava Zh.D., Kotovskaya Yu.V., Ashrafu A., Ezhova N.E. *Arterial'naya gipertenziya*. Arterial Hypertension. – 2016. – V.22, N1. – P. 52-60. (in Russian)]
2. Хохлов Р.А., Гайдашев А.Э., Ахмеджанов Н.М. Предикторы атеросклеротического поражения артерий конечностей по данным кардиоангиологического скрининга взрослого населения // Рациональная фармакотерапия в кардиологии. – 2015. – Т.11, №5. – P. 470-476. [Khokhlov R.A., Gaydashev A.E., Akhmedzhanov N.M. *Ratsional'naya Farmakoterapiya v Kardiologii*. Rational Pharmacotherapy in Cardiology. – 2015. – V.11, N5. P. 470-476. (in Russian)].
3. Agarwal R., Bunaye Z., Bekele D.M. Prognostic significance of between-arm blood pressure differences // Hypertension. – 2008. – V.51, N3. – P. 657-662.
4. Clark C.E., Taylor R.S., Butcher I. et al. Inter-arm blood pressure difference and mortality: a cohort study in an asymptomatic primary care population at elevated cardiovascular risk // British Journal of General Practice, Online First. – 2016. – V.66. – P. 1-12.

5. English J.A., Carell E.S., Guidera S.A., Tripp H.F. Angiographic prevalence and clinical predictors of left subclavian stenosis in patients undergoing diagnostic cardiac catheterization // Catheterization Cardiovascular Interventions. – 2001. – V.54, N1. – P. 8-11.
6. Mancia G., Fagard R., Narkiewicz K. et al. 2013 ESH/ESC guidelines for the management of arterial hypertension: the Task Force for the Management of Arterial Hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC) // European Heart Journal – 2013. – V.34, N28. – P. 2159-2219.
7. Sheng C.S., Liu M., Zeng W.F. et al. Four-Limb Blood Pressure as Predictors of Mortality in Elderly Chinese // Hypertension. – 2013. – V.61, N11. – P. 55-60.

Информация об авторах

Милягина Ирина Викторовна – доктор медицинских наук, доцент кафедры эндокринологии ФГБОУ ВО «Смоленский государственный медицинский университет» Минздрава России. E-mail: milyagina_iv@mail.ru

Погодина Мария Валерьевна – кандидат медицинских наук, доцент кафедры терапии стоматологического и педиатрического факультетов ФГБОУ ВО «Смоленский государственный медицинский университет» Минздрава России. E-mail: Mgrekova@rambler.ru

Милягин Виктор Артемьевич – доктор медицинских наук, профессор, зав. кафедрой терапии, ультразвуковой и функциональной диагностики ФГБОУ ВО «Смоленский государственный медицинский университет» Минздрава России. E-mail: milyagin_va@mail.ru

Жигунова Евгения Павловна – заочный аспирант кафедры терапии, ультразвуковой и функциональной диагностики ФГБОУ ВО «Смоленский государственный медицинский университет» Минздрава России. E-mail: evgeniaz@hotmail.com

Осипенкова Татьяна Александровна – ассистент кафедры пропедевтической терапии ФГБОУ ВО «Смоленский государственный медицинский университет» Минздрава России. E-mail: tattkachenro@yandex.ru

УДК 616.94-008.8-085.37

**ОКСИРАДИКАЛЬНЫЙ СТРЕСС В ПАТОГЕНЕЗЕ ТЯЖЕЛОГО АБДОМИНАЛЬНОГО СЕПСИСА
© Петров В.С.¹, Петрова М.М.¹, Свиридов С.В.², Сурменев Д.В.¹, Пересецкая О.В.¹**¹Смоленский государственный медицинский университет, Россия, 214019, Смоленск, ул. Крупской, 28²Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова, Россия, 117997, Москва, ул. Островитянинова, 1

Резюме: целью работы явилось изучение влияния активной детоксикации и метаболической протекторной терапии на состояние оксирадикального стресса и системы антиоксидантной защиты организма у больных тяжелым абдоминальным сепсисом. Обследовано 25 больных. Все пациенты были разделены на 2 группы. Больные основной группы (n=12) получали стандартную интенсивную терапию, активную детоксикацию и сукцинатсодержащие антиоксиданты. Больным контрольной группы (n=13) проводилась стандартная интенсивная терапия и активная детоксикация. Исследование проводили на четырех этапах: до начала гемодиализа, а также через 1 сут., 3 и 5 сут. после ее начала. Оценивали активность свободнорадикального окисления и состояние системы антиоксидантной защиты методом индуцированной хемилюминесценции и концентрацию малонового диальдегида в сыворотке крови методом иммуноферментного анализа. Установлено, что только на 4 этапе исследования изучаемые показатели в основной группе существенно отличались от таковых в контрольной группе, достигая нормальных значений. Таким образом, сочетанное применение традиционной терапии тяжелого сепсиса, активной детоксикации и метаболической протекторной терапией сукцинатсодержащими антигипоксантами приводит к более быстрому купированию оксирадикального стресса и раннему восстановлению активности системы антиоксидантной защиты.

Ключевые слова: тяжелый абдоминальный сепсис, оксирадикальный стресс, система антиоксидантной защиты организма

OXYRADICALS STRESS IN THE PATHOGENESIS OF SEVERE ABDOMINAL SEPSIS IN PATIENTS OF ELDERLY AND SENILE AGEPetrov V.S.¹, Petrova M.M.¹, Sviridov S.V.², Surmenev D.V.¹, Peresetskaya O.V.¹¹Smolensk State Medical University, Russia, 214019, Smolensk, Krupskaya St., 28²N.I. Pirogov National Research Medical University, Russia, Moscow, Ostrovityaninov St., 1

Summary: the aim of this work was to study the influence of active detoxication and metabolic therapy on the protective status oxyradical stress and antioxidant defense system of the organism in patients with severe abdominal sepsis. The study included 25 patients. All patients were divided into 2 groups. Patients of the main group (n=12) received standard intensive therapy, active detoxication and succinate containing antioxidants. Patients in the control group (n=13) underwent standard intensive therapy and active detoxification. The study was conducted in four stages: before the start of hemofiltration and after 1 day, 3 and 5 days after it started. Estimated activity free radical oxidation and state of the antioxidant defense system with a method of induced chemiluminescence and the concentration of malondialdehyde in serum by enzyme immunoassay. Found that only 4 stage of the research studied parameters in the basic group was significantly different from those in the control group, reaching normal values. Thus, the combined use of traditional therapy of severe sepsis, active detoxification and metabolic protective therapy with succinate containing antioxidants leads to more rapid correction oxyradical stress and early recovery in the activity of antioxidant protection system.

Key words: severe abdominal sepsis, oxyradicals distress, antioxidant defense system

Введение

Тяжелый абдоминальный сепсис характеризуется развитием системной воспалительной реакции, прогрессированием полиорганной дисфункции и ассоциируется с высокой летальностью больных. Летальность при указанной форме генерализованной инфекции, несмотря на внедрение новых технологий в реанимационную практику достигает 70-90% и не имеет тенденции к снижению [7-11]. Демонстрируя частую встречаемость и высокую летальность, указанная патология в

настоящее время продолжает оставаться важной медицинской, экономической и демографической проблемой. Поэтому неслучайно экспертами в области реанимации и интенсивной терапии 11 международных организаций в 2003 году была начата разработка рекомендаций по лечению пациентов с тяжелым абдоминальным сепсисом и септическим шоком для использования их в клинической практике. Рекомендации были опубликованы под эгидой организации «Переживем сепсис», целью которой является повышение уровня знаний врачей, снижение летальности больных тяжелым сепсисом [8]. В последние два десятилетия в формировании понимания патогенеза тяжелого сепсиса, обусловленного внутрибрюшной инфекцией, наблюдаются эволюционные изменения. Основное внимание врачей клиницистов обращается на профилактику возникновения и лечение ведущих синдромов при сепсисе таких как синдром системной воспалительной реакции, эндогенной интоксикации, органной дисфункции, оксирадикального стресса, внутриабдоминальной гипертензии и др.

Актуальной особенностью абдоминального сепсиса является быстрое прогрессирование эндогенной интоксикации и раннее формирование полиорганной недостаточности. Особую роль в прогрессировании эндогенной интоксикации и формировании полиорганной недостаточности при абдоминальном сепсисе играют также сдвиги метаболизма, расстройств микроциркуляции и оксирадикальный стресс [4]. При этом основным «органом-мишенью», который повреждается под влиянием каскадного действия биологически активных веществ, являются легкие [2, 4, 9]. В последние годы получены убедительные доказательства участия в развитии ССВР инфекционного генеза про- и противовоспалительных цитокинов и других эндогенных токсических субстанций, что послужило основанием для широкого использования активной детоксикации [2, 3, 6, 9].

Наряду с этим, в результате проведенных исследований показано, что в патогенезе тяжелого абдоминального сепсиса заложены механизмы активации окислительных процессов вследствие интенсификации выработки свободных радикалов и других высокоактивных окислителей [2, 6]. Усиление свободно-радикального окисления приводит к напряжению, а в последующем к истощению механизмов системы антиоксидантной защиты. Возникающий при этом дисбаланс окислительных и антиоксидантных процессов способствует формированию оксирадикального стресса [1]. В настоящее время доказанная роль про- и противовоспалительных цитокинов и оксирадикального стресса в формировании острого респираторного дистресс-синдрома и прогрессировании синдрома полиорганной недостаточности у больных старших возрастных групп с тяжелым абдоминальным сепсисом диктует необходимость поиска новых патогенетически обоснованных путей профилактики и интенсивной терапии нарушений газообмена в легких. Одним из возможных вариантов решения этой проблемы, наряду с активным устранением «медиаторной бури» путем активной детоксикации «по внепочечным показаниям», является коррекция нарушений энергетического обмена в клетках и повышение устойчивости органов, систем и организма в целом к недостатку кислорода.

Цель работы – изучение влияния активной детоксикации и метаболической протекторной терапии на состояние оксирадикального стресса и системы антиоксидантной защиты организма у больных тяжелым абдоминальным сепсисом.

Методика

Обследовано 25 больных в возрасте от 45 до 73 лет. Все пациенты были разделены на 2 группы. Больные основной группы (n=12) наряду со стандартной интенсивной терапией и активной детоксикацией (гемофильтрацией) получали метаболическую терапию сукцинатсодержащими антиоксидантами. Больным контрольной группы (n=13) проводилась стандартная интенсивная терапия и активная детоксикация (АД). В структуре органических повреждений у 100% больных присутствовал острый респираторный дистресс-синдром, у 80% – дисфункция ЦНС, у 45,7% – острое почечное повреждение. АД обеспечивалась аппаратом PrismaFlex сетом ST-150 в режиме продленной вено-венозной гемофильтрации (ГФ). Кровоток в экстракорпоральном контуре составлял 150-200 мл/мин доза эффлюента – 30-35 мл/кг/ч, ультрафильтрация – 50-100 мл/ч. Антикоагуляция в экстракорпоральном контуре осуществлялась путем постоянной инфузии гепарина 700-1000 ЕД/ч. Продолжительность сеанса ГФ составила в среднем 24 ч. Исследование оксирадикального стресса и системы антиоксидантной защиты проводили на четырех этапах: до ГФ, а также через 1 сут., 3 и 5 сут. после ее начала. Оценивали следующие показатели: концентрацию малонового диальдегида (МДА) сыворотки крови методом иммуноферментного анализа, общую светосумму ($S_{\text{общ}}$) и интенсивность максимальной вспышки (Φ_{max}), отражающие интенсивность процессов свободнорадикального окисления методом индуцированной хемилюминесценции, а также тангенс угла падения кинетической кривой ($\text{tg } \alpha$), характеризующий скорость обрыва реакций свободно-радикального окисления и позволяющий судить о состоянии системы антиоксидантной защиты организма методом индуцированной

хемилюминесценции. Статистическая обработка полученных данных проводилась с использованием пакета «Microsoft Office». Поскольку изучаемые показатели были распределены в соответствии с нормальным законом, то для сравнения значений показателей использовался критерий t Стьюдента.

Результаты исследования и их обсуждение

Анализ полученных результатов исследований свидетельствовал о наличии у всех пациентов до проведения ГФ высокой активности процессов СРО на фоне низкой антиоксидантной активности сыворотки крови (табл. 1).

Таблица 1. Показатели активности процессов свободнорадикального окисления и системы антиоксидантной защиты организма у больных тяжелым абдоминальным сепсисом до начала экстракорпоральной гемокоррекции

Показатель	Этап исследования	Основная группа	Контрольная группа
		M±σ	M±σ
МДА, нмоль/л	I	2,81±0,43	2,61±0,73
	II	2,69±0,32	2,47±0,62
	III	2,09±0,67*#	3,09±0,33
	IV	1,62±0,31*	2,4±0,26#
Φ _{max} , усл. ед.	I	4253,5±47,58	4316,5±73,48
	II	4181,5±58,69	4180,5±57,28
	III	3393,5±26,13*#	4880±127,28
	IV	2393,5±103,95*	2393,5±103,95#
S _{общ} , усл. ед.	I	31239±93,51	30569±83,45
	II	30163±81,63	28720±62,65
	III	25107±49,92*#	40960±73,21
	IV	21362±96,48*	25364±71,96#
tg α	I	61,2±2,03	69,74±2,36
	II	64,4±1,32	63,61±1,79
	III	75,04±2,26*#	57,67±2,07
	IV	98±1,84*#	82,16±2,31#

Примечание: * – достоверность отличий по сравнению с контрольной группой, # – достоверность отличий по сравнению с исходным уровнем

Через сутки после проведенного сеанса ГФ существенных отличий по сравнению с исходными величинами показателей, характеризующими процессы СРО (МДА, S_{общ} и Φ_{max}) и систему АОЗ (tg α) в основной и контрольной группах не наблюдалось. Имеющиеся изменения средних значений показателей СРО и АОЗ не были статистически достоверными.

Через 3 сут. от начала ГФ в контрольной группе все изучаемые показатели имели тенденцию к ухудшению, что в совокупности с клиническими данными являлось показанием к проведению повторных сеансов ГФ. По-видимому, это можно объяснить восстановлением адекватной микроциркуляции и массивным поступлением в системный кровоток субстратов эндогенной интоксикации после проведения ГФ, что приводит к значительной активизации процессов СРО и истощению системы АОЗ. Однако, в современной литературе нет указаний на возможные причины таких изменений, так как вопросы СРО и АОЗ у больных с сепсисом еще не изучены.

В основной группе на данном этапе наблюдалось разнонаправленное изменение изучаемых показателей. При этом средние величины МДА, S_{общ} и Φ_{max} достоверно отличались от исходного уровня. Что касается системы АОЗ через 3 сут. от начала ГФ было установлено, что в основной группе через 3 сут. от начала ГФ сохранялась положительная динамика, однако достоверной разницы по сравнению с исходным уровнем также не наблюдалось.

На 4 этапе исследования показатели в основной группе существенно отличались от таковых в контрольной группе, достигая нормальных значений.

Анализ изменений tg α, характеризующего состояние системы АОЗ через 5 сут. от начала ГФ показал, что в контрольной группе на данном этапе имело место достоверное улучшение

изучаемого показателя. В основной группе через 5 сут. от начала ГФ среднее значение данного показателя существенно не отличалось от нормального уровня.

В современной литературе встречаются немногочисленные публикации, посвященные вопросу свободнорадикального окисления у больных хирургического профиля с острой абдоминальной патологией [4, 5]. Авторы отмечают повышение активности процессов свободнорадикального окисления при острой хирургической патологии. Однако ни одна из публикаций не была посвящена изучению тяжелого сепсиса. Другой особенностью этих работ явилось изучение влияния на процессы свободнорадикального окисления веществ-хелаторов, связывающих ионы трехвалентного железа. Таким образом, с учётом формирования при тяжелом абдоминальном сепсисе тканевой гипоксии, по нашему мнению, более перспективным является применение субстратных сукцинатсодержащих антигипоксантов.

Выводы

1. У больных тяжелым абдоминальным сепсисом, осложненным острым респираторным дистресс-синдромом, имеет место выраженная активация процессов свободнорадикального окисления и снижение активности системы антиоксидантной защиты организма.
2. Использование традиционной терапии тяжелого сепсиса в комплексе с активной детоксикацией без сочетанного применения антиоксидантов не приводит к коррекции оксирадикального стресса и восстановлению активности системы антиоксидантной защиты, что требует продолжения курса экстракорпоральной гемокоррекции.
3. Сочетанное применение традиционной терапии тяжелого сепсиса и активной детоксикации в комплексе с метаболической протекторной терапией сукцинатсодержащими антигипоксантами приводит к более быстрому купированию оксирадикального стресса и раннему восстановлению нормальной активности системы антиоксидантной защиты организма.

Литература (References)

1. Бекезин В.В. Окислительный стресс на фоне ожирения - ранний маркер метаболического синдрома у детей и подростков // Смоленский медицинский альманах. – 2016. – №3. – С. 6-13. [Bekezin V.V. *Smolenskij medicinskij almanah*. Smolensk medical Almanac. – 2016. – N3. – P. 6-13. (in Russian)]
2. Кассиль В.Л., Выжигина М.А., Хапий Х.Х. Механическая вентиляция легких в анестезиологии и интенсивной терапии. – М.: МЕДпресс-информ, 2009. – 640 с. [Kassil' V.L., Vyzhigina M.A., Hapiy H.H. *Mehanicheskaja ventilyacia legkih v anesthesiologii i intensivnoj terapii*. Mechanical ventilation in anesthesiology and intensive care. – M.: Medpress-inform, 2009. – 640 p. (in Russian)]
3. Марусанов В.Е., Кореньков Д.Г., Мишина Т.П., Павлов А.Л. Провоспалительные цитокины в определении тяжести обострения хронического пиелонефрита в отделениях скорой медицинской помощи стационара // Скорая медицинская помощь. – 2015. – Т.16, №4. – С. 72-76. [Marusanov V.E., Koren'kov D.G., Mishina T.P., Pavlov A.L. *Skoraja medecinskaja pomoshh*. Ambulance services. – 2015. – V.16, N4. – P.72-76. (in Russian)]
4. Орлов Ю.П., Ершов А.В., Лукач В.Н. и др. Коррекция свободнорадикальных процессов и эндотоксемии у больных панкреонекрозом // Хирургия. Журнал им. Н.И. Пирогова. – 2015. – № 10. – С. 36-42. [Orlov Yu.P., Jershov A.V., Lucach V.N. et al. *Hirurgia. Zhurnal im. N.I. Pirogova*. Surgery. Journal after N.I. Pirogov. – 2015. – N10. – P. 36-42. (in Russian)]
5. Орлов Ю.П., Долгих В.Т., Глушченко А.В. и др. Роль сывороточного железа в активации процессов липопероксидации при критических состояниях // Общая реаниматология. – 2006. – Т.11, №3. С. 18-22. [Orlov Ju.P., Dolgih V.T., Glushhenko A.V. et al. *Obshhaja reanimatologija*. General reanimatology. – 2006. – V.11, N3. – P.18-22. (in Russian)]
6. Острый респираторный дистресс-синдром: Практическое руководство/ Под ред. Б.Р. Гельфанда, В.Л. Кассиля. – М.: Литтера, 2007. – 232 с. [*Ostryj respiratornyj distress sindrom / Pod red. B.R. Gel'fanda, V.L. Kassil'a*. Acute respiratory distress syndrome: a Practical guide / Ed. B.R. Gel'fand, V.L. Kassil'. – M.: Littera, 2007. – 232 p. (in Russian)]
7. Руднов В.А., Ложкин С.Н., Галеев Ф.С. и др. Фармакоэпидемиологический анализ лечения сепсиса в отделениях реанимации и интенсивной терапии // Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия. – 2003. – Т.5, №2. – С. 144-152. [Rudnov V.F., Lozhkin S.N., Galeev F.S. et al. *Klinicheskaja microbiologija i antimicrobnaja himioterapija*. Clinical Microbiology and Antimicrobial Chemotherapy. – 2003. – V.5, N2. – P. 144-152. (in Russian)]

8. Руднов В.А., Миронов П.И. Клинические рекомендации по ведению больных с тяжёлым сепсисом и септическим шоком (Surviving Sepsis Campaign 2008): анализ и комментарии // Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия. – 2008. – Т.10., №3. – С. 192-201. [Rudnov V.F., Mironov P.I. *Klinicheskaja mikrobiologija i antimicrobnaja himioterapija*. Clinical Microbiology and Antimicrobial Chemotherapy. – 2008. – V.10, N3. – P. 192-201. (in Russian)]
9. Сепсис: классификация, клинко-диагностическая концепция и лечение. Практическое руководство / Под ред. В.С. Савельева, Б.Р. Гельфанда. изд. доп. и перераб. – М.: МИА, 2013. – 176 с. [*Sepsis: klassifikacija, kliniko-diagnostičeskaja koncepczija. Praktičeskoe rukovodstvo* / Pod red. V.S. Savel'eva, B.R. Gel'fanda. Sepsis: classification, clinical-diagnostic concept and treatment. A practical guide / Ed. V.S. Savel'ev, B.R. Gel'fand. – М: MIA, 2013. – 176 p. (in Russian)]
10. Alberti C., Brun-Buisson C., Burchardi H. Et al. Epidemiology of sepsis and infection in ICU patients from international multicentre cohort study // Intensive Care Medicine. – 2002. – V.28, N2. – P. 108-121.
11. Angus D.C., Linde-Zwirble W.T., Lidicker J. Et al. Epidemiology of severe sepsis in the United States: analysis of incidence, outcome, and associated costs of care // Critical Care Medicine. – 2001. – V.29, N7. – P. 1303-1310.

Информация об авторах

Петров Владимир Сергеевич – кандидат медицинских наук, доцент, старший научный сотрудник НИЦ, доцент кафедры анестезиологии и реаниматологии с курсом ДПО ФГБОУ ВО «Смоленский государственный медицинский университет» Минздрава России. E-mail: petrov-oar@yandex.ru

Петрова Маргарита Михайловна – доктор медицинских наук, профессор, заведующая кафедрой анестезиологии и реаниматологии с курсом ДПО ФГБОУ ВО «Смоленский государственный медицинский университет» Минздрава России. E-mail: petrova-sigma@yandex.ru

Свиридов Сергей Викторович – доктор медицинских наук, профессор заведующий кафедрой анестезиологии и реаниматологии ФГБОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России. E-mail: sergey.sviridov.59@mail.ru

Сурменев Дмитрий Викторович – научный сотрудник НИЦ ФГБОУ ВО «Смоленский государственный медицинский университет» Минздрава России. E-mail: surmenevd@rambler.ru

Пересецкая Ольга Владимировна – кандидат медицинских наук, доцент кафедры детских болезней лечебного и стоматологического факультетов ФГБОУ ВО «Смоленский государственный медицинский университет» Минздрава России. E-mail: olga_perec@inbox.ru

УДК 618.11-008.64.018:616.12-008.3-073.96

ВЛИЯНИЕ ПОЛИМОРФИЗМОВ T-786C И G894T ГЕНА ЭНДОТЕЛИАЛЬНОЙ СИНТАЗЫ ОКСИДА АЗОТА НА РАЗВИТИЕ ЭНДОТЕЛИАЛЬНОЙ ДИСФУНКЦИИ ПРИ ПРЕЖДЕВРЕМЕННОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ ЯИЧНИКОВ

© Игнатьева Р.Е., Густоварова Т.А., Иवानян А.Н., Крюковский С.Б., Дмитриева Е.В.

Смоленский государственный медицинский университет, Россия, 214019, Смоленск, ул. Крупской, 28

Резюме: целью исследования явилось изучение взаимосвязи между полиморфизмами T-786C и G894T гена эндотелиальной синтазы оксида азота (eNOS) и развитием эндотелиальной дисфункции (ЭД) у молодых пациенток с преждевременной недостаточностью яичников (ПНЯ). В исследовании приняли участие 20 больных ПНЯ и 20 женщин с сохраненной функцией яичников в возрасте от 23 до 39 лет. Всем участникам проводили общеклиническое и гормональное обследование, определяли функциональное состояние эндотелия. Эндотелиальную функцию оценивали с использованием метода фотоплетизмографии неинвазивным диагностическим комплексом «АнгиоСкан-01». Генотипирование полиморфизмов T-786C и G894T гена eNOS было выполнено методом полимеразной цепной реакции 10 больным ПНЯ и 10 женщинам с регулярным ритмом менструаций. Установлено, что у молодых женщин с ПНЯ в системе мелких резистивных артерий и артериол, а также в средних артериях мышечного типа развивается ЭД. Взаимосвязи между полиморфизмами T-786C и G894T гена eNOS и нарушением функционального состояния эндотелия при ПНЯ не выявлено. Однако наличие полиморфных вариантов T-786C и G894T у молодых женщин с ПНЯ является дополнительным фактором риска развития ЭД.

Ключевые слова: преждевременная недостаточность яичников, эндотелиальная дисфункция, оксид азота, полиморфизм гена эндотелиальной синтазы оксида азота, эстрогены

EFFECT OF THE T-786C AND G894T POLYMORPHISMS OF THE ENDOTHELIAL NITRIC OXIDE SYNTHASE GENE IN THE DEVELOPMENT OF ENDOTHELIAL DYSFUNCTION WITH UNDERLYING PREMATURE OVARIAN FAILURE

Ignatieva R.E., Gustovarova T.A., Ivanyan A.N., Kryukovsky S.B., Dmitrieva E.V.

Smolensk State Medical University, Russia, 214019, Smolensk, Krupskaya St., 28

Summary: The aim of the study was to examine the relationship between the T-786C and the G894T polymorphisms of the endothelial nitric oxide synthase (eNOS) gene and the development of endothelial dysfunction (ED) in young patients with premature ovarian failure (POF). The study involved 20 patients with POF and 20 women with preserved ovarian function in age from 23 to 39 years. All participants underwent clinical and hormonal examination with determination of the functional state of endothelium. The endothelial function was assessed using the method of photoplethysmography with the non-invasive diagnostic complex "AngioScan-01". Genotyping of the T-786C and G894T polymorphisms of the eNOS gene was performed by polymerase chain reaction in 10 patients with POF and 10 women with a regular rhythm of menstruation. It was found that ED developed in young women with POF in the system of resistive small arteries and arterioles, as well as in medium muscular arteries. The relationship between the T-786C and G894T polymorphisms of the eNOS gene and the endothelial function state disorder with underlying POF was not revealed. However, the presence of polymorphic variants T-786C and G894T in young women with POF is an additional factor of ED risk.

Key words: premature ovarian failure, endothelial dysfunction, nitric oxide, endothelial nitric oxide synthase gene polymorphism, estrogens

Введение

Преждевременная недостаточность яичников (ПНЯ) – это патологическое состояние, характеризующееся аменореей, бесплодием, симптомами гипоэстрогении и повышенным уровнем гонадотропинов в крови у женщин в возрасте до 40 лет [8]. Данная патология сопровождается развитием эндотелиальной дисфункции (ЭД), что обуславливает формирование болезней системы кровообращения у женщин с ПНЯ в более молодом возрасте [3, 6]. С точки зрения современной эндотелиологии, ведущее место в патогенезе эндотелиальной дисфункции отводится недостаточной продукции оксида азота (NO) эндотелиоцитами, поскольку NO принимает участие в регуляции практически всех функций эндотелия. NO образуется из L-аргинина под действием трех изоформ фермента синтазы оксида азота (NOS): двух конститутивных – эндотелиальной (eNOS) и нейрональной (nNOS) и одной индуцибельной (iNOS). Изоформы nNOS и eNOS

постоянно экспрессируются в нейрональных и эндотелиальных клетках соответственно. Индуцибельная NOS не присутствует в клетках постоянно, а синтезируется при патологических состояниях. Считается, что в регуляции сердечно-сосудистой системы главной является изоформа eNOS, снижение активности которой приводит к эндогенной недостаточности NO [4, 7]. Существенным фактором, влияющим на уровень экспрессии фермента eNOS, является полиморфизм гена [1]. На сегодняшний день известно несколько полиморфных участков гена eNOS, которые сопряжены с риском развития сердечно-сосудистой патологии. Наиболее изученными и клинически значимыми являются генетические полиморфизмы T-786C и G894T [1, 12].

Целью исследования было изучение взаимосвязи полиморфизмов T-786C и G894T гена eNOS с развитием эндотелиальной дисфункции у больных ПНЯ.

Методика

В исследовании приняли участие 20 больных ПНЯ в возрасте от 23 до 39 лет (средний возраст $33,35 \pm 0,93$ лет). Диагноз ПНЯ устанавливали на основании отсутствия самостоятельных менструаций в течение 4 мес. и более у женщин в возрасте до 40 лет, уровня фолликулостимулирующего гормона (ФСГ) ≥ 40 МЕ/л (по двум определениям с интервалом в 1 мес.). В группу (контроля) составили 20 женщин в возрасте от 24 до 39 лет (средний возраст $33,0 \pm 1,10$ года) с регулярным ритмом менструаций и уровнем ФСГ < 12 МЕ/л. Критериями исключения для участия в исследовании явились: первичная гипергонадотропная аменорея; химио- и лучевая терапия в анамнезе; прием в течение последних 6 мес. лекарственных средств, оказывающих влияние на функциональное состояние эндотелия (заместительная гормональная терапия и другие гормональные препараты, за исключением тироксина; витамины, антиоксиданты, сердечно-сосудистые лекарственные средства). Всем участникам исследования было проведено общеклиническое обследование, включавшее изучение жалоб, сбор анамнеза, оценку репродуктивной функции, определение индекса массы тела (ИМТ).

Функциональное состояние эндотелия определяли с использованием диагностического аппаратно-программного комплекса «АнгиоСкан-01», который разрешен к применению в медицинской практике Российской Федерации с 2008 года. С целью оценки функции эндотелия выполнялась окклюзионная проба – 5-минутная компрессия плечевой артерии манжетой сфигмоманометра с давлением, превышающим систолическое артериальное на 50 мм рт.ст. После декомпрессии артерии развивалась реактивная гиперемия, в ходе которой резко повышалась скорость потока крови дистальнее места пережатия сосуда. Текущая по артериям с большой скоростью кровь увеличивала напряжение сдвига на эндотелиальные клетки, что сопровождалось локальной активацией синтеза NO. На фоне действия NO происходило снижение гладкомышечного тонуса артериальной стенки и развивалась вазодилатация. Во время проведения окклюзионной пробы регистрировался фотоплетизмографический сигнал: до окклюзии плечевой артерии регистрировалась минутная запись сигнала, во время окклюзии сигнал отсутствовал, далее, после окклюзии, сигнал регистрировался в течение трех минут. Прирост амплитуды фотоплетизмографического сигнала в ответ на окклюзию плечевой артерии отражал влияние синтезированного в ходе теста NO на гладкие мышцы артериальной стенки. По завершении пробы прибор автоматически рассчитывал 2 показателя – индекс окклюзии по амплитуде и индекс окклюзии с запаздыванием по фазе. Индекс окклюзии по амплитуде отражает состояние эндотелия в системе мелких резистивных артерий и артериол (микроциркуляции), у лиц с сохраненной функцией эндотелия он равен > 2 . Индекс окклюзии с запаздыванием по фазе используется для оценки состояния эндотелия в средних артериях мышечного типа. О сохраненной функции эндотелия свидетельствует индекс окклюзии с запаздыванием по фазе > 10 мс [2].

Генотипирование полиморфизмов T-786C и G894T гена eNOS было выполнено 10 больным ПНЯ и 10 женщинам с регулярным ритмом менструаций методом полимеразной цепной реакции в режиме реального времени.

Статистическая обработка результатов проводилась в Microsoft Excel 10 с использованием надстройки «Анализ данных». Представленные в исследовании данные подчиняются закону нормального распределения. Выборочные характеристики представлены в виде средней \pm стандартная ошибка средней. Достоверность различия изучаемых признаков оценивалась по t-критерию Стьюдента. Статистически значимыми различия признавались при вероятности $> 95\%$ ($p < 0,05$). Построение доверительного интервала (ДИ) для генеральной доли по малой выборке производилось по формуле Бернулли. Тест на соответствие выборки равновесию Харди-Вайнберга, а также сравнение частот встречаемости генотипов и аллелей полиморфизмов T-786C и G894T в исследуемых группах проводили с использованием метода χ^2 ($p < 0,05$).

Результаты исследования

Обследовано 20 женщин с диагнозом ПНЯ, подтвержденным на основании следующих критериев: отсутствие самостоятельных менструаций в течение 4 мес. и более, возраст больных до 40 лет, уровень ФСГ ≥ 40 МЕ/л (по двум определениям с интервалом в 1 мес.). Средний возраст пациенток с ПНЯ составил $33,35 \pm 0,93$ лет и соответствовал среднему возрасту дебюта заболевания. Основной жалобой у всех больных было нарушение менструального цикла в виде вторичной аменореи, на бесплодие жаловались 80% пациенток (ДИ: 64-87%, $p < 0,05$). «Приливы» жара отмечали 70% больных (ДИ: 54-86%, $p < 0,05$). На дискомфорт в области сердца, ассоциированный с эмоциональным перенапряжением, жаловались 30% пациенток (ДИ: 17-46%, $p < 0,05$), на повышенную утомляемость и снижение работоспособности – 45% (ДИ: 24-63%, $p < 0,05$), на депрессию – 40% (ДИ: 23-60%, $p < 0,05$), на сухость во влагалище – 35% больных (ДИ: 18-58%, $p < 0,05$). Семейная форма заболевания встречалась у 25% пациенток (ДИ: 11-42%, $p < 0,05$). Очевидно, что более точный ответ может быть получен при увеличении объема выборки. Участницы контрольной группы и больные ПНЯ были сопоставимы по таким показателям, как возраст ($33,0 \pm 1,10$ и $33,35 \pm 0,93$ лет соответственно, $p > 0,05$) и ИМТ ($23,19 \pm 0,55$ и $23,55 \pm 0,51$ соответственно, $p > 0,05$).

Как видно из табл. 1, у больных ПНЯ, что и ожидалось, несмотря на молодой возраст, концентрации ФСГ были значительно выше возрастной нормы и достоверно выше уровней ФСГ группы контроля ($p < 0,05$). Гормональное обследование также выявило достоверно более низкие средние концентрации эстрадиола у пациенток с ПНЯ в сравнении с женщинами с сохраненным ритмом менструаций ($p < 0,05$). Сравнительный анализ функциональных маркеров ЭД исследуемых групп выявил достоверные различия между такими показателями, как индекс окклюзии по амплитуде и индекс окклюзии с запаздыванием по фазе ($p < 0,05$), что свидетельствует о нарушении функции эндотелия в системе микроциркуляции и в средних артериях мышечного типа у женщин с эстрогенным дефицитом в сравнении с женщинами с сохраненной функцией яичников.

Таблица 1. Функциональная активность яичников и эндотелия сосудов в исследуемых группах

Параметры	Группа контроля, n=20	Группа ПНЯ, n=20	p
Гормональное обследование			
ФСГ, мМЕ/мл	$5,85 \pm 0,34$	$71,74 \pm 4,9$	$< 0,05$
Эстрадиол, пг/мл	$69,70 \pm 9,78$	$28,79 \pm 5,88$	$< 0,05$
Функциональные маркеры ЭД			
Индекс окклюзии по амплитуде	$2,26 \pm 0,09$	$1,73 \pm 0,09$	$< 0,05$
Индекс окклюзии с запаздыванием по фазе, мс	$10,64 \pm 0,21$	$8,79 \pm 0,40$	$< 0,05$

Примечание: ПНЯ – преждевременная недостаточность яичников, ФСГ – фолликулостимулирующий гормон, ЭД – эндотелиальная дисфункция, p — статистическая значимость различий между группами больных

Генотипирование полиморфизмов T-786C и G894T гена eNOS было выполнено методом полимеразной цепной реакции у 10 больных ПНЯ и у 10 женщин с регулярным ритмом менструаций. При типировании полиморфного варианта G894T гена eNOS выявлено 2 аллеля – G и T и 3 генотипа: GG, GT, TT. У носителей патологического аллеля T отмечаются сниженные внутриклеточные концентрации NO, гомозиготы TT характеризуются более низкой активностью фермента eNOS по сравнению с генотипом GG [1, 5]. В группе больных ПНЯ наибольшей частотой встречаемости обладал гомозиготный генотип GG $0,5 \pm 0,16$, генотипы GT и TT встречались с частотой $0,4 \pm 0,15$ и $0,1 \pm 0,09$ соответственно. При типировании полиморфизма T-786C гена eNOS выявлены аллели T и C и генотипы TT, TC, CC. Носительство патологического аллеля C сопряжено с низкими уровнями мРНК гена eNOS, а также со сниженными сывороточными концентрациями нитратов/нитритов (стабильные конечные метаболиты NO) [1, 12]. У больных ПНЯ с наибольшей частотой встречался гетерозиготный генотип TC $0,6 \pm 0,15$, генотипы TT и CC были представлены одинаковой частотой $0,2 \pm 0,12$. Как видно из табл. 2 и 3, достоверно значимых различий в распределении частот встречаемости генотипов и аллелей полиморфизмов T-786C и G894T гена eNOS у больных ПНЯ и у женщин с сохраненной функцией яичников не установлено ($p > 0,05$).

Обсуждение результатов исследования

Преждевременная недостаточность яичников ассоциирована с эндотелиальной дисфункцией, которая регистрируется как в системе мелких резистивных артерий и артериол, так и в средних артериях мышечного типа. Нарушение функционального состояния эндотелия при ПНЯ связывают со снижением протективного действия эстрогенов на сердечно-сосудистую систему [6].

Таблица 2. Распределение частот аллелей и генотипов полиморфного варианта G894T гена eNOS в группе больных ПНЯ и в группе контроля

		Генотипы			Аллели	
		GG	GT	TT	G	T
Группа контроля	n	4	6	0	14	6
	$P_i \pm m_p$	0,4±0,15	0,6±0,15	0	0,7±0,1	0,3±0,1
Группа больных	n	5	4	1	14	6
	$P_i \pm m_p$	0,5±0,16	0,4±0,15	0,1±0,09	0,7±0,1	0,3±0,1
χ^2		0,9 (p>0,05)	0,02 (p>0,05)	*	0,12 (p>0,05)	0,12 (p>0,05)

Примечание для табл. 2 и 3: n – численность генотипов и аллелей, P_i – частота генотипа (аллеля), m_p – ошибка, χ^2 – критерий значимости различий по распределениям частот генотипов (аллелей), p – статистическая значимость различий между группами больных, * – объем полученной частоты в данном случае для расчетов недостаточен

Таблица 3. Распределение частот аллелей и генотипов полиморфного варианта T-786C гена eNOS в группе больных ПНЯ и в группе контроля

		Генотипы			Аллели	
		TT	TC	CC	T	C
Группа контроля	n	2	7	1	11	9
	$P_i \pm m_p$	0,2±0,12	0,7±0,14	0,1±0,09	0,55±0,11	0,45±0,11
Группа больных	n	2	6	2	10	10
	$P_i \pm m_p$	0,2±0,12	0,6±0,15	0,2±0,12	0,5±0,11	0,5±0,11
χ^2		0,63 (p>0,05)	0,11 (p>0,05)	*	0,02 (p>0,05)	0,4 (p>0,05)

В чем же заключается протективное действие эстрогенов? Эстрогены реализуют свои метаболические эффекты через рецепторы двух типов – α и β . Альфа-рецепторы локализованы преимущественно в гипоталамусе, молочных железах, матке, яичниках (тека-клетки), костной ткани, печени, жировой ткани. Бета-рецепторы находятся в желчном пузыре, яичниках (клетки гранулезы), толстом кишечнике, жировой ткани, иммунной системе. Рецепторы эстрогенов определяются в эндотелиальных и гладкомышечных клетках сердечно-сосудистой системы. Вазоактивные эффекты эстрогенов обусловлены увеличением продукции эндотелиоцитами вазодилататоров оксида азота и простаглицина и уменьшением образования вазоконстриктора эндотелина-1. Атеропротективное действие эстрогенов в основном связано со снижением продукции липопротеинов низкой плотности и увеличением образования липопротеинов высокой плотности, а также обусловлено антиоксидантной активностью половых стероидов. Кроме того, обладая свойствами антагонистов кальция, эстрогены ингибируют проникновение ионов кальция в гладкомышечные клетки, что предотвращает ремоделирование сосудистой стенки, развитие коронаро- и кардиосклероза [3, 9, 10]. Важно отметить, что дефицит эстрогенов, как и полиморфные варианты T-786C и G894T, влияет на активность фермента eNOS и, как следствие, на продукцию эндотелиоцитами NO [9, 11]. В данном исследовании в очередной раз подтверждена связь гипоестрогении с развитием ЭД, тогда как взаимосвязь между полиморфизмами T-786C и G894T гена eNOS и нарушением функции эндотелия при ПНЯ не установлена.

При типировании полиморфизма G894T было выявлено, что наибольшей частотой встречаемости в группе больных ПНЯ обладал гомозиготный генотип GG, который не влияет на активность фермента eNOS. Тогда как генотипы GT и TT того же полиморфного варианта, ассоциированные с низкими внутриклеточными концентрациями NO, встречались с частотой 0,4±0,15 и 0,1±0,09 соответственно. При типировании полиморфизма T-786C у женщин с ПНЯ установлено, что с наибольшей частотой встречался ассоциированный с низким уровнем экспрессии гена eNOS и со сниженными сывороточными концентрациями NO гетерозиготный генотип TC 0,6±0,15. Патологический гомозиготный генотип CC у больных ПНЯ был представлен частотой 0,2±0,12. Таким образом, несмотря на небольшую частоту представленности патологических гетерозиготных, еще меньшую встречаемость гомозиготных генотипов, их наличие у больных ПНЯ можно рассматривать в качестве дополнительного фактора риска развития ЭД.

Выводы

1. У молодых женщин с преждевременной недостаточностью яичников развивается эндотелиальная дисфункция как в системе мелких резистивных артерий и артериол (микроциркуляции), так и в средних артериях мышечного типа.

2. Взаимосвязи между полиморфизмами T-786C и G894T гена eNOS и нарушением функционального состояния эндотелия при преждевременной недостаточности яичников не установлено. Однако наличие у больных преждевременной недостаточностью яичников вышеуказанных полиморфных вариантов является дополнительным фактором риска развития эндотелиальной дисфункции.

Литература (References)

1. Кравченко Н.А., Ярмыш Н.В. Регуляция экспрессии эндотелиальной NO-синтазы и дисфункция сосудистого эндотелия при сердечно-сосудистой патологии // Цитология и генетика. – 2008. – Т.42, №4. – С. 69-81. [Kravchenko N.A., Yarmysh N.V. *Tsitologiya i genetika*. Cytology and genetics. – 2008. – V.42, N4. – P. 69-81. (in Russian)]
2. Парфенов А.С. Ранняя диагностика сердечно-сосудистых заболеваний с использованием аппаратно-программного комплекса «АнгиоСкан-01» // Поликлиника. – 2012. – №2(1). – С. 70-74. [Parfenov A.S. *Poliklinika*. Polyclinic. – 2012. – N2(1). – P. 70-74. (in Russian)]
3. Позднякова А.А., Марченко Л.А., Рунихина Н.К. и др. Преждевременная недостаточность яичников и сердечно-сосудистые заболевания // Акушерство и гинекология. – 2015. – №8. – С. 47-52. [Pozdnyakova A.A., Marchenko L.A., Runihina N.K. i dr. *Akusherstvo i ginekologiya*. Obstetrics and Gynecology. – 2015. – N8. – P. 47-52. (in Russian)]
4. Попова А.А., Березикова Е.Н., Маянская С.Д. и др. Эндотелиальная дисфункция и механизмы ее формирования // Сибирское медицинское обозрение. – 2010. – Т.64, №4. – С. 7-11. [Popova A.A., Berezikova E.N., Mayanskaya S.D. i dr. *Sibirskoe meditsinskoe obozrenie*. Siberian Medical Review. – 2010. – V.64, N4. – P. 7-11. (in Russian)]
5. Godfrey V., Chan S.-L., Cassidy A. et al. The Functional Consequence of the Glu298Asp Polymorphism of the Endothelial Nitric Oxide Synthase Gene in Young Healthy Volunteers // *Cardiovascular Drug Reviews*. – 2007. – V.25, N3. – P. 280-288.
6. Kalantaridou S.N., Naka K.K., Papanikolaou E. et al. Impaired endothelial function in young women with premature ovarian failure: normalization with hormone therapy // *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*. – 2004. – V.89, N8. – P. 3907-3913.
7. Mudau M., Genis A., Lochner A. et al. Endothelial dysfunction: the early predictor of atherosclerosis // *Cardiovascular journal of Africa*. – 2012. – V.23, N4. – P. 222-231.
8. Nippita T.A., Baber R.J. Premature ovarian failure: a review // *Climacteric*. – V.10, N1. – P. 11-22.
9. Nofer J.-R. Estrogens and atherosclerosis: insights from animal models and cell systems // *Journal of Molecular Endocrinology*. – 2012. – V.48. – P. 13-29.
10. Paterni L., Granchi C., Katzenellenbogen J.A. et al. Estrogen Receptors Alpha (ER α) and Beta (ER β): Subtype-Selective Ligands and Clinical Potential // *Steroids*. – 2014. – V.90. – P. 13-29.
11. Rogers M.S., D'Amato R.J. Common Polymorphisms in Angiogenesis // *Cold Spring Harbor Perspectives in Medicine*. – 2012. – V.2, N11. <http://doi.org/10.1101/cshperspect.a006510>
12. Zigra A.-M., Rallidis L.S., Anastasiou G. et al. eNOS gene variants and the risk of premature myocardial infarction // *Disease Markers*. – 2013. – V.34, N6. – P. 431-436.

Информация об авторах

Игнатьева Раиса Евгеньевна – аспирант кафедры акушерства и гинекологии ФДПО ФГБОУ ВО «Смоленский государственный медицинский университет» Минздрава России. E-mail: raisa.ign@mail.ru

Густоварова Татьяна Алексеевна – доктор медицинских наук, профессор, и.о. заведующего кафедрой акушерства и гинекологии ФДПО ФГБОУ ВО «Смоленский государственный медицинский университет» Минздрава России. E-mail: tanua.prof@yandex.ru

Иванян Александр Николаевич – доктор медицинских наук, профессор кафедры акушерства и гинекологии ФДПО ФГБОУ ВО «Смоленский государственный медицинский университет» Минздрава России. E-mail: ivanyan@bk.ru

Крюковский Сергей Борисович – доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой акушерства и гинекологии педиатрического и стоматологического факультетов ФГБОУ ВО «Смоленский государственный медицинский университет» Минздрава России. E-mail: agpsf@smolgm.ru

Дмитриева Елена Владимировна – старший преподаватель кафедры физики, математики и медицинской информатики ФГБОУ ВО «Смоленский государственный медицинский университет» Минздрава России. E-mail: vernulas@mail.ru

УДК 618.177-089.888.11

«КОРОТКИЕ» СХЕМЫ ОВАРИАЛЬНОЙ СТИМУЛЯЦИИ В ПРОГРАММАХ ВСПОМОГАТЕЛЬНЫХ РЕПРОДУКТИВНЫХ ТЕХНОЛОГИЙ (ВРТ) У ЖЕНЩИН СТАРШЕ 40 ЛЕТ© Кулешова Д.А.^{1,2}, Мелехова Н.Ю.², Густоварова Т.А.¹, Иванян А.Н.¹,
Чернякова А.Л.², Крюковский С.Б.¹¹Смоленский государственный медицинский университет, Россия, 214019, Смоленск, ул. Крупской, 28²ООО «Медицинский центр «Гинейя», Россия, 214000, Смоленск, ул. Пржевальского, 6/25

Резюме: целью исследования явилась оценка клинических исходов, эмбриологических характеристик стимуляции овуляции по протоколу с антагонистами и короткому протоколу с агонистами гонадотропин-рилизинг-гормона в программах вспомогательных репродуктивных технологий (ВРТ), проведенных у пациенток старше 40 лет за счет средств ОМС (обязательного медицинского страхования). Проведено проспективное исследование 40 программ ВРТ пациенток старше 40 лет за счет средств ОМС (20 пациенток, для контролируемой овариальной стимуляции которых использовался короткий протокол с агонистами, 20 исследуемых, у которых был применен протокол с антагонистами). Анализировались данные анамнеза, клинического и гинекологического обследования, гормонального статуса, ультразвукового исследования, параметры фолликулогенеза в протоколе стимуляции, число и качество полученных ооцитов, эмбрионов. Выявлено, что использование протокола с агонистами позволяет получить большее число зрелых ооцитов.

Ключевые слова: вспомогательные репродуктивные технологии, возраст, агонисты гонадотропин-рилизинг-гормона, антагонисты гонадотропин-рилизинг-гормона обязательное медицинское страхование

SHORT PROTOCOLS OF THE OVARIAN STIMULATION IN THE ASSISTED REPRODUCTIVE TECHNOLOGY (ART) PROGRAMS IN WOMEN OVER 40 YEARSKuleshova D.A.^{1,2}, Melechova N.Yu.², Gustovarova T.A.¹, Ivanyan A.N.¹, Chernyakova A.L.²,
Kryukovsky S.B.,¹Smolensk State Medical University, Russia, 214019, Smolensk, Krupskaya St., 28²LLC Medical Center "Guinea", Russia, 214000, Smolensk, Przhevsky St., 6/25

Summary: purpose of the study is evaluation of clinical outcomes, of embryological characteristics of the ovulation stimulation protocol with antagonists and short protocol with gonadotropin-releasing hormone agonists in ART programs, conducted in patients older than 40 years at the expense of the OMS (Compulsary medical insurance). A prospective study of 40 ART programs in patients older than 40 years at the expense of the OMS (Compulsary medical insurance) (for 20 patients a controlled ovarian stimulation with a short protocol with agonist was used, for 20 other examined a protocol with antagonists was applied) was undertaken. Anamnesis, clinical and gynecological examinations, hormonal status, data of ultrasound scans, folliculogenesis parameters in stimulation protocol, number and quality of the oocytes, embryos were analyzed. It was found out that when using the protocol with agonists the number of mature oocytes was higher.

Key words: assisted reproductive technology, age, compulsory health insurance, GnRH antagonists, GnRH agonists

Введение

В настоящее время наиболее прогрессивным методом лечения бесплодия являются программы вспомогательных репродуктивных технологий (ВРТ), позволяющие эффективно преодолевать практически любые формы данного патологического состояния. Особенностью проведения программы ЭКО у женщин старшего репродуктивного возраста является необходимость выбора определенного протокола стимуляции с учетом риска «бедного» ответа яичников и «возрастного» ухудшения качества ооцитов. Наиболее остро стоит проблема выбора между наиболее эффективными протоколами – с использованием препаратов агонистов или антагонистов гонадотропин-рилизинг-гормона (ГнРГ) [2]. Использование агонистов ГнРГ (аГнРГ) в длинном

протоколе наряду с хорошей управляемостью цикла, возможностью получения большого числа ооцитов высокого качества увеличивает продолжительность стимуляции овуляции (СО), частоту развития синдрома гиперстимуляции овуляции (СГЯ), повышает общую стоимость лечения. [1]. В связи с чем, у пациенток старшей возрастной группы отдают предпочтение «коротким» схемам – протоколам с антагонистами ГнРГ (антГнРГ) и короткому протоколу с аГнРГ. Расширение показаний для проведения программ ВРТ за счет средств системы ОМС (обязательного медицинского страхования) согласно приказу № 107н от 30 августа 2012 г. «О порядке использования вспомогательных репродуктивных технологий, противопоказаниях и ограничениях к их применению», с одной стороны, дает шанс на желанную беременность для большего числа женщин, в том числе и для пациенток старшей возрастной группы, с другой, требует оптимизации затрат на лечение таких пациенток. Экономия финансовых средств, рациональное расходование и перераспределение бюджета позволит обеспечить квалифицированной медицинской помощью большее число нуждающихся пациенток.

Целью исследования явилась оценка клинических исходов, эмбриологических характеристик стимуляции овуляции по протоколу с антагонистами и короткому протоколу с агонистами ГнРГ в программах ВРТ, проведенных у пациенток старше 40 лет в рамках территориальной программы государственных гарантий оказания бесплатной медицинской помощи гражданам РФ.

Методика

В проспективное исследование были включены 40 пациенток старше 40 лет, прошедших программу ВРТ за счет средств системы ОМС. В I группу вошли 20 пациенток, стимуляция овуляции которым проводилась с применением фоллитропина альфа в дозе 300 МЕ и трипторелина в дозе 0,1 мг ежедневно. Ко II группе были отнесены 20 исследуемых, для СО которых использовались фоллитропин альфа в дозе 300 МЕ ежедневно и, при достижении одним и более фолликулов диаметра 13-14 мм, цетровеликс в дозе 0,25 мг ежедневно. У всех пациенток обеих групп дополнительно с 8-го дня стимуляции до дня введения триггера назначали менотропины (Менопур Мультидоза) в дозе 75 и 150 МЕ ежедневно.

Критериями включения в исследование явились возраст 40 лет и старше, отсутствие противопоказаний к ВРТ, проведение программы за счет ОМС. Критерии исключения – возраст меньше 40 лет, использование донорских ооцитов в изучаемом цикле, проведение программы за счет личных средств. Всем исследуемым проводили клиническое и гинекологическое обследование в соответствии со стандартами и порядками оказания медицинской помощи, исследовали концентрации фолликулостимулирующего гормона (ФСГ), лютеинизирующего гормона (ЛГ), эстрадиола (Е2), антимюллерова гормона (АМГ) на 2-3 день менструального цикла (м.ц.), определяли ультразвуковые параметры яичников – объем яичников и количество антральных фолликулов в них.

После проведения СО при наличии более 2х фолликулов диаметром 17 мм и более вводился триггер овуляции – ХГЧ (10000 МЕ). Через 36 ч. после инъекции ХГЧ проводилась пункция фолликулов. При проведении оплодотворения «in vitro» эмбриологом проводилась морфологическая оценка ооцитов. После денудации при наличии двух пронуклеусов в цитоплазме ооцита фиксировалось нормальное оплодотворение. На 3 сут. культивирования проводилась оценка морфологических параметров эмбрионов: симметрия, фрагментация бластомеров, скорость дробления. Перенос эмбрионов (ПЭ) в полость матки производился на 3 или 5 сут. На 14 сут. после ПЭ определяли уровень бета-субъединицы ХГЧ в сыворотке крови, при наличии подъема – фиксировали биохимическую беременность. При визуализации плодного яйца в полости матки на 21 сут. после эмбриотрансфера регистрировали клиническую беременность. Статистическая обработка результатов проводилась с помощью методик, принятых в медицинской статистике. Для каждого вариационного ряда рассчитывали среднюю (М) и ошибку средней арифметической (m). Оценку достоверности различий результатов исследования проводили по критерию Манна-Уитни, критерию χ^2 . Разницу считали достоверной, если величина p не превышала 0,05.

Результаты исследования и их обсуждение

Средний возраст женщин I группы составил $40,80 \pm 0,31$ лет, II группы – $40,85 \pm 0,17$ лет ($p > 0,05$). Возраст супругов пациенток I группы от 26 до 57 лет и в среднем составил $40,20 \pm 1,49$. У супругов исследуемых II выборки возраст от 32 до 43 лет, $37,7 \pm 0,91$ в среднем ($p > 0,05$). Основные клинико-anamnestические данные пациенток обеих групп отражены в табл. 1.

Таблица 1. Клинико-анамнестические характеристики пациенток исследования

	I группа, n=20	II группа, n=20	
ИМТ (кг/м ²)	23,3±0,6	25, 5±1,01	
Возраст начала менструации (годы)	13,6±0,3	14,2±0,2	
Длительность менструации (дни)	4,7±0,2	4,9±0,2	
Длительность менструального цикла (дни)	27,6±0,4	27±0,2	
Анамнез бесплодия			
Длительность бесплодия (годы)	9,07±1,3	10,38±1,4	
Фактор бесплодия (число пациенток)	Трубно-перитонеальный	14 (70%)	16(80%)
	Мужской	3 (15%)	1(5%)
	Эндокринный	2(10%)	1(5%)
	Сочетанный	1(5%)	2(10%)
Предшествующие циклы ЭКО/ИКСИ в анамнезе (число пациенток)	7(35%)	5(25%)	
Параметры овариального резерва			
Число антральных фолликулов	4,35±0,51	4,17±0,21	
Объем яичников	5,3±0,92	5,2±0,19	
ФСГ (мМЕ/мл)	7,58±0,56	8,13±0,67	
АМГ (нг/мл)	1,10±0,37	1,0±0,15	

Примечание. Достоверность различий не установлена, $p>0,05$

Как представлено в табл. 1, пациентки I и II групп не имеют статистически значимых различий по описанным признакам ($p>0,05$), следовательно, представляется возможным анализ цикла индукции овуляции и эмбриологических характеристик применения схем стимуляции овуляции с аГнРГ и антГнРГ в исследуемых когортах (табл. 2). Оценка длительности цикла стимуляции у пациенток исследования не выявила статистически значимых межгрупповых различий. Длительность цикла СО в I группе составила $11,95±0,3$, во II группе – $11,7±0,3$ ($p>0,05$). Сравнение суммарных доз гонадотропинов в цикле овариальной стимуляции также было сопоставимо между исследуемыми когортами. Дозы рФСГ составили $2841,31±87,5$ и $2527,52±44,1$ МЕ для I и II групп соответственно ($p>0,05$).

Таблица 2. Эмбриологические характеристики в исследуемых группах

	I группа, n=20	II группа, n=20	p
Число фолликулов	5,95±0,80	4,5±0,54	>0,05
Число ооцитов	5,10±0,67	4,05±0,5	>0,05
Число ооцитов/ число фолликулов	72,2%	90%	<0,05
Число ооцитов в метафазе II (МII)	4,35±0,64	2,7±0,60	>0,05
Число ооцитов МII/число ооцитов	80,3%	66,7%	<0,05

Как следует из табл. 2, соотношение числа ооцитов к числу фолликулов в I выборке было статистически значимо меньше, чем во II ($p<0,05$), что свидетельствует о том, что у пациенток в коротком протоколе с агонистами большее число «пустых» фолликулов. На основании данных, полученных Т. Madani и соавт. (2015), можно предположить, что синдром «пустого фолликула» может быть доклиническим маркером снижения овариального резерва, имеющего место у женщин данной возрастной группы. Следует отметить, что у пациенток II выборки показатель соотношения числа зрелых ооцитов к общему числу ооцит-кумулюсных комплексов был достоверно меньше, в сравнении с женщинами, получавшими агонист ГнРГ, кроме того, у 2 (10%) исследуемых данной выборки вообще не было получено зрелых ооцитов. Полученные нами данные совпадают с мнением зарубежных коллег о том, что для пациенток старше 40 лет протоколы с агонистами являются предпочтительными, так как обеспечивают получение большего числа ооцитов хорошего качества и увеличивают вероятность наступления беременности [6]. Однако, окончательно не изучено является ли появление незрелых ооцитов следствием генетических особенностей женщины, отягощенного акушерско-гинекологического и соматического анамнезов или осложнением самой овариальной стимуляции. Кроме того, ряд авторов считают, что снижение числа зрелых ооцитов в настоящем цикле стимуляции может быть обусловлено большим числом попыток ЭКО в анамнезе женщины [4].

Доля зигот с нормальным оплодотворением (2PN2PB) в I группе составила 77,3%, во II группе – 75,2% ($p>0,05$). Доля эмбрионов различного качества также не имела статистически значимых различий. Число переносимых эмбрионов у пациенток I когорты составило – $1,90\pm 0,07$, II – $1,6\pm 0,17$ ($p>0,05$). Частота наступления беременности у изучаемых пациенток отражена на рис. 1.



Рис. 1. Исходы программ ЭКО у изучаемых пациенток

У 3-х (15%) пациенток I группы была зарегистрирована клиническая беременность, среди женщин II группы клиническая беременность также была получена в 3-х (15%) случаях ($p>0,05$). Частота живорождения также не имела статистически значимых межгрупповых различий и составила 15% (3 из 20) для исследуемых I группы и 10% (2 из 20) во II группе.

Частота наступления беременности, как и число полученных ооцитов и эмбрионов в исследуемых группах достоверно ниже по сравнению с пациентками активного репродуктивного возраста, что подтверждает зависимость оогенеза при контролируемой овариальной стимуляции от исходного состояния овариального резерва [3].

В I когорте возраст 18 (90%) женщин составил 40-41 год, 2 (10%) – 44-45 лет. Среди пациенток II группы 16 (80%) женщин были в возрасте 40-41 года, 4 (20%) – в возрасте 42 лет. Беременность была получена у 4 пациенток 40-41 года и 1 исследуемой 42 лет. Полученные данные позволяют нам определить возраст 42 года как критический для пациенток, желающих проводить программу ВРТ с собственными ооцитами, что совпадает с данными Т.А. Назаренко и Н.Г. Мишиевой (2010).

Заключение

Таким образом, проведение стимуляции овуляции в программах ВРТ у женщин старше 40 лет требует учета параметров овариального резерва с целью определения репродуктивного потенциала и возможности получения беременности с использованием собственных ооцитов женщины. Использование «длинных» протоколов стимуляции в данной возрастной группе увеличивает стоимость лечения, что ограничивает возможность их применения в программах ВРТ за счет средств ОМС. Среди «коротких» схем протокол с агонистами позволяет получить большее число ооцитов хорошего качества. В программах ВРТ за счет средств системы ОМС выбор данной методики также позволит грамотно использовать средства бюджета и оказать квалифицированную медицинскую помощь большему числу пациенток.

Литература (References)

1. Назаренко Т.А. Стимуляция функции яичников. – М: Медпресс-информ, 2009. – 271 с. [Nazarenko T.A. *Stimulyaciya funkcii yaichnikov*. Ovarion stimulation. – Moscow: Medpress-inform, – 2009. – 271 p. (In Russian)]
2. Назаренко Т.А., Мишиева Н.Г. Бесплодие и возраст. – М: Медпресс-информ, 2010. – 207 с. [Nazarenko T.A., Mishieva N.G. *Besplodie i vozrast*. Infertility and age. – Moscow: Medpress-inform, –2010. – 207 p. (In Russian)]
3. Bukulmez O., Arici A. Assessment of ovarian reserve // *Current Opinion in Obstetrics and Gynecology*. – 2004. – V.16, N3. – P. 231-237.
4. Lee J.E., Kim S.D., Jee B.C. et al. Oocyte maturity in repeated ovarian stimulation // *Clinical and Experimental Reproductive Medicine*. – 2011. – V.38, N4. – P. 234-237.

5. Madani T., Jahangiri N. Empty Follicle Syndrome: the Possible Cause of Occurrence // Oman Medical Journal. – 2015. – V.30, N6. –P. 417-420.
6. Schimberni M., Ciardo F., Schimberni M. et al. Short gonadotropin-releasing hormone agonist versus flexible antagonist versus clomiphene citrate regimens in poor responders undergoing in vitro fertilization: a randomized controlled trial // European Review for Medical and Pharmacological Sciences. – 2016. – V.20. – P. 4354-4361.

Информация об авторах

Кулешова Дарья Андреевна – аспирант кафедры акушерства и гинекологии ФДПО ФГБОУ ВО «Смоленский государственный медицинский университет» Минздрава России. E-mail: darja-gruzdova@rambler.ru

Мелехова Наталья Юрьевна – доктор медицинских наук, профессор, проректор ЧУ ДПО «Институт последипломного медицинского образования», главный врач ООО МЦ «Гинея», г. Смоленск. E-mail: melechova@yandex.ru

Густоварова Татьяна Алексеевна – доктор медицинских наук, профессор кафедры акушерства и гинекологии ФДПО ФГБОУ ВО «Смоленский государственный медицинский университет» Минздрава России. E-mail: tanya.prof@yandex.ru

Иванян Александр Николаевич – доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой акушерства и гинекологии ФДПО ФГБОУ ВО «Смоленский государственный медицинский университет» Минздрава России. E-mail: ivanyan@bk.ru

Чернякова Анна Леонидовна – врач акушер-гинеколог, репродуктолог, ООО МЦ «Гинея», г. Смоленск. E-mail: chernyakova@yandex.ru

Крюковский Сергей Борисович – доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой акушерства и гинекологии педиатрического и стоматологического факультетов ФГБОУ ВО «Смоленский государственный медицинский университет» Минздрава России. E-mail: agpsf@smolgmu.ru

УДК 616.441-008.64-085:612.433'441: 577.175.44:615.84

ДИНАМИКА КАЧЕСТВА ЖИЗНИ БОЛЬНЫХ САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ 2 ТИПА ПРИ ИСПОЛЬЗОВАНИИ БИОРЕЗОНАНСНОЙ ТЕРАПИИ

© Кирьянова В.В., Ворохобина Н.В., Махрамов З.Х., Турсунов Р.А.

Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова, Россия, 191015, Санкт-Петербург, ул. Кирочная, 41

Резюме: целью исследования явилось оценка показателей качества жизни (КЖ), уровень тревоги и депрессии при использовании биорезонансной терапии в комплексном лечении больных с сахарным диабетом 2 типа. Предложена оптимальная схема лечения больных сахарным диабетом (СД) 2 типа, с помощью биорезонансной терапии. Пациенты (n=413) были распределены на 3 сопоставимые группы. В основной группе было 198 больных, в контрольной – 72 пациента и в группе плацебо насчитывалось 143. Длительность заболеваемости диабетом в группах составила $5,04 \pm 0,24$ лет. Все пациенты получали лечение по традиционной схеме лечения СД 2 типа, утверждённое Министерством здравоохранения РФ. Основная группа в дополнение к фармакотерапии терапии получала биорезонансную терапию (БРТ). Контрольная группа получала только фармакотерапию и группа плацебо получала фармакотерапию и имитацию процедур БРТ. Всем пациентам оценивали показатели: жалоб, качества жизни (КЖ), уровень тревоги и депрессии, при поступлении и через 3 месяца после лечения. Полученные результаты исследования свидетельствуют, что изначально показатели жалоб, качества жизни, во всех 3 группах были низкими. Результаты исследования показали, что в начале у больных сахарным диабетом 2 типа, были выявлены низкие значения качества жизни и высокие значения тревоги и депрессии во всех группах. После проведённой биорезонансной терапии в основной группе показатели КЖ значительно увеличились по сравнению с контрольной группой и группой плацебо. Значение тревоги и депрессии в основной группе статистически значимо уменьшились, по сравнению с двумя другими группами. Полученные результаты лечения больных СД 2 типа в основной группе, свидетельствуют об эффективности применения биорезонансной терапии в комплексном лечении больных сахарным диабетом 2 типа.

Ключевые слова: сахарный диабет 2 типа, качество жизни, тревога, депрессия, биорезонансная терапия, базисная терапия, целевая терапия

DYNAMICS OF THE QUALITY OF LIFE OF PATIENTS WITH TYPE 2 DIABETES IN USE BIORESONANCE THERAPY

Kiryanova V.V., Vorokhobina N.V., Makhramov Z.H., Tursunov R.A.

North-West State Medical University named after I.I. Mechnikov, Russia, 191015, Saint-Petersburg, Kirochnaya St., 41

Summary: the aim of the study was assessment of quality of life (QOL), anxiety and depression by using bio-resonance therapy in complex treatment of patients with type 2 diabetes. The optimum regimen for patients with type 2 diabetes, with the help of bio-resonance therapy. 413 Patients were divided into 3 comparable groups in the study group were 198 patients in the control group and 72 patients in the placebo group, there were 143 patients. Duration of diabetes in the group was 5.04 ± 0.24 years. All patients were treated according to the traditional scheme of treatment of type 2 diabetes, approved by the Ministry of Health and Social Development of the Russian Federation. The main group, in addition to pharmacotherapy received therapy bioresonance therapy (BRT). The control group received only drug treatment and placebo group received drug therapy and BRT simulation procedures. All patients were evaluated: complaints, quality of life (QOL), the level of anxiety and depression at admission and 3 months after treatment. These results suggest that the original figures of complaints, quality of life, in all three groups were low. Results showed that patients in the early type 2 diabetes, were identified low value of quality of life and high values of anxiety and depression in all groups. Following the bio-resonance therapy in the study group QOL indicators have increased significantly compared with the control group and the placebo group. Meaning of anxiety and depression in the study group was significantly decreased as compared with the other two groups. The results of treatment of patients with type 2 diabetes in the study group, show the effectiveness of the use of bio-resonance therapy in complex treatment of patients with type 2 diabetes.

Key words: diabetes type 2, quality of life, anxiety, depression, bioresonance therapy, basic therapy, targeted therapy

Введение

Сахарный диабет (СД) 2 типа является острой социальной проблемой, относящейся к приоритетам национальных систем здравоохранения практически всех стран мира. Драматизм и актуальность проблемы определяются широкой распространенностью этого эндокринного заболевания, высокой смертностью и ранней инвалидизацией больных. По данным Международной Федерации Диабета число больных СД 2 типа в мире на 2010 г. составило 285 млн. человек (6,6% населения). По прогнозам к 2030 г. распространенность заболевания увеличится до 7,8% [1].

Сосудистые осложнения СД 2 типа (микро- и макроангиопатия), такие как нефропатия, ретинопатия, поражение магистральных сосудов сердца, мозга, нижних конечностей, ежегодно приковывают к инвалидному креслу и уносят жизни миллионов людей, страдающих этим заболеванием [3]. Такой широкий спектр осложнений, развивающихся при СД 2 типа, объясняет высокий интерес к проблеме и участие в лечении этих больных не только эндокринологов-диабетологов, но специалистов практически всех медицинских направлений.

В настоящее время, наряду с медикаментозным лечением СД 2 типа применяются многие вспомогательные методы, такие как лечение повышенным давлением O_2 , сорбционные методы детоксикации, иглорефлексотерапия и ее различные модификации, санаторно-курортное лечение [6]. Метод биорезонансной терапии основан на использовании электромагнитных колебаний, генерируемых организмом. Предлагаемый метод, в отличие от большинства известных методов физиотерапии, не связан с нагревом тканей, что позволяет отнести его к «лечебным факторам малой интенсивности». Устройства для реализации метода могут быть с электрическим воздействием (контактным – на кожу, с применением токопроводящих электродов) и электромагнитным – (бесконтактным, через индукторы различного типа). Этот процесс на протяжении долей секунды, подавляет или уничтожает патологические колебания и постепенно восстанавливает физиологическое динамическое равновесие. БРТ работает в биофизической плоскости, являясь электромагнитной резонансной терапией [4].

Именно в результате того, что с помощью БРТ можно получать желаемые эффекты, перестраивая гомеостаз пациента, появилась необходимость применять БРТ, как и любой другой сильнодействующий метод, грамотно, с учетом того, в каких случаях и на какие системы допустимо воздействие [11].

Современная статистика свидетельствует, что снижение заболеваемости СД 2 типа можно добиться путем модификации образа жизни [6]. В. Klein et al. исследовали зависимость качества жизни от компенсации диабета, наличия различных его осложнений, психосоциальной адаптации и влияния внешних факторов. Была достоверно доказана связь качества жизни с клиническими проявлениями, осложнениями, полом и возрастом пациентов. Важным явилось то, что многие аспекты поддаются модификации в процессе лечения, и это позволяет улучшить качество жизни больных. И наоборот, правильная оценка качества жизни помогает выявить «слабые звенья» терапии с целью своевременной ее коррекции [13].

Целью исследования явилось оценка показателей качества жизни (КЖ), уровень тревоги и депрессии при использовании биорезонансной терапии в комплексном лечении больных с сахарным диабетом 2 типа.

Исследование одобрено локальным этическим комитетом при ФГБОУ ВО «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова» Минздрава России.

Методика

В исследование были включены 3 группы пациентов в возрасте от 40 до 60 лет (средний возраст – 50,2 года). Пациенты 413 человек были распределены на 3 сопоставимые группы в основной группе было 198 больных, в контрольной группе 72 больных и в группе плацебо насчитывалось 143 больных. Длительность диабета в группах составил $5,04 \pm 0,24$ лет. Все пациенты получали лечение по традиционной схеме лечения СД 2 типа, утвержденное министерством здравоохранения и социального развития РФ. Основная группа в дополнение к фармакотерапии терапии получала биорезонансную терапию (БРТ). Контрольная группа получала только фармакотерапию и группа плацебо получала фармакотерапию и имитацию процедур БРТ. Всем пациентам оценивали показатели жалоб, качества жизни (КЖ), уровень тревоги и депрессии, при поступлении и через 3 мес. после лечения.

Качество жизни (КЖ) оценивали с помощью русской версии опросника Medical Outcomes Study (MOS) SF-36, отвечающего требованиям, предъявляемым к материалам для оценки КЖ и наиболее

часто используемым в популяционных исследованиях. Опросник включал 36 вопросов о физических, физиологических и социальных сферах жизни. Вопросы формировали 8 шкал КЖ [8, 12]. Госпитальная шкала тревоги (HARS) и депрессии (HDRS) Гамильтона разработана для выявления и оценки тяжести депрессии и тревоги в условиях общемедицинской практики. Преимущества обсуждаемой шкалы заключаются в простоте применения и обработки. Шкала обладает высокой дискриминантной валидностью в отношении двух расстройств: тревоги (HARS) и депрессии (HDRS).

Пациентам основной группы было проведено 12 ежедневных процедур БРТ с помощью аппарата «Дета Професионал», включающим 2 этапа: этап базисной терапии и целевой терапии. Проведено 5 процедур базисной терапии и 7 – целевой терапии. На этапе базисной терапии проводили сегментарное воздействие на весь организм, используя точечные и пластинчатые электроды: входная мощность 1,5 Вт, выходная мощность 0,7 Вт, частоты электромагнитных колебаний в низкочастотном диапазоне 1-1000 Гц в течение 12 мин. В первой фазе базисной терапии для воздействия использовали режим без фильтра (БФ), с высотой усиления – А, равной 20, продолжительностью 3-4 мин, во второй фазе для воздействия использовали низкие частоты (Нч) – 1-1000 Гц с высотой усиления А, равной 16, продолжительностью 3-4 мин., в третьей фазе использовали высокие частоты (Вч) - 1000-10000 Гц с высотой усиления А, равной 12, продолжительностью – 3-4 мин., воздействие проводили по 1 процедуре ежедневно. Второй этап (целевой терапии), включал 5-7 процедур по 30-40 мин. каждая. Воздействовали на всю анатомическую область поджелудочной железы и на ее акупунктурные точки RP1, RP2, RP3, RP4, TR-1c справа и слева, используя низкие частоты (НЧ) от 1 до 1000 Гц, с высотой усиления А, равной 14-35 [4].

При математической обработке данных применялись методы непараметрической и параметрической статистики. Обработка данных проводилась при помощи компьютерной программной системы Statistica for Windows (версия 5.11 Лиц. №АХХR 402 С 29502 ЗFAN4). Мы анализировали частотные характеристики (пол, стадия, формы и т. п. с помощью комплекса непараметрических методов: χ^2 , χ^2 с поправкой Йетса, критерия Фишера). Оценка изменений ведущих показателей в т.ч. качества жизни в динамике (до и после лечения) проводилась с помощью критериев Вилкоксона и Фридмана. Для представления частотных характеристик признаков были построены столбиковые диаграммы. Количественные показатели в различных исследуемых подгруппах для полноты описания и удобства восприятия и сравнения мы представили в форме «Box&Whisker Plot», когда на одном поле при различных группировках на основе качественных критериев отражены среднее значение, ошибка среднего и стандартное отклонение для указанного параметра. Критерием статистической достоверности получаемых выводов мы считали общепринятую в медицине величину $P < 0,05$. Для расчета доверительных интервалов частотных показателей мы использовали точный метод Фишера.

Результаты исследования и их обсуждение

Одним из критериев эффективности проводимой терапии является сравнительный анализ динамики жалоб в исследуемых группах. Основные жалобы пациентов были связаны с наличием осложнений, которые образуются при сахарном диабете 2 типа. Ниже представлена диаграмма жалоб больных СД 2 типа в начале и через 3 мес. во всех 3 группах (рис. 1,2).

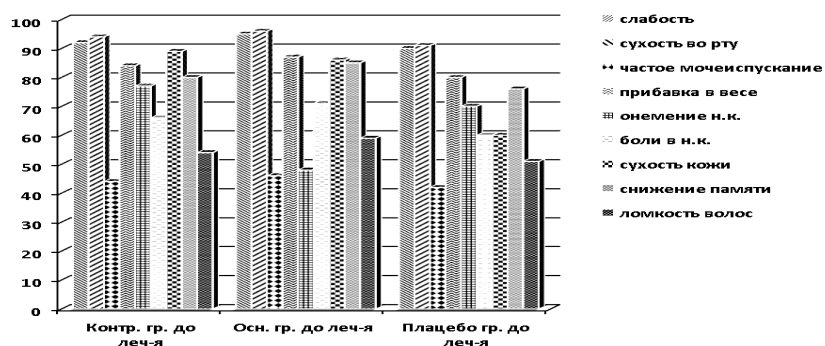


Рис. 1. Динамика жалоб больных сахарным диабетом 2 типа в 3-х группах до лечения (количество больных, %)

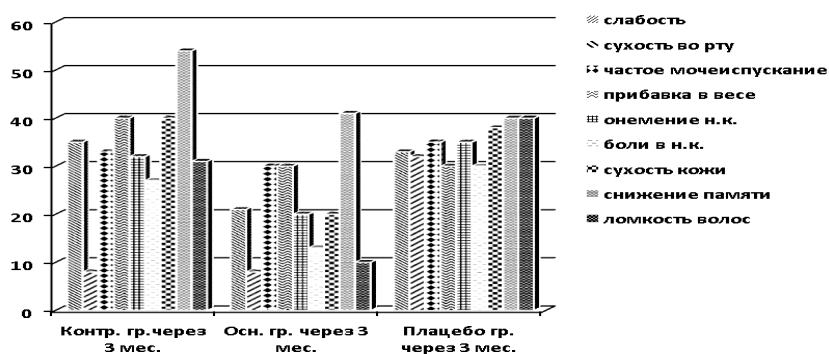


Рис. 2. Динамика жалоб больных сахарным диабетом 2 типа в 3-х группах через 3 месяца после лечения (количество больных, %)

Из данных рис. 1 и 2 видно, что изначально во всех группах показатели жалоб пациентов СД 2 типа были одинаково высокими и различий между значениями в группах не было. Контрольный опрос пациентов через 3 мес. после лечения показал, что в основной группе, в комплексном лечении которых была применена биорезонансная терапия, жалобы значительно уменьшились по сравнению с контрольной группой и группой плацебо. Наибольшие улучшения наблюдались в уменьшении слабости, сухости во рту, уменьшилась частота мочеиспускания, уменьшились боли и парестезии нижних конечностей, стабилизировался жировой обмен, уменьшилась сухость кожи и ломкость волос. Полученные результаты контрольного опроса жалоб пациентов через 3 мес., свидетельствует о значительном улучшении состоянии больных в основной группе.

Известно, что развитие сахарного диабета сопровождается снижением уровня качества жизни, что проявляется различными жалобами со стороны пациентов. В проведенном исследовании было проведено сравнение показателей КЖ пациентов с сахарным диабетом во всех 3-х группах (табл. 3).

Таблица 1. Динамика показателей качества жизни (SF-36) у больных сахарным диабетом 2 типа баллы (M±m)

Показатели	Основная группа		Контрольная группа		Плацебо группа	
	До лечения	3 мес. после лечения	До лечения	3 мес. после лечения	До лечения	3 мес. после лечения
Физическое функционирование (PF)	65,02±0,25	80,08±0,24*	68,99±0,34	78,68±0,16**	67,44±0,14	76,37±0,24**
Роль в социальном функционировании (RP)	43,59±0,16	66,01±0,23**	47,49±0,24	61,39±0,13**	47,76±0,23	61,94±0,18**
Боль (BP)	40,19±0,09	59,7±0,34**	44,10±0,21	57,54±0,41**	42,27±0,19	54,48±0,44**
Общее здоровье (GH)	47,48±0,14	68,05±0,13**	52,0±0,16	61,18±0,11**	49,30±0,49	58,73±0,30**
Жизнеспособность (VT)	39,69±0,18	61,43±0,23**	43,6±0,25	53,03±0,21**	42,06±0,29	57,54±0,42**
Социальное функционирование (SF)	55,39±0,25	76,37±0,23**	62,08±0,31	68,43±0,20**	61,27±0,54	68,51±0,21**
Роль в эмоциональном функционировании (RE)	28,36±1,7	59,84±0,35**	31,54±0,18	42,90±0,23**	35,80±0,36	49,62±0,30**
Психологическое здоровье (MH)	47,95±0,13	73,22±0,11**	51,57±0,15	62,92±0,21**	54,88±0,25	67,33±0,15**

Примечание: * – достоверность (p<0,05) различий между группами сравнения, ** – достоверность (p<0,01) различий между 1-й, 2-й и 3-й группами

В начале исследования показатели КЖ у пациентов основной группы практически по всем шкалам опросника SF36 были статистически значимо ниже, чем в контрольной группе и группе плацебо. После проведенной терапии показатели КЖ в основной группе, где проводилась дополнительно БРТ, достоверно улучшились, что свидетельствует об эффективности применения БРТ в комплексной терапии больных сахарным диабетом 2 типа.

Ниже графически представлены изменения динамики показателя психологического здоровья (МН) во всех 3-х группах (рис. 3).

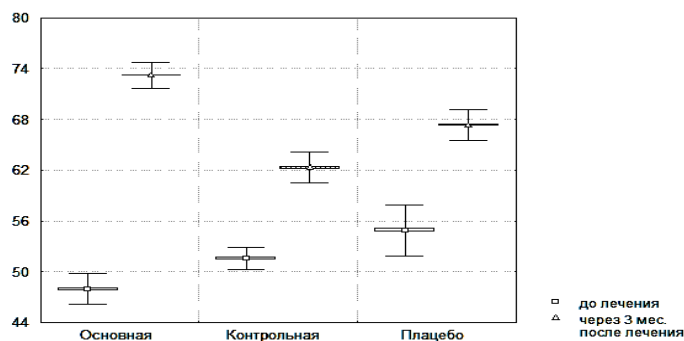


Рис.3. Динамика психологического здоровья (МН, в баллах) в группах

Как видно из рис. 3, изначально показатель психологического здоровья (МН) в основной группе был ниже, чем в контрольной группе и группе плацебо. После проведенной терапии сахарного диабета показатель МН в группах значительно вырос, но в основной группе значения МН достоверно увеличились по сравнению с двумя другими группами. Улучшение показателя психологического здоровья МН в основной группе по сравнению с двумя другими группами, свидетельствует об эффективности применения биорезонансной терапии в комплексном лечении больных СД 2 типа.

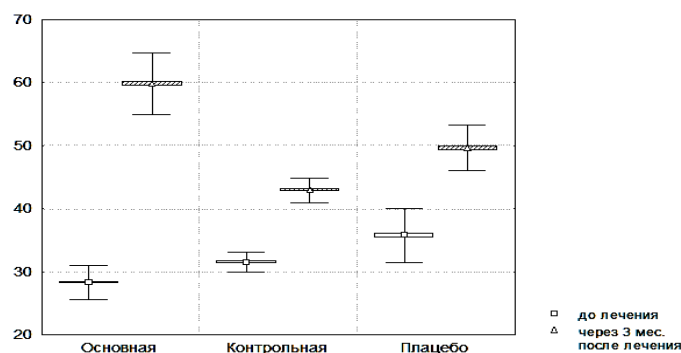


Рис. 4. Динамика значений ролевого эмоционального функционирования (RE, в баллах) в группах

Из рис. 4 видно, что изначально показатель ролевого эмоционального функционирования RE во всех 3-х группах был низким и показатели в группах были сопоставимы. После проведенной терапии показатель RE не значительно вырос в контрольной группе и группе плацебо, но в основной группе RE достоверно значительно увеличился по сравнению с двумя другими группами. Полученные значения ролевого эмоционального функционирования RE в основной группе, свидетельствует об успешности применения БРТ в комплексной терапии больных СД 2 типа.

Таблица 2. Динамика показателей тревоги и депрессии у больных сахарным диабетом 2 типа, баллы (M±m)

Показатели	Основная группа		Контрольная группа		Плацебо группа	
	В начале	3 мес. после лечения	В начале	3мес. после лечения	В начале	3 мес. после лечения
Тревога (HARS)	9,68±0,08	6,67±0,04**	11,9±0,25	9,49±0,13**	11,12±0,13	9,19±0,08**
Депрессия (HADS)	12,56±0,11	6,95±0,04**	13,83±0,23	10,42±0,1**	12,58±0,15	9,92±0,08**

Примечание: * – достоверность (p<0,05) различий между группами сравнения, ** – достоверность (p<0,01) различий между 1-й, 2-й и 3-й группами

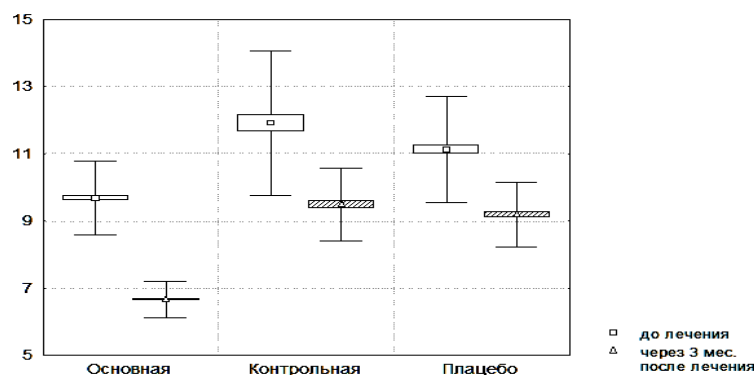


Рис. 5. Динамика показателя тревоги (HARS, в баллах) в исследуемых группах

Из табл. 2 и рис.5 видно, что во всех группах до лечения показатель тревоги (HARS) был высок. В основной группе, где в комплексном лечении больных СД 2 типа была применена биорезонансная терапия, показатели тревоги достоверно уменьшились, что указывает на целесообразность применения БРТ в комплексном лечении больных СД 2 типа.

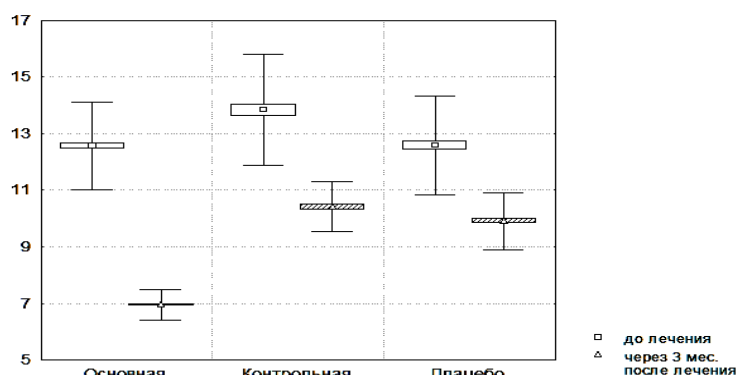


Рис. 6. Динамика показателя депрессии (HADS, в баллах) исследуемых групп

Из табл. 2 и рис. 6 видно, что до лечения в основной группе показатель депрессии (HADS) во всех 3-х группах был довольно высоким. После использования в комплексном лечении больных СД 2 типа БРТ в основной группе, показатель HADS статистически значимо уменьшился, что указывает на стойкую компенсацию сахарного диабета в данной группе по сравнению с прочими.

К настоящему времени накопилось большое количество информации, свидетельствующее о том, что нервная и эндокринная системы являются составными частями общей системы адаптации. Вопрос о роли эмоциональных воздействий в этиологии и патогенезе СД приобрел актуальность с развитием психосоматической медицины. При действии на организм любого эмоционального стрессора включается неспецифическая реакция в виде общего адаптационного синдрома, что в случае латентного течения приводит к манифестации СД, а при генетической предрасположенности служит причиной возникновения заболевания [16].

Распространенность депрессии у пациентов сахарным диабетом (СД) довольно высокая и колеблется в различных группах пациентов. По данным P.J. Lustman (1986), хотя бы 1 эпизод психических расстройств в течение жизни имелся у 71% пациентов СД 1 и 2 типа. Наиболее часто встречались тревожные и депрессивные расстройства. При этом депрессия и тревога значительно влияют на качество жизни пациентов СД, независимо от тяжести соматического заболевания и возраста [8, 14].

В настоящее время имеется множество данных, подтверждающих более высокую распространенность депрессии среди пациентов СД. По данным W. Katon, у 2/3 пациентов СД

продолжительность депрессии может составлять 2 года и более [12]. В 2008 г. опубликованы результаты мета-анализа, проведенного В. Mezuk et al. Наличие депрессии на 60% увеличивало риск развития СД 2 типа [15]. Таким образом, симптомы тревоги и депрессии являются значимым фактором риска развития СД 2 типа, такими же, как социально-экономические факторы, образ жизни и маркеры метаболического синдрома [10].

Сравнительный анализ взаимосвязи уровня глюкозы крови и психических расстройств указывает на возможное опосредованное влияние факторов психического воздействия на метаболические нарушения углеводного обмена, способствующие стойкому повышению уровня глюкозы крови, прогрессированию СД 2 типа, а также раннему развитию диабета у пациентов с предшествующим нарушением толерантности к глюкозе [2].

Основанием для применения физических факторов в лечении эндокринных заболеваний служат сведения о том, что они избирательно модифицируют деятельность эндокринных желез, стимулируют развитие метаболических сдвигов адаптационного характера, обладают саногенетическими эффектами (противовоспалительным, обезболивающим, трофическим, иммуномодулирующим, регенераторным, спазмолитическим и др.), стимулируют компенсаторно-приспособительные и защитные реакции в организме [7].

Заключение

Полученные результаты исследования свидетельствуют о том, что изначально показатели качества жизни, во всех 3-х группах больных сахарным диабетом 2 типа были довольно низкими при высоких значениях тревоги и депрессии. После проведенной биорезонансной терапии в основной группе по сравнению с контрольной группой и группой плацебо, показатели качества жизни значительно улучшились. Значение тревоги и депрессии в основной группе статистически значимо уменьшились, по сравнению с двумя другими группами. Полученные результаты лечения больных СД 2 типа в основной группе, свидетельствуют об эффективности применения биорезонансной терапии в комплексном лечении больных сахарным диабетом 2 типа.

Литература (References)

1. Гончар В.Н., Башнина Е.Б., Ворохобина Н.В. Сахарный диабет 2-го типа у лиц молодого возраста: этиология, патогенез, диагностика и лечение. Учебное пособие. – СПб: МАПО, 2012. – 22 с. [Gonchar V.N., Bashnina E.B., Vorohobina N.V. *Saharnyy diabet 2-go tipa u lits molodogo vozrasta: etiologiya, patogenez, diagnostika i lechenie. Uchebnoe posobie.* Diabetes of 2nd type at persons of young age: etiology, pathogenesis, diagnosis and treatment. Textbook. – St. Petersburg: MAPO, 2012. – 22 p. (in Russian)]
2. Гарганеева Н.П. Сибирский медицинский журнал. Томск. – 2011. – Т.26, №4-2. – С. 121-125. [Garganeeva N.P. *Sibirskiy meditsinskiy zhurnal. Tomsk.* Siberian medical journal. Tomsk. – 2011. – V.26, N4-2. – P. 121-125. (in Russian)]
3. Дедов И.И., Мельниченко Г.А. Эндокринология. Национальное руководство. – М.: ГЭОТАР-Медиа. – 2008. – С. 352-463. [Dedov I.I., Melnichenko G.A. *Endokrinologiya. Natsionalnoe rukovodstvo.* Endocrinology. National leadership. – Moscow: GEOTAR-Media. – 2008. – P. 352-463. (in Russian)]
4. Махрамов З.Х., Кирьянова В.В., Ворохобина Н.В. Способ лечения больных сахарным диабетом 2 типа // Патент РФ на изобретение №2561837. Опубликовано 10.09.15. Бюллетень №25. [Mahramov Z.H., Kiryanova V.V., Vorohobina N.V. *Sposob lecheniya bol'nyh saharnym diabetom 2 tipa.* Method for the treatment of patients with diabetes mellitus type 2 // Patent RF for the invention №2561837. Posted 10.09.15. Bulletin N25. (in Russian)]
5. Методические рекомендации для медицинского прибора биорезонансной терапии «DETA-BRT» / Лихарев В.В. – НПП «Эллис», 2006. – 102 с. [Liharev V.V. *Metodicheskie rekomendatsii dlya meditsinskogo pribora biorezonansnoy terapii "DETA -BRT"*. Guidelines for medical device bio-resonance therapy "DETA-BRT". – NPP «Ellis», 2006. – 102 p. (in Russian)]
6. Недосугова Т.В. Новые подходы к терапии сахарного диабета 2 типа // Русский медицинский журнал. – 2006. – Т.14, №13. – С. 2-5. [Nedosugova T.V. *Russkiy meditsinskiy zhurnal.* Russian medical journal. – 2006. – V.14, N13. – P. 2-5. (in Russian)]
7. Пономаренко Г.Н. Частная физиотерапия. – М.: Медицина, 2005. – 266 р. [Ponomarenko G.N. *Chastnaya fizioterapiya.* Private physiotherapy. – Moscow: Medicine. – 2005. – 266 p. (in Russian)]
8. Ремизова Е.А., Ширяев О.Ю. Коррекция тревожно-депрессивных расстройств у пациентов с сахарным диабетом I и II типов // Неврологический вестник. Журнал им. В.М. Бехтерева. – 2011. – Т. XLIII, №4. – С. 20-23. [Remizova E.A., Shiryayev O.Yu *Nevrologicheskiy vestnik. Zhurnal im. V.M. Behтерева.* Neurological

- Bulletin. Journal named V.M. Bekhterev. – 2011. – Т. XLIII, N4. – P. 20-23. (in Russian)]
9. Холодова Е.А. Клиническая эндокринология: Руководство для врачей. – М.: ООО «Медицинское информационное агентство». – 2011. – 706 с. [Holodova E.A. *Klinicheskaya endokrinologiya: Rukovodstvo dlya vrachey*. Clinical endocrinology: a Guide for physicians. – Moscow: ООО "Medical information Agency". – 2011. – 706 с. (in Russian)]
 10. Eckel R.H., Grundy S.M., Zimmet P.Z. The metabolic syndrome // *Lancet*. – 2005. – V.365. – P. 1415-1428.
 11. Galle M. Die MORA-Bioresonanz therapie – einekomplementar medizinische Methode // *Arzt, Zahnarztund Naturheil verfahren*. – 2007. – N1. – С. 7-11.
 12. Kaluz S., Kaluzova M., Stanbridge E.J. Regulation of gene expression by hypoxia: Integration of the HIF-transduced hypoxic signal at the hypoxia-responsive element // *Clinica Chimica Acta*. – 2008. – V.395. – P. 6-13.
 13. Klein B.E. et al. Self-rated health and diabetes of long duration. The Wisconsin Epidemiologic Study of Diabetic Retinopathy. *Diabetes Care*. Medline. – 1998. – V.21, N6. – P. 236-240.
 14. Lionetti L., Mollica M.P., Lombardi A. et al. From chronic overnutrition to insulin resistance: The role of fatstoring capacity and inflammation // *Nutrition, Metabolism and Cardiovascular Diseases*. – 2009. – V.19, N2. – P. 146-152.
 15. McGill J.B., Bell D.S. H. Anemia and the role of erythropoietin in diabetes // *Journal Diabetes Complications*. – 2006. – V.20. – P. 262-272.
 16. Mezuk B., Eaton W., Albrecht S. Depression and Type 2 Diabetes Over the Lifespan: A meta-analysis // *Diabetes Care*. – 2008. – V.31, N12. – P. 2383-2390.

Информация об авторах

Кирьянова Вера Васильевна – доктор медицинских наук, профессор, заведующая кафедрой физиотерапии и медицинской реабилитации ФГБОУ ВО «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И.Мечникова» Минздрава России. E-mail: kyryanova_v@mail.ru

Ворохобина Наталья Владимировна – доктор медицинских наук, профессор, заведующая кафедрой эндокринологии им. В.Г. Баранова ФГБОУ ВО «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова» Минздрава России. E-mail: natvorokh@mail.ru

Махрамов Зафаржон Хотамбегович – докторант кафедры физиотерапии ФГБОУ ВО «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова» Минздрава России, кандидат медицинских наук. E-mail: mazaho@mail.ru

Турсунов Рустам Абдусаматович – научный сотрудник Научно-исследовательского института профилактической медицины Минздрава Республики Таджикистан. E-mail: trustam.art@mail.ru

УДК 616.13-072.7

ОБЪЕМНАЯ СФИГМОГРАФИЯ – ОДИН ИЗ ЗНАЧИМЫХ МЕТОДОВ ОПРЕДЕЛЕНИЯ АРТЕРИАЛЬНОЙ ЖЕСТКОСТИ У БОЛЬНЫХ ТЕРАПЕВТИЧЕСКОГО ПРОФИЛЯ

© Погодина М.В., Милягина И.В.

Смоленский государственный медицинский университет, Россия, 214019, Смоленск, ул. Крупской, 28

Резюме: В настоящее время артериальная жесткость используется для анализа гемодинамических изменений, наблюдаемых при различных клинических состояниях, для лучшего понимания патогенеза сердечно-сосудистых заболеваний, их профилактики и лечения. До недавнего времени отсутствовали неинвазивные и доступные методы диагностики жесткости сосудистой стенки. В России исследования в этом плане начались лишь в последние годы. Целью публикации явилось описание одного из таких методов – метода объемной сфигмографии на аппарате VaSera VS1000 (фирма Fukuda Denshi, Япония). Метод используется для определения скорости распространения пульсовой волны и ряда других показателей, которые отражают состояние сосудистой стенки и служат косвенными показателями артериосклероза и атеросклероза.

Как известно, существует множество факторов риска, влияющих на артериальную жесткость и сердечно-сосудистое ремоделирование. Наиболее мощным из них является сахарный диабет 2 типа. Метаболические отклонения, связанные с СД, такие как гипергликемия, инсулинорезистентность, дислипидемия, окислительный стресс, вызывают молекулярные изменения, которые приводят к эндотелиальной дисфункции и нарушениям в системе гемостаза и, как следствие, к развитию и прогрессированию атеросклероза и сердечно-сосудистым осложнениям. Именно поэтому данное исследование проводилось среди пациентов с сахарным диабетом 2 типа в сравнении с контрольной группой практически здоровых людей. Кроме того, 85,3% пациентов с сахарным диабетом 2 типа имели артериальную гипертензию.

Ключевые слова: артериальная жесткость, сердечно-сосудистое ремоделирование, объемная сфигмография, сахарный диабет, скорость распространения пульсовой волны, атеросклероз

VOLUME SPHYGMOGRAPHY IS ONE OF THE MOST IMPORTANT METHODS FOR THE DETERMINATION OF ARTERIAL STIFFNESS AT THE PATIENTS OF THERAPEUTIC PROFILE

Pogodina M.V., Milyagina I.V.

Smolensk State Medical University, Russia, 214019, Smolensk, Krupskaya St., 28

Summary: Currently, arterial stiffness is used to analyze the hemodynamic changes observed in various clinical conditions, for a better understanding of the pathogenesis of cardiovascular diseases, their prevention and treatment. Until recently there was no non-invasive and available methods of diagnosis of vascular wall stiffness. In Russia the research in this regard only began in recent years. The purpose of this publication is to describe one of such methods - methods of volumetric sphygmography on the device VaSera VS1000 (Fukuda Denshi, Japan). It is used for determining the velocity of the pulse wave and a number of other indicators that reflect the state of the vascular wall and serve as indirect indicators of arteriosclerosis and atherosclerosis.

As you know, there are many risk factors affecting arterial stiffness and cardiovascular remodeling. The most powerful of them is diabetes type 2 diabetes. Metabolic abnormalities associated with diabetes, such as hyperglycemia, insulin resistance, dyslipidemia, oxidative stress causes molecular changes that lead to endothelial dysfunction and disturbances in the haemostatic system and, consequently, to the development and progression of atherosclerosis and cardiovascular complications. Therefore, this study was conducted among patients with diabetes mellitus type 2 in comparison with the control group of practically healthy people. In addition, 85.3% of patients with diabetes type 2 diabetes had arterial hypertension.

Key words: arterial stiffness, cardiovascular remodeling, volume sphygmography, diabetes mellitus, pulse wave velocity, atherosclerosis

Введение

Определение интегральных показателей сердечно-сосудистого риска, которые отражают реализованное воздействие отрицательных факторов на организм человека в течение жизни, является основой борьбы с сердечно-сосудистыми осложнениями и позволяет выявить пациентов с высокой вероятностью их развития и осуществить профилактические мероприятия. В этом аспекте особый интерес представляет определение артериальной жесткости, которая отражает развитие артериосклероза и атеросклероза с образованием фиброзно-атеросклеротических бляшек и окклюзией сосудов [1, 4, 5]. Как известно, сахарный диабет (СД) является одним из ведущих факторов развития дегенеративных изменений в сосудистой стенке, повышения ее жесткости в результате образования неферментных сшивок и нарушения структуры эластина [2]. Это способствует более раннему развитию у этих больных не только артериосклероза, но и атеросклероза, ишемической болезни сердца [6]. Поэтому очень важно установить у больных СД не только степень ремоделирования магистральных сосудов, но и определить формирование у них атеросклероза еще на доклинической стадии.

В клинической практике все большее распространение находит метод объемной сфигмографии, который позволяет проводить контурный анализ пульсовой волны и оценить целый ряд показателей, характеризующих состояние сосудистой стенки [3, 7]. Нами изучена возможность использования объемного сфигмографа VaSera не только для оценки жесткости артериальной стенки, но и возможности выявления атеросклеротического поражения артерий нижних конечностей.

Методика

Оценка возможности использования метода объемной сфигмографии для доклинической диагностики атеросклеротического поражения артерий нижних конечностей осуществлялась у больных сахарным диабетом, у которых, как известно, наиболее рано развивается атеросклероз. В исследование были включены 136 пациентов с СД 2 типа, средний возраст $53,7 \pm 0,74$ года. Длительность СД составила в среднем $10,4 \pm 1,59$ лет. У 85,3% больных этой группы имелась артериальная гипертония (АГ). Избыточная масса тела определена в 27% случаев, 62,5 % пациентов имели ожирение различной степени. Пациенты имели осложнения в виде диабетической микро- и макроангиопатии: диабетическая нефропатия была выявлена у 8,7% пациентов, диабетическая ретинопатия у 15,6%; поражение артерий нижних конечностей – у 11,3%. ИБС была выявлена у 18 (13,2%) больных. ОНМК в анамнезе имели 5 пациентов (3,7%). Уровень глюкозы натощак – $9,2 \pm 0,39$ ммоль/л, глюкозы сыворотки крови $11,2 \pm 0,51$ ммоль/л, уровень общего холестерина сыворотки крови $6,1 \pm 0,17$ ммоль/л. Контрольную группу составили 150 практически здоровых людей (70 мужчин и 80 женщин), средний возраст $52,1 \pm 1,4$ лет, средний ИМТ $24,3 \pm 0,28$ кг/м².

Для оценки состояния сосудистой системы проводилось исследование на аппарате VaSera VS1000 (фирма Fukuda Denshi, Япония). Аппарат автоматически измеряет на верхних и нижних конечностях артериальное давление (АД) осциллометрическим методом, автоматически определяет лодыжечно-плечевой индекс (ABI), отражающий степень стеноза или окклюзии артерий на нижних конечностях справа (R-ABI) и слева (L-ABI). С помощью объемной сфигмографии регистрируются пульсовые волны, осуществляется синхронная запись ЭКГ, ФКГ, рассчитывается плече-лодыжечная скорость пульсовой волны справа и слева (R/L-PWV), отражающая жесткость сосудов преимущественно эластического типа и сердечно-плечевую скорость пульсовой волны (B-PWV), отражающую жесткость сосудов мышечного типов, время подъема пульсовой волны (отражают степень стеноза или окклюзии артерий на правой и левой руке (R/LB-UT) и на правой и левой ноге (R/LA-UT), индекс прироста (аугментации) (AI) и ряд других показателей. Пациентам предварительно проводились общеклиническое и физическое обследование.

Результаты исследования и обсуждение

По сравнению с пациентами контрольной группы пациенты с СД 2 типа имели гораздо более высокие цифры артериального давления. Так, на верхних конечностях уровень САД был на 23,3%, ДАД на 19,8%; на нижних конечностях САД на 20,8%, ДАД на 19,9% выше, чем у пациентов контрольной группы того же возраста. Уровень ПАД на верхних конечностях был повышен на 27,6%, среднее гемодинамическое давление на 23,9%. На нижних конечностях ПАД было выше на 22%, СрАД – на 22,5%. Показатели основных видов АД у больных СД в сравнении с контрольной группой представлены в табл. 1.

Таблица 1. Показатели основных видов АД (в мм рт.ст.) у больных артериальной гипертонией в сравнении с контрольной группой ($M \pm m$)

Показатели	Контроль (n=150)	СД 2 (n=136)	p (t-test)
Возраст	52,1±1,4	53,8±0,7	0,51
ИМТ (кг/м ²)	24,9±0,4	31,6±0,5	0,0000
САД – правая рука	127,4±0,7	157,1±1,9	0,0000
ДАД – правая рука	79,8±0,5	95,6±1,1	0,0000
ПАД – правая рука	48,1±0,5	61,4±1,2	0,001
СрАД – правая рука	97,2±0,8	120,4±1,8	0,0000
САД – правая нога	143,9±1,2	173,9±2,1	0,0000
ДАД – правая нога	75,1±0,8	90,1±1,1	0,0000
ПАД – правая нога	68,6±1,3	83,7±1,4	0,0000
СрАД – правая нога	98,5±1,5	120,7±1,4	0,0000

Примечание: САД – систолическое, ДАД – диастолическое, ПАД – пульсовое, СрАД – среднее АД

Таким образом, у больных СД 2 типа, кроме специфического фактора – нарушений углеводного обмена, которые приводят к образованию неферментных сшивок и нарушению структуры эластина, в результате чего увеличивается жесткость сосудистой стенки [2, 6], повышается уровень АД, что сопровождается повреждением сосудистой стенки, разрушением эластина, повышением образования коллагена и дополнительным увеличением жесткости сосудов [1].

Показатели объемной сфигмографии у больных сахарным диабетом по сравнению с практически здоровыми лицами представлены в табл. 2. Полученные результаты свидетельствуют о значительном повышении жесткости сосудов у больных СД 2 типа. По сравнению с пациентами контрольной группы у больных СД 2 типа цифры PWV по сосудам преимущественно эластического типа повышены на 18,9% и 18,1% (R-PWV и L-PWV соответственно), по сосудам мышечного типа (B-PWV) на 8,7%. У большинства обследованных больных с СД 2 типа – 89 человек (65,4%) показатели R (L)-PWV были выше 14 м/с, а у 33 (24,3%) больных даже более 17 м/с. У ряда больных СД 2 типа определялась асимметрия показателей жесткости сосудов преимущественно эластического типа с правой и с левой стороны. Это связано с тем, что при развитии атеросклеротических бляшек происходит сужение магистральных артерий и это приводит к снижению уровня артериального давления ниже очага поражения и снижению величины скорости пульсовой волны на стороне атеросклеротической бляшки [1]. Поэтому величины лодыжечно-плечевой скорости пульсовой волны у больных с показателем лодыжечно-плечевого индекса менее 0,9 не учитываются (ложно-заниженные результаты). При этом диагностическая ценность этого метода даже повышается, появляется возможность определять не только степень жесткости сосудов, но и выявлять наличие атеросклеротических бляшек.

Таблица 2. Показатели объемной сфигмографии у больных СД 2 типа в сравнении с контрольной группой ($M \pm m$)

Показатели	Контроль (n=150)	СД 2 (n=136)	p (t-test)
Возраст	52,1±1,4	53,8±0,7	0,51
B-PWV (м/с)	6,9±0,1	7,5±0,1	0,01
R-PWV (м/с)	13,2±0,2	15,7±0,3	0,0000
L-PWV (м/с)	13,2±0,2	15,6±0,3	0,0000
R-ABI	1,11±0,01	1,01±0,01	0,04
L-ABI	1,12±0,01	1,03±0,01	0,05

Примечание: B-PWV – скорость пульсовой волны по сосудам мышечного типа, R-PWV – скорость пульсовой волны по сосудам преимущественно эластического типа справа, L-PWV – скорость пульсовой волны по сосудам преимущественно эластического типа слева

Таким образом, лодыжечно-плечевой систолический индекс (R-ABI, L-ABI) используется для выявления атеросклеротических бляшек в магистральных артериях нижних конечностей [7]. Его величина характеризует степень снижения САД в лодыжечных артериях (в качестве сравнения используется величина САД в брахиальной артерии), при этом не только свидетельствует о поражении сосудов нижних конечностей, но и отражают степень сужения артерий нижних конечностей. У больных СД 2 типа мы чаще обычного отмечаем снижение ABI. Лодыжечно-плечевой индекс ниже 0,9 был выявлен у 11,3% пациентов, что говорит о наличии у них стеноза сосудов нижних конечностей. Во всех случаях поражения нижних конечностей величины ABI

были асимметричными, что отражает разную степень сужения артерий. Необходимо отметить, что показатели скорости пульсовой волны во всех этих случаях также были разными - ниже на стороне более пораженной конечности. Степень клинических проявлений соответствовала степени снижения ABI. Несмотря на диагностическую значимость, снижение лодыжечно-плечевого индекса менее 0,9 служило свидетельством заниженных показателей жесткости R/L-PWV у этих больных. Однако при этом не уменьшается значение этого метода в оценке жесткости сосудистой стенки, а появляется возможность диагностировать следующую стадию патологического процесса – развитие атеросклеротического сужения артерий. В этом случае у больных при ультразвуковом исследовании нижних конечностей выявлялись атеросклеротические бляшки.

Дополнительным критерием сужения магистральных артерий (развития атеросклеротических бляшек) является еще один показатель – увеличение времени подъема пульсовой волны (UT) [4] (табл. 3).

Таблица 3. Средние показатели контурного анализа пульсовой волны пациентов СД 2 типа по сравнению с контрольной группой

Показатели	Контроль (n=150)	СД 2 (n=136)	%	p (t-test)
RB-UT (мс)	141,1±2,6	172,9±3,3	22,5	0,0000
LB-UT (мс)	142,2±2,6	172,5±3,3	21,3	0,0000
RA-UT (мс)	129,9±1,1	138,7±1,9	6,8	0,0000
LA-UT (мс)	130,7±1,1	139,9±1,9	7,1	0,0000

Примечание: RB-UT – время подъема пульсовой волны на правом плече, LB-UT – время подъема пульсовой волны на левом плече, RA-UT – время подъема пульсовой волны на правой лодыжке, LA-UT – время подъема пульсовой волны на левой лодыжке

У больных СД по сравнению с контрольной группой у пациентов было увеличено время подъема пульсовой волны. Статистически достоверно изменилось время подъема систолической волны на верхних и нижних конечностях ($p < 0,01$). Время подъема пульсовой волны у пациентов с СД на верхних конечностях было выше на 22,5% справа и на 21,3% слева. Разница между показателями на нижних конечностях несколько ниже. Полученные показатели свидетельствуют, что у больных СД 2 типа выявляется сужение артерий не только на нижних, но и на верхних конечностях.

Как известно, показатели жесткости (старения) сосудов зависят от возраста [1, 5]. Нами проанализирована зависимость величин плече-лодыжечной и сердечно-плечевой скорости пульсовой волны от возраста (табл. 4).

Таблица 4. Показатели жесткости сосудов у пациентов с СД 2 в зависимости от возраста ($M \pm m$)

Показатели	Возрастные группы				p (ANOVA)
	33-42 (n=10)	43-52 (n=51)	53-62 (n=54)	63-80 (n=21)	
B-PWV (м/с)	6,04±0,7	7,08±0,2	7,9±0,2	8,2±0,3	0,01
PWV(м/с)	13,2±0,6	14,2±0,2	16,4±0,4	18,9±0,9	0,0000
L-PWV(м/с)	13,03±0,5	14,1±0,2	16,1±0,4	19,1±1,1	0,0000
R-AI	0,9±0,05	1,04±0,03	1,06±0,03	1,06±0,03	0,05

Для определения зависимости между возрастом пациентов, страдающих СД 2 типа, и показателями скорости распространения пульсовой волны был проведен регрессионный анализ (рис.).

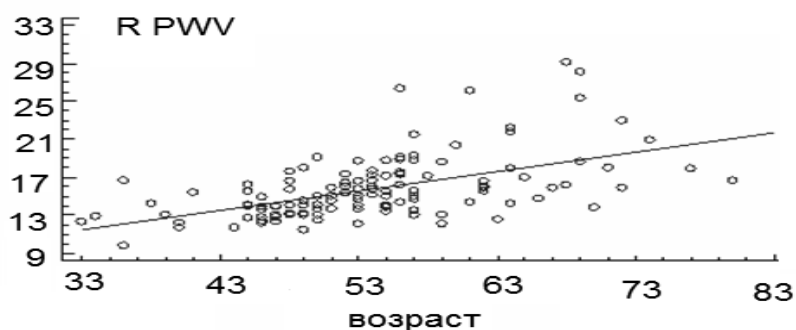


Рис. Линейная зависимость R PWV от возраста у пациентов СД 2

Выявлена линейная зависимость (y) между показателями плече-лодыжечной скорости пульсовой волны и возрастом (X): $y=14,320 + 0,209 \times X + \text{eps}$

На каждый год жизни больных с сахарным диабетом R-PWV увеличивался на 0,205 м/с, ($p=0,0000$, $r=0,54$), в то время как у пациентов контрольной группы лишь на 0,101 м/с.

Полученные в ходе исследования результаты, обработаны статистически. Данные выражались в виде: средняя (M) стандартное отклонение (SD). Для определения статистической значимости различий непрерывных величин, в зависимости от типа распределения, использовались критерий t Стьюдента (при параметрическом распределении) и критерии Колмогорова-Смирнова, U -критерий Манн-Уитни (при непараметрическом). Для оценки корреляционной связи количественных признаков применялись методы линейной регрессии и корреляционный анализ (коэффициент корреляции Пирсона, Спирмена). Различия и корреляционные связи считались статистически значимыми при $p < 0,05$.

Заключение

Проведенное исследование показало, что сахарный диабет является важным фактором, повышающим жесткость магистральных сосудов, вызывающим ускоренное сосудистое старение и способствующим развитию атеросклероза. Метод объемной сфигмографии на аппарате VaSera-1000 позволяет определить плече-лодыжечную скорость пульсовой волны, характеризующую степень жесткости магистральных сосудов, отражающей диффузный артериосклеротический процесс в аорте и других магистральных артериях, это является важным фактором снижения демпфирующей функции артерий, в результате чего энергия сердца в должной мере не переводится с систолы на диастолу, увеличивается пульсовое давление – важный фактор риска сердечно-сосудистых осложнений. Контурный анализ пульсовой волны и англо-брахиальный индекс позволяют определить наличие и степень развития атеросклероза, наличие очаговых атеросклеротических бляшек, суживающих просвет магистральных артерий нижних конечностей. Признаками наличия атеросклеротических бляшек является снижение англо-брахиального индекса меньше 0,9 на стороне поражения, более низкий уровень систолического АД на стороне поражения, чем на противоположной ноге и на руках, более низкая скорость пульсовой волны на стороне поражения по сравнению с противоположной стороной, увеличение времени подъема пульсовой волны. При двухстороннем поражении показатели, характеризующие наличие стеноза, будут соответствующим образом изменены с двух сторон. Для оценки скорости пульсовой волны в этом случае целесообразно использовать полученные нами показатели R/L-PWV у больных СД 2 типа в различных возрастных группах.

Следует учесть, что при отсутствии сужения магистральных артерий нижних конечностей уровень САД на ногах должен быть выше, чем на руках, поэтому при англо-брахиальном индексе менее 1,0 (0,99 - 0,9), когда уровень САД ниже на ногах, чем на руках, уже можно подозревать наличие атеросклеротических бляшек, особенно при разных показателях на двух ногах, в этом случае необходимо определить наличие других признаков начального сужения сосудов: снижение САД, снижение величины PWV, увеличение времени подъема пульсовой волны (UT) на стороне поражения. При наличии этих признаков имеется высокая вероятность наличия атеросклеротических бляшек и начального сужения сосудов, больному необходимо рекомендовать ультразвуковое исследование сосудов нижних конечностей для уточнения диагноза.

Таким образом, можно заключить, что метод объемной сфигмографии на аппарате VaSera-1000 позволяет не только оценить степень ремоделирования (старения) магистральных артерий, но и выявить атеросклеротическое поражение артерий, наличие атеросклеротических бляшек, суживающих артерии нижних конечностей.

Литература

1. Васюк Ю.А., Иванова С.В., Школьник Е.Л. и др. Согласованное мнение российских экспертов по оценке артериальной жесткости в клинической практике // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. – 2016. – Т.15, №2. – С. 204. [Vasyuk YU.A., Ivanova S.V., Shkol'nik E.L. i dr. // *Kardiovaskulyarnaya terapiya i profilaktika*. Cardiovascular Therapy and Prevention. – 2016. – Т.15, N2. – P. 204. (in Russian)]
2. Королев В.А. Оценка показателей гликированного гемоглобина как математической модели // Клиническая лабораторная диагностика. – 2005. – №12. – С. 13-19. [Korolev V.A. *Klinicheskaya laboratornaya diagnostika*. Clinical Laboratory Diagnostics. – 2005. – N12. – P. 13-19. (in Russian)]
3. Назарова О.А., Масленникова О.М., Фомин Ф.Ю. Оценка эластических свойств сосудов в клинике внутренних болезней // Вестник Ивановской медицинской академии. – 2011. – Т.16, специальный

- выпуск. С. 96. [Nazarova O.A., Maslennikova O.M., Fomin F.YU. *Vestnik Ivanovskoy medicinskoj akademii*. Bulletin of the Ivanovo Medical Academy. – 2011. – Т.16, Sp.iss. – P. 96. (in Russian)]
4. Van Bortel L.M., Laurent S., Boutouyrie P. et al. Expert consensus document on the measurement of aortic stiffness in daily practice using carotid-femoral pulse wave velocity // *Journal of Hypertension*. – 2012. – V.30. – P. 445-448.
 5. Van Popele N., Grobbee D., Bots M. et al. Association between arterial stiffness and atherosclerosis: the Rotterdam study // *Stroke*. – 2001. – V.32. – P. 454-460.
 6. Taniwaki H., Kawagishi T., Emoto M. et al. Correlation between the intima-media thickness of the carotid artery and aortic pulse-wave velocity in patients with type 2 diabetes // *Diabetes Care*. – 1999. – V.22, N11. – P. 1851-1856.
 7. Yamashina A., Tomiyama H., Takeda K. et al. Validity, reproducibility and clinical significance noninvasive brachial-ankle pulse wave velocity measurement // *Hypertension Research*. – 2002. – V.25. – P. 359-364.

Информация об авторах

Погодина Мария Валерьевна – кандидат медицинских наук, доцент кафедры терапии педиатрического и стоматологического факультетов ФГБОУ ВО «Смоленский государственный медицинский университет» Минздрава России. E-mail: mgrekova@rambler.ru

Милягина Ирина Викторовна – доктор медицинских наук, доцент кафедры эндокринологии ФГБОУ ВО «Смоленский государственный медицинский университет» Минздрава России. E-mail: milyagina_iv70@mail.ru

УДК 616-053-08-039.11

ЭФФЕКТИВНОСТЬ ПРИМЕНЕНИЯ ФОСФОГЛИВА У ДЕТЕЙ ПОДРОСТКОВОГО ВОЗРАСТА С ЖИРОВЫМ ГЕПАТОЗОМ

© Короткая Н.Н., Бекезин В.В., Борсуков А.В., Пересецкая О.В., Дружинина Т.В., Плескачевская Т.А.

Смоленский государственный медицинский университет, Россия, 214019, Смоленск, ул. Крупской, 28

Резюме: жировой гепатоз является одним из маркеров метаболического синдрома. В статье изучена эффективность терапии фосфогливом у детей с жировым гепатозом. Обследовано 40 детей с жировым гепатозом в динамике на фоне немедикаментозной терапии (1-я группа; n=17) и терапии фосфогливом (2-я группа; n=23). Оксидативный статус определялся методом индуцированной хемилюминесценции сыворотки крови на отечественном биохемилуминометре БЛМ 3606 М-01. Эластографию печени проводили на аппарате Fibroscan (Франция). На фоне терапии фосфогливом отмечалось снижение интегрального показателя, характеризующего состояние оксидативного статуса, у детей 2-й группы в 2,07 раза ($p<0,05$). Уменьшение окислительного стресса у детей 2-й группы сопровождалось снижением плотности печени (кПа) по данным эластографии в 1,38 раза ($p<0,05$). Положительные изменения эхоструктуры печени у детей с жировым гепатозом на фоне терапии фосфогливом подтверждались уменьшением частоты регистрации стадии F₂ по данным эластографии в 3,49 раза. Таким образом, метаболическую терапию фосфогливом следует рекомендовать для профилактики нарушений оксидативного статуса и риска формирования неалкогольной жировой болезни печени у детей с простым ожирением.

Ключевые слова: дети, окислительный стресс, жировой гепатоз, эластография, фосфоглив

THE EFFICACY OF PHOSPHOGLIV HAVE ADOLESCENT CHILDREN WITH FATTY HEPATOSIS

Korotkaja N. N., Bekezin V. V., Borsukov A.V., Peresetskaja O. V., Druzhinina T. V., Pleskachevskaja T.A.

Smolensk State Medical University, Russia, 214019, Smolensk, Krupskaya St., 28

Summary: fatty hepatitis (steatosis) is one of the markers of metabolic syndrome. In the article, the effectiveness of therapy Phosphogliv in children with fatty hepatitis. The study included 40 children with FH in the dynamics on the background of non-pharmacological therapy (group 1; n=17) and treatment with Phosphogliv (group 2; n=23). Oxidative status was determined by the method of induced chemiluminescence of blood serum in the domestic biochemiluminometer BLM 3606 M-01. Elastography of the liver was performed on the apparatus of Fibroscan (France). The therapy Phosphogliv, a decrease of the integral indicator characterizing the state of oxidative status in children of the 2nd group 2.07 times ($p<0.05$). Reduction of oxidative stress in children 2nd group was accompanied by a decrease in the density of the liver (kPa) according elastography in 1.38 times ($p<0.05$). Positive changes in echostructure of the liver in children with FH during therapy Phosphogliv was confirmed by a decrease in the frequency of incorporation of stage F₂ according elastography 3.49 times. Thus, metabolic therapy Phosphogliv should be recommended for the prevention of disorders of oxidative status and the risk of formation of non-alcoholic fatty liver disease in children with simple obesity.

Key words: children, oxidative stress, fatty hepatitis (steatosis), elastography, Phosphogliv

Введение

Распространенность неалкогольной жировой болезни печени (НАЖБП) за последние 20 лет выросла в два раза, тогда как встречаемость других хронических заболеваний печени осталась стабильной или даже уменьшилась. Общепризнано мнение, что НАЖБП является печеночным проявлением метаболического синдрома, поэтому регистрируемая в настоящее время всемирная эпидемия диабета и ожирения напрямую связана с ее распространенностью [10, 12].

НАЖБП является состоянием, которое определяется чрезмерным накоплением в печени жиров в форме триглицеридов. Способствует повышению проницаемости клеточных мембран гепатоцитов для липидов крови окислительный стресс. Окислительный стресс является одним из

дополнительных критериев метаболического синдрома [1, 5, 15]. Чрезмерное накопление в печени жиров рассматривается, как первый этап заболевания – жировой гепатоз. У ряда пациентов с НАЖБП, помимо чрезмерного содержания жиров имеется повреждение и воспаление клеток печени, что рассматривают как следующий этап заболевания – неалкогольный стеатогепатит. Стеатогепатит значительно усиливает риски цирроза печени, печеночно-клеточной недостаточности и гепатоцеллюлярной карциномы. Случаи заболеваемости и смертности от поражения печени значительно повышаются у пациентов со стеатогепатитом и коррелируют еще более сильно со смертностью от сердечно-сосудистых заболеваний [9, 10].

Следует обратить внимание на проблемы у практикующих специалистов (педиатров, терапевтов, гастроэнтерологов и др.) при лечении пациентов с НАЖБП: отсутствие диагноза в МКБ-10, что затрудняет учет и рубрификацию заболевания; отсутствие общепринятой терапии в связи с тем, что адекватные проспективные, двойные слепые контролируемые испытания не проводились (тем более в детском и подростковом возрасте) [14]. Следует отметить, что в педиатрической практике целесообразно использовать для медикаментозной коррекции начальной стадии НАЖБП метаболическую терапию [4, 8].

Цель исследования – оценить эффективность метаболической терапии препаратом Фосфоглив у детей подросткового возраста с жировым гепатозом.

Методика

Были обследованы в динамике 40 детей подросткового возраста, находившихся на стационарном лечении в педиатрическом отделении №1 ОГБУЗ «Детская клиническая больница» г. Смоленска в 2014-2016 гг. (12-17 лет, средний возраст – 13,8 лет) с жировым гепатозом на фоне экзогенно-конституционального ожирения (основная группа). В рамках обследования на базе ОГБУЗ Клиническая больница №1 г. Смоленска, в отделении Функциональной диагностики всем пациентам проводилась ультразвуковая эластография печени. Исследование проведено в соответствии с Хельсинкской декларацией (принятой в июне 1964 г. (Хельсинки, Финляндия) и одобрено Этическим комитетом Смоленского государственного медицинского университета.

В зависимости от получаемой терапии все дети с жировым гепатозом были разделены на 2 группы. В 1-ю группу вошли 17 детей с жировым гепатозом, которые не получали медикаментозную терапию, соблюдая при этом гипокалорийную диету в сочетании с дозированными динамическими физическими нагрузками на протяжении 3 мес. 2-ю группу составили 23 ребенка с жировым гепатозом, которые получали в лечении наряду с немедикаментозной терапией препарат Фосфоглив по 2 капсулы 3 раза в сут. в течение 3 мес. Контрольную группу составили 10 детей 1-2-й групп здоровья. Контрольная, 1-я и 2-я группы были однородными по полу и возрасту.

Критериями диагностики жирового гепатоза у детей являлись: экзогенно-конституциональное ожирение, плотность печени F_1 - F_2 (по шкале Metavir) по данным эластографии, отсутствие цитолиза (АЛТ и АСТ не увеличены) и исключение инфекционной этиологии гепатита по результатам дообследования (по показаниям).

У всех обследованных детей определяли антропометрические показатели (индекс массы тела, окружность талии). Общеклиническое обследование включало общий анализ крови, биохимический анализ крови проводился на аппарате Hitachi 912 с определением параметров липидного (общий холестерин, триглицериды, ЛПВП, ЛПНП, ЛПОНП) и углеводного (глюкоза) обменов, фибриногена и СРБ. Пероральный глюкозотолерантный тест проводился на биохимическом экспресс-анализаторе Innova Star (Германия). Суточный мониторинг артериального давления (СМАД) проводили с помощью аппарата PLAB (Россия).

Оценку параметров свободнорадикального окисления (СРО) проводили методом индуцированной хемилюминесценции (ИХЛ) сыворотки крови на отечественном биохемилюминометре БЛМ 3606 М-01 (Красноярск, СКТБ «Наука»). Определяли величину общей светосуммы (S общ. (усл. ед.)) и первый пик индуцированной хемилюминесценции (H (усл. ед.)). Дополнительно у обследованных детей рассчитывали интегральный показатель – хемилюминесцентный оксидативный коэффициент (ХОК): $(S \text{ общ.} \times H)/10^6$ (усл. ед.), свидетельствующий о состоянии оксидативного статуса ребенка в целом [1].

Эластографию печени проводили из 7-10 зон в положении ребенка с максимально отведенной за голову правой рукой на аппарате Fibroscan (компания Echosens, Франция). В основе метода используются корреляции эластичности ткани печени со степенью выраженности фибротических изменений печеночной паренхимы. Определяемые показатели эластичности печени выражаются в

килопаскалях (кПа), полученные величины тесно коррелируют с результатами гистологического исследования по системе Metavir. Для оценки степени фиброза использовали шкалу METAVIR с определением стадий фиброза: $F_0 < 5,8$ кПа – отсутствие фиброза печени, $F_1 - 5,8-6,9$ кПа – начальная стадия фиброза печени, $F_2 > 6,9$ кПа – умеренные проявления фиброза печени [2, 13, 14]. Исследование оксидативного статуса и эластографию печени проводили в динамике: до лечения и через 3 мес. после терапии.

Для статистической обработки материала использовались программы STATISTICA 6.0, Microsoft Excel 2003. Проводилась проверка на нормальность с помощью теста Шапиро. Сравнение числовых показателей между группами выполнено с помощью t-статистики, сравнение долевых показателей между группами проводилось с использованием критерия углового преобразования (Фишера). Корреляционный анализ выполнен с помощью Пирсоновского корреляционного коэффициента. Достоверными считались результаты при уровне значимости $P < 0,05$.

Результаты исследования

Исходные параметры оксидативного статуса (табл. 1) свидетельствовали о регистрации более высокой интенсивности процессов СРО (Н) на фоне более низких значений антиоксидантной активности (АОА) сыворотки (S общ.) у детей с жировым гепатозом (1-я и 2-я группы) по сравнению с детьми контрольной группы ($M \pm SD$: $N = 8237,3 \pm 1874,1$ усл. ед.; $S = 69124,7 \pm 9349,1$ усл. ед.). Так, окислительный стресс (высокая интенсивность процессов СРО на фоне более низких значений АОА) исходно регистрировался у 64,7% детей 1-й группы и у 69,6% детей 2-й группы. На фоне медикаментозной терапии фосфогливом отмечалось уменьшение ХОК – интегрального показателя, характеризующего состояние оксидативного статуса, у детей 2-й группы в 2,07 раза ($p < 0,05$), а у детей 1-й группы – только в 1,23 раза. Следует отметить, что у детей 2-й группы после терапии фосфогливом ХОК был ниже аналогичного показателя у детей 1-й группы на 55,95% (табл. 1).

Таблица 1. Динамика показателей СРО липидов сыворотки у детей с жировым гепатозом на фоне лечения

Параметры ($M \pm SD$)	Дети с ожирением и жировым гепатозом			
	1-я группа (n=17)		2-я группа (n=23)	
	до лечения	после немедикаментозной терапии	до лечения	после лечения фосфогливом
N (усл.ед.)	15520,9±3147,4	14189,7±2988,5	16129,7±3246,3	12176,2±2762,1*
S общ. (усл.ед.)	117022,0±15095,4	103679,2±12095,4	121270,8±17095,4	89734,7±18109,6*
ХОК (усл.ед.)	1816,9±298,0	1471,6±281,1*	1955,7±319,2	943,6±196,7*^

Примечание: где N – первый пик индуцированной хемилюминесценции, S – общая светосумма, ХОК – хемилюминесцентный оксидативный коэффициент. * – достоверность различий ($p < 0,05$) между параметрами детей 1-й и 2-й групп до и после терапии; ^ – достоверность различий ($p < 0,05$) между параметрами детей 1-й и 2-й групп после терапии

Таблица 2. Динамика плотности (кПа) печени по данным эластографии у детей с жировым гепатозом на фоне лечения

Параметры	Дети с ожирением и жировым гепатозом				Контрольная группа (n=10)
	1-я группа (n=17)		2-я группа (n=23)		
	до лечения	после немедикаментозной терапии	до лечения	после лечения фосфогливом	
Плотность ($M \pm SD$, кПа)	7,5±1,42	7,2±1,39	7,7±1,26	5,6±1,34*	5,2±1,18
F_0 абс. (%)	0 (0 %)	0 (0 %)	0 (0 %)	9 (39,1 %)*	10 (100 %)
F_1 абс. (%)	12 (70,6 %)	13 (76,5 %)	16 (69,6 %)	12 (52,2 %)	0 (0 %)
F_2 абс. (%)	5 (29,4 %)	4 (23,5 %)	7 (30,4 %)	2 (8,7 %)*	0 (0 %)

Примечание: $F_0 < 5,8$ кПа – отсутствие фиброза печени, $F_1 - 5,8-6,9$ кПа – начальная стадия фиброза печени, $F_2 > 6,9$ кПа – умеренные проявления фиброза печени. * – достоверность различий ($p < 0,05$) между параметрами детей 2-й группы до и после терапии

Снижение интенсивности процессов СРО на фоне увеличения АОА сыворотки в динамике у детей 2-й группы сопровождалось снижением плотности печени (кПа) по данным эластографии в 1,38 раза (табл. 2). Положительные изменения эхоструктуры печени у детей с жировым гепатозом на фоне терапии фосфогливом подтверждались и уменьшением частоты регистрации стадии F_2 по

данным эластографии в 3,49 раза (табл. 2). Достоверных различий по изменению эхоструктуры печени по данным эластографии у детей 1-й группы выявлено не было. На рисунке представлена положительная динамика изменения эхоструктуры печени по данным эластографии (снижение плотности паренхимы с 6,9 кПа до 5,9 кПа) у ребенка с жировым гепатозом на фоне терапии фосфогливом (рис.).

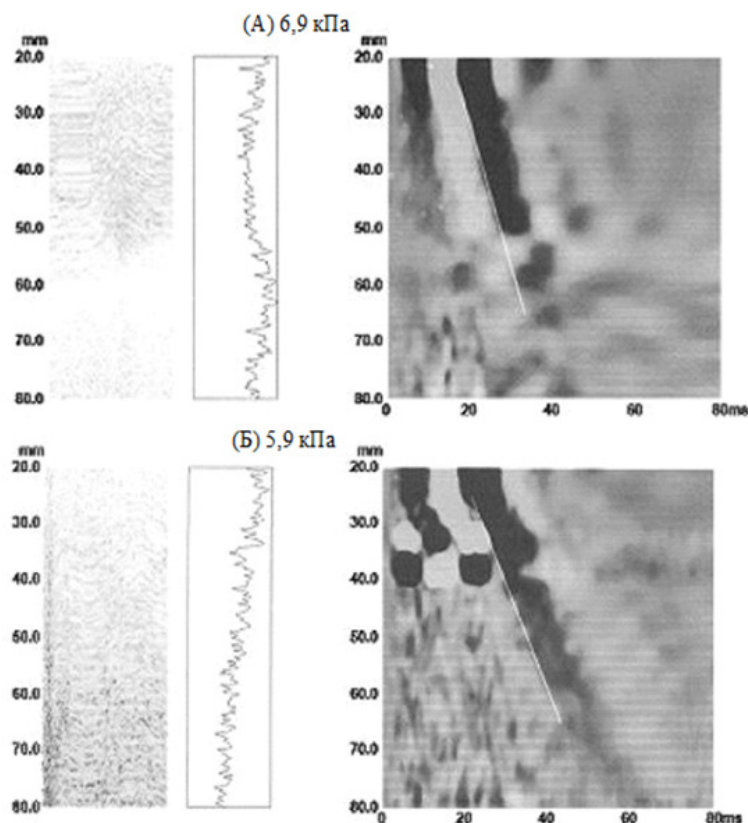


Рис. Эластография печени мальчика (К., 12 лет) с жировым гепатозом до (А) и после (Б) лечения фосфогливом

Выявленная прямая корреляционная связь у детей с жировым гепатозом между параметрами СРО по данным ИХЛ сыворотки (S общ., ХОК) с одной стороны и плотностью паренхимы печени (кПа) по данным эластографии с другой, также подтверждает роль окислительного стресса в повышении плотности паренхимы (табл. 3). При этом у детей контрольной группы достоверная корреляционная связь между указанными параметрами не определялась.

Таблица 3. Корреляционная взаимосвязь (r , $p < 0,05$) плотности печени (кПа) по данным эластографии с показателями СРО (методом индуцированной хемиллюминесценции (ИХЛ) сыворотки крови) у обследованных детей с ожирением и жировым гепатозом

Группы	Параметры СРО по данным ИХЛ	
	Собщ. (усл. ед.)	ХОК (усл. ед.)
Эластография печени (кПа): основная (1-я и 2-я) группа (n=40)	0,312	0,439

Примечание: S – общая светосумма, ХОК – хемиллюминесцентный оксидативный коэффициент

На фоне терапии фосфогливом у детей 2-й группы регистрировалось достоверное уменьшение частоты регистрации жалоб со стороны ребенка на боль в правом подреберье, болезненность при пальпации печени (табл. 4). В то время как у детей 1-й группы на фоне немедикаментозной терапии достоверных изменений в динамике вышеуказанных клинических симптомов не отмечалось (табл. 4).

Таблица 4. Динамика клинических симптомов у детей с ожирением и жировым гепатозом на фоне немедикаментозной терапии (1-я группа) и терапии препаратом «Фосфоглив» (2-я группа)

Параметры	Дети с ожирением и жировым гепатозом			
	1-я группа (n=17) (абс., %)		2-я группа (n=23) (абс., %)	
	до лечения	после лечения	до лечения	после лечения фосфогливом
Жалобы на боль в правом подреберье за последний месяц (не реже 1 раза в нед.)	6 (35,3%)	5 (29,4 %)	8 (34,8 %)	3 (13,0 %)*
Болезненность при пальпации печени	12 (70,6 %)	10 (58,8 %)	17 (73,9 %)	8 (34,8 %)*
Определение края печени при перкуссии на 0,5 и более см ниже реберной дуги по срединно-ключичной линии	11 (64,7 %)	10 (58,8 %)	16 (69,6 %)	9 (39,1 %)*

Примечание. * – достоверность различий ($p < 0,05$) между параметрами детей 1-й и 2-й групп до и после терапии

Обсуждение результатов исследования

Доказано, что печень в организме человека выполняет ряд функций для поддержания нормальной жизнедеятельности – экскреторную, пищеварительную, энергетическую, обменную, кровотворную, синтетическую, дезинтоксикационную, защитную, гомеостатическую, эндокринную и метаболическую. Печени принадлежит ведущая роль в обмене липидов в организме. Здесь синтезируются транспортные формы липидов: липопротеины высокой плотности (ЛПВП) и очень низкой плотности (ЛПОНП), последние под действием липопротеинлипазы в крови переходят в липопротеины низкой плотности (ЛПНП). ЛПОНП переносят нейтральные жиры (триглицеролы) из клеток печени в периферические ткани. ЛПНП являются транспортерами холестерина из печени в периферические ткани, а ЛПВП – в обратном направлении [4]. Нарушение процессов метаболизма липидов в печени повышает кардиоваскулярный риск у пациентов с жировым гепатозом, который является одним из маркеров метаболического синдрома [1]. В условиях избытка глюкозы в гепатоцитах происходит синтез триацилглицеролов из жирных кислот, нейтральный жир откладывается в печени, что приводит к жировой инфильтрации печени, наряду с чем количество гликогена уменьшается, наступает диффузный фиброз [7, 15].

Наибольшее практическое значение ввиду широкого распространения имеют метаболические поражения печени, в патогенезе которых ведущая роль принадлежит накоплению липидов в гепатоците и усилению процессов свободнорадикального окисления последних с накоплением продуктов перекисного окисления липидов (ПОЛ) с увеличением содержания свободных жирных кислот (СЖК), снижением скорости β -окисления последних в митохондриях, повышением продукции ТГ, холестерина и развитием некрозов печеночных клеток с формированием неалкогольной жировой болезни печени (НАЖБП) [4, 5, 15].

Свободные радикалы запускают реакции перекисного окисления липидов, а также продукцию провоспалительных цитокинов, включая фактор некроза опухоли α (TNF- α), интерлейкин-6 и интерлейкин-8. Эти патологические реакции приводят к некрозу гепатоцитов и развитию воспалительной клеточной инфильтрации как в портальных трактах, так и в дольках. Взаимодействие окислительного стресса и цитокинов влечет за собой нарушение функционирования звездчатых клеток, изменение матрикса приводит к нарушению равновесия фиброгенез-фибролиз с активацией фиброгенеза [7, 15]. Таким образом, выявленные изменения оксидативного статуса у детей с жировым гепатозом свидетельствуют о высокой активности процессов перекисного окисления в тканях печени при данной патологии, без метаболической коррекции подобные патологические процессы могут способствовать прогрессии жирового гепатоза в неалкогольный стеатогепатит.

На ранних стадиях заболевания, когда фиброз еще не развился, жировая инфильтрация может подвергнуться обратному развитию при достаточном поступлении в организм липотропных веществ. Цель терапевтических мероприятий при НАЖБП состоит в том, чтобы приостановить прогрессирование болезни, не допустить перехода стеатоза в неалкогольный стеатогепатит (НАСГ).

Определяющим фактором при выборе гепатопротекторов является преобладание тех или иных патогенетических механизмов в основе метаболических нарушений в печени [10]. В клиническом исследовании, включавшем 88 пациентов, добавление препарата Фосфоглив в комплексную терапию НАЖБП приводило к достоверному уменьшению воспаления в печени, которое

выражалось в снижении уровня аланинаминотрансферазы (АЛТ) и аспаратаминотрансферазы (АСТ). Кроме того, Фосфоглив способствовал достижению лучшего эффекта лекарственных препаратов, назначаемых для снижения сахара и холестерина в крови. Достоверное влияние препарата Фосфоглив на воспалительный процесс было подтверждено предварительными результатами рандомизированного исследования «Гепард», включавшего 180 пациентов с НАЖБП. Также в нем было показано, что Фосфоглив уменьшает степень фиброза и выраженность симптомов заболевания [3].

Полученные результаты нашего исследования, свидетельствующие об эффективности метаболической терапии фосфогливом у детей с жировым гепатозом, можно объяснить основными механизмами действия данного препарата. Так, фосфоглив (за счет входящих в его состав эссенциальных фосфолипидов и глицирризиновой кислоты) проявляет цитопротекторные свойства за счет восстановления барьерной функции мембран, путем встраивания молекул эссенциальных фосфолипидов в мембраны, что приводит к уменьшению доступа активного кислорода к гепатоцитам и снижению уровня ПОЛ; повышает чувствительность инсулиновых рецепторов к инсулину, потенцируя гиполипидемический и гипогликемический эффекты; нормализует липидный и протеиновый обмен веществ, предотвращает потерю клетками паренхимы печени энзимов и других веществ; способствует замедлению синтеза коллагена за счет повышения активности коллагеназы - что ведет к торможению фиброгенеза; обеспечивается нормальное коллоидное состояние желчи [3, 6, 8, 9].

Несмотря на то, что применение препаратов эссенциальных фосфолипидов рекомендовано у детей с 12 лет в связи с отсутствием доказательной базы, особенности механизма действия и значительный спектр безопасности открывают широкие перспективы для профилактики и лечения жирового гепатоза в педиатрической практике.

Выводы

1. При обследовании детей с простым (конституционально-экзогенным) ожирением необходимо проводить оценку оксидативного статуса, для диагностики жирового гепатоза рекомендовать проведение непрямой ультразвуковой эластографии.
2. Детей с ожирением при наличии высоких показателей окислительного стресса необходимо относить к группе риска по формированию неалкогольной жировой болезни, и в дальнейшем - неалкогольного стеатогепатита.
3. Применение препарата «Фосфоглив» у детей подросткового возраста с жировым гепатозом сопровождается нормализацией клинической симптоматики на фоне снижения окислительного стресса и улучшения эхоструктуры печени (снижение жесткости на 27%) по данным эластографии.
4. Выявленные нарушения оксидативного статуса и структурные изменения со стороны печени у детей с ожирением и жировым гепатозом свидетельствуют о целесообразности назначения в комплексном лечении курсов метаболической терапии (препараты эссенциальных фосфолипидов).

Литература (References)

1. Бекезин В.В., Козлова Л.В., Коваленко О.М. и др. Особенности свободнорадикального окисления у детей и подростков с ожирением и метаболическим синдромом // Профилактическая и клиническая медицина. – 2009. – №2. – С. 49-53 [Bekezin V.V., Kozlova L.V., Kovalenko O.M. i dr. *Profilakticheskaya i klinicheskaya medicina*. Preventive and clinical medicine.– 2009. – N2. – P. 49-53. (in Russian)]
2. Борсуков А.В., Крюковский С.Б., Покусаева В.Н. и др. Эластография в клинической гепатологии (частные вопросы). – Смоленск: Изд. «Смоленская городская типография», 2011. – 276 с. [Borsukov A.V., Kryukovskij S.B., Pokusaeva V.N. i dr. *Jelastografija v klinicheskoy gepatologii (chastnye voprosy)*. Elastography in clinical hepatology (private issues). Smolensk: Izd. «Smolenskaya gorodskaya tipografiya». Smolensk: Ed. «Smolensk city printing house», 2011. – 276 p. (in Russian)]
3. Недогода С.В., Чумачек Е.В., Санина М.С., Почепцов Д.А. Препарат «Фосфоглив®» в терапии неалкогольной жировой болезни печени: предварительные результаты многоцентрового рандомизированного двойного слепого плацебоконтролируемого исследования «Гепард» (PHG-M2/P02-12) // Клинические перспективы в гастроэнтерологии, гепатологии. – 2015. – №5. – С. 16-22. [Nedogoda S.V., Chumachek E.V., Sanina M.S., Pochepcov D.A. *Klinicheskie perspektivy v gastroehnterologii, gepatologii*. Clinical perspectives in gastroenterology, hepatology. – 2015. – N5. – P. 16-22. (in Russian)]

4. Кольман Я., Рем К.Г. Наглядная биохимия: пер. с нем. М.: Мир, 2000. – 469с. [Kol'man Ja., Rem K.G. *Nagljadnaja biohimija*. Visual biochemistry. – Moscow: Mir, 2000. – 469 p. (in Russian)]
5. Петухов В. А. Липидный дистресс-синдром (методические рекомендации) / Под ред. В. С. Савельева. М.: МАКС Пресс, 2006. – 268с. [Petuhov V.A. *Lipidnyj distress-sindrom (metodicheskie rekomendacii)*. Pod red. V. S. Savel'eva. Lipid distress syndrome / Ed. V.S. Savelyev. – Moscow: MAKS Press, 2006. – 268 p. (in Russian)]
6. Селиверстов П.В., Радченко В.Г. Неалкогольная жировая болезнь печени, новые возможности терапии // Медицинский альманах. – 2014. – №3. – С. 38-40. [Seliverstov P.V., Radchenko V.G. *Medicinskij al'manah*. Medical Almanac. – 2014. – N3. – P. 38-40 (in Russian)]
7. Павлов Ч.С. Принципы диагностики и подходы к терапии фиброза и цирроза печени // Русский медицинский журнал. – 2009. – Т.9, №1. Прил. «Болезни органов пищеварения». – С. 11-15. [Pavlov Ch.S. *Russkij medicinskij zhurnal*. Russian Medical Journal. – 2009. – V.9, – N1. – P. 11-15 (in Russian)]
8. Вьючнова Е.С., Маев И.В., Бабина С.М. Эффективность эссенциальных фосфолипидов в лечении больных с неалкогольным стеатогепатитом // Клинические перспективы гастроэнтерологии, гепатологии: Научно-практический журнал для клиницистов. – 2010. – №3. – С. 3-11. [V'juchnova E.S., Maev I.V., Babina S.M. *Klinicheskie Perspektivy gastrojenterologii, gepatologii: Nauchno-prakticheskij zhurnal dlja klinicistov*. Clinical perspectives of gastroenterology, hepatology: Scientific and practical journal for clinicians. – 2010. – N3. – P. 3-11 (in Russian)]
9. Cheung O., Sanyal A.J. Recent advances in the treatment of non-alcoholic fatty liver disease. *Current Opinion // Gastroenterology*. – 2010. – N26. – P. 202-208.
10. Fabbri E., Sullivan S., Klein S. Obesity and non-alcoholic fatty liver disease: biochemical, metabolic and clinical consequences // *Hepatology*. – 2010. – N51. – P. 679-689.
11. Morikawa H. Real-time tissue elastography as a tool for the noninvasive assessment of liver in patients with chronic hepatitis // *C. J. Gastroenterology*. – 2011. – N46 (3). – P. 350-358.
12. Rafiq N., Younossi Z.M. Non-alcoholic fatty liver disease: a practical approach for evaluation and control // *Clinical Liver Disease*. – 2009. – N13. – P. 249-266.
13. Sandrin L. Transient elastography: A new non-invasive method for assessment of hepatic fibrosis // *Ultrasound in Medicine and Biology*. – 2003. – N29. – P. 1705-1713.
14. Vuppalachi R., Chalasani N. Non-alcoholic fatty liver disease and non-alcoholic steatohepatitis: selected practical problems in their evaluation and control // *Hepatology*. – 2009. – N49. – P. 306-317.
15. Mc Cullough A.J. Pathophysiology of nonalcoholic steatohepatitis // *Journal of Clinical Gastroenterology*. – 2006. – V.40, suppl.1. – P. 17-29

Информация об авторах

Короткая Наталья Николаевна – аспирант кафедры детских болезней ФГБОУ ВО «Смоленский государственный медицинский университет» Минздрава России. E-mail: natalisoul.85@rambler.ru

Бекезин Владимир Владимирович – доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой детских болезней ФГБОУ ВО «Смоленский государственный медицинский университет» Минздрава России. E-mail: smolenskbvv@yandex.ru

Борсуков Алексей Васильевич – доктор медицинских наук, профессор, директор ПНИЛ «Диагностические исследования и малоинвазивные технологии» ФГБОУ ВО «Смоленский

государственный медицинский университет» Минздрава России. E-mail: bor55@yandex.ru

Пересецкая Ольга Владимировна – кандидат медицинских наук, доцент кафедры детских болезней ФГБОУ ВО «Смоленский государственный медицинский университет» Минздрава России. E-mail: olga_perec@inbox.ru

Дружинина Татьяна Викторовна – кандидат медицинских наук, доцент кафедры детских болезней ФГБОУ ВО «Смоленский государственный медицинский университет» Минздрава России. E-mail: tvdruzhinina@yandex.ru

Плескачевская Татьяна Александровна – кандидат медицинских наук, доцент кафедры госпитальной педиатрии с курсом неонатологии ФДПО ФГБОУ ВО «Смоленский государственный медицинский университет» Минздрава России. E-mail: gospedfpr@smolgmu.ru

УДК 616-53.2-007(470.332)

ВРОЖДЕННЫЕ ПОРОКИ РАЗВИТИЯ: АКТУАЛЬНОСТЬ И ЭПИДЕМИОЛОГИЯ В СМОЛЕНСКОЙ ОБЛАСТИ© Каландия М.Р.¹, Кузьмина Т.А.¹, Стунжас О.С.², Лукина Н.В.³¹Смоленский государственный медицинский университет, Россия, 214019, Смоленск, ул. Крупской, 28²Департамент Смоленской области по здравоохранению, Россия, 214018, Смоленск, ул. Ленина, 1³ОГБУЗ «Перинатальный центр», Россия, 214019, Смоленск, ул. Кирова, 47

Резюме: целью исследования явился анализ частоты и структуры выявленных врожденных пороков развития за 2014-2016 гг. в Смоленской области. Изучена официальная база мониторинга врожденных пороков развития и медицинские амбулаторные карты беременных женщин, наблюдавшихся в медико-генетической консультации. Установлено, что врожденные пороки развития в Смоленской области встречаются с частотой 13,8 на 1 000 среди живорожденных детей. Основным методом пренатальной диагностики данной патологии является ультразвуковое обследование. Пренатально было диагностировано 414 порока (58%), а 298 врожденных пороков развития (42%) были выявлены лишь после рождения. На первых 2-х скрининговых обследованиях было выявлено 72% случая всех диагностированных пренатально пороков развития плода. Нередко пороки регистрировались множественные (12%). В структуре врожденных пороков развития в Смоленской области на первом месте стоят пороки развития сердечно-сосудистой системы (22%), второе место занимают пороки моче-половой системы (17%) и на третьем месте пороки ЦНС (15%). Мертворождаемость как исход беременности при выявленном пороке развития отмечалась в 2% всех случаев, в 58% всех случаев зарегистрировано рождение живого ребенка (419 детей). В структуре младенческой смертности врожденные anomalies занимают второе место. Заключение: необходимо продолжить на региональном уровне медико-организационные мероприятия, направленные на раннюю диагностику врожденных anomalies развития с целью своевременного составления прогноза для жизни и здоровья матери и плода.

Ключевые слова: врожденные пороки развития, пренатальная диагностика, младенческая смертность

CONGENITAL MALFORMATIONS: THE IMPORTANCE OF EPIDEMIOLOGY IN THE SMOLENSK REGIONKalandia M.R.¹, Kuzmina T.A.¹, Stanzas O.S.², Lukina N.V.³¹Smolensk state medical University, Russia, 214019, Smolensk, Krupskaya St., 28²The Department of Health of Smolensk Region, Russia, 214018, Smolensk, Lenin St., 1³Perinatal Center, 214019, Smolensk, Kirov St., 47

Summary: the purpose of this study was to analyze the frequency and structure of identified congenital malformations in 2014-2016 in the Smolensk region. Studied the official base of monitoring of congenital malformations and the medical case histories of pregnant women seen in the medical-genetic consultation. Found that congenital malformations in the Smolensk region occur with a frequency of 13.8 per 1000 live births among children. The main method of prenatal diagnosis of this pathology is ultrasound examination. Prenatal be diagnosed with 414 lesions (58%), and 298 congenital malformations (42%) were diagnosed only after birth. The first two screenings were detected 72% of all prenatal diagnosed malformations of the fetus. Often multiple malformations were recorded (12%). In the structure of congenital malformations in the Smolensk region in the first place are malformations of the cardiovascular system (22%), second place is occupied by the vices of the urine-genital system (17%) and in third place the defects of the CNS (15%). Stillbirths as an outcome of pregnancy in cases of malformations were observed in 2% of all cases, 58% of all cases was a live birth (419 children). In the structure of infant mortality congenital malformations take the second place. Conclusion: it is necessary to continue at the regional level of medical and organizational activities aimed at early diagnosis of congenital anomalies with the aim of making a prognosis for life and health of the mother and fetus.

Key words: congenital malformations, prenatal diagnosis, infant mortality

Введение

Врожденные пороки развития в Смоленской области, как и во всем мире, на сегодняшний день представляют собой актуальную проблему современной медицины, учитывая их частоту, высокий процент летальности, а также психоэмоциональную нагрузку на семью и общество в целом, в котором рождаются такие дети. По данным Н.Н. Володина (2007), удельный вес врожденной и наследственной патологии в структуре заболеваемости и смертности новорожденных и детей раннего возраста в конце XX - начале XXI в. неуклонно растет: 3-5% живорожденных появляются на свет с врожденными пороками развития, 20-30% новорожденных умирает вследствие генетических заболеваний, 30-50% детской смертности постнеонатального периода обусловлено врожденными пороками развития.

Наиболее распространенными причинами пороков развития являются хромосомные аномалии, сахарный диабет у матери, дефицит витаминов и микроэлементов во время беременности, воздействие тератогенов, инфекции в ранние сроки беременности, врожденные дефекты метаболизма, наследование моногенных дефектов, сочетание факторов, нарушение развития вследствие деформаций, прерывание процессов развития (так называемые дизруптивные пороки) [7]. Аномалии развития у ребенка в большинстве случаев требует дифференциального диагноза между врожденной и наследственной патологией, определения возможной этиологии порока и прогноза как для ребенка, так и для будущего потомства. Эти задачи являются предметом медико-генетического консультирования и лабораторного генетического обследования детей [4].

В нашей стране наиболее часто встречаются врожденные пороки сердца (ВПС), которые в 2014 г. в структуре ВПР составили 44,4% [2]. В США самый распространенный порок развития – дефекты нервной трубки. Наиболее часто встречаются такие тяжелые пороки развития как анэнцефалия и позвоночная расщелина [7]. Врожденные пороки развития (ВПР) являются одной из основных причин гибели детей на первом году жизни, занимая 2-е место в структуре младенческой смертности [8].

Целью исследования явился анализ частоты и структуры выявленных врожденных пороков развития за 2014-2016 гг. в Смоленской области.

Методика

Проанализированы частота и структура врожденных пороков развития в Смоленской области на основании официальных статистических данных за 2014-2016 гг. формы №32 Федеральной службы государственной статистики «Сведения о медицинской помощи беременным, роженицам и родильницам» родовспомогательных учреждений Смоленской области и формы А-05 Росстата, относящихся к мертворождению и ранней неонатальной смертности и мониторинга врожденных пороков развития на базе медико-генетической консультации (МГК). Также была изучена первичная медицинская документация (карты беременных, истории родов, истории развития новорожденных) в медико-генетической консультации и родовспомогательных учреждениях Смоленской области.

Результаты исследования и их обсуждение

В Смоленской области за три года (2014-2016 гг.) было выявлено 712 пороков. В последние годы наблюдается тенденция к росту выявленных пороков: в 2014 г. они составили 2% от числа всех новорожденных детей, в 2015 г. – 2,3%, а в 2016 г. – 2,8%. Врожденные пороки развития в Смоленской области встречаются с частотой 13,8 на 1000 среди живорожденных детей.

Пренатально было диагностировано 414 (58%) пороков, а 298 (42%) врожденных пороков развития были выявлены после рождения ребенка.

Пренатальная диагностика первых двух скрининговых обследований (11-13 нед. и 18-21 нед.) выявила 72% всех диагностированных пренатально пороков, еще 22% было диагностировано на третьем скрининговом обследовании, и 6% врожденных пороков было выявлено перед родами. До 35 недели беременности не были диагностированы такие пороки как гидронефроз, мегауретер, агенезия почки, киста печени, дисплазия трикуспидального клапана, мультикистозная дисплазия, дакриоцистоцеле, гидрометрокольпос, гипоплазия легочного ствола, агенезия мозолистого тела, гидроцефалия.

Среди недиагностированных пренатально пороков на первом месте стоят такие врожденные пороки развития сердца как дефект межжелудочковой перегородки (ДМЖП) – 26% и дефект межпредсердной перегородки (ДМПП) – 11%, на втором месте – гипоспадия (9,7%), на третьем

месте – расщелина верхней губы и/или твердого и мягкого неба (6,8%). Также довольно часто постнатально диагностируют синдактилию и полидактилию. Хотелось бы отметить, что такие тяжелые пороки развития как омфалоцеле, диафрагмальная грыжа, тетрада Фалло, атрезия пищевода, агенезия почки, гидронефроз почек, гидроцефалия, экстрофия мочевого пузыря очень редко диагностируют впервые постнатально.

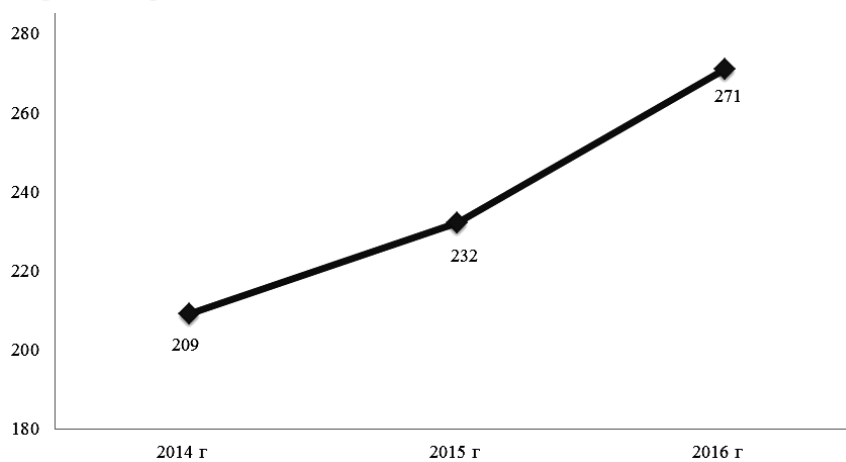


Рис. 1. Динамика выявленных пороков у новорожденных Смоленской области

Исходом больше половины беременностей с диагностированными пренатально пороками развития был медицинский аборт, в 40% случаев дети родились живыми. Мертвыми родились дети со следующими пороками: общий артериальный ствол, гидроцефалия, spina bifida, атрезия уретры, двойное отхождение магистральных сосудов от правого желудочка, голопорэнцефалия. Всего мертворожденных с пороками развития за 3 года зарегистрировано 14, что составило 2 % от всех выявленных пороков. Среди живорожденных детей недоношенными родилось 55, что составляет 13%. Следует отметить, что 60% пороков, с которыми родились дети, были диагностированы после 25 недели беременности (среди них гидронефроз, мегауретер, агенезия почки, киста печени и др.). Последний факт связан как с несовершенством ультразвукового исследования, так и с поздним обращением беременных женщин за специализированной помощью. Кроме того, несмотря на диагностику в ранние сроки беременности (до 19 нед.) родились живыми дети со следующими пороками: расщелина верхней губы и неба, общий артериальный ствол, ДМЖП, ДМПП, редукция пальцев стопы или кисти, агенезия одной почки, полидактилия, омфалоцеле, гастрошизис, мультикистозная дисплазия почки, агенезия мозолистого тела, гидроцефалия.

Согласно приказа Минздравсоцразвития РФ №736 от 03.12.2007 г. показанием для искусственного прерывания беременности являются врожденные синдромы и аномалии плода с неблагоприятным прогнозом для жизни плода, установленные методами пренатальной диагностики. Вопрос о прерывании беременности и неблагоприятном прогнозе для жизни плода должен решаться индивидуально перинатальным консилиумом независимо от срока [6].

В целях повышения эффективности дородовой диагностики наследственных и врожденных заболеваний, предупреждения рождения детей с летальными и тяжелыми, не поддающимися лечению, формами наследственных и врожденных болезней в Смоленской области был издан приказ «О порядке мероприятий по пренатальной (дородовой) диагностике нарушений развития ребенка в Смоленской области». Согласно этому приказу пренатальный консилиум включает врача-генетика, врача ультразвуковой диагностики, врача акушера-гинеколога, при необходимости приглашаются профильные специалисты (неонатолог, детский кардиолог, детский хирург, детский уролог-андролог и др.). При проведении консилиума беременная женщина и члены ее семьи информируются в доступной форме о характере и тяжести врожденных изменений у плода, прогнозе для жизни и здоровья будущего ребенка, о возможном объеме и длительности лечения ребенка после рождения, о возможной степени утраты физических и психических параметров здоровья (инвалидизация), о тактике дальнейшего ведения беременности. При наличии показаний даются рекомендации по поводу прерывания беременности. По результатам консилиума оформляется добровольное информированное согласие женщины на продолжение или прерывание беременности по медицинским показаниям.

В случае принятия женщиной решения о прерывании беременности, операция проводится в акушерско-гинекологических стационарах в установленном порядке. Супружеской паре рекомендовали повторное генетическое консультирование, при котором выполняются

необходимые дополнительные обследования и даются рекомендации по планированию последующей беременности. Проведение верификации диагноза после прерывания беременности по медицинским показаниям зависит от сроков прерывания беременности и доступности плодного материала для исследования. При проведении прерывания беременности в I триместре при имеющейся возможности применяются методы генетической диагностики, которые используются в ходе пренатального обследования беременной женщины.

В случаях искусственного прерывания беременности во II-III триместрах при летальных и некорректируемых врожденных пороках развития и хромосомных болезнях, независимо от массы тела плодов и срока беременности проводится квалифицированное патологоанатомическое исследование плодов по принятой методике. Копия протокола патологоанатомического исследования плода передается в медико-генетическую консультацию, а также в женскую консультацию или другое родовспомогательное учреждение, осуществляющее наблюдение за беременной женщиной.

Оценка эффективности мероприятий, направленных на проведение пренатальной (дородовой) диагностики нарушений развития ребенка в учреждениях здравоохранения на территории Смоленской области, осуществляется на основании мониторинга врожденных пороков развития. Мониторинг проводится в МГК (медико-генетическую консультацию) ОГБУЗ «Перинатальный центр» по данным извещений на ребенка (плода) с врожденными пороками развития, которые подаются в МГК ежемесячно из учреждений здравоохранения области, где выявлены аномалии развития ребенка [5].

В структуре врожденных пороков развития в Смоленской области на первом месте стоят пороки развития сердечно-сосудистой системы (25%), второе место занимают пороки моче-половой системы (20%) и на третьем месте пороки центральной нервной системы (16%).

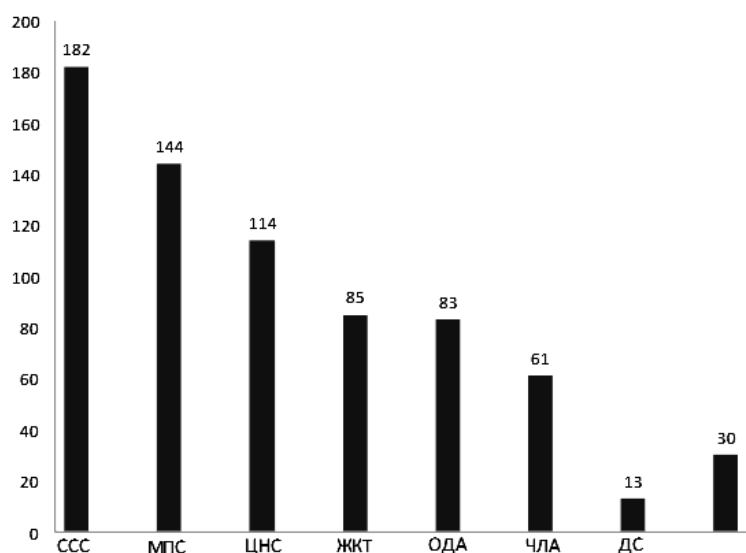


Рис. 2. Структура врожденных пороков развития по Смоленской области. ССС – сердечно-сосудистая система, МПС – моче-половая система, ЦНС-центральная нервная система, ЖКТ – желудочно-кишечный тракт, ОДА – опорно-двигательный аппарат, ЧЛА – челюстно-лицевая аномалия, ДС – дыхательная система

Наиболее часто встречаются такие врожденные пороки развития как ДМЖП (11%), ДМПП (5,7%), гидронефротическая трансформация почек (5,6%), гидроцефалия (4,5%), общий артериальный ствол (3,6%), агенезия почки (3,5%), spina bifida (2,2%), мультикистозная дисплазия почки (2,1%), анэнцефалия (1,5%). Нередко диагностируют гастрошизис, омфалоцеле, расщелину верхней губы и неба, аномальные установки стоп, кистей, пальцев. Множественные пороки развития были диагностированы в 51 случае всех выявленных пренатально пороков, что составило 12%.

По данным собственных исследований, смертность от врожденных пороков развития занимает второе место в структуре младенческой смертности по Смоленской области и составляет 25,4% (рис. 3) [1].

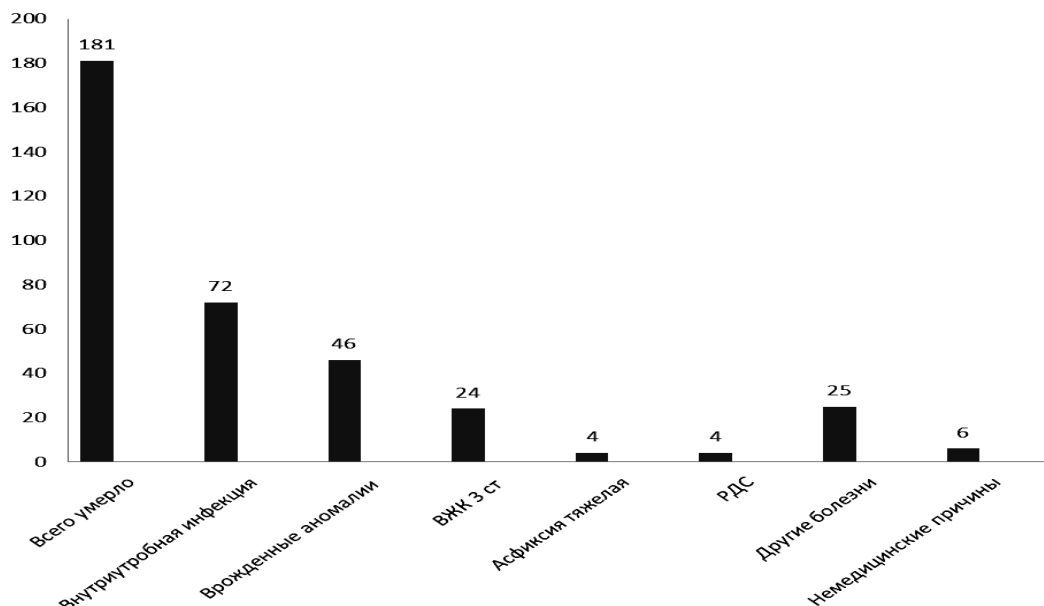


Рис. 3. Структура младенческой смертности в Смоленской области за 2014-2016 гг. ВЖК – желудочное кровоизлияние, РДС – респираторный дистресс-синдром новорожденных

Стоит отметить, что 86% детей с врожденными пороками развития умерли в неонатальном периоде, из них 45% в раннем и 41% в позднем (рис. 4).

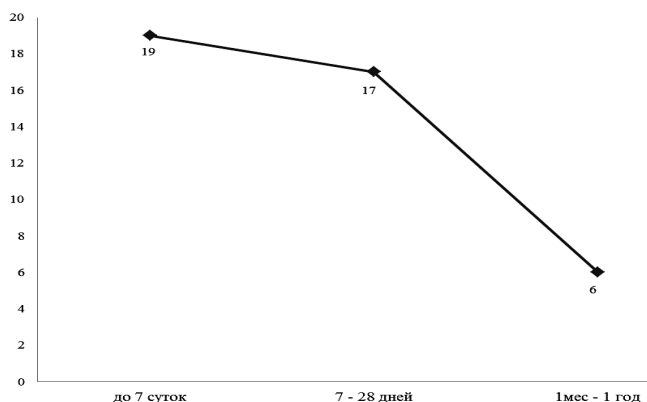


Рис. 4. Возраст умерших детей с врожденными пороками развития

Большинство врожденных пороков развития, явившихся причиной смерти на первом году жизни, не были диагностированы пренатально (77%).

Наиболее часто у умерших на первом году жизни детей были диагностированы множественные пороки развития, что коррелирует с данными Росстата. В Российской Федерации среди наблюдений ранней неонатальной смертности чаще всего фигурировали пороки из группы «Другие виды врожденных аномалий», включающие в себя множественные пороки развития [9]. Также среди причин смерти у детей первого года жизни встречались такие пороки как диафрагмальная грыжа, гипоплазия легких, общий артериальный ствол, буллезный эпидермолиз, атрезия пищевода.

Заключение

Таким образом, несмотря на развитие современных медицинских технологий пренатальной диагностики аномалий развития плода проблема врожденных пороков развития у живорожденных детей по Смоленской области остается достаточно актуальной. Это создает предпосылки для

решения вопроса об усовершенствовании методов пренатальной диагностики врожденных аномалий развития на ранних сроках беременности с дальнейшим грамотным консультированием семьи.

Литература (References)

1. Алимова И.Л., Каландия М.Р., Стунжас О.С., Горбатюк И.Б. Анализ динамики рождаемости, преждевременных родов и перинатальных исходов за 2012-2015 гг. в Смоленской области // Вестник Смоленской государственной медицинской академии. – 2016. – Т.15, №4. – С. 51-57. [Alimova I.L., Kalandiya M.R., Stunzhas O.S., Gorbatyuk I.B. *Vestnik Smolenskoy gosudarstvennoy meditsinskoy akademii*. Bulletin of the Smolensk state medical Academy. – 2016. – V.15, N4. – P. 51-57. (in Russian)]
2. Бокерия Е.Л., Николаева Т.Н., Спивак Е.М. и др. Скрининговые технологии выявления врожденных пороков сердца у новорожденных // Неонатология: новости, мнения, обучение. – 2016. – №2. – С. 40-49. [Bokeriya E.L., Nikolaeva T.N., Spivak E.M. i dr. *Neonatologiya: novosti, mneniya, obuchenie*. Neonatology: news, opinions, training. – 2016. – N2. – P. 40-49. (in Russian)]
3. Володин Н.Н. Национальное руководство по неонатологии. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2007. – С. 749. [Volodin N.N. *Natsionalnoe rukovodstvo po neonatologii*. National leadership in neonatology. – Moscow: GEOTAR-Media, 2007. – P. 749. (in Russian)]
4. Дегтярев Д.Н., Воеводин С.М., Зарецкая Н.В. и др. Медико-генетическое консультирование детей в Федеральном перинатальном центре: обмен опытом // Неонатология: новости, мнения, обучение. – 2013 – №2. – С. 53-58. [Degtyarev D.N., Voevodin S.M., Zaretskaya N.V. i dr. *Neonatologiya: novosti, mneniya, obuchenie*. Neonatology: news, opinions, training. – 2013 – N2. – P. 53-58. (in Russian)]
5. Приказ департамента здравоохранения по Смоленской области от 21.09.2016 №1341 «О порядке мероприятий по пренатальной (дородовой) диагностике нарушений развития ребенка в Смоленской области». [Prikaz departamenta zdravoohraneniya po Smolenskoy oblasti ot 21.09.2016 №1341 «O poryadke meropriyatiy po prenatalnoy (dorodovoy) diagnostike narusheniy razvitiya rebenka v Smolenskoy oblasti». The order of the Department of health of the Smolensk region from 21.09.2016 N1341 "About the order of events in the prenatal (prenatal) diagnosis of disorders of child development in Smolensk region". (in Russian)]
6. Приказ Минздрава России от 03.12.2007 №736 «Об утверждении перечня медицинских показаний для искусственного прерывания беременности». [Prikaz Minzdravsotsrazvitiya RF ot 03.12.2007 №736 «Ob utverzhdenii perechnya meditsinskih pokazaniy dlya iskusstvennogo preryivaniya beremennosti». The order of the health Ministry of the Russian Federation dated 03.12.2007 N736 "On approval of the list of medical indications for artificial interruption of pregnancy". (in Russian)]
7. Ричард А. Полин, Алан Р. Спитцер Секреты неонатологии и перинатологии. – М-Бином, 2011. – С. 624. [Richard A. Polin, Alan R. Spittser *Sekrety neonatologii i perinatologii*. The Secrets of neonatology and Perinatology. – M-Binom, 2011. – P. 624. (in Russian)]
8. Стародубов В.И., Суханова Л.П. Репродуктивные проблемы демографического развития России. – М.: Менеджер здравоохранения, 2012. – С. 320. [Starodubov V.I., Suhanova L.P. *Reproduktivnyye problemy demograficheskogo razvitiya Rossii*. Reproductive problems of demographic development of Russia. – Moscow: Manager of health, 2012. – P. 320. (in Russian)]
9. Щеголев А.И., Туманова У.Н., Шувалова М.П., Фролова О.Г. Региональные особенности перинатальной смертности от врожденных аномалий в Российской Федерации // Современные проблемы науки и образования. – 2015. – №4. – С. 487. [Schegolev A.I., Tumanova U.N., Shuvalova M.P., Frolova O.G. *Sovremennyye problemy nauki i obrazovaniya*. Modern problems of science and education. – 2015. – N4. – P. 487. (in Russian)]

Информация об авторах

Каландия Мака Резоевна – кандидат медицинских наук, доцент кафедры госпитальной педиатрии с курсом неонатологии ФДПО ФГБОУ ВО «Смоленский государственный медицинский университет» Минздрава России. E-mail: maka.kalandia@mail.ru

Кузьмина Татьяна Александровна – клинический ординатор кафедры госпитальной педиатрии с курсом неонатологии ФДПО ФГБОУ ВО «Смоленский государственный медицинский университет» Минздрава России. E-mail: kuzmina@mail.ru

Стунжас Ольга Сергеевна – кандидат медицинских наук, начальник отдела организации медицинской помощи детям и службы родовспоможения Департамента Смоленской области по здравоохранению. E-mail: stunzhas@ Rambler.ru

Лукина Наталья Викторовна – кандидат медицинских наук, врач-генетик, заведующая медико-генетической консультацией ОГБУЗ «Перинатальный центр». E-mail: LNV1976@yandex.ru

УДК 616.12-089.843-06-08

ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНАЯ ТРАНСПЛАНТАЦИЯ СЕРДЦА И ПОЧКИ: КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ
© Литвинов А.В.¹, Арзуманян Ш.К.¹, Вавиленкова Н.И.²¹Смоленский государственный медицинский университет, Россия, 214019, Смоленск, ул. Крупской, 28²Сафоновская центральная районная больница, Россия, 215505, Смоленская область, Сафоново, ул. Октябрьская, 66

Резюме: целью статьи явилось описание клинического случая успешной ортотопической трансплантации сердца у больной с дилатационной кардиомиопатией, которая осложнилась в послеоперационном периоде фатальной почечной недостаточностью, потребовавшей в дальнейшем дополнительной трансплантации почки. Обсуждаются возможные механизмы поражения почек после операции по трансплантации сердца. Сделаны выводы о том, что при удовлетворительной первичной функции сердечного трансплантата с устойчивой системной гемодинамикой и развившейся в последующем острой, а затем диализ-зависимой почечной недостаточностью различной этиологии, требуется принятие решения о необходимости выполнения трансплантации почки.

Ключевые слова: дилатационная кардиомиопатия, ортотопическая трансплантация сердца, терминальная почечная недостаточность, трансплантация почки

SERIAL TRANSPLANTATION OF HEART AND KIDNEY: CLINICAL CASE**Litvinov A.V.¹, Arzumanyan S.K.¹, Vavilenkova N.I.²**¹Smolensk State Medical University, Russia, 214019, Smolensk, Krupskaya St., 28²Safonovo Central Regional Hospital, Russia, 215505, Smolensk region, Safonovo, October St., 66

Summary: the purpose of this article is to describe the clinical case of successful orthotopic heart transplantation in a patient with dilated cardiomyopathy, which was complicated in the postoperative period, fatal renal failure, which required further additional kidney transplantation. We discuss possible mechanisms of renal damage after operation for a heart transplant. It is concluded that if satisfactory primary function of cardiac transplant with stable systemic hemodynamics and subsequently developed acute and then dialysis-dependent renal failure of various etiologies requiring action to perform kidney transplantation.

Key words: dilated cardiomyopathy, orthotopic heart transplantation, end-stage renal failure, kidney transplantation

Введение

В настоящее время трансплантация внутренних органов широко используется в мировой медицинской практике. К разряду наиболее эффективных и значимых методов трансплантации относится пересадка сердца. В нашей стране проводится около 100 операций подобного рода в год, каждый случай из которых по-своему уникален. В отечественной трансплантологической практике имеются единичные сообщения о проведении последовательной трансплантации сердца и почки [3]. В статье представлена демонстрация случая двойной последовательной трансплантации сердца, а затем почки при развитии после удачной пересадки сердца фатальной почечной недостаточности. Учитывая редкость представляемого случая в клинической практике, в публикации приводится его подробный разбор.

Методика

Больной К. 64-х лет (2017 г.) с диагнозом дилатационная кардиомиопатия, осложнившаяся недостаточностью кровообращения (НК) 2 А-Б ст., лёгочной гипертензией, недостаточностью митрального клапана, в 2010 г. была выполнена ортотопическая трансплантация сердца.

При последующем ведении больной для диагностики осложнений применялись следующие методы: сбор анамнеза, общеклинический осмотр и обследование, лабораторные и инструментальные исследования.

Для лечения осложнения проводилась антибактериальная, противовирусная, противогрибковая, гастропротективная терапия, гемодиализ, оперативное лечение (трансплантация почки).

Описание клинического случая

Больная К., 1952 г.р., (Смоленская область, г. Сафоново). Из анамнеза болезни известно, что в 58 летнем возрасте (2010 г.) больная перенесла острый инфаркт миокарда, в связи с чем была признана инвалидом III группы. В течение последующих двух лет состояние пациентки резко ухудшилось, в результате чего она многократно (6 раз) находилась на стационарном лечении по поводу декомпенсации сердечной деятельности. В период госпитализации в СОКБ г. Смоленска в октябре 2012 г. у неё была диагностирована дилатационная кардиомиопатия. ЭХО-КГ данные и результаты исследования мочевыделительной системы представлены в табл. 2. На момент выписки основной патологией являлась дилатационная кардиомиопатия, осложнившаяся недостаточностью кровообращения (НК) 2 А-Б ст., лёгочной гипертензией, недостаточностью митрального клапана. Из сопутствующих заболеваний были выявлены артериальная гипертензия 3 ст., высокого риска и мочекаменная болезнь, камни правой почки.

В декабре 2012 г. состояние пациентки значительно ухудшилось: стала нарастать одышка, появились отёки. Была определена II группа инвалидности. После проведённого консилиума решено было направить больную в ФГБУ «ФНЦТИО им. ак. В.И. Шумакова» для решения вопроса о возможности проведения трансплантации сердца, после чего она была включена в лист ожидания на операцию по трансплантации сердца. Было проведено обследование пациентки по программе «Реципиент». Срок ожидания донорского сердца составил 8 месяцев.

20 июля 2013 г. профессором Д.В. Шумаковым была выполнена ортотопическая трансплантация сердца. В связи с первичной дисфункцией трансплантата интраоперационно установлена центральная система экстракорпоральной мембранной оксигенации (ЭКМО). На фоне инотропной поддержки функция трансплантата улучшилась, и 25 июля 2013 г. система ЭКМО была удалена. 26 июля 2013 г. пациентке была выполнена коронароангиография и эндомиокардиальная биопсия (ЭМБ), которая осложнилась перфорацией правого предсердия, что потребовало ревизии полости перикарда и остановки кровотечения. На девятые сутки после операции пациентка была переведена в отделение коронарной хирургии. Заживление ран произошло первичным натяжением. По данным ЭМБ от 21 и 26 июля 2013 г. отторжения не выявлено.

Послеоперационный период осложнился развитием острой почечной недостаточности (ОПН), что потребовало выполнения неоднократных сеансов гемодиализа, последний из которых состоялся 17 августа 2013 г. После улучшения общего состояния больная была выписана из клиники 27 августа 2013 г. с клиническим диагнозом: Состояние после ортотопической трансплантации сердца от 20 июля 2013 г. по поводу дилатационной кардиомиопатии. Состояние после постановки центральной системы ЭКМО от 20 июля 2013 г. Состояние после удаления ЭКМО от 25 июля 2013 г. Состояние после ревизии раны, остановки кровотечения от 26 июля 2013 г. НК I ФК 2. Состояние после сеансов гемодиализа по поводу ОПН.

С сентября и по октябрь 2013 г. больная находилась на амбулаторном лечении по месту жительства. В конце октября у неё повысилась температура тела, появился кашель со слизистой мокротой, что потребовало проведения антибактериальной терапии. По согласованию с врачами центра пациентка была госпитализирована для уточнения лечения и проводимой терапии в институт 29 октября 2013 г. После проведения МРТ был выставлен клинический диагноз двусторонней полисегментарной пневмонии. В связи с нарастанием острой дыхательной недостаточности, метаболических нарушений и интоксикации, пациентка была переведена 1 ноября 2013 г. в ОРИТ. Тяжесть состояния потребовала неинвазивной вспомогательной вентиляции лёгких и заместительной почечной терапии. На 3-и сут., несмотря на проводимую терапию, у пациентки отмечалось прогрессирование острой дыхательной недостаточности, в связи с чем она была переведена на инвазивную вентиляцию лёгких и выполнена постановка периферического вено-венозного ЭКМО. Проводилась антибактериальная, противовирусная, противогрибковая (табл. 1) и инфузионная терапия, на фоне которой появилась тенденция к разрешению пневмонии.

Следует отметить, что на 6-е сут. к терапии был добавлен клацид в связи с выявлением микоплазменной инфекции в бронхоальвеолярном лаваже. На 8-е сут. отменен зивокс в связи с лейкопенией, добавлен ванкомицин.

Таблица 1. Проводимая терапия больной К. в ФНЦТИО им. ак. В.И. Шумакова

Сутки	Препараты
1-5	Зивокс 600 мг 2 р/сут. Тиенам 1 г 4 р/сут. Бисептол 480 мг 2 р/сут. Цивемен 250 мг 2 р/сут. Дифлюкан 100 мг 2 р/сут.
6	Клацид 500 мг 2 р/сут.
8	Зивокс отменён Ванкомицин 250 мг 2 р/сут.
10	Дифлюкан отменён Вифенд 200 мг 2 р/сут.
12	Тиенам отменён Тигацил 50 мг 2 р/сут.

С целью стимуляции лейкопоза пациентке было произведено 6 инъекций нейпогена 30 млн. Ед п/к. Иммуносупрессия была в объеме прографа 0,5 мг в день с коррекцией частоты приема по концентрации препарата в крови. 30 ноября 2013 г. удалена система ЭКМО. Заместительная почечная терапия проводилась в ОРИТ: непрерывная вено-венозная гемофильтрация 1-3 сут., 5-11 сут., 14-21 сут., гемодиализ 12-14 сут., 22-39 сут. Уровень азотистых шлаков оставался повышенным. Кроме того, проводилась гемотрансфузионная терапия препаратами свежезамороженной плазмы (суммарно 2390 мл), коррекция тромбоцитопении инфузией тромбоцитарного концентрата (суммарно 450 мл), коррекция гипоальбуминемии инфузией альбумина (суммарно 4200 мл), гастропротективная и витаминотерапия, парентеральное и энтеральное зондовое питание, инфузионная терапия.

С момента перевода из ОРИТ (9 декабря 2013 г.) пациентка перешла на программный почечный диализ в режиме 3 раза в нед. (понедельник-среда-пятница) в связи с сохраняющейся олиго- и анурией. ЭХО-КГ данные и результаты исследования мочевыделительной системы представлены в табл. 2. Методом непрямой реакции Кумбса были обнаружены антиэритроцитарные антитела. Концентрация такролимуса составляла 6,7 нг/мл.

Таблица 2. Результаты лабораторных и инструментальных исследований больной К. в ФНЦТИО им. ак. В.И. Шумакова в динамике

Дата	ЭХО-КГ	Мочевыделительная система
9 октября 2012 г.	Дилатация всех камер сердца со значительным преобладанием левых камер и их объемной перегрузкой. Атеросклеротические изменения стенок аорты, створок аортального клапана. Значительный пролапс митрального клапана 3 ст. (до 0,9 см), множественные микрокальцинаты его створок. Значительная митральная (3-4 ст.), выраженная трикуспидальная (2 ст.), небольшая аортальная (1 ст.) недостаточность. Значительное снижение глобальной систолической функции (ФВ=25% по Simpson) левого желудочка. Лёгочная гипертензия 2 ст. (среднее давление в лёгочной артерии составляло 57 мм рт.ст.).	Уровень креатинина 78,2 мкмоль/л при удельном весе мочи 1020 и рН 5,5. Результаты УЗИ почек: положение правой почки обычное, контуры ровные, четкие, размеры средние, толщина паренхимы 17 мм, чашечно-лоханочная система не расширена; в средних чашечках камни 3 и 4 мм. Левая почка была без патологии.
9 декабря 2013 г.	Аорта 1,7 см, левое предсердие 6,1×3,2 см, правое предсердие 5,4×3,4, межжелудочковая перегородка 1,1, толщина задней стенки 1,0, свободная стенка правого желудочка 0,4 см. Левый желудочек: конечный диастолический размер 4,4 см, конечный систолический размер 3,1 см. Ударный объём 52 мл. ФВ=57%. Дискинезия межжелудочковой перегородки. Аортальный клапан: створки тонкие, степень регургитации 0 ст. Митральный клапан: степень регургитации 0-1 ст. Трикуспидальный клапан: степень регургитации 1-2 ст. Лёгочная гипертензия 1 ст. (среднее давление в лёгочной артерии составляло 35 мм рт. ст.).	Креатинин 301 мкмоль/л, мочевины 6,6 ммоль/л. Анализ мочи: уд.вес 1017, реакция кислая, белок – 0,155 г/л, лейкоциты 5-7 в п/зр., эритроциты 7-9 в п/зр. УЗИ почек: типичное положение. Правая почка: контуры ровные, размер 8,2×3,5, чашечно-лоханочная система в норме. Левая почка была без патологии.

Состояние пациентки было обсуждено на консилиуме. С учётом тяжести состояния была рекомендована трансплантация почки и обследование по программе «Реципиент», после чего пациентка была выписана с рекомендацией продолжить программный гемодиализ по месту жительства. За период ожидания почки в течение двух лет и семи месяцев пациентка неоднократно обследовалась в отделениях института (кардиологии и нефрологии). Постоянно 3 р/нед. получала сеансы гемодиализа. В 2015 г. перенесла повторно двухстороннюю нижнедолевую пневмонию.

22 сентября 2016 г. пациентке была выполнена аллотрансплантация правой трупной почки слева. Вследствие анатомических особенностей левую почку рекомендовали трансплантировать в правую подвздошную область, а правую почку, наоборот, в левую подвздошную область. Трансплантированная почка стала функционировать сразу после пересадки. До 30 сентября 2016 г. пациентка находилась в отделении пересадки почки и печени. В связи с сохраняющейся дисфункцией трансплантата для уточнения причины дисфункции и коррекции терапии пациентка была переведена в отделение терапии, где находилась с 1 по 18 октября 2016 г. Лабораторные показатели в динамике представлены в табл. 3. В отделении была продолжена иммуносупрессивная терапия, с коррекцией в соответствии с уровнем такролимуса в крови, гастропротективная терапия омепразолом в дозировке 20 мг 2 раза в сут., профилактика пневмоцистной инфекции (бисептол 480 мг/сут), терапия гипотиреоза L-тироксидом в дозировке 100 мкг утром и коррекция сахароснижающей терапии.

Таблица 3. Лабораторные показатели больной К. при поступлении в ФНЦТИО им. ак. В.И. Шумакова и при выписке

Дата	Нб, г/л	Эритроциты, $10^{12}/л$	Креатинин, мкмоль/л	Мочевина, ммоль/л
1 октября 2016 г. (поступление)	71	2,5	168	18,4
18 октября 2016 г. (выписка)	86	2,8	103	9,2

Больная была выписана в стабильном состоянии на амбулаторное лечение по месту жительства. Рекомендации при выписке представлены в табл. 4. Основной патологией на тот момент являлась дисфункция трансплантированной почки с ишемической нефропатией и терминальной стадией ХПН, осложнившаяся анемией 3 степени на фоне постоянной иммуносупрессивной терапии, посттрансплантационным сахарным диабетом и гипотиреозом в стадии медикаментозной компенсации. Из сопутствующей патологии необходимо отметить наличие трансплантированного сердца от июля 2013 г., хронический аутоиммунный тиреоидит и артериальную гипертензию 3 ст., высокого риска.

В настоящее время общее состояние больной оценивается как средней тяжести, стабильное и соответствует перенесенному оперативному вмешательству, а также проводимой медикаментозной терапии. Пациентка находится под динамическим наблюдением врачей ЦРБ г. Сафоново и специалистов ФГНУ «ФНЦТИО им. ак. В.И. Шумакова».

Обсуждение клинического случая

С начала XXI в. трансплантация сердца является единственной эффективной мерой спасения жизни больных с тяжёлой, не поддающейся медикаментозной терапии, патологией сердца [2]. Средняя продолжительность жизни больных после такой операции составляет на сегодняшний день около 10 лет. Мировой рекорд по продолжительности жизни принадлежит Т. Хьюсману из американского г. Дейтон (Огайо, США) который прожил с пересаженным сердцем 31 г. и умер от осложнений диабета и рака. Пересадка сердца ему была сделана в 1978 г. – через 11 лет после первой подобной операции, которая была проведена в Южной Африке хирургом К. Барнардом.

В нашей стране первая пересадка сердца была успешно выполнена 27 октября 1986 г. в научно-исследовательском институте трансплантологии и искусственных органов бригадой хирургов под руководством профессора В.И. Шумакова [4]. Тридцатитрёхлетнему Н. Шишкину пересадили сердце человека, погибшего в автотранспортной катастрофе. После операции больной пришел в себя, стал разговаривать, принимать пищу. Однако, спустя несколько дней он погиб из-за повреждающего действия на почки назначенного ему иммуносупрессивного препарата

циклоспорин А. Таким образом оказалось, что почечная патология, развивающаяся у больных после удачной пересадки сердца, является одной из серьёзных проблем трансплантологии.

Таблица 4. Рекомендации, данные больной К. при выписке на амбулаторное лечение

Диета №10	Гарантирует профилактику аллергических реакций и пищевых токсикоинфекций.
Снижение риска инфекционных заболеваний	На фоне медикаментозной иммуносупрессии, нахождение в местах скопления людей в закрытых помещениях (в том числе медицинских) и общественном транспорте противопоказано.
Иммуносупрессивная терапия с соблюдением времени приёма – пожизненно	Метилпреднизолон 4 мг в сут. утром, такролимус 1,5 мг 2 р/сут., микофенолата мофетил 1000 мг 2 р/сут.
Гастропротективная терапия	Омепразол 20 мг по 1 таб 2 р/сут.
Профилактика цитомегаловирусной инфекции	Ванацикловир 450 мг 1 р/сут.
Профилактика пневмоцистной пневмонии	Ко-тримоксазол 480 мг 1 р/сут.
Антиагрегантная терапия	Аспирин 125 мг 1 раз на ночь
Гипогликемическая терапия	Вилдаглиптин 50 мг 1 р/сут.
Терапия хронического аутоиммунного тиреодита	Левотироксин натрия 75 мг 1 р/сут.
Коррекция анемии	Эритропозтин 2 тыс. МЕ 3 р/нед.
Наблюдение кардиолога, нефролога и терапевта по месту жительства с контролем показателей и динамическим обследованием в ФНЦТИО им. ак. В.И. Шумакова.	ЭКГ, ЭХО-КГ, УЗИ почек – 1 р/мес. Контроль лейкоцитов крови, содержания билирубина, ферментов, креатинина, мочевины и липидограммы – 1 раз в 2 мес; агрегации тромбоцитов – 1 раз в 2 мес; уровня глюкозы – 1 раз в 2 нед; концентрации такролимуса в крови натошак – 1 раз в 2 нед.
Профилактика инфекции при проведении инвазивных мероприятий	Должны проводиться только по императивным показаниям, стерильным инструментарием, на фоне приёма антибиотиков широкого спектра действия и флуконазола
Перевод на лекарственный препарат другого торгового наименования	Допускается при отсутствии данных об индивидуальной непереносимости, строго под наблюдением и обязательном согласовании с врачами кардиологического центра

Первая комбинированная трансплантация сердца и почки была выполнена J.C. Norman и соавт. в 1978 г. [7]. Различают одномоментную, комбинированную, или симультанную (simultaneous), трансплантацию сердца-почки от одного и того же донора, а также последовательные (staged) трансплантации сердца и почки от двух генетически различных доноров. К настоящему времени в мире накоплен значительный опыт проведения подобного рода операций.

В 2014 г. Т. Karamlou и соавт. опубликовали анализ проведенных в мире 26 183 трансплантаций сердца и 593 комплексных трансплантаций сердца и почек, которые были получены из базы данных UNOS database (2000-2010 гг.) [6]. Оказалось, что около 10% реципиентов сердца в раннем посттрансплантационном периоде нуждаются в последующей трансплантации почки. Согласно полученным ими данным, по сравнению с незначительным (3,6%) ростом трансплантаций сердца в мире за последние 10 лет, количество ежегодно выполняемых комбинированных трансплантаций сердца и почки увеличилось на 147%. При этом была выявлена важная особенность уменьшения частоты отторжения обоих трансплантатов при комплексной трансплантации сердца и почки. Меньшая частота эпизодов острого отторжения обоих или нескольких трансплантированных органов выявлена также и при других типах симультанной трансплантации – трансплантации печени и почки, почки и поджелудочной железы, трансплантации сердечно-легочного комплекса. Истинные механизмы этого явления до сих пор неизвестны. Предполагается, что причиной его может быть развитие феномена иммунной толерантности.

На сегодняшний день в нашей стране проведено лишь несколько операций подобного рода. ФГБУ «ФНЦТИО им. академика В.И. Шумакова» располагает опытом выполнения последовательных трансплантаций сердца и почки у двух пациентов [3]. В одном наблюдении (пациент 27 лет) аллотрансплантация трупной почки была выполнена через 9 сут. после ретрансплантации сердца, которая, в свою очередь, была осуществлена на 61-е сут. после первичной трансплантации сердца. В связи с хронической дисфункцией почечного трансплантата пациенту была произведена

ретрансплантация почки на 334-е сутки после первичной пересадки почки. В настоящее время функция сердечного и почечного трансплантатов удовлетворительная. Во втором наблюдении пациенту 63 лет на 489-й день после трансплантации сердца была выполнена успешная аллотрансплантация трупной почки. В настоящее время функция обоих трансплантатов удовлетворительная.

На ранних этапах после проведения трансплантации сердца выявить развитие острой почечной недостаточности (ОПН) не представляет трудностей. Сложность состоит в установлении связи развития ОПН как результата трансплантации сердца. Рассмотрим некоторые возможные механизмы развития данного осложнения с учётом того, что исходно функция почек у пациентки К. не была нарушена. Вполне вероятно, что важную роль в развитии патологии почек в представленном случае могли сыграть мощная иммуносупрессивная и профилактическая антибактериальная терапия, а также предоперационная подготовка, наркоз и непосредственное оперативное вмешательство на сердце. Одной из важных причин развития почечной дисфункции у больных после трансплантации сердца является необратимый промежуточный фиброз, вызываемый нефротоксическим влиянием такролимуса на трубчатый почечный эпителий и системные артериолы, иннервируемые симпатической нервной системой, приводящие к спазму почечных сосудов, задержке жидкости в организме и развитию ишемической нефропатии [1]. Поражение почек подобного рода развивается, как правило, в течение первых 6 мес. после трансплантации сердца и напрямую зависит от уровня такролимуса крови. У 3-10% пациентов такого рода развивается терминальная почечная недостаточность, требующая диализа или почечной трансплантации. Основными профилактическими мерами такого осложнения являются регулярный контроль уровня такролимуса и поддержание достаточного внутрисосудистого объёма. В представленном случае поражение почек вполне может быть связано с побочным действием такролимуса на мочевыделительную систему, приведшую к фатальному нарушению функции почек.

Другой возможной причиной развития патологии у данной категории больных может служить наличие кардиоренального синдрома, который представляет собой патофизиологическое расстройство сердца и почек, при котором острая или хроническая дисфункция одного из этих органов ведет к острой или хронической дисфункции другого. Что касается пациентки К., то можно предположить у неё развитие острого кардиоренального синдрома как следствие пересадки сердца. Механизм же аутоиммунного повреждения почек у пациентки можно исключить, т.к. признаков отторжения трансплантированного сердца не было выявлено.

Причинами развития посттрансплантационного сахарного диабета у пациентки К. могут являться диабетогенный эффект ингибиторов кальцинефрина (в частности, такролимуса) в результате экспрессии генов, регулирующих секрецию инсулина, подавления глюкозозависимой секреции инсулина и нарушения экзоцитоза инсулина, а также назначение кортикостероидов и её возраст (у лиц старше 60 лет риск развития вторичного диабета повышается на 33%).

Заключение

Таким образом, трансплантация сердца представляет собой уникальную операцию, требующую индивидуального подхода к ведению каждого пациента. При этом следует принимать во внимание возможность развития фатальных осложнений в послеоперационном периоде со стороны других органов и, вероятно, в первую очередь почек, уметь своевременно их диагностировать и в случае необходимости ставить вопрос о трансплантации поражённого органа. Развитие диализ-зависимой терминальной почечной недостаточности различной этиологии у больных с перенесенной трансплантацией сердца требует принятия решения о целесообразности выполнения последовательной трансплантации почки после стабилизации клинического состояния донорского сердца.

Литература (References)

1. Бичер Ч., Стинсон Э., Шамвей Н. Иммунология пересадки сердца // Клиническая иммунология сердца: Пер. с англ. – М., 1984. – С. 134-171. [Bicher Ch., Stinson E., Shamvei N. Immunologiya peresadki serdtsa // *Klinicheskaya immunologiya serdtsa*. Clinical immunology of the heart – Moscow, 1984. – P. 134-171. (in Russian)]
2. Бураковский В.И., Бокерия Л.А. Трансплантация сердца // Сердечно-сосудистая хирургия / Под ред. В.И. Бураковского, Л.А. Бокерия. – М., 1989. – С. 589-598. [Burakovskii V.I., Bokeriya L.A. *Serdechno-*

- сосудистая хирургия* / Pod red. V.I. Burakovskogo, L.A. Bokeriya. Cardiovascular surgery / Ed. V. I. Burakovsky, L.A. Bockeria. – Moscow, 1989. – P. 589-598. (in Russian)]
3. Попцов В. Н. Сочетанная трансплантация сердца и почки // Вестник трансплантологии и искусственных органов – 2016. – Т. XVIII, №1. – С. 78-82. [Poptsov V.N. *Vestnik transplantologii i iskusstvennykh organov*. Vestnik of Transplantology and artificial organs. – 2016. – Т. XVIII, N1. – P. 78-82. (in Russian)]
 4. Шумаков В.И., Казаков Э.Н., Семеновский М.Л. и др. Первый клинический опыт трансплантации сердца // Грудная и сердечно-сосудистая хирургия – 1990. – №5. – С. 8-12. [Shumakov V.I., Kazakov E.N., Semenovskii M.L. i dr. *Grudnaya i serdechno-sosudistaya khirurgiya*. Thoracic and cardiovascular surgery. – 1990. – №5. – P. 8-12. (in Russian)]
 5. Hunt S.A. Taking heart-cardiac transplantation past, present, and future // New England Journal of Medicine. – 2006. – V.355, N3. – P. 231-235.
 6. Karamlou T., Welke K.F., McMullan D.M., Cohen G.A. et al. Combined heart-kidney transplant improves post-transplant survival compared with isolated heart transplantation in recipients with reduced glomerular filtration rate: analysis of 593 combined heart-kidney transplants from the United Network Organ Sharing Database // Journal of Thoracic Cardiovascular Surgery. – 2014. – N147. – P. 456-461.
 7. Norman J.C., Brook M.I., Cooley D.A. et al. Total support of the circulation of a patients with post-cardiotomy stone heart syndrome by partial artificial heart (ALVAD) for 5 days followed by heart and kidney transplantation // Lancet. – 1978. – N1. – P. 1125-1127.

Информация об авторах

Литвинов Александр Васильевич – доктор медицинских наук, профессор кафедры терапии, ультразвуковой и функциональной диагностики ФГБОУ ВО «Смоленский государственный медицинский университет» Минздрава России. E-mail: sudom@yandex.ru

Арзумян Шаганэ Кегамовна – клинический ординатор кафедры терапии, ультразвуковой и функциональной диагностики ФГБОУ ВО «Смоленский государственный медицинский университет» Минздрава России. E-mail: fantik.apsni@mail.ru

Вавиленкова Нина Ивановна – врач-терапевт ОГБУЗ «Сафоновская ЦРБ». E-mail: mmysafsr@rambler.ru

ОБЗОРЫ

УДК 616.12-005.4

ОСНОВНЫЕ ИШЕМИЧЕСКИЕ СИНДРОМЫ: СОВРЕМЕННОЕ СОСТОЯНИЕ ПРОБЛЕМЫ

© Молоткова С.А., Козырев О.А., Молотков А.О., Хохлова Ю.А.

Смоленский государственный медицинский университет, Россия, 214019, Смоленск, ул. Крупской, 28

Резюме: дисфункция миокарда у пациентов с коронарной болезнью сердца не всегда обусловлена его некрозом или рубцовым поражением. Другой причиной развития зон асинергии служит ишемия миокарда. Такие участки миокарда содержат кардиомиоциты, которые активно не сокращаются, но сохраняют минимальное потребление кислорода и основные компоненты клеточного метаболизма, то есть они «живы» и при этом как бы находятся в резерве. В обзоре рассмотрены основные механизмы адаптации миокарда к ишемии в зависимости от её длительности. Подробно рассмотрены метаболические изменения сердечной мышцы на фоне разных вариантов ишемического и постишемического воздействия. Особое внимание уделено клинической значимости основных ишемических синдромов, их диагностике. Представлены современные взгляды на пути медикаментозной коррекции возникающих в миокарде метаболических нарушений, особенно актуальные для пациентов, которым не могут быть выполнены процедуры хирургической реваскуляризации (аортокоронарное шунтирование, баллонная коронарная ангиопластика).

Ключевые слова: ишемия миокарда, гибернация миокарда, ишемическое прекондиционирование

MAIN ISCHEMIC SYNDROME: CURRENT STATE OF THE PROBLEM

Molotkova S.A., Kozyrev O.A., Molotkov A.O., Khokhlova U.A.

Smolensk State Medical University, Russia, 214019, Smolensk, Krupskaya St., 28

Summary: dysfunction of myocardium in patients with coronary heart disease is not always due to its necrosis or scar lesions. Another cause of asynergia zones is myocardial ischemia. Such areas include myocardial cardiomyocytes, which are not actively reduced, but maintain a minimum oxygen consumption and the main components of cell metabolism, if they are "alive" and thus, as it were in reserve. In a review is considered the basic mechanisms of myocardial adaptation to ischemia depending on its duration. Details considered metabolic changes in the myocardium on the background of the different variants of ischemic and post-ischemic effects. Particular attention is paid to the clinical significance of basic ischemic syndromes and their diagnosis. Presents modern views on the way medical correction occurring in the myocardium of metabolic disorders, particularly relevant for patients who can not be performed surgical revascularization procedures (aortokoro-stationary-bypass surgery, balloon coronary angioplasty).

Key words: myocardial ischemia; myocardial hibernation; ischemic preconditioning

Введение

Традиционное понимание ишемии миокарда как комплекса адаптивных и патологических изменений, возникающих при неадекватном кровоснабжении мышцы сердца в ответ на чрезмерную нагрузку, совсем недавно сводилось к классическим состояниям, таким как стенокардия покоя и напряжения, нестабильная стенокардия, инфаркт миокарда, безболевая ишемия миокарда, которые с позиций сегодняшнего понимания патологических процессов при ишемической атаке не могут объяснить ряд состояний, с которыми сталкиваются в клинической практике терапевты, кардиологи и, в особенности, кардиохирурги [6, 8, 10, 25, 33].

Жизнеспособность миокарда в условиях ишемии обеспечивается адаптацией к гипоксии, которую можно разделить на два этапа в зависимости от длительности ишемической «атаки»: кратковременную защитную реакцию и фазу «выживания». На этапе кратковременного периода адаптации происходит переход на анаэробный гликолиз, истощаются запасы макроэргических

фосфатов в миокарде, что сопровождается в первую очередь нарушением диастолической фазы расслабления кардиомиоцита и, как следствие, снижением сократительной функции миокарда в области ишемии [21, 22, 24].

Как известно, выработка энергии в кардиомиоцитах осуществляется двумя основными путями: за счет окисления глюкозы и жирных кислот. В физиологических условиях основное количество АТФ (60-80%), необходимое для мышечного сокращения, вырабатывается при окислении жирных кислот, меньшее (30%) – при окислении глюкозы и 10% – при окислении лактата [30]. Различно и количество кислорода, необходимое для этого окисления. Наиболее выгодным путем выработки АТФ является аэробный гликолиз, окисление же жирных кислот требует больших затрат кислорода для производства равного количества АТФ по сравнению с окислением глюкозы. В здоровом сердце уровень АТФ остается относительно постоянным. При дефиците доставки кислорода, например, в случае стеноза коронарных артерий, происходит переключение метаболизма клетки от энергетически невыгодного окисления жирных кислот к более рентабельному окислению глюкозы с дальнейшим переключением с аэробного на анаэробный гликолиз. Это сопровождается истощением запасов АТФ в клетке, увеличением выработки лактата, развитием внутриклеточного ацидоза и накоплением большого количества недоокисленных активных форм жирных кислот (ацилкарнитина и ацил-КоА) в митохондриях. Эти метаболиты блокируют транспорт АТФ от места его синтеза в митохондриях к месту потребления и оказывают разрушительное действие на мембраны митохондрий [30, 32, 33, 41].

Фаза выживания – это этап самосохранения миокарда в условиях длительной ишемии. К наиболее значимым приспособительным реакциям миокарда в ответ на ишемию относятся так называемые «новые ишемические синдромы»: гибернация, оглушенность, прекодиционирование, прекодиционирование – второе окно защиты [1, 2, 10].

История вопроса

Впервые термин «оглушенность» ввели G.R. Heidricx с соавт. (1975); понятие «гибернация» в 1985 г. описал S.H. Rahimatoola; «прекодиционирование» С.Е. Murry и соавт. предложили в 1986 г., а «прекодиционирование – второе окно» – одновременно M.S. Marber с сотрудниками и Т. Kuzuua с соавт. в 1993 г. [26, 32, 33, 34].

Почему появилась необходимость внедрения в практику этих новых терминов? Л.Н. Оrie подчеркивает, что у больного ИБС нередко картина заболевания характеризуется 9-10 клиническими синдромами. Учитывая многообразие проявления ишемического синдрома, непредсказуемость развития и функционирования коллатерального кровообращения в миокарде, предполагается невозможность существования даже 2 одинаковых больных, у которых патофизиология и клиническое течение заболевания были бы абсолютно одинаковы. Ведь даже у одного и того же больного могут сочетаться и играть разную роль «новые ишемические синдромы» [35, 36].

Понятие о новых ишемических синдромах, их клиническое значение

Оглушенность (stunning) – постишемическая дисфункция миокарда в виде нарушения процессов расслабления-сокращения. Клинически она выражается в угнетении насосной деятельности сердца несмотря на отсутствие необратимых повреждений и сохраняется в течение нескольких минут или дней после полного или почти полного восстановления коронарного кровотока. Отличительной особенностью оглушенности является то, что имеется несогласованность, при которой миокардиальный кровоток является нормальным, а сократительная функция снижена [19, 20].

Короткий период ишемии в течение 5 мин. (т.е. обычный ангинозный приступ) ведет к снижению сократимости левого желудочка на протяжении последующих трех часов, а в течение 15 мин. – на протяжении 6 и более часов [10]. Е. Braunwald и другие отмечают, что такая ситуация наблюдается в следующих случаях: 1) при некрозе миокарда в участках, к нему прилегающих; 2) после временного повышения потребности миокарда в кислороде в участках, кровоснабжаемых частично стенозированной артерией; 3) после эпизода субэндокардиальной ишемии во время чрезмерной физической нагрузки при наличии гипертрофии левого желудочка (без стенозирования сосудов сердца); 4) в случаях (в эксперименте) ишемии и реперфузии/гипоксии сердца с последующей реоксигенацией [17, 18].

При окклюзии коронарной артерии до 1 часа восстановление насосной функции сердца происходит в течение 3-4 нед. – «хроническая оглушенность», или так называемое «тяжелое повреждение (maimed) миокарда».

При стэннинге (в отличие от гибернации) снижение кровотока, сопровождающееся падением сократимости мышцы сердца, носит транзиторный характер. Наиболее часто «оглушение» миокарда наблюдается при использовании тромболитика при остром инфаркте миокарда [7, 9, 12]. После периода внезапного прекращения кровоснабжения участка мышцы сердца и проведения эффективного тромболитика, несмотря на возобновление кровотока в полном объеме, сокращение данного сегмента (или всего сердца сразу) не восстанавливается до нормального уровня, а нормализуется на протяжении ряда последующих дней и недель.

Типичным клиническим проявлением оглушенности миокарда является ощущение «тяжелого, каменного сердца», в основе которого лежит нарушение диастолы левого желудочка – «неэффективная диастола». В настоящее время в формировании этого феномена главенствуют по крайней мере два фактора: 1) образование избыточного количества свободных кислородных радикалов после восстановления коронарного кровотока (реперфузии) с активацией перекисного окисления липидов; 2) неуправляемое вхождение Ca^{2+} и его избыточное накопление в кардиомиоците в результате повреждения сарколеммы перекисным окислением липидов после реперфузии [13, 14].

Ведущими в патогенезе «оглушенности» являются, по крайней мере, 3 фактора: образование избыточного количества АФК, постперфузионная кальциевая перегрузка кардиомиоцитов, снижение чувствительности миофибрилл к кальцию. В свою очередь кальциевая перегрузка миоплазмы может активировать кальпины – ферменты, вызывающие протеолиз миофибрилл. Необходимость ресинтеза новых миофиламентов является одним из факторов, определяющих длительность восстановления сократительной функции кардиомиоцитов [24, 27, 28].

Г.И. Сидоренко, суммируя результаты последних лет, отмечает, что выделяют также следующие варианты оглушения миокарда – предсердное, тахикардиомиопатию, микроваскулярную дисфункцию и «no-reflow» – синдром невозобновления кровотока. Предсердное оглушение возникает в период после кардиоверсии; тахикардиомиопатия – это состояние, сопровождающееся снижением функции левого желудочка вслед за восстановлением синусового ритма; микроваскулярная дисфункция – это микроваскулярная некомпетентность, медленная реканализация. Синдром «no-reflow» – это дисфункция микрососудов, сопутствующая оглушению и гибернации миокарда [8, 10].

«Гибернация миокарда», или «спящий миокард», означает снижение сократительной функции в ответ на снижение коронарного кровотока. Для гибернирующего (уснувшего) миокарда характерно хроническое снижение сократительной способности кардиомиоцитов при сохраненной их жизнеспособности. Это один из способов адаптации миокарда к ишемии путем изменения метаболизма, приводящего в соответствие регионарный кровоток и потребление кислорода [38, 39]. То есть это своеобразная защитная реакция «страдающего сердца» на неадекватное уменьшение коронарного кровотока к уровню потребления миокардом кислорода [6, 7, 10].

В 1990 г. V. Dilsizian с соавт. опубликовали результаты скintiграфического исследования сердца у пациентов с ИБС после стресс-нагрузки. Авторы, используя скintiграфическую технику с таллием, выявили от 31 до 49% жизнеспособной ткани в участках с необратимо сниженной сократительной функцией миокарда левого желудочка. То есть в местах сниженного локального кровотока сохраняется относительно нормальная метаболическая активность – миокард жизнеспособен, но он не может обеспечить нормальную региональную фракцию выброса. При этом имеются клинические симптомы проявления ишемии, но которые не заканчиваются развитием некроза миоцитов. В клинике подобные ситуации могут иметь место при стабильной и нестабильной стенокардии, безболевой ишемии миокарда, у пациентов с ХСН [24]. По данным E.V. Carlson с сотрудниками, опубликованным в 1989 г., у пациентов, перенесших эффективную коронароангиопластику, участки гибернации миокарда выявляются в 75% случаев среди больных с нестабильной стенокардией и в 28% наблюдений при стабильной стенокардии [22].

Минимизация обменных и энергетических процессов в мышце сердца с целью сохранения жизнеспособности миоцитов позволила некоторым исследователям назвать эту ситуацию либо «находчивым сердцем» (Smart Heart), либо «самосохраняющимся сердцем» (Self-preservation Heart), или «играющим сердцем» (Playing Heart). Итальянские исследователи подобное состояние сердечной мышцы определили как «миокардиальная летаргия» [16, 19, 20, 24].

Механизмы развития гибернации миокарда связывают со снижением синтеза сократительных белков в комбинации с изменением использования энергетического субстрата – глюкозы, что приводит к накоплению внутриклеточного гликогена. Принципиальным в сущности процесса гибернации является то, что угнетение сократительной функции происходит параллельно степени ишемии, т.е. ограниченное кровоснабжение сочетается с редуцированной утилизацией энергии. Это возможно при условии изменения метаболизма клетки и переключения его на иной вид

энергообразования. Таким образом, постепенно накапливающиеся метаболические изменения могут стать причиной дезорганизации структур сердечной мышцы [12, 14].

Преко́ндиционирование (Preconditioning) – метаболическая адаптация к ишемии после повторяющихся кратковременных эпизодов снижения коронарного кровотока, проявляющаяся повышенной устойчивостью мышцы сердца к последующей, более длительной ишемической атаке. Преко́ндиционирование – это благоприятные изменения миокарда, вызываемые быстрыми адаптивными процессами во время кратковременного эпизода ишемической атаки на миокард с последующим быстрым восстановлением кровотока (реперфузия), которые защищают миокард от ишемических изменений до следующего эпизода ишемия/реперфузия [30, 32, 34, 38, 39].

Ишемическое преко́ндиционирование представляет собой острую адаптацию сердца к ишемии и реперфузии, осуществляющуюся путем модуляции активности ферментов и эффективности метаболических путей.

Окклюзия ветви коронарной артерии сопровождается быстро развивающимися изменениями в миокарде, которые проявляются вскоре после прекращения коронарного кровотока. Сдвиг энергетического обмена от аэробного к анаэробному происходит через несколько секунд истощения кислорода, содержащегося в миокардиальной ткани в форме оксигемоглобина и оксимиоглобина. Одновременно с этим уменьшаются сокращения сердца, снижается мембранный потенциал клеток, и появляются характерные изменения ЭКГ. Поскольку энергетический запрос миоцитов превышает поступление энергии от анаэробного гликолиза, происходит истощение внутриклеточных фондов макроэргических фосфатов. Наиболее быстро катаболизируется основной резервный источник энергии – фосфокреатинин. В течение первых 30 с. ишемии его содержание снижается до 10% от исходного. Распад АТФ происходит медленнее, однако к окончанию обратимой ишемии может дефосфорилироваться до 75-80% АТФ, содержащегося в интактной ткани [33, 38, 39].

Быстрое восстановление артериального кровотока в обратимо поврежденном миокарде приводит к возобновлению аэробного обмена в ишемизированных миоцитах. При этом развивается реактивная гиперемия, которая достигает пика в течение первых 5 мин. реперфузии. Скорость кровотока в это время может увеличиваться в 4-6 раз. В течение последующих 10-20 мин. реперфузии артериальный кровоток возвращается к исходным значениям. Начало реперфузии характеризуется генерацией избытка свободных радикалов кислорода, максимум которой приходится на 4-7-ю мин. Этот процесс инициирует перекисное окисление липидов, которое в значительной степени нарушает ультраструктуру кардиомиоцитов. Связанное с этим набухание митохондрий и клеток легко обнаруживается с помощью электронной микроскопии [33, 36, 39].

Вызванные ишемией изменения ЭКГ исчезают после 1-2 мин. артериальной реперфузии и примерно в это же время содержание АТФ восстанавливается до 90% за счет рефосфорилирования АДФ и АМФ, накопленных в ткани в период ишемии. В это же время наблюдается быстрое увеличение фосфокреатина от ишемических значений до значений, превышающих нормальные в 1,5-2 раза. Одновременно увеличивается захват миокардиальными клетками глюкозы из интерстиция. Следствием этого является 4-6-кратное увеличение содержания глюкозы в миоцитах реперфузионного сердца [29, 36].

В 1986 г. в экспериментальных условиях на собаках С.Е. Murry с сотрудниками убедительно продемонстрировали, что повторные короткие эпизоды региональной ишемии миокарда адаптируют сердечную мышцу к следующим эпизодам ишемических атак, что документировано сохранностью внутриклеточного АТФ на достаточном уровне для функционирования кардиомиоцита с отсутствием некротического повреждения клеток [33, 34].

В других экспериментах было показано, что предварительные прерывистые 5-минутные эпизоды окклюзии коронарной артерии с последующими 5-минутными интервалами реперфузии (ишемия/реперфузия) приводят к уменьшению размеров ишемического некроза сердечной мышцы на 75% (по сравнению с контрольной группой собак, которым не проводился своеобразный 5-минутный тренинг – ишемия/реперфузия) в ответ на остановку кровообращения в течение 40 мин. Подобный кардиопротективный эффект кратковременных эпизодов ишемия/реперфузия был определен как «ишемическое преко́ндиционирование». При этом было отмечено отсутствие развития феномена «реперфузионного синдрома». Позднее этот защитный феномен был идентифицирован R.A. Kloneg и D. Yellon (1994 г.) в клинической практике [35, 36, 37, 38, 39].

Ранее считалось, что кардиопротективный эффект ишемического преко́ндиционирования проявляется непосредственно после кратковременных эпизодов ишемия-реперфузия, а затем теряет свои защитные свойства через 1-2 ч. В 1994 г. D. Yellon в соавторстве с G.F. Baxter показали, что феномен «постишемического преко́ндиционирования» может вновь развиваться через

12-24 ч. с длительностью до 72 ч., но в ослабленной форме [36]. Подобная, отдаленная фаза толерантности к ишемическому повреждению миокарда была определена авторами как «второе окно защиты» («Second Window Of Protection – SWOP»), в отличие от раннего «классического ишемического прекодиционирования» [32, 34, 35, 36].

Клинические проявления «классического ишемического прекодиционирования» – синдром «разминки» (Warm-up Phenomen) или «перехаживания» (Walk-Through-Angina), которые заключаются в постепенном уменьшении частоты и интенсивности ангинозных приступов в течение продолжающейся умеренной физической или бытовой нагрузке [31, 32]. В основе феномена «расхаживания» лежит быстрая адаптация миокарда к нагрузке на фоне снижения отношения – коронарный кровоток/потребление миокардом кислорода после второго эпизода ишемии. Г.И. Сидоренко отмечает, что данный синдром наблюдается почти у 10% больных стенокардией, причем сегмент ST на стандартной ЭКГ, приподнятый во время первого приступа, снижается до изолинии, несмотря на продолжающуюся нагрузку [8, 10]. Аналогичная картина отмечается в ряде случаев при проведении нагрузочного тестирования, когда на высоте нагрузки появляется стенокардитическая боль и/или смещение сегмента ST, а при ее продолжении они исчезают. Подобные ситуации позволили сформулировать такие понятия как «первично спрятанная ангина» (First Holeangina) или «стенокардия первой нагрузки» (First – Effort – Angina) [38, 39].

Возможно, что ишемическое прекодиционирование лежит в основе того, что у пациентов с прединфарктной стенокардией отмечается тенденция к более благоприятному прогнозу по сравнению с теми больными, у которых ИМ развился на фоне предшествующего полного благополучия.

Показано, что предшествующие развитию инфаркта миокарда приступы стенокардии (предынфарктная стенокардия) могут оказывать защитное действие на миокард (уменьшение зоны поражения), если они возникали в течение 24-48 ч. до развития ИМ [46]. Подобные наблюдения в клинической практике напоминают кардиопротективный эффект отдаленного ишемического прекодиционирования («второе окно защиты») в экспериментах на животных [34].

Имеются сведения, что в клинической практике предынфарктная стенокардия способна уменьшить феномен «no-reflow», защищая тем самым миокард от ишемии и реперфузии, вызванными микрососудистыми повреждениями в сердце. При этом уменьшается риск развития инфаркта миокарда или его размеров, улучшается восстановление насосной функции левого желудочка в случаях его повреждения, а также значительно снижается риск внутригоспитальной летальности [33, 34, 35].

Основная причина снижения гибели прекодиционированных миоцитов – уменьшение энергетического запроса, характерное для ишемически прекодиционированной ткани. Он проявляется снижением скорости катаболизма макроэргических фосфатов, уменьшением осмотической перегрузки и внутриклеточного ацидоза. Замедление развития этих патогенных факторов ишемии, каждый из которых неизбежно сопровождает гибель клеток, хорошо согласуется с отсрочкой необратимого повреждения миокарда [28, 29].

Другой причиной является образование свободно-радикальных форм кислорода (супероксид-аниона и гидроксильного радикала) и перекиси водорода во время коротких ишемических и реперфузионных стимулов. Предполагают, что их полезное, а не повреждающее действие связано с ингибированием активности АТФаз и ферментов, использующих АТФ, т.е. с энергосберегающими эффектами [29, 30].

Влияние ишемического прекодиционирования на размеры ИМ и на степень сохранения его функционального состояния (насосной функции сердца) после перенесенного инфаркта миокарда зависит от многих факторов, в том числе от выраженности коллатерального коронарного кровотока, от продолжительности временного интервала между началом ишемии и лечения [8, 10].

Формирование постишемического прекодиционирования обусловлено включением множества сложных механизмов адаптации, из которых в настоящее время более изучены два: 1) снижение накопления кардиомиоцитами продуктов распада гликогена и адениновых нуклеотидов, таких как ионы H^+ , NH_3 , лактат, неорганические фосфаты, аденозин; 2) повышение активности или синтеза ферментных систем, оказывающих кардиопротективный эффект от ишемического повреждения [32, 33, 34, 35].

Запуск ишемического прекодиционирования осуществляется взаимодействием эндогенных факторов (триггеров) с их специфическими рецепторами. Триггеры – биологические активные вещества, выделяющиеся из кардиомиоцитов при ишемических эпизодах и реперфузии (аденозин,

брадикинин, простаноиды, катехоламины, эндорфины, NO, АФК и др.), реализуют свои эффекты разными путями внутриклеточной сигнализации [13, 37-39].

Гипотеза участия триггерной системы в запуске ишемического прекодиционирования основана на следующих фактах, выявленных в экспериментах:

- внутриклеточная концентрация триггеров возрастает при ишемии;
- введение триггера в коронарное русло или неишемизированный миокард вызывает защитное действие, схожее с ишемическим прекодиционированием;
- введение ингибиторов триггера блокирует кардиопротективное действие ишемического прекодиционирования.

Изложенное выше показывает, что для уменьшения повреждения миокарда при постишемической реперфузии необходимо обеспечить восстановление энергетических запасов до первоначального уровня и предотвратить избыточное образование АФК [4, 5, 10, 13, 39].

Методы диагностики обратимой ишемической дисфункции миокарда

Методы диагностики обратимой ишемической дисфункции, то есть определения жизнеспособности дисфункционального миокарда, могут быть разделены на следующие группы:

- 1) доказательство наличия метаболической активности миокарда (позитронно-эмиссионная томография);
- 2) оценка перфузии миокарда и сохранности функциональных ультраструктур кардиомиоцитов (радиоизотопные исследования с ^{201}Tl и препаратами технеция, контрастная эхокардиография, контрастная магнитно-резонансная томография);
- 3) выявление сократительного резерва миокарда (стресс-эхокардиография с добутамином, магнитно-резонансная томография с добутаминовым тестом).

Различная стоимость аппаратуры и требования к обслуживающему персоналу определяют разную оснащенность лечебных учреждений. В связи с этим наиболее широкое распространение получила стресс-эхокардиография с добутамином, и менее – лучевые методы диагностики. С учетом различных критериев жизнеспособности, используемых в стресс-эхокардиографии (выявление резерва сократимости) и радионуклидных методов (оценка состояния мембран кардиомиоцитов), может быть целесообразным их совместное применение [10, 11, 13].

Позитронно-эмиссионная томография

В качестве «золотого стандарта» диагностики жизнеспособного миокарда в настоящее время рассматривается позитронно-эмиссионная томография (ПЭТ). Уникальность данного метода заключается в том, что на сегодняшний день это единственная методика для оценки метаболических процессов *in vivo*.

В основе ПЭТ лежит использование радиофармпрепаратов (РФП), меченных изотопами – позитронных излучателей. В отличие от традиционных методов ядерной медицины, РФП, используемые при ПЭТ, изготавливаются на основе изотопов важных биологических атомов (кислорода, углерода, азота глюкозы), которые являются естественными метаболитами организма. Изображения ПЭТ отражают распределение РФП в исследуемом органе и позволяют оценивать процессы клеточного метаболизма, кровотока и перфузии миокарда. При этом техника томографии дает возможность получать срезы в различных плоскостях.

Для выявления жизнеспособного миокарда с помощью ПЭТ в качестве РФП используется 18-фтордезоксиглюкоза (ФДГ). Совместная оценка перфузии миокарда и потребления глюкозы в различных сегментах миокарда позволяет выявить как участки нежизнеспособного миокарда (рубцовая ткань) – снижение перфузии и потребления глюкозы, так и жизнеспособной ткани – нормальное или повышенное потребление глюкозы в зоне сниженной перфузии.

При оценке сердечного метаболизма ПЭТ имеет ряд преимуществ, к которым относятся большая разрешающая способность камеры, возможность коррекции ослабления фотонного излучения мягкими тканями и количественная оценка оборота меченых соединений. Благодаря высокой энергии позитронов высококачественные изображения удается получать даже у тучных пациентов [25, 35, 36].

Среди методов диагностики жизнеспособного миокарда ПЭТ обладает самой большой прогностической ценностью у пациентов с выраженной сердечной недостаточностью и низкой

фракцией выброса. Для пациентов с нормальным или умеренным ухудшением функции левого желудочка прогностическая ценность ПЭТ сходна с добутаминовой стресс-эхокардиографией (положительная прогностическая ценность 69-83%, отрицательная прогностическая ценность, 81-90%) [21, 23, 25].

На первом месте среди недостатков ПЭТ стоит ее высокая стоимость. По большей части вследствие этого данный метод еще не получил достаточно широкого клинического распространения. Следует отметить и тот факт, что большинство изотопов для ПЭТ являются ультракороткоживущими и, следовательно, времени на их производство и доставку мало. В связи с этим такие изотопы вырабатывают на месте проведения исследования или вблизи него.

Определенную погрешность в исследование могут вносить факторы, влияющие на потребление ФДГ миокардом – диета обследуемого, чувствительность тканей к инсулину, симпатический тонус, а также наличие и тяжесть ишемии.

Перфузионная сцинтиграфия

Перфузионная сцинтиграфия миокарда является радиоизотопным методом исследования, предназначенным для оценки кровоснабжения миокарда на уровне микроциркуляции. Метод основан на оценке распределения в сердечной мышце внутривенно введенного РФП, который включается в неповрежденные кардиомиоциты пропорционально коронарному кровотоку.

Области миокарда с нормальным кровоснабжением создают картину равномерного распределения РФП, а участки миокарда с относительным или абсолютным снижением кровотока вследствие ишемии или рубцового повреждения имеют снижение включения РФП за счет дефектов перфузии. Распределение РФП в миокарде зависит как от самой перфузии, так и от целостности сарколеммы и сохранности клеточного метаболизма (жизнеспособности).

Благодаря сходству распределения в миокарде калия и используемых РФП, имеется возможность комбинированной оценки раннего и отсроченного включения РФП. Ранний паттерн распределения пропорционален потоку крови, в то время как последний паттерн распределения указывает на ткань с неповрежденным внутри-экстраклеточным градиентом, что позволяет дифференцировать жизнеспособный и нежизнеспособный (рубец, некроз) миокард [11, 35, 41].

Эталонным РФП для визуализации перфузии миокарда является ^{201}Tl – хлорид таллия, который является биологическим аналогом калия и, подобно калию, поступает в кардиомиоциты посредством К-Na-насоса. Жизнеспособность миокарда определяется по увеличению накопления изотопа как на отсроченных изображениях, так и при повторном его введении. Для участков жизнеспособного миокарда характерны так называемые полустабильные дефекты перфузии. Они характеризуются возвращением изображения миокарда к норме на поздних отсроченных сцинтиграммах и после реинъекции РФП в покое. Если область гипоперфузии сохраняется, то эта зона, по-видимому, соответствует нежизнеспособным участкам миокарда [11].

Сопоставление данных стресс-эхокардиографии с добутамином и перфузионной сцинтиграфии с результатами, полученными после успешной реваскуляризации, свидетельствует о примерно одинаковой чувствительности стресс-эхокардиографии (от 74% до 94%) и сцинтиграфии (от 89% до 100%). Однако специфичность радионуклидных методов ниже (40-55%) по сравнению со стресс-эхокардиографией (77-95%). В то же время стресс-эхокардиография обычно недооценивает степень жизнеспособности миокарда, который выявляется радионуклидными методами при пробе с добутамином [24].

Для выявления жизнеспособного миокарда может использоваться сцинтиграфия с жирными кислотами, меченными ^{123}I . Хотя у пациентов с ИБС использовались различные препараты жирных кислот, наибольший опыт применения накоплен по β -метил-йодо-пентадеканойдной кислоте, меченной ^{123}I . Нормальный миокард метаболизирует жирные кислоты вместо глюкозы, в то время как сегменты миокарда с обратимой дисфункцией потребляют глюкозу, в связи с чем, образуются дефекты перфузии жирных кислот. Показано, что перфузионная сцинтиграфия миокарда с препаратами жирных кислот более информативна для идентификации жизнеспособного миокарда, чем перфузионные исследования с препаратами таллия. В настоящее время в России данный метод пока не получил широкого распространения вследствие высокой стоимости этого РФП [11, 24].

Дополнительные возможности по сравнению с планарной сцинтиграфией предоставляет ее разновидность – однофотонная эмиссионная компьютерная томография (ОФЭКТ), которая позволяет получить серию срезов по трем стандартным осям (продольные, вертикальная и горизонтальная и короткая) левого желудочка [24, 26].

Перфузионной сцинтиграфии миокарда и ОФЭКТ свойственны некоторые недостатки, к которым относятся ограниченное пространственное разрешение, а также контакт с радионуклидными препаратами, что требует соответствующего дополнительного оборудования и существенно повышает стоимость обследования.

На сегодняшний день метод перфузионной сцинтиграфии уже прочно вошел в клиническую практику, и, несмотря на его относительно высокую стоимость, объем перфузионных исследований в мире постоянно возрастает [25].

Эхокардиографические методики

Исследование систолической функции миокарда с помощью эхокардиографии в покое не позволяет достоверно отнести сегменты с нарушенной кинетикой к жизнеспособной или рубцовой ткани.

Важной отличительной особенностью обратимой дисфункции миокарда является наличие положительного инотропного резерва, который проявляется увеличением сократимости в ответ на инотропную стимуляцию. Данный признак позволяет использовать эхокардиографию с нагрузкой (стресс-эхокардиография) для верификации жизнеспособного миокарда. В отличие от него нежизнеспособный миокард (рубец или некроз) сократимость не улучшает (отрицательный инотропный резерв). Следует помнить, что положительный инотропный резерв может быть выявлен в случае нетрансмурального некроза, если эти участки миокарда содержат неповрежденные кардиомиоциты, способные увеличить свою сократимость при нагрузке [11, 16].

С целью выявления жизнеспособного миокарда при стресс-эхокардиографии используются пробы с фармакологическими препаратами. В качестве стресс-агента также может использоваться дипиридабол. Наиболее часто для верификации жизнеспособного миокарда применяется введение добутамина, который в малых дозах (5-10 мкг/кг/мин) способен повышать сократимость жизнеспособного миокарда без существенного повышения частоты сердечных сокращений. Важным ограничением использования фармакологического стресс-агента добутамина являются желудочковые нарушения ритма высоких градаций. Противопоказания к проведению стресс-эхокардиографии едины для нагрузочных проб, используемых для верификации ИБС.

В настоящее время стресс-эхокардиография является методом выбора для верификации жизнеспособного миокарда. Это связано, прежде всего, с тем, что, в отличие от лучевых методов диагностики жизнеспособности миокарда, стресс-эхокардиография обладает относительно меньшей стоимостью оборудования, отсутствием воздействия ионизирующей радиации, а также всеми положительными сторонами эхокардиографии как диагностического метода [10, 11].

В то же время, нельзя не отметить и ряд недостатков стресс-эхокардиографии. К ним относятся проблемы визуализации, которые могут возникать при трансторакальном ультразвуковом исследовании сердца (пациенты с эмфиземой легких, ожирением), а также полуколичественная оценка кинетики миокарда.

Частично технические проблемы, связанные со стресс-эхокардиографией могут быть решены путем внедрения компьютерной цифровой технологии обработки ультразвукового изображения сердца, применения тканевой доплерографии и ее вариантов. Тканевая доплерография миокарда обладает преимуществом по сравнению с традиционной эхокардиографией, поскольку не только позволяет количественно охарактеризовать сократимость выбранного участка миокарда, но и обеспечивает более качественную визуализацию сердца за счет отсутствия влияния неподвижной грудной стенки на доплеровский сигнал. В ряде работ показана высокая информативность стресс-эхокардиографии, дополненной оценкой скорости движения и скорости деформации миокарда. Продолжается поиск наиболее информативных показателей тканевой доплерографии и разработка протокола стресс-эхокардиографии с анализом скоростных параметров кинетики миокарда. При этом ряд авторов в качестве перспективного подхода к выявлению жизнеспособного миокарда рассматривает контрастную эхокардиографию. Современные контрастные вещества, вводимые внутривенно, позволяют улучшить визуализацию эндокарда и оценить миокардиальную перфузию.

Магнитно-резонансная томография

В последние годы в качестве метода для оценки структуры и функции сердца все шире используется магнитно-резонансная томография (МРТ). МРТ обладает высоким пространственным разрешением (1-2 мм), что делает этот метод одним из наиболее точных для измерения объемов полостей сердца и амплитуды движения участков миокарда, а также расчета фракции выброса. Наибольший интерес представляет оценка инотропного резерва с помощью

МРТ и добутаминовой пробы, чувствительность которой составляет 89%, а специфичность – 94%. Имеются данные о высокой точности МРТ с использованием контрастных веществ при идентификации жизнеспособного миокарда [11, 32].

Таким образом, исследование жизнеспособности миокарда наиболее показано больным с тяжелой левожелудочковой дисфункцией (фракция выброса ЛЖ 35% и менее). Пациенты с выявленной жизнеспособностью дисфункционального миокарда демонстрируют возрастание сократительной функции после реваскуляризации. Улучшение левожелудочковой функции может ассоциироваться с улучшением прогноза жизни, уменьшением стенокардии и симптомов сердечной недостаточности. Таким образом, у пациентов с жизнеспособным миокардом операция реваскуляризации миокарда может быть альтернативой трансплантации сердца [11, 16, 31, 32].

Основные подходы к лечению обратимой ишемической дисфункции миокарда

Лечение обратимой ишемической дисфункции миокарда является актуальной задачей современной кардиологии. Используемые на сегодняшний день методы хирургической реваскуляризации миокарда (операции аорто- и маммарокоронарного шунтирования, баллонная коронарная ангиопластика со стентированием коронарных артерий) способствуют улучшению функции миокарда [2, 4]. В то же время, на отдаленные результаты оперативного лечения влияет целый комплекс факторов, которые необходимо учитывать в каждом конкретном случае:

- 1) клинический статус пациента, включая симптомы ишемии или сердечной недостаточности;
- 2) наличие одной или более коронарной артерии в зоне гибернации с анатомией, подходящей для аортокоронарного шунтирования;
- 3) доказательство жизнеспособности миокарда одной или более методиками изображения;
- 4) распространенность области жизнеспособного миокарда;
- 5) риск оперативного вмешательства с учетом возраста пациента и сопутствующей патологии.

При реперфузии восстанавливается окислительное фосфорилирование в митохондриях, однако сократимость миокарда некоторое время остается сниженной и лишь спустя какое-то время возвращается к уровню до периода ишемического повреждения, то есть так «биохимически» возникает описанный выше феномен «оглушенности» миокарда. Отсюда просматриваются 3 медикаментозных подхода, направленных на переключение энергетического метаболизма со свободных жирных кислот на углеводы путем: 1) усиление гликолиза; 2) подавление окисления СЖК и опосредованного усиления окисления глюкозы и 3) прямой активизации комплекса пируватдегидрогеназы и окисления глюкозы [2-4].

Предотвратить или ограничить поток СЖК через мембраны митохондрий можно, используя три варианта торможения их β -окисления [2, 5, 32].

Первый подход заключается в ингибировании ферментов, осуществляющих β -окисление ЖК в митохондриях, на чем основан механизм действия триметазидина. При этом существует возможность накопления внутри митохондрий недоокисленных ЖК.

Второй подход заключается в ингибировании ферментов, ответственных за транспорт ЖК через митохондриальные мембраны, то есть в этом случае блокируется возможность их попадания в митохондрии, что лежит в основе действия этанола.

Третий подход заключается в ингибировании биосинтеза непосредственно самого переносчика ЖК через митохондриальные мембраны – карнитина, что послужило основой создания милдроната. Последний представляет собой аналог γ -бутиробетаина и обратимо конкурирует за рецепторы последнего фермента в цепочке биосинтеза карнитина. Кроме того, милдронат активирует оба наиболее важных фермента цикла аэробного окисления глюкозы, тем самым предотвращая образование лактата, то есть ацидоз клетки.

Из богатого арсенала лекарственных средств, широко используемых в кардиологической практике, потенциальным свойством кардиопротекции обладают многие лекарства: нитраты, антагонисты кальция, β -блокаторы, ИАПФ; цитопротекции – неон (фосфокреатин), карнитин, милдронат, антиоксиданты (витамин Е в дозе 300 мг/сут, эмоксипин). Из кардиопротекторов цитопротекторным свойством обладает карведилол (вследствие наличия групп карбазола в составе препарата) [2, 23].

Из множества лекарственных средств, потенциально полезных в плане воздействия на состояние трех «новых ишемических синдромов», следует отметить триметазидин, поскольку он позволяет оказывать благоприятное влияние на главные патогенетические звенья развития этих синдромов.

Препарат переключает энергетический метаболизм миокарда с «жирнокислого» на «углеводный» путь, то есть он ингибирует β -окисление СЖК, вторично стимулирует окисление глюкозы. Результат положительного эффекта триметазидина у пациентов при гибернации миокарда получен в ряде рандомизированных исследований [16, 33]. Известно, что гибернация миокарда играет важную роль в возникновении безболевой ишемии миокарда и ангинозного синдрома. Множеством исследований доказана высокая антиангинальная эффективность триметазидина, в том числе у пациентов с ИБС и сахарным диабетом [2, 16, 31, 35].

Заключение

Больным ИБС, имеющим в покое нарушения локальной сократимости миокарда, целесообразно оценивать жизнеспособность дисфункцирующих участков сердечной мышцы для выявления обратимой ишемической дисфункции. Для этого современная кардиология располагает достаточным количеством высокоинформативных методов. У пациентов со стенозирующим коронарным атеросклерозом значительно возрастает потребность миокарда в кислороде из-за увеличения размеров сердца. При наличии жизнеспособного дисфункцирующего миокарда им должна быть выполнена та или иная процедура реваскуляризации (аортокоронарное шунтирование, баллонная коронарная ангиопластика). При невозможности хирургического вмешательства проводимая медикаментозная терапия должна включать в себя ингибиторы АПФ, бета-адреноблокаторы и цитопротекторы.

Литература (References)

1. Атрошенко Е.С. Новые ишемические синдромы – новая цель кардиолога // Сердце. – 2006. – Т.5, №2. – С.73-78. [Atroshchenko E.S. *Serdtsse*. Heart. – 2006. – T.5, N2. – P. 73-78. (in Russian)]
2. Атрошенко Е.С. «Новые ишемические синдромы» и возможности эндогенной цитопротекции // Медицинские новости. – 2003. – №1. – С. 84-90. [Atroshchenko E.S. *Meditsinskie novosti*. Medical news. – 2003. – N1. – P. 84-90. (in Russian)]
3. Бузиашвили Ю.И., Маколкин В.И., Осадчий К.К. и др. Влияние триметазидина на обратимые формы дисфункции миокарда при ишемической болезни сердца // Кардиология. – 1999. – №6. – С.33-38. [Buziashvili Yu.I., Makolkin V.I., Osadchii K.K. i dr. *Kardiologiya*. Cardiology. – 1999. – N6. – P. 33-38. (in Russian)]
4. Маколкин В.И., Бузиашвили Ю.И., Осадчий К.К. и др. Сравнение эффективности реваскуляризации и медикаментозной терапии с применением триметазидина в восстановлении функции спящего миокарда. // Кардиология. – 2001. – №5. – С.18-25. [Makolkin V.I., Buziashvili Yu.I., Osadchii K.K. i dr. *Kardiologiya*. Cardiology – 2001. – N5. – P. 18-25. (in Russian)]
5. Марбер М. Гибернация, «оглушенность» и прекондиционирование. // Ишемическая болезнь сердца. – 2001. – №19. – С. 1-3. [Marber M. *Ishemicheskaya bolezni' serdtsa*. Ischemic heart disease. – 2001. – N19. – P. 1-3. (in Russian)]
6. Саидова М. А. Современные методы диагностики жизнеспособного миокарда // Кардиология. - 2005. – Т. 45, №9. – С.47-54. [Saidova M. A. *Kardiologiya*. Cardiology – 2005. – V.45, N9. – P. 47-54. (in Russian)]
7. Сидоренко Г.И., Комисарова С.М., Островский Ю.П. Вопросы адаптации в клинической кардиологии (количественная оценка резервов адаптации по данным прекондиционирования) // Кардиология. – 2006. – №3. – С.19-24. [Sidorenko G.I., Komisarova S.M., Ostrovskii Yu.P. *Kardiologiya*. Cardiology. – 2006. – N3. – P. 19-24. (in Russian)]
8. Сидоренко Г.И. Новые ишемические синдромы. Руководство по кардиологии – Минск: Беларусь, 2003. – С. 277-289. [Sidorenko G.I. *Rukovodstvo po kardiologii*. Guidance on a cardiology. – Minsk: Belarus', 2003. – P. 277-289. (in Russian)]
9. Соколова Р.И., Жданов В.С. Гибернация и станинг как проявление ишемической дисфункции миокарда // Архив патологии – 2002. – №1. – С.50-54 [Sokolova R.I., Zhdanov V.C. *Arkhiv patologii*. Archive of pathology – 2002. – N1. – P.50-54 (in Russian)]
10. Соколова Р.И., Жданов В.С. Механизмы развития и проявления «гибернации» и «станинга» миокарда // Кардиология. – 2005. – Т.45, №9. – С. 71-78. [Sokolova R.I., Zhdanov V.C. *Kardiologiya*. Cardiology. – 2005. – V.45, N9. – P. 73-77. (in Russian)]
11. Писаренко О.И. Ишемическое прекондиционирование: от теории к практике // Кардиология. – 2005. – Т.45, №9. – С. 65-72. [Pisarenko O.I. *Kardiologiya*. Cardiology – 2005. – V.45, N9. – P. 65-72. (in Russian)]
12. Цыпленкова В.Г. Критические заметки по поводу парадигмы «гиберирующий и оглушенный миокард» // Кардиология. – 2005. – Т.45, №9. – С. 43-46. [Tsyplenkova V.G. *Kardiologiya*. Cardiology. – 2005. – V.45, N9. – P. 43-46. (in Russian)]

13. Шилов А.М. Некоторые особенности патогенеза ишемической болезни сердца // Русский медицинский журнал. – 2007. – Т. 15, №9. – С.686-692. [Shilov A.M. *Russkii meditsinskii zhurnal*. Russian medical magazine. – 2007. – V.15, N9. – P. 686-692. (in Russian)]
14. Belardinelli R., Purcaro A. Effects of trimetazidine on the contractile response of chronically dysfunction myocardium to the low-dose dobutamine in ischemic cardiomyopathy // *European Heart Journal*. – 2001. – V.22, N21. – P. 64-70.
15. Braunwald E., Kloner R. The stunned myocardium: prolonged, postischemic ventricular dysfunction // *Circulation*. – 1986. – V.74, N5. – P. 1124-1136.
16. Braunwald E. Stunning of the myocardium: an update Text // *Cardiovascular Drugs and Therapy*. – 1991. – V.5. – P. 849-851.
17. Bolli R. Mechanism of myocardial stunning // *Circulation*. – 1990. – V.82. – P. 723-738.
18. Bolli R. Myocardial stunning in man // *Circulation*. – 1992. – V.86. – P. 1671-1691.
19. CRISTMAS: The Carvedilol Hibernation Reversible Ischemia Trial: Marker of Success // *European Journal of Heart Failure*. – 1999. – V.1, N2. – P. 191-196.
20. Hamer A.W., Takayama M., Abraham K.A. et al. Head-to-head comparison of exercise-redistribution-reinjection thallium single-photon emission computed tomography and low dose dobutamine echocardiography for prediction of reversibility of chronic left ventricular ischemic dysfunction // *Circulation*. – 1994. – V. 90. – P. 2899-2904.
21. Laky D., Parasca L., Candea V. Myocardial stunning. Morphological studies in acute experimental ischemia and intraoperative myocardial biopsies. // *The Journal of Clinical Investigations*. – 2008. – V. 56.– P. 978 - 985.
22. Li Y.W., Whittaker P., Kloner R.A. The transient nature of the effect of ischemic preconditioning on myocardial infarct size and ventricular arrhythmia // *American Heart Journal*. – 1992. – V.123. – P. 346-353.
23. Lopaschuk G.D., Ussher J.R., Folmes C.D., Jaswal J.S., Stanley W.C. Myocardial fatty acid metabolism in health and disease // *Physiological Reviews*. – 2010. – N.9. – P. 207-258.
24. Lu C., Dabrowski P., Fragrasso G., Chierchia S.L. Effects of trimetazidine on ischemic left ventricular dysfunction in patient with coronary artery disease // *American Journal of Cardiology*. – 1998. – V.82, N1 – P. 898-901.
25. Marber M.S., Latchman D.S., Walker J.M., Yellon D.M. Cardiac stress protein elevation 24 hours after brief ischemia or heat stress is associated with resistance to myocardial infarction // *Circulation*. – 1993. – V.88. – P. 1264-1272.
26. Murry C.E., Jennings R.B., Reimer K.A. Preconditioning with ischemia: A delay of lethal cell injury in ischemic myocardium // *Circulation*. – 1986. – V.74. – P. 1124-1136.
27. Opie L.H. The multifarious spectrum of ischemia left ventricular dysfunction: relevance of new ischemic syndromes // *Journal of Molecular and Cellular Cardiology*. – 1996. – V.28. – P. 2403-2414.
28. Osada M., Sato T., Komori S., Tamura K. Protective effect of preconditioning on reperfusion induced ventricular arrhythmias of isolated rat hearts // *Cardiovascular Research*. – 1991. – V.25. – P. 441-444.
29. Rahimtoola S.H. A perspective on the three large multicenter randomized clinical trials of coronary bypass surgery for chronic stable angina // *Circulation*. – 1998. – V.72. – P.123-135.
30. Rahimtoola S.H. Hibernating myocardium has reduced blood flow at rest that increases with low dose dobutamine // *Circulation*. – 1996. – V.94. – P. 3055-3061.
31. Rahimtoola S.H. From coronary artery disease to heart failure: role of the hibernating myocardium // *American Journal of Cardiology*. – 1995. – V.75. – P. 16-22.
32. Rahimtoola S.H. The hibernating myocardium in ischemia and congestive heart failure // *European Heart Journal* – 1993. – V.14. – P. 22-26.
33. Stanley W.C., Lopaschuk G.D., Hall J.L. et al. Regulation of myocardial carbohydrate metabolism under normal and ischaemic conditions. Potential for pharmacological interventions // *Cardiovascular Research*. – 1997. – V. 33. – P. 243-257.
34. Szwed H., Pachocki R., Domzal-Bochenska M. et al. Proposed Antiischemic Effects of Trimetazidine in Coronary Diabetic Patients. A Substudy from TRIMPOL-1 // *Cardiovascular Drugs and Therapy*. – 1999. – V.13. – P. 217-222.
35. Yellon D.M., Baxter G.F., Marber M.S. Angina reassessed pain or protector? // *Lancet*. – 1996. – V.347. – P. 1159-1162.
36. Yellon D.M., Baxter G.F., Garcia-Dorado D. et. al. Ischemic preconditioning: present position and future directions // *Cardiovascular Research*. – 1998. – V.37. – P. 21-33.
37. Yellon D.M., Baxter G.F. Protecting the ischemic and reperfused myocardium in acute myocardial infarction: distant dream or near reality? // *Heart*. – 2000. – V.83. – P. 381-387.
38. Yellon D.M., Dana A. The preconditioning phenomenon: a tool for the scientists or a clinical reality? // *Cardiovascular Research*. – 2000. – V.87, N.7. – P. 543-550.
39. Yellon D.M., Rubino A. Ischemic preconditioning of the vasculature: an overlooked phenomenon for protection the heart? // *Trends in Pharmacological Sciences*. – 2000. – V.21. – P. 225-230.

Информация об авторах

Молоткова Светлана Андреевна – кандидат медицинских наук, доцент кафедры госпитальной терапии ФГБОУ ВО «Смоленский государственный медицинский университет» Минздрава России. E-mail: artem-new@mail.ru

Козырев Олег Анатольевич – доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой госпитальной терапии ФГБОУ ВО «Смоленский государственный медицинский университет» Минздрава России. E-mail: nau@sgmu.info

Молотков Артем Олегович – кандидат медицинских наук, доцент кафедры факультетской терапии ФГБОУ ВО «Смоленский государственный медицинский университет» Минздрава России. E-mail: artem-new@mail.ru

Хохлова Юлия Анатольевна – кандидат медицинских наук, доцент кафедры факультетской терапии ФГБОУ ВО «Смоленский государственный медицинский университет» Минздрава России. E-mail: kho.julia@list.ru

УДК 616.8-053.2-037

ВОЗМОЖНОСТЬ ПРОГНОЗИРОВАНИЯ РАЗВИТИЯ НЕВРОЛОГИЧЕСКОГО ДЕФИЦИТА И СТЕПЕНИ ЕГО ТЯЖЕСТИ У ДЕТЕЙ ДОШКОЛЬНОГО ВОЗРАСТА В ЗАВИСИМОСТИ ОТ НАЛИЧИЯ И СОЧЕТАНИЯ ПЕРИНАТАЛЬНЫХ ФАКТОРОВ РИСКА

© **Маслова Н.Н., Синельщикова А.В.**

Смоленский государственный медицинский университет, Россия 214019, Смоленск, ул. Крупской, 28

Резюме: анализ причин развития неврологической патологии всегда привлекал к себе внимание исследователей. А так как в последнее время отмечается неуклонный рост неврологической патологии, этот вопрос стал наиболее актуальным. В данном обзоре проведен анализ работ, в которых рассматривались возможности прогнозирования развития перинатальной, а в дальнейшем и неврологической патологии у детей, матери которых имели отягощенное течение беременности или родов. Отмечено, что уже в середине прошлого века появились предположения о неблагоприятном воздействии перинатальных факторов, и сделаны предположения об исходах их воздействия. Описаны первые попытки выделить факторы риска, первые классификации и их модификации с учетом развития новых научных знаний. Поиск причин развития заболевания и возможность их прогнозирования позволил бы предотвратить или снизить проявление неблагоприятного воздействия перинатальных факторов.

Ключевые слова: перинатальная патология, факторы риска, дети, неврологический дефицит, осложнения в родах, акушерская патология

CAPABILITY TO PREDICT THE DEVELOPMENT OF NEUROLOGIC IMPAIRMENT AND THE LEVEL OF ITS SEVERITY AMONG CHILDREN AT PRE-SCHOOL AGE DEPENDING ON THE EXISTENCE AND COMBINATION OF PERINATAL RISK FACTORS

Maslova N.N., Sinelschikova A.V.

Smolensk State Medical University, Russia 214019, Smolensk, Krupskaya St., 28

Summary: evaluation of the reasons for the development of neurologic deficiency always attracts attention of researchers. In recent years, the ongoing increase of the neurologic deficiency can be registered so that we can say that this research topic takes on greater significance. This survey includes the analysis of different studies which focus on endeavours to predict the development of perinatal and neurologic disorders among children whose mothers had complications during pregnancy and childbirth. It is recorded that even in the middle of the last century, some suggestions in regard of the negative influence of perinatal factors as well as those in regard of their consequences appeared. The first attempts of highlighting the risk factors, their possible systematics and modifications of those which vary because of the scientific progress are described in the survey too. The search for the causes of the disease progression and the possibility of their detection could enable to prevent or reduce the emergence of the negative influence of the prenatal threats.

Key words: perinatal disorders, risk factors, children, neurologic disorders complications of childbirth complications of pregnancy

Введение

На протяжении последних десятилетий отмечается неуклонный рост числа детей с патологией нервной системы. По данным ВОЗ, до 10% детей страдают нервно-психическими заболеваниями, 80% из которых имеют перинатальное происхождение [12, 18].

Известно, что в условиях патологически протекающей беременности может происходить нарушение формирования нервной системы плода и новорожденного [16, 18]. Чаще всего причиной возникновения гипоксии в организме плода являются различные заболевания матери, рассматриваемые многими авторами как факторы риска неврологической патологии [1, 20].

Первые попытки прогнозирования перинатальных исходов были сделаны в середине XX в., когда акушеры и педиатры стали отмечать, что перинатальная смертность выше в группе детей, матери которых имели осложнения беременности, соматическую патологию в анамнезе, вредные привычки [13].

Историческая справка

А. Lilienfeld и В. Pasamanick (1955) одними из первых проанализировали причины и частоту нарушений центральной нервной системы (ЦНС) у детей, матери которых имели осложнения беременности [17, 22]. В дальнейшем авторы провели анализ причин перинатальной смертности и заболеваемости и предложили понятие «совокупности репродуктивных потерь», куда были включены не только перинатальная смертность, но и заболеваемость, представленная патологией ЦНС. При этом замечено, что матери детей, входивших в эту «совокупность», имели одни и те же осложнения при беременности, чаще всего нефропатию тяжелой степени, угрозу прерывания беременности, предлежание и отслойку плаценты, неправильные положения плода, мертворождения в анамнезе. Разница в частоте этих осложнений при беременности между исследуемой и контрольной группой была статистически достоверной. Предложенную теорию подтвердили исследования J.F. Donnelly (1955) о влиянии неблагоприятных факторов на течение беременности, выявившего статистически значимую связь между наличием этих факторов у матери и высоким уровнем перинатальной патологии [7, 11, 12].

Анализ исследований по проблеме

Многочисленными исследованиями установлено, что различные перинатальные факторы с течением времени приводят к изменению функционального состояния плода и новорожденного. Г.М. Савельева и соавт. при изучении заболеваемости среди обследованных женщин установили высокую частоту осложненного течения беременности, обусловленную акушерской (84,1%) и экстрагенитальной патологией (21,7%). Лишь 14% беременных были абсолютно здоровы и 35% из всей популяции, можно было отнести в группу относительно здоровых беременных [14, 15].

Исследование Е. Nickz (1969) проводилось у матерей, дети которых погибли в перинатальном периоде. На первое место среди факторов риска, относящихся к патологии беременности, автор поставил поздние токсикозы (25,2%), кровотечения в поздние сроки беременности (19,5%), многоплодную беременность (13,8%), несовместимость крови матери и плода (12,6%), гестационный диабет (10%), тяжелые общие заболевания матери (7%), прочие факторы (11,9%). Беременные, имеющие один и более факторов риска, составили 48,5% [8].

Кроме того, среди наиболее значимых патологических состояний при беременности выявлены следующие: стойкая угроза прерывания беременности (41,2%), вирусная инфекция у матери во время гестации (29,1%), длительное бесплодие в анамнезе (22,9%) [11, 13, 19].

Первое место среди экстрагенитальных заболеваний у беременных занимают болезни сердечно-сосудистой системы (врожденные и приобретенные пороки сердца, гипертоническая болезнь и гипотонические состояния). Согласно исследованиям Г.К. Юдина, Н.Н. Соловых (1994) от матерей, перенесших во время беременности ревматизм, в 5,1% случаев рождаются дети с врожденной гидроцефалией [4, 7, 8]. Приобретенные пороки сердца сопряжены с возможностью появления полиморфных неврологических расстройств, обусловленных рядом взаимосвязанных повреждающих влияний. Согласно исследованиям Н.Л. Гармашевой (1967), при заболеваниях сердца у беременных перинатальная смертность составляет 1,3-3,4% [14, 16, 20]. Более ранние исследования Е.Н. Нон и О.В. Несс (1960) показали, что при пороках сердца у матери случаи мертворождения составили 6-30%, а 32,5% детей были с признаками гипотрофии и гипорефлексии [11, 12]. При гипертонической болезни матери частота мертворождения, по данным С. М. Беккер, Сетко Н.П. (1964), составила 9,2-63,6%, а у 5% отмечалась задержка внутриутробного развития плода, преждевременные роды регистрировались в 13,7% случаев, а частота плацентарной недостаточности достигала 45% [16, 22].

Второй по частоте патологией среди беременных являются заболевания почек (главным образом пиелонефрит), приводящие к нарушению неврологического статуса у новорожденных в 35% случаев. Частота возникновения гестационного пиелонефрита за последние годы возросла в 3,6 раза и составляет 10-12,5% [5, 25]. Задержку внутриутробного созревания плода авторы выявили у 8,3% беременных с этой патологией, угроза прерывания беременности отмечена у 22,9%, преждевременные роды – у 3,8%, плацентарная недостаточность – у каждой третьей беременной (34,4%) [7, 8].

К хронической внутриутробной гипоксии, но с иным механизмом развития, приводит и анемия – одно из наиболее частых осложнений беременности, регистрируемая у 21 – 80% беременных [2, 9, 18]. Дефицит железа и недостаточность его депонирования в антенатальном периоде приводят к росту перинатальной заболеваемости: хронической гипоксии плода до 63%, задержке внутриутробного развития до 32% и гипоксической травме новорожденного до 40% [12, 15, 16, 22].

Эндокринные заболевания матери во время беременности являются причиной 3,5% случаев антен- и интранатальной гибели плода [4]. Отмечено, что при патологии щитовидной железы у матери пороки развития плода встречаются в 2-3 раза чаще, чем в популяции; а у детей первого года жизни наблюдается задержка психомоторного развития, у подростков – задержка полового развития [3, 6].

Кроме патологии течения беременности следует принимать во внимание факторы риска со стороны новорожденного, такие как: неврологические нарушения в постнатальном периоде (54,1%); гемолитическая болезнь новорожденного (20,9%), наследственный генез патологии (33,8%) [4, 8, 18].

Как правило, первые попытки выделить факторы риска развития нарушений у детей относились к определенной патологии, и в основном были построены по формальному принципу. Постепенно круг факторов, объединенных в понятие «факторы риска по развитию перинатальной патологии», стал относительно стабильным. Однако главная задача заключалась не только в выделении факторов риска, но и в оценке роли каждого из них в формировании уровня перинатальной патологии.

Первые классификации факторов риска перинатальной патологии были предложены в 1969 г. Е. Nickz, J. Goodwin и соавт [11, 17, 19]. Они были относительно просты и состояли всего из двух групп факторов, относящихся к высокому или низкому риску неблагоприятного исхода. Среди этих групп факторов для идентификации беременных «высокого риска» выделяли следующие категории: акушерский анамнез, экстрагенитальная патология, демографические. Ряд перинатологов составили более подробные модификации факторов риска, включавшие вредные привычки родителей, нарушения диеты, условия труда, способ контрацепции. На основании наличия или отсутствия этих предикторов все беременные определялись в группы «низкого» или «высокого риска» по частоте развития перинатальных нарушений, в связи с чем невозможно было оценить вклад определенного предиктора или комплекса факторов на развитие патологии [8].

Изолированные системы прогнозирования определяют риск наступления неблагоприятного исхода при конкретном состоянии, например тазовом предлежании плода, крупном плоде, или оценивают вероятность возникновения определенного патологического состояния в рамках перинатального поражения ЦНС. Такие системы наиболее чувствительны и точны в определении вероятности наступления неблагоприятного исхода, однако вследствие узкой специфичности имеют меньшую практическую значимость и не исключают вклад других факторов в развитие неврологического дефицита в последующем [10, 11, 17].

При анализе данных для прогнозирования риска было отмечено, что различные факторы риска оказывают неодинаковое влияние на уровень перинатальной смертности и заболеваемости. Это влияние интегративно, т.е. воздействие факторов не является результатом простого суммирования. Поэтому возникла необходимость выявления и изучения комплексного сочетанного действия факторов риска, способствующих реализации наследственной предрасположенности [7, 8].

Оценочная версия определения перинатального риска впервые была предложена в 1973 г. С. Nobel и соавт., опубликовавшими антенатальную систему оценки, в которой на градуированной шкале производится количественное распределение ряда перинатальных факторов. В первую очередь учитывались заболевания сердечно-сосудистой системы, почек, нарушения обмена веществ, неблагоприятный акушерский анамнез, аномалии развития половых путей и др. В последующем С. Nobel разработал еще две оценочные системы – интранатальную и неонатальную [14, 17].

В нашей стране первые шкалы перинатального риска были разработаны Л.С. Персианиновым и О.Г. Фроловой в 1981 г. На основании изучения данных литературы и собственного клинического опыта при анализе причин перинатальной смертности были определены отдельные факторы риска. Для количественной оценки значимости факторов была применена балльная система: каждый фактор перинатального риска оценивали ретроспективно на основании показателей оценки новорожденного по шкале Апгар и уровня перинатальной смертности. Степень риска перинатальной патологии считали высокой для детей, получивших при рождении оценку 0-4 балла по шкале Апгар, средней – 5-7 баллов и низкой – 8-10 баллов. Для определения степени влияния факторов риска матери на течение беременности и родов для плода было рекомендовано производить суммарный подсчет в баллах всех имеющихся антенатальных и интранатальных факторов риска [10, 13, 15].

В целом шкалы О.Г. Фроловой и Л.С. Персианинова, идентичны: каждая содержит по 72 фактора перинатального риска, подразделяющихся на 2 большие группы: пренатальные (52 фактора) и интранатальные (20 факторов). Пренатальные факторы для удобства работы со шкалой объединены в 5 подгрупп: 1) социально-биологические; 2) акушерско-гинекологический анамнез;

3) экстрагенитальная патология; 4) осложнения настоящей беременности; 5) оценка состояния плода. Интранатальные факторы также делятся на 3 подгруппы: со стороны – 1) матери; 2) плаценты и пуповины; 3) плода. Эта оценочная шкала применяется в нашей стране по настоящее время, в 2009 г. она была дополнена факторами относительно течения постнатального периода [13, 20].

Вероятность риска неблагоприятного исхода беременности и родов для плода и новорожденного на основании созданной шкалы была разделена на 3 степени – высокую, среднюю и низкую. К группе беременных высокого риска были отнесены беременные с суммарной оценкой пренатальных факторов 10 баллов и более, к группе среднего риска – 5-9 баллов, низкого – до 4 баллов. Кроме того, наличие одного фактора, оцененного в 4 балла, трактовалось как высокая степень перинатального риска [13, 20]. Однако балльная оценка факторов риска дает возможность оценить только вероятность неблагоприятного исхода родов, при этом удельный вес каждого фактора остается незамеченным. Поэтому продолжаются поиски наиболее оптимального способа определения высокого перинатального риска.

Заключение

Таким образом, теория прогнозирования перинатального риска постоянно совершенствуясь, приобретает новые свойства, открывает все более новые возможности перед практической медициной и, постепенно трансформируясь, продолжает оставаться актуальной в наши дни. С момента появления шкал перинатального риска ведутся дискуссии о пользе систем перинатального прогноза. Возможная польза учета риска широко обсуждается в литературе. Все системы прогнозирования основываются либо на балльной оценке перинатального риска, что представляет общую совокупность факторов, либо отмечает вклад отдельных факторов в развитие перинатальных нарушений. Вместе с тем при анализе данных для прогнозирования риска было отмечено, что различные факторы риска оказывают неодинаковое влияние на уровень перинатальной смертности и заболеваемости. Это влияние интегративно. У беременных с высокой степенью перинатального риска присутствует мультифакторное сочетание, при этом часто наблюдается определенный синергизм между факторами риска, усиливающими их неблагоприятное влияние на мать и плод.

В совокупности неблагоприятных факторов до сих пор было тяжело определить степень влияния одного фактора на другой, возможность их синергизма или антагонизма. Возникает необходимость выявления и изучения комплексного сочетанного действия факторов риска, способствующих реализации факториальной предрасположенности. Для решения этой проблемы необходимо применение математических расчетов, что может дать возможность оценить не только вероятность неблагоприятного исхода родов для плода при каждом факторе риска, но и получить суммарное выражение действия этих факторов. Вместе с этим появляется возможность определить дальнейшую тактику ведения беременности и наблюдения за новорожденным для предупреждения возникновения или уменьшения клинических проявлений неврологических нарушений.

Литература (References)

1. Абрамченко В.В. Беременность и роды высокого риска: руководство для врачей. – М., Мед. Информационное агентство. – 2004. – 400 с. [Abramchenko V.V. *Beremennost' i rody vysokogo riska: rukovodstvo dlja vrachej*. Pregnancy and high-risk childbirth: guide to physicians. – Moscow: Med. Informacionnoe agentstvo. – 2004. – 400 p. (in Russian)]
2. Баев О.Р. Диагностика и лечение железодефицитной анемии беременных // Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии. – 2005. – Т.4, №2. – С. 14-19. [Baev O. R. *Voprosy ginekologii, akusherstva i perinatologii*. Questions of gynecology, obstetrics and perinatology. – 2005. – Т.4, N2. – P. 14-19. (in Russian)]
3. Башмакова Н.В., Кравченко Е.Н., Лопушанский В. Г. Роль прогнозирования интранатальных факторов риска // Акушерство и гинекология. – 2008. – №3. – С. 57-61 [Bashmakova N.V., Kravchenko E.N., Lopushanskij V.G. *Akusherstvo i ginekologija*. Obstetrics and gynecology. – 2008. – N3. – P. 57-61 (in Russian)]
4. Бурдули Г.М., Фролова О. Г. Репродуктивные потери. – М.: Триада-Х, 1997. – 188 с. [Burduli G. M., Frolova O. G. *Reproduktivnye poteri*. Reproductive losses. – Moscow: Triada-X, 1997. – 188 p. (in Russian)]
5. Вартанова А.О., Кирющенко А.П., Довлатян А.А. Особенности течения беременности, родов и перинатальные исходы у пациенток с острым гестационным пиелонефритом. // Акушерство и гинекология. – 2006. – №2. – С. 8-11. [Vartanova A. O., Kirjushhenkov A.P., Dovlatjan A.A. *Akusherstvo i ginekologija*. Obstetrics and gynecology. – 2006. – N2. – P. 8-11. (in Russian)]

6. Васечкина Л.И., Абрамова И.Ю., Тюрина Т.К. Особенности роста и развития подростков на фоне изменения тиреоидного статуса в условиях йодного дефицита. //Педиатрия. – 2003. – Приложение №2. – С. 43-47. [Vasechkina L.I., Abramova I.Ju., Tjurina T.K. *Pediatrics*. Pediatrics – 2003. – Suppl.2. – P. 43-47 (in Russian).]
7. Захарова Л.И., Печкуров Д.В., Кольцова Н.С. Амбулаторная неонатология. Формирование здоровья ребенка первого года жизни Практическое руководство для врачей-педиатров первичного звена здравоохранения, врачей общей практики, семейных врачей. Самара, 2014. – 171 с. [Zaharova L.I., Pechkurov D.V., Kol'cova N.S. *Ambulatornaja neonatologija. Formirovanie zdorov'ja rebenka pervogo goda zhizni Prakticheskoe rukovodstvo dlja vrachej-pediatrov pervichnogo zvena zdavoohranenija, vrachej obshhej praktiki, semejnyh vrachej*. Outpatient neonatology. Formation of health of the child first year of life, practical guide for pediatricians in primary care, general practitioners, family physicians. – Samara, 2014. – 171 p. (in Russian)]
8. Князев С.А., Галина Т.В., Костин И.Н. и др. Сравнительный анализ методов определения перинатального риска // Вестник Российского университета дружбы народов. – 2006. – Серия «Медицина. Акушерство и гинекология», №4(36). – С. 12-15. [Knjazev S.A., Galina T.V., Kostin I.N. i dr. *Vestnik Rossijskogo universiteta družby narodov*. Bulletin of Russian Peoples Friendship University. – 2006. – N4(36). – P. 12-15. (in Russian)]
9. Курбанова Е.Н., Кочерова О.Ю., Филькина О.М., Пыхтина Л.А. Особенности нервно-психического развития детей с различными исходами перинатальных поражений центральной нервной системы к 1 году жизни и психологические характеристики их родителей. // Вестник Ивановской медицинской академии. – 2010. – Т.15, №4. – С. 8-10. [Kurbanova E.N., Kocherova O.Ju., Fil'kina O.M., Pyhtina L.A. *Vestnik Ivanovskoj medicinskoj akademii*. Bulletin of the Ivanovo Medical Academy. 2010. – T.15, №4. – P. 8-10. (in Russian)]
10. Оспанова Э.Н., Аскамбай К. Распространенность и причины возникновения перинатальной патологии центральной нервной системы у детей в условиях города Шымкента Южно-Казахской области // Фундаментальные исследования. – 2014. – №4. – С. 129-132 [Osplanova Je.N., Askambaj K. *Fundamental'nye issledovanija*. Basic research. – 2014. – N4. – P 129-132. (in Russian)]
11. Радзинский В.Е., Костин И.Н., Мамедова М. А. Значение балльного скрининга перинатального риска // Вестник РУДН. — 2007. — Серия «Медицина. Акушерство и гинекология». — №5. — С. 65-69. [Radzinskij V.E., Kostin I.N., Mamedova M.A. *Vestnik RUDN*. Bulletin of Russian Peoples Friendship University. — 2007. — № 5. — S. 65-6.9 (in Russian)]
12. Радзинский В., Оразмурадов А.А. и др. Профилактика осложненного течения беременности ранних сроков: Пособие для врачей. М.: Изд-во РУДН, 2005. – С. 225 [Radzinskij V.E., Orazmuradov A.A. i dr. *Profilaktika oslozhnennogo techenija beremennosti rannih srokov: Posobie dlja vrachej*. Prevention of complications of early pregnancy: A Handbook for Physicians. Moscow: RUDN, 2005. – P. 225. (in Russian).]
13. Радзинский В. Е., Радзинская Е. В. Анемия и беременность: проблемы и перспективы. //Фарматека. – 2008. – №14 (168). – С. 28-31. [Radzinskij V.E., Radzinskaja E.V. *Farmateka*. Farmateka – 2008. – N14 (168). – P. 28-31. (in Russian).]
14. Радзинский В.Е. Репродуктивное здоровье: Учебное пособие – М.: РУДН. – 2011. – 348 с. [Radzinskogij V.E. *Reproduktivnoe zdorov'e: Uchebnoje posobie*. Reproductive Health: A Tutorial. – Moscow: RUDN. – 2011. – 348 p. (in Russian).]
15. Савельева Г.М. «Пути снижения перинатальной заболеваемости и смертности» // Вестник Российской ассоциации акушеров-гинекологов. – 1998. – №2. – С. 31-42. [Savel'eva G.M. *Vestnik Rossijskoj associacii akusherov-ginekologov*. Bulletin of the Russian Association of Obstetricians and Gynecologists. – 1998. – N2. – P. 31-42. (in Russian).]
16. Савельева Г.М., Сичинава Л.Г., Панина О.Ю. и др. Значение ранней диагностики врожденной и наследственной патологии плода в снижении перинатальной смертности // Российский вестник перинатологии и педиатрии. – 1997. – №4. – С. 4-8. [Savel'eva G. M., Sichinava L.G., Panina O.Ju. i dr. *Rossijskij vestnik perinatologii i pediatrii* Russian Gazette Perinatology and pediatrics. – 1997. – N4. – P. 4-8 (in Russian).]
17. Савельева Г.М. Достижения и нерешенные вопросы перинатальной медицины // Российский вестник акушера-гинеколога. – 2003. – Т.3, №2. – С. 62-65. [Savel'eva G. M. *Rossijskij vestnik akushera-ginekologa*. Russian Gazette obstetrician-gynecologist. – 2003. – T.3, №2. – P. 62-65. (in Russian)]
18. Стасевич С.М. Медицинские и социальные аспекты, обуславливающие развитие перинатальной патологии ЦНС // Репродуктивное здоровье Восточная Европа. – 2014. – №4(34). – С. 119-129. [Stasevich S.M. *Reproduktivnoe zdorov'e Vostochnaja Evropa*. Reproductive health of Eastern Europe. – 2014. – N4(34). – P. 119-129. (in Russian)]
19. Ступак В.С., Стародубов В.И., Винярская И.В. и др. Особенности возрастной динамики качества жизни детей раннего возраста с последствиями перинатальных поражений центральной нервной системы //

- Вопросы современной педиатрии. – 2011. – Т.10, №6. – С. 7-12. [Stupak V.S., Starodubov V.I., Vinjarskaja I.V. i dr. *Voprosy sovremennoj pediatrii*. Current Pediatrics. – 2011. – Т.10, N6. – P. 7-12. (in Russian)]
20. Филькина О.М., Пыхтина Л.А., Воробьева Е.А. и др. Факторы риска отклонений физического развития у детей раннего возраста с перинатальным поражением центральной нервной системы // Лечение и профилактика. – 2015. – №1(13). – С. 16 – 21. [Fil'kina O.M., Pyhtina L.A., Vorob'eva E.A., I dr. *Lechenie i profilaktika*. Treatment and prevention. – 2015. – N1 (13). – P. 16-21. (in Russian)]
 21. Appleton A.A, Murphy M.A, Koestler D.C. et al. Prenatal Programming of Infant Neurobehaviour in a Healthy Population // Paediatric Perinatal Epidemiology. – 2016. V.30, N4. – P. 367-375.
 22. Becker D.V. Iodine supplementation for pregnancy and laktation - United States and Canada: recommendations of the American Theroid Association. // Thyroid. – 2006. – V.16, N10. – P. 949-951.
 23. Kidokoro H., Anderson P.J., Doyle L.W. et al. Brain injury and altered brain growth in preterm infants: predictors and prognosis // Pediatrics. – 2014. – V.134, N2. – P. 444-453.
 24. Lilienfeld A.M., Pasamanick B. The association of maternal and fetal factors with the development of cerebral palsy and epilepsy // American Journal Obstetric and Gynecology. – 1955. – V.70, N1. – P. 93-101.
 25. Woods P.L, Rieger I, Wocadlo C., Gordon A. Predicting the outcome of specific language impairment at five years of age through early developmental assessment in preterm infants // Early Human Development. – 2014. – V.90, N10. – P. 613-619.

Информация об авторах

Маслова Наталья Николаевна – доктор медицинских наук, профессор, заведующая кафедрой неврологии и нейрохирургии ФГБОУ ВО «Смоленский Государственный медицинский университет» Минздрава России. E-mail: neuro_smolensk@mail.ru

Синельщикова Анна Викторовна – врач-невролог ОГБУЗ «Смоленская клиническая больница скорой медицинской помощи». E-mail: annu777_06@mail.ru

УДК 616.89-008.441.44

ВНЕШНИЕ ФОРМЫ СУИЦИДАЛЬНОГО ПОВЕДЕНИЯ ВО ВРЕМЯ ЛЕЧЕНИЯ В ПСИХИАТРИЧЕСКОМ СТАЦИОНАРЕ И РАННИЕ СРОКИ ПОСЛЕ ВЫПИСКИ (ОБЗОР)

© Моренец Т.В.¹, Ваулин С.В.²

¹ГАУЗ Брянская областная психиатрическая больница №1, Россия, 241047, Брянск, ул. Салтыкова-Щедрина, 1а

²Смоленский государственный медицинский университет, Россия, 214019, Смоленск, ул. Крупской, 28

Резюме: обзор является попыткой освещения современного состояния проблемы суицидальной превенции на этапе оказания стационарной психиатрической помощи, а так же уточнения роли отдельных специфических факторов в генезе суицидального поведения. Психиатрическая помощь при наиболее тяжелых формах суицидального поведения оказывается только стационарно, что регламентировано законом о психиатрической помощи. Дезактуализация суицидальных мыслей достигается медикаментозным лечением психопатологической симптоматики с присоединением психотерапевтических и психолого-коррекционных мероприятий. Доля суицидальных попыток во время пребывания в стационаре, так и во время лечебного отпуска или в ранние сроки после выписки пациента невелика, но является крайне важной для изучения суицидогенеза и профилактики самоубийств. Анализ ошибок диагностики, терапии и курации суицидентов позволяет повысить качество оказания психиатрической помощи, обеспечить безопасность пациентов в плане совершения аутоагрессивных действий и снизить показатели суицидальной смертности. Для эффективности суицидальной превенции необходимо изучение отечественного и зарубежного опыта курации суицидоопасного контингента. Интерес представляют сведения и рекомендации по мерам предупреждения суицидального поведения при оказании психиатрической помощи.

Ключевые слова: суицидальное поведение, суицидальный риск, суицид, самоубийство, психиатрический стационар

EXTERNAL FORMS OF SUICIDAL BEHAVIOR DURING TREATMENT IN A PSYCHIATRIC HOSPITAL AND IN EARLY TERMS AFTER DISCHARGE FROM THE HOSPITAL (REVIEW)

Morenec T.V.¹, Vaulin S.V.²

¹Bryansk Regional Psychiatric Hospital No.1, Russian Federation, 241047, Bryansk, Saltykov-Shchedrin St., 1a

²Smolensk State Medical University, Russian Federation, 214019, Smolensk, Krupskaya St., 28

Summary: the review is an attempt of researching the current state of the problem of suicidal prevention at the stage of delivering medical help during hospitalization, as well as defining the role of certain specific factors in the genesis of suicidal behavior. The severest forms of suicidal behavior require hospitalization, which is prescribed in mental health law. Desactualization of suicidal thoughts is reached by pharmacological treatment of psychopathological symptoms with adding of the psychotherapeutic methods and methods of the psychological correction. The proportion of suicidal attempts during hospitalization, as well as during the patients' homing or in early terms after the discharge is not too large, but appears to be especially significant for the studies of the genesis of suicide and the prevention of suicides. The analysis of diagnostic, therapeutic and curatorial mistakes of the suicides will allow to improve the quality of the delivery of the psychiatric help, to secure patients' safety in terms of committing autoaggressive actions and lower the indexes of suicidal mortality. Examination of the national and international experience of the curation of the suicidal contingent is important for the effective suicidal prevention. The information and recommendations on the measures of the prevention of suicidal behavior during the delivery of the psychiatric help are of high interest.

Key words: suicidal behavior, suicidal risk, suicide, psychiatric hospital

Введение

Самоубийства – одна из важнейших проблем общественного здравоохранения в большинстве стран мира. По данным ВОЗ каждый год самоубийства совершают более одного миллиона человек. Для нашей страны на протяжении последних десятилетий были характерны высокие

показатели смертности по причине суицидов, свыше 20 случаев на 100 тыс. населения. По мнению Б.Д. Цыганкова и С.В. Ваулина (2012), пациентам с наиболее тяжелыми формами суицидального поведения и высоким суицидальным риском специализированная психиатрическая помощь должна оказываться в условиях круглосуточного стационара. Нередко лечение проводится в недобровольном порядке с применением ограничительных мер, когда пациент представляет непосредственную угрозу для собственной жизни и безопасности окружающих. Лечение, направленное на купирование психопатологической симптоматики, должно приводить к улучшению психического состояния пациентов и дезактуализации суицидальных мыслей. Тем не менее, пациенты с высоким суицидальным риском могут совершать попытки самоубийства во время пребывания в стационаре, во время лечебного отпуска или в ранние сроки после выписки [15, 16].

На протяжении истории развития психиатрической помощи наблюдалось постепенное улучшение качества жизни пациентов, что приводило к снижению риска суицидального поведения и в конечном итоге к снижению смертности в психиатрических стационарах. Если еще в IX в. функции психиатрических заведений сводились к признанию за психическими больными, то в первой половине XX в. уже появились активные методы лечения и диагностики психических заболеваний, в том числе и депрессивных состояний, была создана система стационарных и внестационарных форм оказания психиатрической помощи [40]. Поэтому, в отличие от ситуации в VIII-IX вв., показатели смертности в психиатрических стационарах достаточно низкие, однако самоубийства среди них продолжают иметь место [27].

Случаи суицидов и суицидальных попыток в психиатрической больнице не фиксируются в статистической документации, часть контингента больных после попытки суицида умирает в медицинских учреждениях соматического профиля, часть – регистрируется как несчастные случаи. Тем не менее, показатель распространенности суицидальных форм поведения является значимым критерием качества оказания психиатрической помощи лечебным учреждением [15, 16]. Так, например, согласно годовым отчетам Великобритании за 2001-2011 гг., около 10% стационарных самоубийств были совершены пациентами психиатрических клиник, что составило 2,5% всех суицидов в общей популяции [19]. За рубежом широко распространена практика судебных исков на психиатрические больницы в отношении случаев самоубийств со стороны родственников суицидентов. Если приблизительно одно из четырех амбулаторных самоубийств выльется в претензии со стороны родственников, то среди стационарных самоубийств каждый второй случай приводит к судебному разбирательству. Суды и присяжные, как правило, воспринимают стационарные подразделения, как имеющие большую степень контроля над пациентами и, таким образом, несущими большую ответственность в отношении предотвращения самоубийств. В США показатель суицидальной смертности является значимым при лицензировании медицинских организаций Объединенной комиссией по аккредитации организаций здравоохранения (ЖАНО). Самоубийства в психиатрических больницах относят, к так называемым «сигнальным событиям», поскольку они сигнализируют о необходимости немедленного реагирования и расследования. Термин «сигнальное событие» и «врачебная ошибка» не синонимичны; не все «сигнальные» инциденты возникают из-за ошибки, и не все ошибки нуждаются в разборе и расследовании [17]. Несмотря на активное развитие в последнее время суицидологии, как отдельного направления психиатрии в России и за рубежом, проблеме диагностики и профилактики суицидального поведения во время лечения в психиатрической больнице и в ранние сроки после выписки уделялось недостаточно внимания.

Эпидемиология

Согласно данным отчета ВОЗ (2014), распространенность самоубийств в Российской Федерации составила 22,4 на 100 тыс. населения, что соответствует высокому показателю. Однако существует значительный разброс частоты самоубийств внутри страны. В отдельных регионах смертность по причине суицидов устойчиво достигает критических цифр: Еврейская автономная область (61,6), Республика Бурятия (63,2), Республика Алтай (67,8), Чукотский автономный округ (76,2) и др. [10]. Авторы объясняют это относительно устойчивыми социально-демографическими, этнокультуральными и экономическими характеристиками регионов, включая доступность психиатрической помощи. Суициды – одна из главных причин смерти среди молодежи в связи с внешними причинами, которые приводят к значимым социально-экономическим последствиям. Суммарные экономические потери вследствие суицидов составили 145, 788 млрд. рублей или 0,46% ВВП. По мнению Е.Б. Любова (2013), проведение программ профилактики суицидов предполагает ресурсосберегающий эффект на национальном и региональном уровнях. Многими авторами подчеркивается лишь приблизительность статистических данных, несмотря на большое количество эпидемиологических исследований. Это объясняется рядом причин, таких как

недостаток получаемой информации, различными методологическими подходами к изучению суицидального поведения, различием дефиниций и классификаций форм суицидального поведения, а так же отсутствием стандартизированных форм регистрации самоубийств и алгоритмов сбора информации по суицидальной смертности [2, 5, 15]. Учитывая этот факт, реальные показатели суицидальной смертности могут оказаться значительно выше.

Еще меньше статистических данных о распространенности суицидальных форм поведения среди стационарных больных и, в частности, в психиатрических больницах. Зарубежными авторами уделяется больше внимания этой проблеме. По данным австралийских ученых за период с 1973 по 1993 г., коэффициент распространенности самоубийств в психиатрических стационарах составил 3,68 на тыс. госпитализаций. Авторы отмечают снижение этого показателя после 1987 г., связывая это с модернизацией психиатрической помощи. Согласно статистическому анализу случаев суицидов в институте психиатрии Кларка (Clarke Institute of Psychiatry) за 30 лет, показатель суицидальной смертности составил 1,24 на тыс. выписок. В целом, по сообщениям североамериканских, европейских, австралийских и китайских больниц, показатель варьирует от 1,0 до 4,5 на тыс. госпитализаций. Данные по соотношению показателей госпитальных суицидов у мужчин и женщин в целом схожи по разным источникам и составляют приблизительно 3:1 [24]. В зарубежной литературе так же имеются указания на распространенность суицидов среди больных многопрофильных стационаров, включающих психиатрические отделения. По некоторым сообщениям, из 35 тыс. ежегодных самоубийств в США около 1,5-1,8 тыс., 5-6% происходят в стационаре. Две трети суицидов были совершены мужчинами; их средний возраст составил 50,7 лет [19, 36]. В Японии, где уровень самоубийств традиционно высок, проблеме профилактики самоубийств среди пациентов психиатрических больниц уделяется значительное внимание, и подобные инциденты подробно фиксируются и анализируются [30].

Что же касается сведений о случаях суицидов в ранние сроки после выписки статистических данных еще меньше. Группой ученых из Швеции проанализированы случаи самоотопления за 1992-2009 годы в северных районах страны. Использовались данные патологоанатомических экспертиз, полицейских и медицинских отчетов, изучались обстоятельства совершения суицидов и психиатрический анамнез. Было показано, что из 129 случаев у трети суицидентов были суицидальные попытки в анамнезе, а половина жертв ранее находилась на стационарном психиатрическом лечении, причем одна треть из них покинула больницы менее, чем за неделю до самоубийства [18]. В Тайбэй (Тайвань), среди 10 тыс. случаев самоубийств у лиц, обратившихся за психиатрической помощью в течение 12 мес. до смерти, 16% из них неоднократно госпитализировались в психиатрический стационар, 21% находился на диспансерном наблюдении. Авторы указывают на тот факт, что половина контингента суицидентов обращалась за психиатрической помощью в течение недели до смерти, а в 20% случаев за 24 ч. По заключению экспертов, суицидальный риск был оценен врачом-психиатром как высокий только лишь в 2% случаев, что может указывать на отсутствие критериев оценки риска совершения самоубийства и недостаточную подготовку специалистов в области суицидологии [32].

По данным чешских ученых из 137 290 пациентов госпитализированных в период между 2008-2012 гг. в психиатрические больницы, 402 человека покончили жизнь самоубийством во время стационарного лечения или в течение 2-х мес. после выписки. Большинство из них неоднократно госпитализировались с аффективными и невротическими расстройствами [39].

Факторы риска суицидального поведения

Факторы риска суицидального поведения условно подразделяют на две большие группы: групповые и индивидуальные. К групповым факторам относят: средовые и социально-демографические; к индивидуальным: психологические (личностные) и клинические. Помимо факторов, провоцирующих развитие суицидального поведения в психиатрическом стационаре и в ранние сроки после выписки, можно выделить и специфические причины, связанные с организацией психиатрической помощи. К специфическим обстоятельствам риска совершения госпитальных суицидов и суицидальных попыток можно отнести меры безопасности, стигматизацию, длительность и условия пребывания в больнице [15, 25].

Влияние средовых, социальных, демографических и этнокультуральных факторов

На всем протяжении развития суицидологии как направления медицинской науки, многочисленными авторами предпринимались попытки выявить факторы, влияющие на суицидальное поведение. В их число входили гелиофизические, метеорологические факторы, такие как изменение интенсивности земного магнетизма, солнечной активности и смены лунных фаз, однако полученные данные были достаточно противоречивы. Согласно данным статистики,

максимальное число самоубийств приходится на май, июнь и июль, а минимум на зимние месяцы [1, 15]. Встречаются эпидемиологические исследования, в которых авторы прослеживают определенную зависимость от дня недели. Полученные данные отечественных и зарубежных ученых во многом совпадают, выделяя наиболее вероятными днями совершения самоубийства для лиц обоего пола понедельник и четверг. По времени суток пик суицидов приходится на утренние часы, минимальное на ночные. Суицидальные попытки, наоборот, чаще совершаются в вечерние и ночные часы. Единогласное мнение исследователей в отношении влияния пола и возраста на характеристики контингентов, совершающих самоубийства и покушения на самоубийство. Бесспорно преобладание распространенности самоубийств среди мужчин во всех половозрастных группах, по различным данным, от 3:1 до 4:1 [8, 15]. Максимальный возрастной пик гибели мужчин – 35-50 лет. У женщин выделяются два «пика» – в возрастном интервале 45-49 лет и максимальный – после 65 лет [9]. Подобные закономерности характерны в некоторой степени и для госпитальных самоубийств, преобладание которых у мужчин регистрируется в среднем возрасте [30].

Влияние социально-экономической и политической ситуации в стране на уровень суицидальной активности населения подтверждено во многих отечественных работах [1, 2, 7, 9, 13, 15]. Социологический подход являлся одним из самых первых теоретических концепций самоубийств. Основоположник концепции, профессор социологии Э. Дюркгейм (1858-1917) придавал социальным факторам ведущее значение. В своем фундаментальном труде «Самоубийство» (1897) важнейшим суицидальным фактором автор считает социально-экономическую депривацию: необразованность, бедность, незанятость, одиночество. Современные исследования во многом подтверждают его мнение. Резкие перемены в политике и экономике нашей страны, военные действия и вместе с тем миграционные процессы и межнациональные конфликты, изменения образа жизни и взаимоотношений в обществе неизбежно сказываются на состоянии психического здоровья населения, приводя к развитию расстройств адаптации и различных по степени выраженности вариантов социально-стрессовых расстройств. Объективные социально-демографические характеристики указывают на социологический аспект риска суицида без учета индивидуальности мотива суицидального поведения и личности суицидентов [1, 15].

Несмотря на тот факт, что показатели суицидальной смертности варьируют в различных странах и регионах мира, эти различия достаточно устойчивы во времени. Это обусловлено относительно стабильными социально-демографическими, этнокультуральными и экономическими факторами. По мнению ряда исследователей, высока роль религиозного фактора в принятии решения о совершении самоубийства. Все основные мировые религии отрицательно относятся к самоубийству, поэтому с позиции религиозного фактора имеет значение сложившиеся к настоящему времени в разных нациях и культурах формы религиозного поведения людей, т.е. особенности их следования религиозным канонам и требованиям [7].

По мнению Б.С. Положего (2003), только этнокультуральная принадлежность населения образует достаточно четкую и последовательную связь с уровнем частоты самоубийств. Данные закономерности хорошо прослеживаются на примере нашей страны, ввиду разнородности населения Российской Федерации в этническом, культуральном и религиозном плане. В Российской Федерации, в сравнении с другими странами, уникальный разрыв в частоте суицидов между регионами. Наиболее благополучная ситуация по частоте суицидов на Северном Кавказе: в Дагестане, Карачаево-Черкесии, Ингушетии и Чечне. Наиболее высокие показатели суицидальной смертности – в финно-угорских регионах (республиках Коми, Марий Эл), в республике Бурятия и в регионах, где проживают малочисленные народы Севера (Корякском, Чукотском, Коми-Пермяцком округах). Например, в республике Дагестан в 2012 г. показатель суицидальной смертности составил всего два случая на 100 тыс. населения, в Северной Осетии – 4, а в Ненецком автономном округе – 102, в Корякском – 98, в Чукотском автономном округе 76 на 100 тыс. [7, 10].

Индивидуальные факторы

К индивидуальным факторам, оказывающим влияние на суицидальное поведение, относят: генетический фактор и семейный суицидальный анамнез, личностные особенности суицидентов, в том числе мотивы суицидального поведения. В последнее время весьма актуальны исследования генетического фактора как одного из ведущих в генезе суицидального поведения. Популярной является так называемая «метиловая гипотеза» о природе ранней травмы. Авторами приводятся данные об эпигенетических эффектах в мозгу жертв суицида связанных с метилированием в различных генах, в частности, генов системы ГАМК, реелина. Приведенные исследования стремятся доказать, что средовые факторы (в том числе и психологические травмы) раннего периода развития «оставляют следы» в геноме, что сопровождается поведенческими последствиями и нарушениями психического здоровья [34]. С биохимической позиции суицид

можно рассматривать как трехкомпонентную систему: моноаминергическая медиация и гипоталамо-гипофизарно-кортикоидная система как путь срочной реализации стрессового напряжения и связанного с ним возбуждения и беспокойства; серотонинергическая система как механизм контроля агрессивных импульсов и формирования депрессии. Вышеописанные «поломки» на уровне генов приводят к неизбежному дисбалансу в этой системе: дефициту или гиперреакции ее звеньев, формируя такие патологические черты личности, как агрессивность, импульсивность, неустойчивость в стрессах, ангедония, депрессия или циклоидность. Это подтверждается многочисленными исследованиями, касающимися наследственной отягощенности по совершению суицидальных попыток и суицида в семье и в целом наследственной природой аффективной патологии [6, 12, 13, 32].

А.Г. Амбрумова и соавт. (1980) отводили ведущую роль в суицидогенезе нарушению взаимодействия между личностью и ее социальным окружением, рассматривая суицидальное поведения как «следствие социально-психологической дезадаптации личности в условиях переживаемого (неразрешенного) ею микросоциального конфликта».

Ряд исследований посвящен изучению психологических (личностных) факторов риска совершения самоубийства. Сторонники психологического направления подчеркивают, что индивидуальные предпосылки к развитию суицидальной дезадаптации «локализуются» в личностной мотивационной сфере, сформированной в детском и подростковом возрасте, когда закладывались характеристики личности и формировался акцентуированный комплекс переживаний. При сочетании клинических, социально-психологических, ситуационных и личностных влияний этот комплекс может явиться триггером суицидального поведения. К наиболее суицидоопасным, по мнению ряда суицидологов, относятся такие личностные особенности как эмотивность, циклотимичность, аутоагрессивный и аутично-депрессивный типы реагирования на стресс, отсутствие или неприоритетность высших личностных потребностей, эгоцентризм, импульсивность, ригидность поведенческих стереотипов, высокий уровень тревожности. Анализируя особенности механизмов психологической защиты, встречающихся среди суицидентов, большинство авторов выявляют следующие особенности: преобладание использования механизмов проекции, реактивных образований и рационализации, использование избегающих форм поведения [8].

Изучая механизмы формирования предрасположенности к суицидальной дезадаптации Е.А. Панченко (2012) показала, что формирование суицидального процесса, закладывающимся еще в детстве, в виде «дисфункционального типа функционирования родительской семьи», непоследовательного типа воспитания, нарушений поведения в детском и/или подростковом возрасте, формирование в поведении избегающих тенденций. На основании литературных данных и собственных исследований Б.С. Положий и Е.А. Панченко (2012) делают вывод, что около 90% лиц с различными формами суицидального поведения подверглись в своих родительских семьях различным вариантам патологического воспитания. Это могло быть гипоопека, гиперопека, безнадзорность, воспитание по типу «Золушки», «Кумир семьи» и др.[12, 13].

Зарубежные исследователи, анализировавшие суицидальное поведение среди подростков, поступивших в связи с суицидальной попыткой и ранее проходивших лечение в психиатрическом стационаре, выявили следующие психологические особенности: заниженная самооценка, протестные реакции в виде отвержения помощи, незрелые защитные механизмы, отсутствие родительской поддержки, частые конфликты с родителями, трудности в учебе. Среди факторов суицидального риска так же отмечают серьезные потери и жестокое обращение в раннем детстве [13-15]. Рассматривая суицидальное поведение не как результат сложившихся обстоятельств, а как процесс развития личности, можно проводить диагностику личностных особенностей и психокоррекционное вмешательство на любом этапе, с целью профилактики дезадаптивных форм поведения [12].

Клинические факторы риска суицидального поведения

Рассматривая вопрос суицидального поведения пациентов в психиатрической больнице, необходимым является изучение особенностей суицидогенеза в рамках определенных нозологических категорий, выявление клинических факторов суицидальной дезадаптации, оказывающие влияние на индивидуальные особенности курации и подбора как медикаментозного, так и психотерапевтического лечения.

Преобладающий контингент психиатрических больниц – это больные с расстройствами шизофренического (f2), и аффективного спектров (f3), больные с органическим поражением головного мозга (f0). Процент пациентов проходящих лечение стационарно с невротическими, связанными со стрессом, соматоформными расстройствами и пациентов с расстройствами

личности и поведения невелик и составляет около 2,5% [6]. Распространенность суицидальных форм поведения среди лиц с установленным психическим расстройством значительно, от 2,5 до 5 раз, превышает уровень самоубийств в общей популяции. Наличие группы инвалидности по психическому заболеванию, нетрудоустроенность, социальная изоляция, одиночество являются дополнительными отягощающими факторами в генезе суицидального поведения в данной категории [3, 15].

Расстройства аффективного спектра, в частности, депрессивные расстройства – признанный триггер суицидального поведения. Существует множество исследований, где анализируются корреляции суицидального поведения с выраженностью и структурой депрессивного синдрома. К наиболее суицидоопасным характеристикам депрессии относят: наличие генерализованной тревоги, неустойчивый аффект, смешанные аффективные и дисфорические состояния [1, 12, 15]. Более высокий уровень суицидальной активности среди расстройств аффективного спектра наблюдается у пациентов с биполярным аффективным расстройством (БАР). На начальных этапах заболевания, дифференциальная диагностика между БАР II типа и рекуррентным депрессивным расстройством зачастую представляет значительные затруднения. Ошибочная диагностика приводит к выбору неверной тактики терапии и курации, что отягощает течение заболевания, приводя к более высокой частоте его обострений, ухудшению клинического и социально-трудового прогноза, снижению качества жизни пациентов, и тем самым увеличению суицидального риска. По данным Н. А. Тювиной, И. Г. Коробковой (2016), депрессию при БАР отличают: более ранний возраст начала заболевания; меньшая длительность, но большая частота обострений; большая склонность к континуальному течению; более выраженное снижение социальной и семейной адаптации; гипертимные черты личности в преморбиде; более частая наследственная отягощенность по аффективным расстройствам, шизофрении и алкоголизму; высокая коморбидность с обменными заболеваниями и злоупотреблением психоактивными веществами; ухудшение состояния чаще в осенне-зимнее время; преобладающий тревожный аффект и выраженное снижение интересов в структуре депрессии; большая частота атипичных нарушений сна, аппетита и массы тела; моторная заторможенность, а так же высокий уровень суицидальной активности [14]. К предикторам возникновения суицидальных тенденций у пациентов с БАР можно отнести частые эпизоды депрессии, нерегулярность наблюдения у лечащего врача, несоблюдение режима приема поддерживающей психофармакотерапии [35]. По данным других авторов, не выявлялось значимых различий в частоте встречаемости суицидальных проявлений у пациентов с БАР и рекуррентным депрессивным расстройством [11]. Высокий суицидальный риск может обнаруживаться у пациентов с расстройствами адаптации на фоне стресса. Большое значение для таких пациентов наряду с фармакотерапией имеет психотерапевтическая и психокоррекционная работа [12, 15].

Согласно материалам одного из мета-анализов, клинические факторы риска суицидального поведения среди психиатрических госпитальных больных в целом схожи с факторами риска суицида в общей популяции и включают аффективные и личностные расстройства, шизофрению, наличие в психопатологической картине депрессии идей виновности, безнадежности, самообвинения, семейный отягощенный анамнез относительно самоубийств и аффективной патологии. По данным израильской группы ученых госпитальный суицид чаще совершают пациенты с расстройствами шизоаффективного и шизофренического спектров. К факторам суицидального риска авторы относят недобровольную госпитализацию и наличие суицидальных попыток в анамнезе [31]. Существует гипотеза о том, что у лиц с множественными попытками суицидальное поведение носит аддиктивный характер. Так, например, при исследовании данного феномена на базе университетской больницы Мадрида, использовались такие критерии как: толерантность, синдром отмены, потеря контроля, социальная дезадаптация, осложнения соматического характера. Авторы пришли к выводу, что у пациентов с множественными суицидальными попытками обнаруживается три и более критерия зависимости к суицидальному поведению [21].

Высокий суицидальный риск у больных шизофренией в 5-10 раз выше, чем среди населения, подтвержден в работах отечественных и зарубежных авторов. Среди пациентов с суицидальными проявлениями доля больных шизофренией достаточно велика и составляет по отдельным данным около 45-65% [13, 15, 31]. Больные шизофренией с суицидальными попытками в анамнезе, частыми госпитализациями по поводу выраженной депрессивной симптоматики представляют собой наиболее опасный контингент в плане совершения стационарного самоубийства [13]. Суицидальные действия такими пациентами могут совершаться немотивированно, импульсивно, поэтому, зачастую их достаточно трудно предсказать. Велика вероятность суицида у пациентов с первым психотическим эпизодом в рамках шизофренией после купирования продуктивной симптоматики. По данным М. Nordentoft, Т. Madsen (2015), суицидальный риск особенно высок в течение первого года с момента дебюта заболевания, почти в два раза выше, чем в более позднем

периоде болезни. Представленные данные говорят о необходимости совершенствования диагностики аффективной патологии на этапе формирования критики к болезни после перенесенного психотического эпизода. Совершенствование критериев выписки и первичной профилактики суицидального поведения путем выявления антивитальных переживаний у пациентов с впервые диагностированным эндогенным заболеванием может существенно снизить суицидальный риск. Данный контингент требует особого внимания после выписки из стационара со стороны амбулаторной службы.

Согласно демографическим исследованиям в области суицидологии, уровень суицидов увеличивается с возрастом, у женщин достигая максимума после 65 лет [2, 9, 15]. Согласно отчета ВОЗ за 2014 г., в Российской Федерации коэффициент суицидальной смертности у мужчин в возрастной группе от 70 лет достиг невероятно высокой цифры 72,3 на 100 тыс. Поздний возраст – это время утрат: социального статуса, близких людей, соматического здоровья. Наличие депрессии у лиц пожилого возраста определяет значительную суицидальную активность с высокой степенью летальности [15]. Нередко психический статус таких пациентов ошибочно расценивается как деменция, особенно при наличии классической депрессивной триады: гипотимии, идеаторной и моторной заторможенности. В группу высокого риска развития суицидального поведения попадают пациенты геронтологических отделений и домов-интернатов психиатрического профиля. Зачастую, ввиду отсутствия семьи, социальной поддержки, надлежащего ухода, наличия сопутствующих заболеваний, данная группа пациентов становится наиболее уязвимой [1, 23]. Выявить суицидальные намерения помогает респрос, в котором необходимо уделять особое внимание отношению индивида к религии и смерти. Как известно, религиозность является значимым антисуицидальным фактором и от того как пожилые люди воспринимаяют смерть, по мнению А. Vonnewup (2015), отчасти зависит, возникнет ли у них желание умереть. Депрессивные расстройства у пожилых могут являться первыми предвестниками и сопутствующими компонентами деменции и провести между ними дифференциацию у пожилых лиц не всегда удается. Больные в глубокой деменции также могут совершать самоповреждающие действия. Подобные инциденты не относятся к суицидальным формам поведения, ввиду отсутствия осознанности своих действий и их возможных результатов, поэтому такие происшествия попадают в раздел несчастных случаев, что в свою очередь еще больше увеличивает значимость организационных и профилактических мероприятий в отношении аутоагрессивных действий в отделениях геронтологического профиля.

Этапы оказания суицидологической помощи в психиатрическом стационаре

Круглосуточное психиатрическое наблюдение является основой диагностики и подбора психофармакологического лечения при наиболее тяжелых психических заболеваниях. В последнее время все больше говорится об оптимизации оказания медицинской помощи, повышении эффективности стационарного лечения, сокращении коек и сроков госпитализации. Из истории известно, что сокращение мощности психиатрических стационаров напрямую сказывается на уровне суицидальной смертности среди населения. Например, в Великобритании, с целью сокращения сроков госпитализации и уменьшения количества коек в период с 1997 по 2008 гг. были созданы так называемые «Центры разрешения кризиса и лечения на дому» (CRHT). Количество госпитализаций снизилось практически в 8 раз, а уровень стационарных суицидов упал почти на треть с 2.45 до 1.68 на 100 тыс. дней госпитализации, что компенсировалось еще большим подъемом уровня суицидальной смертности среди пациентов, находящихся под присмотром команд CRHT. Данный опыт показывает необходимость совершенствования именно стационарной психиатрической помощи в новых условиях, оптимизации критериев выписки и преемственности с амбулаторной службой. Эффективность суицидологической помощи может быть достигнута только при правильном выполнении всех этапов оказания специализированной психиатрической помощи суицидентам в полном объеме, исключая формальный подход.

Согласно этапам оказания суицидологической помощи в психиатрическом стационаре, разработанным Б.Д. Цыганковым и С.В. Ваулиным (2012), можно определить направления суицидальной превенции как в отношении лиц, госпитализированных в психиатрический стационар по поводу суицидальной попытки, так и в отношении лиц, ранее не проявлявших суицидальной дезадаптации, но с высоким суицидальным риском. На этапе госпитализации в психиатрический стационар и госпитальной диагностики проводится первичная оценка психического статуса больного, включая психиатрический, соматоневрологический и социальные аспекты, производится первичная оценка суицидального риска. По данным JCAHO (объединенной комиссии по аккредитации организаций здравоохранения в США), проанализировавшей случаи стационарных самоубийств в течение 10-летнего периода (1995-2005 гг.), первопричиной их совершения являлась неверная оценка суицидального риска примерно в 60% случаев, иначе при

верной оценке были бы предприняты соответствующие меры предосторожности и суицид мог быть предотвращен [17].

Для оценки степени риска суицидальной дезадаптации важен подробный сбор анамнеза: совершались ли ранее пациентом суицидальные попытки, каким способом и как они были предотвращены, встречались ли они у близких родственников, не находился ли суицидент под влиянием события самоубийства. Эта информация может помочь понять мотивы и истинность суицидальных намерений, предупредить повторные внутригоспитальные попытки суицида. Госпитализация в психиатрический стационар, особенно первичная, ставит перед собой задачу адаптации к новым условиям, сам факт поступления в психиатрическую больницу может явиться сильнейшим психосоциальным стрессом, особенно для лиц госпитализированных впервые. На начальном этапе еще ярко выражена симптоматика, идет процесс подбора лечения, возможны первые негативные проявления лекарственной терапии, что в совокупности может явиться поводом для принятия решения о самоубийстве. Со стороны врача и медперсонала необходима настороженность в отношении развития антивитальных переживаний и суицидальных намерений у первичных больных. Важна рациональная психотерапия, как объяснение в доступной форме необходимости лечения в стационаре, особенностей лечебных и организационных мероприятий [3, 15].

Особое внимание в плане суицидальной превенции отводится пациентам, поступившим в связи с суицидальной попыткой. Для разработки терапевтической стратегии важнейшим шагом является выявление стойкости суицидальных тенденций и типа постсуицидального периода. На основании актуальности суицидального конфликта, степени фиксированности суицидальных тенденций, особенностей отношения к совершенной попытке выделяют четыре разновидности постсуицида: критический, манипулятивный, аналитический и суицидально-фиксированный типы. Пациенты со стойким характером суицидальных намерений, нередко открыто заявляют, что «все равно покончат с собой», «никто их не остановит» или «ничто не мешает совершить самоубийство в больнице», пытаются совершить суицидальную попытку на глазах медперсонала [15]. Выявление больных с суицидально-фиксированным типом постсуицида, их неотложная госпитализация (возможно недобровольная), применение необходимых мер надзора являются важнейшими мероприятиями профилактики повторной суицидальной попытки в стационаре.

В зависимости от особенностей психопатологической картины и степени суицидального риска в психиатрическом стационаре общего типа пациенту предписывается определенный вид надзора. Назначение необходимой категории медицинского наблюдения является первоочередной мерой суицидальной превенции после оценки степени суицидального риска. Традиционно предусмотрены следующие виды надзора: «строгий» – режим непрерывного усиленного наблюдения медицинским персоналом за больными; «общий режим» – обычное психиатрическое наблюдение, предусматривающее постоянный контроль средним; и младшим медперсоналом за поведением больных, находящихся в отделении; «свободный выход» – предусматривает возможность самостоятельного прихода и ухода в лечебный отпуск, прогулки, посещение лечебно-трудовых мастерских. В англоязычной литературе соответственно выделяют четыре категории стационарного наблюдения: уровень I – общее наблюдение: не все пациенты должны находиться в пределах видимости, их место нахождения должно быть известно медицинскому персоналу; уровень II – прерывистое наблюдение, при котором пациент должен быть проверен каждые 15 мин.; уровень III – пациент находится под непрерывным наблюдением в непосредственной близости от медицинского персонала, применяется в отношении пациентов с высоким риском совершения агрессивных и аутоагрессивных действий; уровень IV – пациент находится на расстоянии вытянутой руки, в том числе в ванной комнате, для осуществления данного вида надзора требуется отдельная медицинская сестра. Авторы отмечают, что IV вид надзора достаточно дорогостоящий и трудоемкий процесс, поэтому некоторые больницы разработали палаты острой и интенсивной терапии, где несколько пациентов могут быть размещены внутри прозрачной кабины и контролироваться либо непосредственно медицинским персоналом или же с помощью телевизионных систем. Обеспечение строгого надзора в отношении суицидоопасных пациентов является необходимой мерой безопасности, однако, длительное пребывание под непрерывным наблюдением может вызвать усиление симптомов депрессии из-за заниженной самооценки и чувства стигматизированности [27, 31].

Следующим важным компонентом превенции является выбор психофармакотерапии. Медикаментозная терапия депрессивных состояний является значимым антисуицидальным фактором, в то же время неверный подбор антидепрессантов может существенно повысить суицидальный риск при определенных клинических состояниях. Важно при назначении терапии антидепрессантами учитывать тип депрессии и выраженность ее основных симптомов. Риск суицида в стационаре увеличивается для пациентов с резистентностью к психофармакологическому лечению, а так же при наличии тяжелых побочных эффектов во время

предыдущих госпитализаций, несвоевременном назначении терапии антидепрессантами [15, 25, 31].

К основным направлениям работы на этапе курации и терапии в психиатрическом отделении относят: динамическую оценку психического статуса и степени суицидального риска, что неразрывно связано с оценкой эффективности проводимой психофармакотерапии, ее своевременной коррекцией, а так же с решением вопроса об изменении режима наблюдения [3]. В условиях круглосуточного стационара ведущими мерами безопасности являются обеспечение качественного контроля медицинским персоналом и ограничение средств самоповреждения.

Важнейшим элементом обеспечения безопасности пациентов является максимальное исключение возможностей совершения суицидальных действий. С целью осуществления наблюдения за пациентами традиционно в психиатрических больницах практикуются регулярные обходы средним и младшим медицинским персоналом каждые 15-30 мин. Зарубежные авторы рекомендуют с осторожностью полагаться на периодические проверки, потому что 15 мин. достаточно для совершения аутоагрессивных действий в стационаре. При анализе 76 случаев суицидов в стационарных отделениях США G. Jayagam и соавт. (2010) выявили следующие закономерности: в половине случаев самоубийства совершались в 15-минутных интервалах между проверками медицинским персоналом, при постоянном наблюдении – до 9% случаев (персонал неофициально прекратил наблюдение, чтобы провести другие мероприятия), причем в 78% случаев суицидальные мысли отрицались больными на осмотрах. D.Z. Lieberman с соавт. (2004) предлагал менять время проверки случайным образом в пределах 15 мин., чтобы сделать временной интервал менее предсказуемым. Следует помнить, что больные, склонные к импульсивным действиям, всегда нуждаются в строгом надзоре [29, 33].

Если выбор того или иного способа самоубийства определяется средовыми или же культуральными факторами в том или ином сообществе, то в стенах психиатрической больницы выбор способов значительно ограничен. Считается, что наиболее распространенный способ совершения суицида в психиатрических больницах это – самоповешение, которое в среднем составляет 75-77 % всех стационарных самоубийств. Зарубежные авторы выделяют также падение с высоты. Нанесения самоповреждений осколками стекла от окон, зеркал или какими-либо другими предметами, возможно по неосмотрительности оставленными родственниками, самоотравления накопленными лекарствами так же являются возможными способами совершения самоубийства [29, 37].

По данным Joint Commission Resources (2007), 75% стационарных самоубийств происходят в ванной комнате пациента, спальне или гардеробе. Ванная комната является одной из областей, где пациент может быть уверен в уединенности в течение некоторого времени. Смерть в результате самоповешения может наступить через 4-5 мин. давления на сонные артерии, что делает неэффективными 15-минутные проверки медицинским персоналом при наличии индивидуальной палаты и индивидуальной ванной комнаты с запирающейся дверью. Наибольшие зоны риска представляют собой места, ненаблюдаемые со стороны персонала, где пациент способен уединиться на некоторое время. H.S. Benensohn и H.L. Resnik (2012) опрашивали стационарных больных на предмет возможности совершения суицидальных действий и обнаружили, что большинство пациентов уже рассматривали потенциальные возможности совершения самоубийства и указали «слабые места», которые ранее не рассматривались медицинским персоналом как потенциально опасные. Практически любой предмет одежды и какие-либо выступающие объекты могут быть использованы для совершения самоудушения. Большую опасность самоповешения в положении сидя или стоя на коленях представляют собой лигатурные точки крепления, сантехническое оборудование, опорные ручки в душевых и ваннных комнатах. Такие недостатки могут быть устранены, например, путем создания нержавеющей стальной ящика, вокруг сантехнических приборов или путем добавления «тарелки», позволяющей при сохранении функциональности ручек, минимизировать риск самоповешения, снятие дверей со шкафов, замена вешалок полками. Вентиляционные отверстия, двери, гардеробные шкафы, вешалки для одежды, шланги, ремни, шнурки, средства бытовой химии, оставленные без присмотра, полиэтиленовые пакеты так же могут быть потенциально опасными [17, 20, 23, 29].

Ключевую роль в обеспечении безопасности пациентов выполняет медицинский персонал. По некоторым оценкам, медицинская сестра психиатрической больницы каждые 2,5 года своей практики сталкивается с суицидом, совершенным непосредственно в стационаре [17, 28]. Как правило, больные скрывают суицидальные намерения и выявить их удается только по некоторым особенностям поведения. Это может быть настороженное внимание больного к происходящему вокруг, его попытки припасти какие-либо колющие или режущие предметы, шнурки. Стремление укрыться одеялом с головой всегда должно вызывать опасение у персонала. Если все же суицидальная попытка реализована, следует, не оставляя поста, вызвать врача и принять все

необходимые меры: вынуть больного из петли, остановить кровотечение, приступить к искусственному дыханию, промыть желудок и т. д., в зависимости от вида суицидальных действий.

Одной из причин госпитального суицида можно считать нарушение терапевтического альянса, вследствие высокой загруженности медицинских сотрудников больницы. Для создания доверительного отношения со стороны больного, установление отношений сотрудничества и конструктивного взаимодействия необходимо изучение семейного, трудового статуса пациента. Персонал может потерять объективность, рассматривая суицидальные действия как манипулятивные или симулятивные, тем не менее, любые аутоагрессивные проявления требуют серьезного к себе отношения, потому что, во-первых, оценка мотива могла быть ошибочной и истерическая симптоматика в свою очередь может сопровождаться выраженной депрессией с аффектом тоски и тревоги, во-вторых, аутодеструктивные действия даже без суицидальных намерений могут привести к гибели больного [15]. Высокая загруженность медицинского персонала в первую очередь является следствием его нехватки. Согласно справке о состоянии стационарных психиатрических учреждений РФ и правовых актов оказания стационарной психиатрической помощи, подготовленной профессором Н.Г. Незнакомым по запросу руководителя Росздравнадзора М.А. Мурашко, существуют значимые проблемы в системе оказания стационарной психиатрической помощи, в частности недостаточность обеспечения медицинскими сестрами, которое составляет 67 %, младшим медицинским персоналом – 61% от необходимого количества. Сокращение младшего медицинского персонала увеличивает риск совершения госпитального суицида, особенно в ночное время в плохо наблюдаемых местах [29]. Повышение интенсивности работы медицинского персонала приводит к снижению эффективности профилактики аутоагрессии. Следует отметить, что суицид в психиатрической больнице является стрессогенным фактором в отношении самих работников больницы, что впоследствии может провоцировать развитие синдрома эмоционального выгорания [3]. Контроль за пациентами с высоким суицидальным риском является сложной задачей. За рубежом проводятся попытки автоматизировать этот процесс, в клинике Меннигер, США проводятся исследования относительно внедрения электронной интегрированной системы тревоги при рисках суицида для улучшения наблюдения за стационарными больными [33].

На этапе выписки из психиатрического стационара решается вопрос о возможности лечения больного в амбулаторных условиях. Выписка пациентов с высоким суицидальным риском должна производиться при полном отсутствии суицидальных мыслей, дезактуализации суицидального конфликта и купирования депрессивной симптоматики. В некоторых случаях для подготовки пациента к выписке и адаптации к внебольничным условиям в психиатрических больницах используются лечебные отпуска.

При подготовке к выписке большое внимание нужно уделить проведению психосоциальной работы с привлечением медицинского психолога и психотерапевта. Лечащий врач-психиатр совместно с пациентом должен составить подробный план дальнейшего взаимодействия, с учетом того, что пациент впоследствии будет наблюдаться у врача участковой службы. Нередко пациенты скрывают суицидальные замыслы, диссимулируя свое психическое состояние с целью скорейшей выписки. С целью выявления скрываемых пациентами суицидальных намерений могут применяться различные методики. Так, например, в США в некоторых психиатрических клиниках с целью диагностики внутренних форм суицидального поведения, применяется так называемый «Скрытый тест на ассоциации жизнь/смерть» «Life-Death Implicit Association Test (IAT)». По предварительным исследованиям установлено, что возможность IAT по выявлению суицидальных намерений при выписке выше в сравнение с методом открытого расспроса пациента [26].

Заключение

Таким образом, на основании приведенных литературных данных, можно сделать вывод о том, что, несмотря на многочисленные исследования в области выявления факторов риска суицидального поведения, вопросу о проявлениях и профилактики суицидального поведения у лиц находящихся на лечении в стационаре уделялось недостаточно внимания, что особенно важно в период оптимизации и реформации медицины. Сведения, приводимые зарубежными авторами, нередко обнаруживают существенные различия, что, возможно, обусловлено малой выборкой, а так же сложностью генеза суицидального поведения в условиях постоянного медицинского наблюдения. В отечественных исследованиях достаточно редко встречаются попытки комплексного анализа случаев суицидального поведения во время активного терапевтического процесса. Подобная статистика не ведется ни на отраслевом уровне, ни на уровне лечебно-профилактических учреждений. По нашим данным, случаи суицидальных действий в психиатрической больнице требуют фиксации и подробного анализа, потому как являются

показателями качества оказания суицидологической помощи в целом, так и показателем качества лечебно-диагностического процесса конкретного лечебного учреждения.

Стационарный суицид считается наиболее предотвратимым, потому что происходит в непосредственной близости от медицинских сотрудников, тем не менее, подобные случаи имеют место. Несмотря на то, что контроль и обеспечение безопасности пациентов осуществляется медицинскими сестрами, вопросу создания обучающих программ и инструкций для медицинского персонала по взаимодействию с пациентами опасными в отношении совершения аутоагрессивных действий уделяется недостаточное внимание. Введение в программы профессиональной подготовки медицинских сестер часов посвященных суицидологии может повысить эффективность лечебного процесса в отношении суицидальной превенции.

Специализированная стационарная медицинская помощь является наиболее дорогостоящей, поэтому современная ситуация оптимизации и модернизации системы здравоохранения требует максимальной унификации подходов к диагностике и профилактике суицидального поведения, разработки алгоритмов курации суицидоопасного контингента, введение в учебный процесс медицинских работников часов по суицидологии, разработки лечебно-профилактических и организационных мероприятий, направленных на обеспечение безопасности пребывания пациентов в стационаре в отношении совершения суицидальных действий, а также проведение психообразовательных занятий с родственниками пациентов.

Литература (References)

1. Барденштейн Л.М., Щербаква Л.М., Беглянкин Н.И. и др. Клиническая психиатрия. И збранные лекции. – М., 2014. – 432 с. [Bardenshtejn L.M., Shherbakova L.M., Begljankin N.I., i dr. *Klinicheskaja psihiatrija*. Clinical psychiatry. Selected lectures. – Moscow, 2014.– 432 p. (in Russian)]
2. Барыльник Ю.Б., Бачило Е.В., Антонова А.А. Анализ некоторых демографических показателей суицидальной активности среди населения Саратовской области (по данным за 2001-2010 гг.) // Психическое здоровье. – 2012. – №5. – С. 30-32. [Barylnik Y.B., Bachilo E.V., Antonov A.A. *Psihicheskoe zdorov'e*. Mental health. – 2012. – N5. – P. 30-32. (in Russian)]
3. Ваулин С.В. Аспекты суицидологической помощи в психиатрическом стационаре // Вестник новых медицинских технологий. – 2011. – №3. – С. 296. [Vaulin S.V. *Vestnik novyh medicinskih tehnologij*. Bulletin of new medical technologies. – 2011. – N3. – P. 296. (in Russian)]
4. Ваулин С.В. Терапия суицидального поведения // Врач. – №14, 2011. – С. 72-74. [Vaulin S.V. *Vrach*. Doctor. . – N14, 2011. – P. 72-74. (in Russian)]
5. Ваулин С.В., Андрейкин А.Б. Самоубийство и покушение на самоубийство (медико-правовые аспекты) // Вестник Смоленской медицинской академии. – 1998. – С. 141-144. [Vaulin S.V., Andrejkin A.B. *Vestnik Smolenskoj medicinskoj akademii*. Bulletin of Smolensk medical Academy. – 1998. – P. 141-144. (in Russian)]
6. Гурович И.Я., Шмуклер А.Б., Костюк Г.П. Нарышкин А.В. Контингент пациентов психиатрической больницы (по материалам однодневной переписи) // Социальная и клиническая психиатрия. – 2013. – Т.23., №2. – С.5-13. [Gurovich I.Ya, Shmukler A.B., Kostyuk P.G. Naryshkin, A.V. *Social'naja i klinicheskaja psihiatrija*. Social and clinical psychiatry. – 2013. – V.23., N2. – P. 5-13. (in Russian)]
7. Дмитриева Т.В., Положий Б.С. Этнокультуральная психиатрия. – М.: Медицина, 2003. – 458 с. [Dmitrieva T.V., Polozhij B.S. *Jetnokul'tural'naja psihiatrija*. — M.: Medicina. Etnoculturala psychiatry. – Moscow: Medicine, 2003. – 458 p. (in Russian)]
8. Каргин А.М., Холмогорцева А.Б., Войцех В.Ф. Личностные факторы суицидального поведения у пациентов кризисного стационара, совершивших суицидальные попытки// Социальная и клиническая психиатрия. – 2009. – Т.19, №4. – С. 15-20. [Kargin A.M., Holmogorceva A.B., Vojceh V.F. *Social'naja i klinicheskaja psihiatrija*. Social and clinical psychiatry. – 2009. – T.19, N4. – C. 15-20. (in Russian)]
9. Лапицкий М.А., Ваулин С.В. Психопатологическая характеристика лиц, госпитализированных в психиатрические стационары в связи с суицидальной попыткой // Социальная и клиническая психиатрия. – 1997 – Т.7, N1 – С. 128-129. [Lapickij M.A., Vaulin S.V. *Social'naja i klinicheskaja psihiatrija*. Social and clinical psychiatry. – 1997. – V.7, N1 – P. 128-129 (in Russian)]
10. Морев М.В. Шматова Ю.Е., Любов Е.Б. Динамика суицидальной смертности населения России: региональный аспект // Суицидология. – 2014. – Т.5, №1. – С. 3-11. [Morev M.V. Shmatova Ju.E., Ljubov E.B. *Suicidologija*. Suicidology. – 2014. – V.5, N1. – P. 3-11. (in Russian)]
11. Мосолов С.Н., Ушкалова А.В., Костюкова Е.Г. и др. Диагностика биполярного аффективного расстройства II типа среди пациентов с текущим диагнозом рекуррентного депрессивного расстройства // Современная терапия психических расстройств. – 2014. – №2. – С. 2-12. [Mosolov S.N., Ushkalova A.V., Kostjukova E.G. i dr. *Sovremennaja terapija psihicheskikh rasstrojstv*. Modern therapy of mental disorders. – 2014. – N2. – P. 2-12. (in Russian)]

12. Положий Б.С., Панченко Е.А. Дифференцированная профилактика суицидального поведения // Суицидология. – 2012. – Т.3, №1. – С. 8-12. [Polozhij B.S. Panchenko E.A. *Suicidologija*. Suicidology. – 2012. – V.3, N1. – P. 8-12. (in Russian)]
13. Положий Б.С. Панченко Е.А., Посвянская А.Д. Клинико-социальные характеристики лиц, совершивших суицидальные попытки // Российский психиатрический журнал. – 2008. – №2. – С. 16-20. [Polozhij B.S. Panchenko E.A., Posvjanskaja A.D. *Rossijskij psichiatricheskij zhurnal*. Russian journal of psychiatry. – 2008. – N2. – P. 16-20. (in Russian)]
14. Тювина Н.А., Коробкова И.Г. Сравнительная характеристика клинических особенностей депрессии при биполярном аффективном расстройстве I и II типа// Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. – 2016. – Т.8, №1. – С. 22-28. [Tjuvina N.A., Korobkova I.G. *Nevrologija, nejropsihiatrija, psichosomatika*. Neurology, neuropsychiatry, psychosomatics. – 2016. – V.8, N1. – P. 22-28. (in Russian)]
15. Цыганков Б.Д., Ваулин С.В. Суициды и суицидальные попытки (клиника, диагностика, лечение): монография. – Смоленск: СГМА, 2012. – 232 с. [Tsygankov B. D., Vaulin S. V. *Suicidy i suicidal'nye popytki (klinika, diagnostika, lechenie): monografija*. Suicides and suicide attempts (clinic, diagnostics, treatment): the monograph. – Smolensk: SSMA, 2012. – 232 p. (in Russian)]
16. Цыганков Б.Д., Ваулин С.В. Анализ качества оказания суицидологической помощи в сети специализированных психиатрических учреждений // Вестник неврологии, психиатрии и нейрохирургии. – 2011. – № 7. – С. 23-27. [Tsygankov B.D., Vaulin S.V. *Journal of neurology, psychiatry and neurosurgery*. Journal of neurology, psychiatry and neurosurgery. – 2011. – N7. – P. 23-27. (in Russian)]
17. The Joint Commission (TJC). Sentinel event data: event type by year 1995 – 2Q 2012 // Oakbrook Terrace (IL). 01.12.1013. <https://www.jointcommission.org>
18. Ahlm K., Lindqvist P., Saveman B.I., Bjornstig U. Suicidal drowning deaths in Northern Sweden 1992-2009. The role of mental disorder and intoxication // Journal of Forensic and Legal Medicine. – 2015. – N24. – P. 1-8.
19. Appleby L., Kapur N., Shaw J. The national confidential enquiry into suicide and homicide by people with mental illness: annual report // Manchester (GB): University of Manchester – 2013.01.12.13. <http://www.manchester.ac.uk>.
20. Blain P.A., Donaldson L.J. The reporting of in-patient suicides: identifying the problem // Public Health. – 1995. – V.109, N4. – P. 293-301.
21. Blasco-Fontecilla H. et al. Are major repeater patients addicted to suicidal behavior? // Adicciones. – 2014. – V.26, N4. – P. 33.
22. Bonnewyn A., Shah A., Bruffaerts R., Demyttenaere K. Are religiousness and death attitudes associated with the wish to die in older people? // International Psychogeriatrics. – 2015. – V.24. – P. 1-8.
23. Bower L. Safewards: a new model of conflict and containment on psychiatric wards // Journal of psychiatric and mental health nursing. – 2014. – V.21, N6. – P. 499-508.
24. Bowers L. Banda T., Nijman H. Suicide inside: a systematic review of inpatient suicide // Journal of Nervous and Mental Disease. – 2010. – V.198, N5. – P. 315-328.
25. Cardell R., Horton-Deutsch S. A model for assessment of inpatient suicide potential // Archives of Psychiatric Nursing. – 1994. – V.8, N6. – P. 366-372.
26. Ellis T.E. Rufino K.A., Green K.L. Implicit Measure of Life/Death Orientation Predicts Response of Suicidal Ideation to Treatment in Psychiatric Inpatients // Archives of Suicide Research. – 2015. – V.29. – P. 45-49.
27. Ganesvaran T., Shah A.K. Psychiatric in-patient suicide rates: a 21-year study // Medicine, Science and the Law. – 1997. – V37, N3. – P. 202-309.
28. Hu D.Y. Risk factors and precautions of inpatient suicide from the perspective of nurses: A qualitative study // Journal Huazhong University Science Technology [Medical Sciences]. – 2015. – V.35, N2. – P. 295-301.
29. Jayaram G. Sporney H., Perticone P. The utility and effectiveness of 15-minute checks in inpatient settings // Psychiatry (Edgmont). – 2010. – V.7. – P. 46-49.
30. Keshita I. Profiling psychiatric inpatient suicide attempts in Japan // International journal of Emergency Mental Health. – 2014. – V.16, N1 – P. 217-221.
31. Large M.M., Nielssen O.B. Risk factors for inpatient suicide do not translate into meaningful risk categories – all psychiatric inpatients are high-risk // Journal of Clinical Psychiatry. – 2012. – V.73, N7. – P. 1034-1035.
32. Lee H.C. Lin H.C. Are psychiatrist characteristics associated with postdischarge suicide of schizophrenia patients? // Schizophrenia Bulletin. – 2009. – V.35, N4. – P. 760-765.
33. Madan A. et al. Utility of an integrated electronic suicide alert system in a psychiatric hospital // Quality Management in Healthcare. – 2015. – V.24, N2. – P. 79-83.
34. Maciejewski D.F. Overlapping genetic and environmental influences on nonsuicidal self-injury and suicidal ideation: different outcomes, same etiology? // JAMA Psychiatry. – 2014. – V.71, N6. – P. 699-705.
35. Mert D.G. et al. Factors associated with suicide attempts in patients with bipolar disorder type I // Psychiatria Danubina. – 2015. – V.27, N3. – P.236-241.
36. Mers S.De., Dinsio K., Carlson W. Psychiatric care of the older adult: an over view for primary care // Medical Clinics of North America. – 2014 – V.98, N5. – P. 98-103.

37. Mills P.D., Hemphill R.R., King L.A., Watts B.V. Inpatient suicide on mental health units in Veterans Affairs hospitals: avoiding environmental hazards // *General Hospital Psychiatry*. – 2013. – V.35, N5. – P. 528-536.
38. Nordentoft M., Madsen T. Suicidal behavior and mortality in first-episode psychosis // *The Journal of Nervous Mental Disease*. – 2015. – V.203, N5 – P. 387-392.
39. Winkler P. Suicides following inpatient psychiatric hospitalization: A nationwide case control study // *Journal of Affective Disorders*. – 2015. – V.15. – P. 164-169.
40. Wright D., Jacklin L., Themeles T. Dying to get out of the asylum: mortality and madness in four mental hospitals in Victorian Canada 1841-1891 // *Bulletin of the History of Medicine*. – 2013. – V.87, N4. – P. 591-621.

Информация об авторах

Ваулин Сергей Викторович – доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой психиатрии, наркологии и психотерапии факультета ДПО ФГБОУ ВО «Смоленский государственный медицинский университет» Минздрава России. E-mail: sv_vaulin@mail.ru

Моренец Татьяна Викторовна – врач-психиатр, заведующая дневным стационаром ГАУЗ «Брянская областная психиатрическая больница №1». E-mail: morenect@mail.ru

ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЕ НАУКИ

ОРИГИНАЛЬНЫЕ СТАТЬИ

УДК 615

ФАРМАКОДИНАМИЧЕСКИЕ ИССЛЕДОВАНИЯ НОВЫХ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ФОРМ С АНТИГИПОКСАНТОМ

© Лосенкова С.О., Максименкова К.И., Крикова А.В., Евсеев А.В.

Смоленский государственный медицинский университет, Россия, 214019, Смоленск, ул. Крупской, 28

Резюме: в статье представлены результаты исследования, посвященного доклиническому изучению специфической фармакологической активности лекарственного сиропа и гидрогеля с антигипоксанта натрия поли(дигидроксифенилен)тиосульфатом. Доказано, что лекарственный сироп в дозе действующего вещества 50 мг/кг веса животного обладает антигипоксанта и нейротропной активностью при его 5-7 дневном профилактическом введении, превосходящей по эффективности 5% водный раствор натрия поли(дигидроксифенилен)тиосульфата, а также доказана противоожоговая активность геля с антигипоксанта на модели термического ожога 3 степени при применении геля в течение всего периода эпителизации раны с содержанием в 1,0 лекарственной формы от 10 до 20 мг действующего вещества. Ежедневное нанесение на ожоговую поверхность полоски геля длиной 1,5-2,0 см на протяжении всего периода эксперимента способствовало заживлению раны на 16 день наблюдения в отличие от контрольной группы животных, у которой полное заживление раны регистрировали только на 29-й день эксперимента. Для обеспечения гомогенности и стерильности лекарственный сироп и гидрогель с натрия поли(дигидроксифенилен)тиосульфатом обрабатывали низкочастотным ультразвуком в течение 30 с.

Ключевые слова: антигипоксанта, натрия поли(дигидроксифенилен) тиосульфат, лекарственный сироп, гидрогель

PHARMACODYNAMIC STUDIES OF NEW DOSAGE FORMS WITH ANTIHYPOXANT

Losenkova S.O., Maksimenkova K.I., Krikova A.V., Evseev A.V.

Summary: the article presents the results of a study of the preclinical study specific pharmacological activity of medicinal syrup and hydrogel with antihypoxant sodium poly(dihydroxyphenylene) thiosulfonate. It is proved that the medicinal syrup in a dose of active substance 50 mg/kg of animal weight possesses antihypoxic and neurotrophic activity when administered prophylactically 5-7 days, by exceeding efficacy of 5% aqueous solution of sodium poly(dihydroxyphenylene)thiosulfonate and proved the activity to burns of gel with antihypoxant on model of thermal burn of 3 degrees when using of gel during the entire period of epithelization of the wound with containing in 1,0 of dosage form 10 to 20 mg of active ingredient. Daily applied on the surface of burn strips gel length 1.5-2.0 cm during the entire period of the experiment contributed to the healing of wounds on the 16th day of observation in contrast to the control group of animals, in which complete wound healing was recorded on only 29 days of the experiment. To ensure the homogeneity and sterility of medicinal syrup and hydrogel with sodium poly(dihydroxyphenyl)thiosulfonate treated with low frequency ultrasound for 30 s.

Key words: antihypoxant, sodium poly(dihydrooxyphenylen)thiosulfonas, medicinal syrup, hydrogel

Введение

В последние десятилетия проблема патогенеза заболеваний головного мозга, желудочно-кишечного тракта, а также ряда других органов и систем обогатилась раскрытием механизма повреждения клеточных структур. Основным фактором повреждения является кислород, активные формы которого обладают биологическим эффектом и в зависимости от концентрации могут быть регуляторными или токсическими.

Для коррекции таких нарушений широко используются препараты из группы антиоксидантов и антигипоксантов, способные уменьшать накопление свободных радикалов и активных форм кислорода, улучшать утилизацию кислорода организмом, снижать потребность в нем органов и тканей. На сегодняшний день класс антигипоксантов с антиоксидантными свойствами представлен достаточно внушительным самостоятельным классом фармакологических средств, назначаемых, как правило, в составе комбинированной фармакотерапии при заболеваниях, сопровождающихся состояниями гипоксии и ишемии [3].

Натрия поли(дигидроксифенилен)тиосульфат (торговое наименование – гипоксен) является антигипоксантом с антиоксидантными свойствами (ЗАО «Корпорация Олифен», г. Москва), представляет собой искусственную редокс-систему, а по химической структуре ароматическое (полихиноновое) производное тиосульфокислоты. На фармацевтическом рынке натрия поли(дигидроксифенилен)тиосульфат на сегодняшний день представлен только капсулированной формой. Поэтому расширение ассортимента отечественных лекарственных препаратов является актуальным направлением фармацевтической индустрии.

Методика

Авторами разработан состав и оригинальная технология 5% лекарственного сиропа с натрия поли(дигидроксифенилен)тиосульфатом на основе ксилита [4] без использования консервантов, обладающего антигипоксической активностью. Эксперименты проводили на крысах-самцах линии Wistar массой 180-220 г. Животных содержали в условиях вивария при свободном доступе к воде и пище. Сироп вводили перорально в дозе 50 мг/кг веса животного [6] профилактически через зонд 1 раз в сут. в течение 5 дней с последующим моделированием острой нормобарической гипоксической гипоксии с гиперкапнией. Крысам контрольных групп в течение 5 дней вводили аналогичное количество сиропа, но без лекарственного вещества. Крысы группы сравнения получали перорально 5% водный раствор натрия поли(дигидроксифенилен)тиосульфата в тех же дозах. Интактные животные лекарственных препаратов не получали.

Для исследования противоожоговой активности сконструированного гидрогеля на основе натрия карбоксиметилцеллюлозы моделировали термический ожог 3 степени согласно данным научной литературы [5]. Во всех экспериментах все манипуляции проводили под эфирным наркозом. Животные были разделены на 6 групп. Животным 3-х опытных групп на раневую поверхность для лечения ожоговой раны ежедневно на протяжении всего эксперимента до момента заживления раны наносили гидрогель полоской длиной 1; 1,5 и 2 см с содержанием в 1,0 геля от 10 до 20 мг действующего вещества. Проводили гистоморфологические исследования раневой поверхности кожи животных (крыс) контрольных, опытных групп и группы сравнения на базе научно-исследовательского центра ФГБОУ ВО СГМУ Минздрава России.

Статистическую обработку результатов исследований проводили с использованием пакета прикладных программ STATISTICA 6.0. Проверку гипотезы о нормальности распределения вариационных рядов полученных данных осуществляли при помощи критерия Колмогорова-Смирнова на уровне значимости $\alpha=0,05$. Статистическую достоверность изменений оценивали с использованием критерия Стьюдента t для непарных выборок. Все статистические тесты проводили для двусторонней гипотезы при уровне статистической значимости – 0,05.

Результаты исследования

Результаты исследования антигипоксической активности сиропа с натрия поли(дигидроксифенилен)тиосульфатом при его профилактическом пероральном введении животным в течение 5 дней до моделирования нормобарической гипоксической гипоксии с гиперкапнией в дозе 50 мг/кг веса представлены в таблице.

Таблица. Результаты исследования продолжительности жизни животных на фоне профилактического введения сиропа с натрия поли(дигидроксифенилен)тиосульфатом в дозе 50 мг/кг

Интактная группа	Опытная группа	Контрольная группа	Группа сравнения
74,0±1,12	162,70±5,04 $p<0,0001$; $p_1<0,05$; $p_2<0,05$	79,90±1,49	150,60±1,91

Примечание: p – достоверность отличия показателей опытной группы относительно показателей контрольной группы животных; p_1 – достоверность отличия показателей опытной группы относительно показателей интактной группы животных; p_2 – достоверность отличия показателей опытной группы относительно показателей группы сравнения

На фоне 5-дневного профилактического внутрижелудочного введения лекарственного сиропа в дозе 50 мг/кг веса животного наблюдали достоверное увеличение продолжительности жизни животных в 2,04 раза ($p < 0,0001$), помещенных в гермообъемы, по сравнению с показателями контрольной группы животных, которым внутрижелудочно через зонд вводили сироп без лекарственного вещества, в 2,23 раза относительно интактной группы животных ($p_1 < 0,0001$) и в 1,08 раза относительно показателей животных группы сравнения ($p_2 < 0,0005$), которым по аналогичной схеме внутрижелудочно вводили водный раствор натрия поли(дигидроксифенилен) тиосульфоната в дозе 50 мг/кг.

Результаты исследования нейротекторной активности лекарственного сиропа с натрия поли(дигидроксифенилен)тиосульфонатом в спектре доз от 25 до 75 мг/кг на моделях трех тестов (условная реакция пассивного избегания, тест экстраполяционного избегания (ТЭИ), тест «Открытое поле») при профилактическом внутрижелудочном введении сиропа в течение 7 дней, указывают на то, что доза 50 мг/кг является терапевтически эффективной, так как в этой дозе натрия поли(дигидроксифенилен)тиосульфонат в составе сиропа способствовал достоверному увеличению продолжительности памятного следа после нанесения раздражения электрошоком в 2,20 раза ($p < 0,005$) по сравнению с контролем, в 2,24 раза по сравнению с интактом ($p_1 < 0,005$) и в 1,23 раза ($p_2 < 0,005$) по сравнению с показателями животных групп сравнения, которым вводили внутрижелудочно раствор лекарственного вещества в дозах, соответствующих опытным.

При применении сиропа с натрия поли(дигидроксифенилен)тиосульфонатом в дозе ЛВ 50 мг/кг наблюдали достоверное сокращение латентного периода до начала аверсивных реакций животных в 2,18 раза ($p < 0,005$, $p_1 < 0,005$) по сравнению с контролем и интактом и в 1,5 раза по сравнению с показателями группы сравнения ($p_2 < 0,05$). Число прыжков крыс достоверно уменьшалось в опытной группе в 2,30 раза ($p < 0,005$) по сравнению с контролем, в 2,51 раза по сравнению с интактом ($p_1 < 0,005$) и в 1,3 раза по сравнению с результатами группы сравнения ($p_2 < 0,005$). Латентный период подныривания животных снижался в опытной группе с дозой 50 мг/кг в 1,60 раза ($p < 0,005$, $p_1 < 0,005$) по сравнению с контролем и интактом и в 1,34 раза по сравнению с показателем группы сравнения ($p_2 < 0,005$).

По тесту «Открытое поле» число пересечений квадратов в центре поля у крыс опытной группы превышало показатель контрольной группы в 1,70 раза по сравнению с контролем ($p < 0,005$), в 10,19 раза относительно группы сравнения ($p_2 < 0,001$) и в 13,14 раза по сравнению с интактом. Число стоек у крыс опытной группы превышало в 1,40 раза контрольный показатель ($p < 0,005$), в 2,30 раза ($p_1 < 0,005$) интактный и в 2,87 раза показатель группы сравнения ($p_2 < 0,005$). После профилактического применения у животных сиропа в дозе 50 мг/кг длительный груминг наблюдали чаще в опытной группе в 2,33 раза ($p < 0,05$) относительно контрольных значений и в 3,45 раза ($p_2 < 0,05$) по отношению к группе сравнения. Короткий груминг наблюдали чаще в 2 раза в опытной группе ($p < 0,05$), чем в контрольной группе, в 1,40 раза ($p_1 < 0,05$) по отношению к интакту и группе сравнения ($p_2 < 0,05$). Число заглядываний в отверстия у крыс опытной группы было больше в 2,14 раза ($p < 0,001$) в сравнении с контролем, в 4,51 раза ($p_1 < 0,005$) в сравнении с интактом и в 4,18 раза ($p_2 < 0,005$) относительно группы сравнения. Число дефекаций у крыс опытной группы уменьшалось в 6 раз ($p < 0,005$) относительно контроля и группы сравнения ($p_2 < 0,001$) и в 7 раз ($p_1 < 0,001$) относительно интакта.

Ежедневное нанесение на ожоговую рану стерильного 2,5% гидрогеля с натрия поли(дигидроксифенилен)тиосульфонатом в дозах 10-20 мг (полоска геля длиной от 1 до 2 см) способствует заживлению ожоговой раны 2-3 стадии, при этом время заживления определяется концентрацией ЛВ. При нанесении на рану 1 см геля (10 мг ЛВ) полное заживление раны наблюдали на 22 сут. эксперимента, при нанесении 1,5-2 см геля (15-20 мг ЛВ) заживление раны происходило на 16 сут. эксперимента, при этом во всех опытных группах не наблюдали нагноения раны в отличие от контрольной группы и группы сравнения, животным которой на ожоговую рану наносили ежедневно 1 раз в сут. 2 см противожогового крема «Депантолен» (ОАО «Нижфарм»). Полное заживление раны у животных группы сравнения наблюдали на 26 сут. применения, а у животных контрольной группы (гель без ЛВ) только через 29 дней эксперимента.

Обсуждение результатов исследования

Увеличение продолжительности памятного следа при проведении теста УРПИ в опытных группах при пероральном введении сиропа с натрия поли(дигидроксифенилен)тиосульфонатом в дозе 50 мг/кг свидетельствовало об улучшении когнитивных функций организма животных. Уменьшение продолжительности латентного периода начала аверсивных реакций и подныривания под край цилиндра, а также количества прыжков при воспроизведении теста ТЭИ в опытных группах при внутрижелудочном введении сиропа с натрия поли(дигидроксифенилен)тиосульфонатом в дозе 50

мг/кг ЛВ свидетельствовало о снижении уровня тревожности и повышении стрессоустойчивости крыс. Увеличение количества пересечений квадратов в центре поля, числа стоек, длительного груминга и количества заглядываний в отверстия, а также снижение числа дефекаций в тесте «Открытое поле» в опытной группе при пероральном введении сиропа с натрия поли(дигидроксифенилен)тиосульфидом в дозе 50 мг/кг ЛВ также свидетельствовало о снижении уровня тревожности и повышении стрессоустойчивости животных.

Согласно данным научной литературы натрия поли(дигидроксифенилен)тиосульфид обладает различными видами фармакологической активности, в том числе и противовоспалительной активностью [1], в связи с этим актуально было проведение исследования противовоспалительной активности натрия поли(дигидроксифенилен)тиосульфоната в составе разработанного авторами 2,5% гидрогеля на основе натрия карбоксиметилцеллюлозы. Гели натрия карбоксиметилцеллюлозы обладают высокой осмотической активностью и создание гелей на её основе, предназначенных для очищения ран от гнойного содержимого, актуально и значимо. При термических ожогах происходит ускорение процессов свободно-радикального окисления в поврежденных тканях на фоне развития гипоксии, активации клеток воспаления и гемостаза на фоне возрастания функции органов детоксикации, истощения системы антиоксидантной защиты [2].

При изготовлении лекарственного сиропа и гидрогеля с натрия поли(дигидроксифенилен)тиосульфидом использовали низкочастотный ультразвук (20-25 кГц) в течение 30 с обрабатывая смесь с целью обеспечения гомогенности и стерильности сиропа и противоожогового геля.

Исходя из того, что скорость эпителизации ожоговой раны при использовании геля в дозе 15 мг достоверно не отличалась от скорости эпителизации раны животных опытной группы с дозой ЛВ 20 мг, поэтому для лечения термического ожога вполне достаточно нанесения 1 раз в день полоски гидрогеля длиной 1,5 см. Результаты исследования динамики уменьшения площади ожоговой раны, а также результаты гистологических исследований также свидетельствовали о рациональном выборе терапевтической дозы ЛВ 15 мг (1,5 см) в составе гидрогеля.

Заключение

Таким образом, авторами разработан состав и технология, а также проведены исследования и установлены антигипоксическая и нейротропная активность натрия поли(дигидроксифенилен)тиосульфоната в составе 5% лекарственного сиропа, доказана противоожоговая активность гидрогеля на основе натрия карбоксиметилцеллюлозы при использовании геля в дозах 10-20 мг действующего вещества в 1,0 грамме лекарственной формы (полоска геля длиной 1,0-2,0 см).

При исследовании дозы лекарственного сиропа 50 мг/кг веса крыс наблюдали выраженную стрессоустойчивость, сниженный уровень тревожности и улучшение когнитивных функций организма крыс при введении сиропа с натрия поли(дигидроксифенилен)тиосульфидом без угнетающего воздействия на ЦНС, в отличие от дозы 75 мг/кг при исследовании которой наблюдали достоверное угнетение ЦНС животных, проявляющееся в заторможенности животного, снижении аппетита, сонливости.

Результаты экспериментального исследования противоожоговой активности геля с натрия поли(дигидроксифенилен)тиосульфидом указывают на эффективность разработанного состава в дозах 10-20 мг действующего вещества в 1,0 геля. При использовании геля в качестве противоожогового средства в дозах 15-20 мг (в 1,0 геля) на протяжении всего периода заживления раны полную эпителизацию раны без её нагноения в процессе лечения наблюдали через 16 дней эксперимента, при этом в группе сравнения животных с применением крема «Депантенол» заживление раны регистрировали только на 26-й день эксперимента.

Литература (References)

1. Гипоксен. Применение в клинической практике: основные эффекты, механизм действия, применение. – М, 2008. – 16 с. [*Gipoksen. Primenenie v klinicheskoy praktike: osnovnye jeffekty, mehanizm dejstvija, primenenie.* Нурухен. Application in clinical practice. – Moscow, 2008. – 16 p. (in Russian)]
2. Кантюков С.А., Кривохижина Л.В., Фархутдинов Р.Р. Состояние процессов свободно-радикального окисления при термической травме разной степени тяжести // Вестник Южно-Уральского государственного университета. Серия: Образование, здравоохранение, физическая культура. – 2010. – №24. – С. 117-124. [Kantjukov S.A., Krivohizhina L.V., Farhutdinov R.R. *Vestnik Juzhno-Ural'skogo gosudarstvennogo universiteta. Serija: Obrazovanie, zdravoohranenie, fizicheskaja kul'tura.* Bulletin of South-

- Ural State University. Series: Education, Health care, Physical culture. – 2010. – N24. – P. 117-124. (in Russian)]
3. Левченкова О.С., Новиков В.Е., Пожилова Е.В. Фармакодинамика и клиническое применение антигипоксантов // *Обзоры по клинической фармакологии и лекарственной терапии.* – 2012, Т.10. – №3. – С. 3-11. [Levchenkova O.S., Novikov V.E., Pozhilova E.V. *Obzory po klinicheskoy farmakologii i lekarstvennoj terapii.* Reviews on clinical pharmacology and drug therapy. – 2012, V.10. – N3. – P. 3-11. (in Russian)]
 4. Максименкова К.И., Лосенкова С.О., Кириллов С.К. и др. Лекарственный сироп и способ его изготовления // Патент РФ на изобретение №2478380. Опубликовано 10.04.2013. Бюллетень №10. [Maksimenkova K.I., Losenkova S.O., Kirillov S.K. i dr. *Lekarstvennyj sirop i sposob ego izgotovlenija.* Medicinal syrup and method of its preparation. Patent of Russian Federation N2478380. Publication 10.04.2013. Bulletin N10. (in Russian)]
 5. Максименкова К.И., Лосенкова С.О., Новиков В.Е. Экспериментальное изучение противоожоговой активности гидрогеля с антигипоксантом // *Российский медико-биологический вестник имени академика И.П. Павлова.* – 2016. – №1. – С. 29-34. [Maksimenkova K.I., Losenkova S.O., Novikov V.E. *Rossijskij mediko-biologicheskij vestnik imeni akademika I.P. Pavlova.* I.P.Pavlov Russian Medico-Biological Bulletin. – 2016. – N1. – P. 29-34. (in Russian)]
 6. Руководство по экспериментальному (доклиническому) изучению новых фармакологических веществ. 2-е изд. / Под общ. ред. проф. Р.У. Хабриева. – М.: Медицина. – 2005. – 827 с. [*Rukovodstvo po jeksperimental'nomu (doklinicheskomu) izucheniju novyh farmakologicheskikh veshhestv. 2-e izd. / Pod obshh. red. prof. R.U. Habrieva.* Guidance of experimental (pre-clinical) studying of new pharmacological substances / Common ed. of R.U. Chabriev. – Moscow: Medicine. – 2005. – 827 p. (in Russian)]

Информация об авторах

Лосенкова Светлана Олеговна – доктор фармацевтических наук, доцент, заведующая кафедрой фармацевтической технологии ФГБОУ ВО «Смоленский государственный медицинский университет» Минздрава России. E-mail: losenkova-so@mail.ru

Максименкова Ксения Игоревна – старший преподаватель кафедры фармацевтической технологии ФГБОУ ВО «Смоленский государственный медицинский университет» Минздрава России. E-mail: ksu12-07@mail.ru

Крикова Анна Вячеславовна – доктор фармацевтических наук, доцент, заведующая кафедрой управления и экономики фармации ФГБОУ ВО «Смоленский государственный медицинский университет» Минздрава России. E-mail: anna.krikova@mail.ru

Евсеев Андрей Викторович – доктор медицинских наук, профессор, заведующий научно-исследовательской лабораторией ФГБОУ ВО «Смоленский государственный медицинский университет» Минздрава России. E-mail: huroxia@yandex.ru

УДК 615.21/26

ИЗУЧЕНИЕ АНТИЭКСУДАТИВНОЙ И АНТИПРОЛИФЕРАТИВНОЙ АКТИВНОСТИ ИЗВЛЕЧЕНИЙ ИЗ КОПЕЕЧНИКА КУСТАРНИКОВОГО ТРАВЫ

© Коган Е.Г., Кисилёва А.Н., Крикова А.В., Власова Ю.С.

Смоленский государственный медицинский университет, Россия, 214019, Смоленск, ул. Крупской, 28

Резюме: целью исследования явилось изучение антиэкссудативной и антипролиферативной активности водных и спиртовых извлечений из копеечника кустарникового травы. Разработаны и приготовлены водные (настой) и спиртовые (настойки) извлечения из копеечника кустарникового травы (*Hedysarum fruticosum*). На модели формалинового отека создана воспалительная реакция у белых крыс-самцов линии Wistar. Для оценки выраженности антиэкссудативного действия исследуемых извлечений была выбрана доза 25 мл/кг. Препарат сравнения – ацетилсалициловая кислота (АСК) в дозе 300 мг/кг. Антиэкссудативное действие изучалось через 3, 24, 72, 120, 168 ч. после введения флоггена. Полученные результаты показали, что воспалительная реакция формировалась в течение 3 ч., достигала максимума в первые сутки и сохранялась в течение 7 сут. Наиболее выраженный противовоспалительный эффект наблюдали на фоне введения настойки на 70% спирте этиловом. Настой и настойка на 40% спирте этиловом оказывают менее выраженное противовоспалительное действие. Антипролиферативную активность исследуемых извлечений изучали на модели «ватной гранулемы». Более выраженное, чем у препарата сравнения (индометацина) и достоверное в сравнении с результатами, полученными в контрольной группе животных, показал настой, приготовленный при соотношении сырьё/экстракт 1:1.

Ключевые слова: копеечник кустарниковый, антиэкссудативная активность, антипролиферативная активность, настой, настойки

THE STUDY ANTIEXUDATIVE AND ANTIPROLIFERATIVE ACTIVITY OF EXTRACTS OF THE HEDYSARUM FRUTICOSUM

Kogan E.G., Kisilyova A.N., Krikova A.V., Vlasova Y.S.

Smolensk State Medical University, Russia, 214019, Smolensk, Krupskaya St., 28

Summary: the purpose of the study was to study antiexudative and antiproliferative activity of aqueous and alcoholic extracts of *Hedysarum fruticosum*. Developed and prepared aqueous (infusion) and alcohol (tincture) extract of the *Hedysarum fruticosum*. In the model of formalin edema created by the inflammatory response in white rats-males of Wistar line. For the severity antiexudative action of the investigated extracts was selected the dose of 25 ml/kg of the reference Drug, acetylsalicylic acid (ASA) at a dose of 300 mg/kg. Antiexudative effect was studied after 3, 24, 72, 120, 168 hours after administration of flogogen. The results showed that the inflammatory response was formed within 3 hours, peaked in the first day and continued for 7 days. The most pronounced anti-inflammatory effect was observed on the background of the introduction of the tincture with 70% ethyl alcohol. Infusion and tincture of 40% ethyl alcohol have a less pronounced anti-inflammatory effect. Antiproliferative activity of the investigated extracts was studied on the model of the "cotton granuloma". More pronounced than that of the comparison drug (indomethacin) and reliable in comparison with the results obtained in the control group animals showed an infusion prepared in the ratio of raw material:extractant 1:1.

Key words: *hedysarum fruticosum*, antiexudative activity, antiproliferative activity, infusion, tincture

Введение

Копеечник (*L. Hedysarum*) – род в семействе бобовых – *Fabaceae*. Он насчитывает в мире порядка 285 видов, широко распространенных в лесах, на сырых лугах, по берегам рек, степях [5]. В народной медицине растения рода копеечник нашли свое применение как антибактериальные, ранозаживляющие, противовоспалительные, диуретические, спазмолитические средства. В медицинской практике используются лишь один культивируемый вид рода копеечник: копеечник альпийский. Копеечника альпийского трава входит в состав препарата «Алпизарин», который применяется в виде таблеток и линимента для лечения вируса герпеса у взрослых [2], производитель ЗАО «Фармцентр ВИЛАР» (Россия). Разностороннее применение данного вида в медицинской практике дает предпосылки для изучения новых видов рода копеечник. Одним из

таких растений, является копеечник кустарниковый (*Hedysarum fruticosum Pallas*). В фармакологическом плане данное растение не изучено.

Целью работы явилось изучение антиэкссудативной и антипролиферативной активности водных и спиртовых извлечений из копеечника кустарникового травы.

Методика

Объектом исследования служили надземные части копеечника кустарникового, собранные в июле 2014 г. на территории района Южный лагерь в окрестностях Улан-Удэ. Для фармакологических исследований использовали настой и настойки, полученные на 70% и 40% этиловом спирте, полученные из копеечника кустарникового травы. Лекарственные формы готовили по методике ГФ XIII издания [3]. Эксперименты проводили в соответствии с установленными документами «Об утверждении Правил лабораторной практики» [8].

Антиэкссудативное действие изучали методом онкометрии [10]. Опыты проводили на белых крысах-самцах линии Wistar массой 196-219 г. Экспериментальных животных разбивали на 11 групп по 6 особей в каждой. Острую воспалительную реакцию воспроизводили путем субплантарного введения (под апоневроз лапки) 0,1 мл 2% раствора формалина в виде водного раствора в левую лапу крысы [12]. Это вызывало, развивающейся во времени отёк лапки. Степень отёка отражала интенсивность воспаления. Величину отёка измеряли по количеству вытесненной воды при погружении в неё лапки. Анализируемые извлечения вводили внутривентрикулярно в объеме из расчёта 5 мл на 200 г массы животного соблюдая временной интервал до введения формальдегида за 2 ч. и через 5 ч. и 18 ч. после его введения, а затем ежедневно в течение 7 сут.

Животные 1-й группы являлись интактными, 2-й перорально вводили воду очищенную, 3-й – 40% спирт этиловый, 4-й – 70% спирт этиловый. 5-й, 6-й и 7-й группе создавали воспаление, на фоне которого вводили соответствующие растворители: воду очищенную, спирт этиловый 40% и 70% концентрации. Животным 8-й группы на фоне введения формалина давали настой копеечника кустарникового 1:10. Животным 9-й и 10-й группы вводили по аналогичной схеме настойку копеечника кустарникового (экстрагент 40% спирт этиловый) и настойку копеечника кустарникового (экстрагент 70% спирт этиловый). Животные 11-й группы в аналогичных условиях совместно с формалином получали препарат сравнения, которым служила ацетилсалициловая кислота в дозе 300 мг/кг. Измерение объёма лапки проводили через 3, 24, 72, 120, 168 ч. после введения в лапку формалина [1, 9, 11].

Антипролиферативную активность исследуемых извлечений на основе копеечника кустарникового изучали на модели «ватной гранулемы», используя белых крыс-самцов линии Wistar с массой 183,0-226,0 г [1, 9, 10]. Экспериментальных животных разбивали на 7 групп по 6 особей в каждой.

У крыс, в области спины под легким эфирным наркозом, выстригали шерсть и, соблюдая асептические условия, делали разрез длиной 1-2 см в кожи, подкожной клетчатки. Затем пинцетом формировали полость в подкожной клетчатке, куда помещали простерилизованный точно взвешенный ватный шарик (0,03 г), и накладывали 1-2 шва. Анализируемые извлечения вводили внутривентрикулярно в объеме из расчёта 5 мл на 200 г массы животного на протяжении 7 сут.

Животные 1-й, 2-й, 3-й групп получали воду очищенную, спирт этиловый 40% и 70% концентрации соответственно. Эти группы являлись контрольными. 4-й группе вводили настой копеечника кустарникового 1:10. Животным 5-й и 6-й группы вводили по аналогичной схеме настойку копеечника кустарникового на 40% этиловом спирте и настойку копеечника кустарникового на 70% этиловом спирте соответственно. Животные 7-й группы в аналогичных условиях получали препарат сравнения, которым служил индометацин в дозе 6 мг/кг.

Спустя неделю имплантированный шарик извлекали совместно с грануляционной тканью и высушивали его при t 55-60°C до постоянной массы. После чего вычисляли массу грануляционно-фиброзной ткани по разнице между массой высушенной гранулы и имплантированного ватного шарика. Развитие воспалительного процесса оценивали по формуле:

$$П = \frac{Г - Ш}{Ш} \times 100\%, \quad (1)$$

где П – прирост грануляции; Г – масса высушенной гранулы; Ш – масса имплантированного шарика.

Эффект терапевтического воздействия (торможение грануляции) оценивали по степени угнетения воспалительной реакции по сравнению с контролем и рассчитывали по формуле:

$$100\% - \left(\frac{\Gamma - \text{Ш}}{\text{Ш}} (\text{o}) : \frac{\Gamma - \text{Ш}}{\text{Ш}} (\text{к}) \right) \times 100\%, \quad (2)$$

где Γ – масса высушенной гранулы; Ш – масса имплантированного шарика; o – группа животных, получавшая анализируемое извлечение; к – контрольная группа животных.

Результаты статистической обработки экспериментов вели по ГФ XIII издания [3]. Обработку данных осуществляли с использованием пакетов программы Microsoft Excel 2016. Независимые группы сравнивали с помощью непараметрического U-теста Манна-Уитни, различия считали достоверными при $p \leq 0,05$.

Результаты исследования

Результаты сравнительного исследования влияния профилактического введения настоя и настоек на развитие формалин-индуцированного отека лапы крысы представлены в табл. 1.

Таблица 1. Влияние анализируемых извлечений на объем конечности крыс через 3 ч. после введения формалина

Группы животных (n=6)	Доза мг/кг, мл/кг	Объем лапы, см ³ (M±m)		Прирост объема, %	Торможение воспаления, %
		До введения	После введения		
Интakтная группа		1,01±0,01	1,02±0,01		
Контрольная группа ¹ (вода очищенная)		1,00±0,01	1,02±0,01\$	1,5	
Контрольная группа ² (40% спирт этиловый)		0,95±0,07	0,96±0,08\$	1,9	
Контрольная группа ³ (70% спирт этиловый)		1,00±0,01	1,09±0,08\$	1,7	
Контрольная группа ⁴ (формалин + вода очищенная)		0,97±0,01	1,85±0,05*Δ	90,9	
Контрольная группа ⁵ (формалин + 40% спирт этиловый)		1,00±0,01	1,82±0,03*∞	82,0	
Контрольная группа ⁶ (формалин + 70% спирт этиловый)		1,01±0,02	1,77±0,04*Ω	75,0	
Группа сравнения (АСК + формалин)	300	1,05±0,03	1,66±0,05*£	58,51	35,63
Опытная группа (Настой 1:10 + формалин)	25	0,95±0,02	1,43±0,05*Δπμ	50,00	44,99
Опытная группа (Настойка на 40% спирте этиловом 1:10 + формалин)	25	0,97±0,02	1,44±0,04*∞αμ	48,63	46,50
Опытная группа (Настойка на 70% спирте этиловом 1:10 + формалин)	25	0,99±0,02	1,43±0,03*Ωβμ	44,69	50,83

Примечания. \$ – статистически достоверных различий не наблюдалось ($p > 0,05$) по отношению к интактной группе; * – $p < 0,01$ по отношению к интактной группе; Δ – $p < 0,01$ по отношению к контрольной группе¹; ∞ – $p < 0,01$ по отношению к контрольной группе²; Ω – $p < 0,01$ по отношению к контрольной группе³; π – $p < 0,01$ по отношению к контрольной группе⁴; α – $p < 0,01$ по отношению к контрольной группе⁵; β – $p < 0,01$ по отношению к контрольной группе⁶; μ – $p < 0,01$ по отношению к группе сравнения; £ – $p < 0,01$ по отношению к контрольной группе¹

Исходный объем конечности интактных крыс составил 1,01±0,01 см³ (вода очищенная). В группе контрольных животных – 0,95±0,07 см³ (40% спирт этиловый), 1,00±0,01 см³ (70% спирт этиловый). Как видно исходный объем лапок крыс во всех группах был примерно одинаков и

статистически достоверных различий не наблюдалось ($p > 0,05$), это согласуется с данными литературы [7]. При индукции воспаления формалином через 3 ч. наблюдалось увеличение объема конечности на $0,88 \pm 0,04 \text{ см}^3$ ($p < 0,01$). На фоне введения АСК объем конечности у крыс увеличивался по сравнению с контролем до $1,66 \pm 0,05 \text{ см}^3$ ($p < 0,01$), торможение воспаления составило 35,63%.

При введении настоя, настойки на 40% спирте этиловом и настойки на 70% спирте этиловом объем конечности увеличился по сравнению с контролем соответственно до $1,43 \pm 0,05 \text{ см}^3$ ($p < 0,01$), $1,44 \pm 0,04 \text{ см}^3$ ($p < 0,01$), и $1,43 \pm 0,03 \text{ см}^3$ ($p < 0,01$), а торможение воспаления соответственно составило 44,99, 46,5 и 50,83%.

Далее изучалось влияние водных и спиртовых извлечений на динамику формалин-индуцированного воспаления. Данные этих исследований представлены на рис. 1.

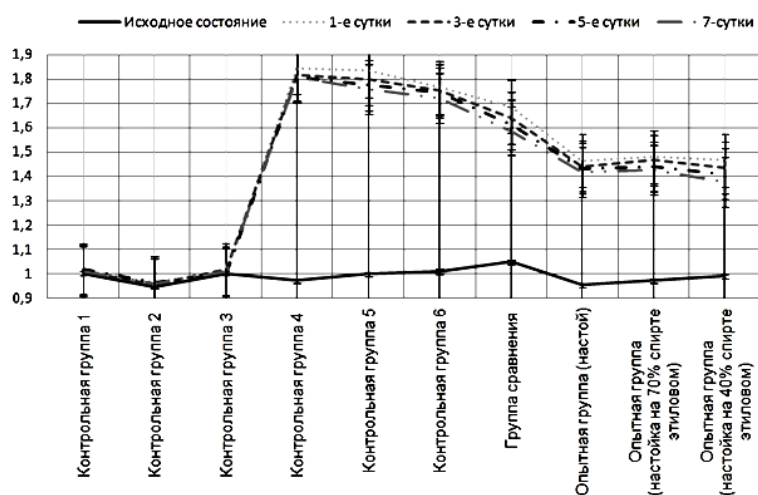


Рис. 1. Влияние настоя и настоек на динамику формалин-индуцированного отека лапы крысы

При индукции воспаления формалином установлено, что воспалительная реакция формировалась в течение 3 ч. (табл. 1). Данный эффект достигал максимума в 1-е сут. ($1,85 \pm 0,03 \text{ см}^3$ ($p < 0,01$), $1,83 \pm 0,03 \text{ см}^3$ ($p < 0,01$), $1,77 \pm 0,04 \text{ см}^3$ ($p < 0,01$)) и сохранялся в течение 7 сут.

При использовании у опытных животных АСК объем конечности через сутки достоверно увеличился до $1,69 \pm 0,05 \text{ см}^3$ ($p < 0,01$), при этом тенденция к его уменьшению наблюдалась на 3-е сут. Возврат к исходному значению отмечен спустя 7 сут. В опытных группах, где применялись настой, настойка на 40% спирте этиловом и настойка на 70% спирте этиловом, объем конечности через 1 сут. после введения формалина составил $1,46 \pm 0,04 \text{ см}^3$, $1,48 \pm 0,04 \text{ см}^3$ и $1,47 \pm 0,02 \text{ см}^3$ ($p < 0,01$), динамика снижения объема конечности отмечалась на 3-е сутки, к 7-м сут. объем конечности уменьшился до $1,42 \pm 0,05 \text{ см}^3$, $1,43 \pm 0,04 \text{ см}^3$ и $1,38 \pm 0,02 \text{ см}^3$ ($p < 0,01$). Результаты изучения влияния водного и спиртовых извлечений из травы копеечника кустарникового на пролиферативный компонент воспаления представлены в табл. 2.

Из данных табл. 2 видно, что на фоне введения индометацина масса ватной гранулы у опытных крыс уменьшилась по сравнению с контролем до $0,0580 \pm 0,0004 \text{ г}$ ($p < 0,01$), торможение воспаления составило 20,79%. При введении настоя, настойки на 40% спирте этиловом и настойки на 70% спирте этиловом, масса ватной гранулы уменьшилась по сравнению с соответствующим контролем до $0,0530 \pm 0,0003 \text{ г}$ ($p < 0,01$), $0,0502 \pm 0,0006 \text{ г}$ ($p < 0,01$), и $0,0530 \pm 0,0004 \text{ г}$ ($p < 0,01$), а торможение воспаления составило 31,96%, 15,76% и 18,06%.

Обсуждение результатов исследования

Воспалительные процессы являются распространённой патологией и сопровождаются каскадом биологических реакций организма на повреждение. Воспалительный процесс начинается с воздействия на клетки и ткани организма различных, повреждающих агентов экзогенной и эндогенной природы и протекает с нарушением целостности тканей, экссудацией, фагоцитозом и пролиферацией [13]. В эксперименте нами изучено антиэкссудативное и антипролиферативное действие вытяжек из копеечника кустарникового травы.

Таблица 2. Влияние настоя и настоек из копеечника кустарникового травы на образование грануляционно-фиброзной ткани у крыс

Группы животных (n=6)	Доза мг/кг, мл/кг	Масса гранулы, г (M±m)		Прирост грануляции, %	Торможение образования гранулёмы, %
		Масса шарика, г	Масса высушенной гранулы, г		
Контрольная группа ¹ (вода очищенная)		0,0298±0,0003	0,0642±0,0004	115,14	
Контрольная группа ² (спирт этиловый)		0,0295±0,0002	0,0541±0,0007	83,43	
Контрольная группа ³ (спирт этиловый 70%)		0,0299±0,0003	0,0571±0,0010	91,02	
Группа сравнения (индометацин)	6	0,0303±0,0002	0,0580±0,0004*	91,20	20,79
Опытная группа (Настой 1:10)	25	0,0297±0,0003	0,0530±0,0003*	78,34	31,96
Опытная группа (Настойка на 40% спирте этиловом 1:10)	25	0,0295±0,0003	0,0502±0,0006Δ	70,28	15,76
Опытная группа (Настойка на 70% спирте этиловом 1:10)	25	0,0304±0,0002	0,0530±0,0004Σ	74,58	18,06

Примечания. * – $p < 0,01$ по отношению к контрольной группе¹; Δ – $p < 0,01$ по отношению к контрольной группе²; Σ – $p < 0,01$ по отношению к контрольной группе³

Достоверно известно, что флавоноиды и другие фенольные соединения лекарственных растений играют роль в формировании основных фармакотерапевтических эффектов: противовоспалительного, антимикробного, желчегонного и т.д. [6]. По нашему мнению, эти препараты могут отличаться мягкостью и относительной безопасностью действия, а также возможностью назначения при противопоказаниях к синтетическим нестероидным противовоспалительным средствам. В настоящее время в медицинской практике при воспалительных заболеваниях применяются различные фармакопейные виды лекарственного растительного сырья (ЛРС), содержащие фенольные соединения как ведущую группу биологически активных веществ (БАВ) или вторую основную группу действующих веществ [6]. Литературные данные показывают, что выраженное противовоспалительное действие фитопрепаратов может быть обусловлено наличием фенольных соединений в растительном сырье [4]. Учитывая, что в анализируемом растительном сырье основной группой БАВ являются фенольные соединения (хлорогеновая кислота), извлекаемые в большем количестве 70% спиртом этиловым, нами показано, что наибольшей фармакологической активностью обладает настойка на 70% спирте этиловом. Присутствие в качестве сопутствующих соединений аскорбиновой кислоты и дубильных веществ также оправдывает применение настойки копеечника кустарникового в качестве противовоспалительного средства.

Таким образом, изучение влияния фармакологически активных веществ на моделях острого экссудативного воспаления, индуцированного формалином, показало, что АСК, настой и настойки по-разному влияют на величину отека конечности животных. Из представленных данных видно, что наиболее выраженный противовоспалительный эффект, проявляющийся уменьшением отека конечности и быстрым восстановлением её объема по сравнению с контрольными группами, мы наблюдали на фоне введения настойки, приготовленной с использованием 70% спирта этилового. Настой и настойка на 40% спирте этиловом оказывают менее выраженное противовоспалительное действие. Такое действие отмечено как при однократном профилактическом введении препаратов, так и при их курсовом применении в течение 7 сут. Анализ полученных результатов проведенного исследования антипролиферативной активности показал, что все исследуемые извлечения оказывают влияние на фазу воспаления. Однако, более выраженное чем у препарата сравнения (индометацина) и достоверное в сравнении с результатами, полученными в контрольной группе животных показал настой, приготовленный в соотношении сырье:экстракт 1:1. Это

обстоятельство может быть объяснено присутствием в водном извлечении органических кислот, которые могут оказывать действие на третью фазу воспаления.

Выводы

1. Формалин при субплантарном способе введения крысам через 3 ч. вызывает развитие воспалительной реакции, характеризующейся острым началом и наличием отека пораженной лапы. Воспаление сохраняется в течение 7 сут.
2. Пероральное введение настойки, полученной с использованием 70%-го спирта этилового в дозе 25 мл/кг тормозит фазу экссудации воспалительного процесса и ускоряет процесс выздоровления.
3. Применения настоя, полученного из копеечника кустарникового травы, может оказаться эффективным при терапии третьей фазу воспаления – пролиферации.

Литература (References)

1. Бубенчиков Р.А., Покровский М.В., Покровская Т.Г. Оценка противовоспалительной и отхаркивающей активности фиалки опушенной // Кубанский научный медицинский вестник. – 2010. – №8. – С. 28-31. [Bubenchikov R.A., Pokrovskij M.V., Pokrovskaja T.G. *Kubanskij nauchnyj medicinskij vestnik*. Kuban scientific medical Herald. – 2010. – N8. – P. 28-31. (in Russian)]
2. Вичканова С.А., Шипулина Л.Д., Фатеева Т.В. и др. Алпизарин – эффективное противовирусное средство, выделенное из растений рода Fabaceae и Anacardiaceae // Труды Всероссийского научно-исследовательского института лекарственных и ароматических растений «Химия, технология, медицина» / Под ред. В.А. Быкова. – М.: ВИЛАР, 2000. – С. 229-237. [Vichkanova S.A., Shipulina L.D., Fateeva T.V. i dr. *Trudy Vserossijskogo nauchno-issledovatel'skogo instituta lekarstvennyh i aromaticeskikh rastenij «Himija, tehnologija, medicina»* / Pod red. V.A. Bykova. Works of all-Russian research Institute of medicinal and aromatic plants «Chemistry, technology, medicine» / Ed. V.A. Bykov. – Moscow: VILAR, 2010. – P. 229-237. (in Russian)]
3. Государственная фармакопея РФ XIII издание. – М., 2015. – Т.3. – 1292 с. URL:<http://www.femb.ru/feml> [Gosudarstvennaja farmakopeja RF. State Pharmacopoeia of the Russian Federation. Moscow, 2015. – V.3. – 1292 p. URL:<http://www.femb.ru/feml> (in Russian)]
4. Йорданов Д., Николов П., Войчинов Асп. Фитотерапия. Лечение травами. – София, 1970. – 344 с. [Jordanov D., Nikolov P., Vojchinov Asp. *Fitoterapija. Lečenje travami*. Herbal medicine. Herbal treatment. – Sofia, 1970. – 344 p. (in Russian)]
5. Куваев В.Б., Глызин В.И., Глызина Г.С. и др. Перспективы поисков мангиферина в отечественной флоре // Растительные ресурсы. – 1972. – Т.8, №3. – С. 367-371. [Kuvaev V.B., Glyzin V.I., Glyzina G.S. i dr. *Rastitel'nye resursy*. Plant resources. – 1972. – N3. – P. 367-371. (in Russian)]
6. Куркина А.В. Флавоноиды фармакопейных растений. – Самара: ООО «Офорт», ГБОУ ВПО «СамГМУ Минздравсоцразвития России», 2012. – 290 с. [Kurkina A.V. *Flavonoidy farmakopejnyh rastenij*. Flavonoids of plants of the Pharmacopoeia. – Samara: ООО «Ofort», GBOU VPO «SamGMU Minzdravsocrazvitija Rossii», 2012. – 290 p. (in Russian)]
7. Мосесова Н.С., Ковалева В.Л., Ларенцова Л.И. Экспериментальное исследование противовоспалительных свойств мексидола // «Образование, наука и практика в стоматологии»: Сборник трудов III Всероссийской научно-практической конференции. Москва, 20 апреля 2006 г. – М., 2006. – С. 108-110. [Mosesova N.S., Kovaleva V.L., Larencova L.I. «*Obrazovanie, nauka i praktika v stomatologii*»: Sbornik trudov III Vserossijskoj nauchno-praktičeskoj konferencii. «Education, science and practice of dentistry»: Proceedings of the III all-Russian scientific-practical conference. – Moscow, 2006. – P. 108-110. (in Russian)]
8. Об утверждении правил лабораторной практики: приказ Министерства здравоохранения и социального развития РФ от 23 августа 2010 г. № 708н // Российская газета. – 2010. – №240. – 22 октября. – С. 1-24.
9. Сернов Л.Н., Гацура В.В. Элементы экспериментальной фармакологии. – М.: Медицина, 2000. – 352 с. [Sernov L.N., Gacura V.V. *Jelementy jeksperimental'noj farmakologii*. Elements of experimental pharmacology. – Moscow: Medicina, 2000. – 352 p. (in Russian)]
10. Тринус Ф.П., Мохорт Н.А., Клебанов Б.М. Нестероидные противовоспалительные средства. – Киев: Здоров'я, 1975. – 205 с. [Trinus F.P., Mohort N.A., Klebanov B.M. *Nesteroidnye protivovospalitel'nye sredstva*. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs. – Kiev: Zdorov'ja, 1975. – 205 p. (in Russian)]

11. Фисенко В.П. Руководство по экспериментальному (доклиническому) изучению новых фармакологических веществ. – М.: Ремедиум, 2000. – 398 с. [Fisenko V.P. *Rukovodstvo po jeksperimental'nomu (doklinicheskomu) izucheniju novyh farmakologicheskikh veshhestv*. Manual on experimental (preclinical) study of new pharmacological substances. – Moscow: Remedium, 2000. – 398 p. (in Russian)]
12. Хабриев Р.У. Руководство по экспериментальному (доклиническому) изучению новых фармакологических веществ. – М.: Медицина, 2005. – 832 с. [Habrieiev R.U. *Rukovodstvo po jeksperimental'nomu (doklinicheskomu) izucheniju novyh farmakologicheskikh veshhestv*. Manual on experimental (preclinical) study of new pharmacological substances. – Moscow: Medicina, 2005. – 832 p. (in Russian)]
13. Хаджиева З.Д., Теунова Е.А. Изучение противовоспалительного действия мази и диадерматического пластыря с фитоэкстрактом // *Фундаментальные исследования*. – 2011. – №1. – С. 574-577. [Hadzhieva Z.D., Teunova E.A. *Fundamental'nye issledovaniya*. Fundamental research. – 2011. – N1. – P. 574-577. (in Russian)]

Информация об авторах

Коган Евгений Геннадьевич – аспирант кафедры фармацевтической химии и фармакогнозии с курсом фармации ДПО ФГБОУ ВО «Смоленский государственный медицинский университет» Минздрава России. E-mail: e.g.kogan@yandex.ru

Кисилёва Анастасия Николаевна – кандидат фармацевтических наук, доцент, заведующий кафедрой фармацевтической химии и фармакогнозии с курсом фармации ДПО ФГБОУ ВО «Смоленский государственный медицинский университет» Минздрава России. E-mail: a.kisilyova@mail.ru

Крикова Анна Вячеславовна – доктор фармацевтических наук, доцент, заведующий кафедрой управления и экономики фармации ДПО ФГБОУ ВО «Смоленский государственный медицинский университет» Минздрава России. E-mail: anna.krikova@mail.ru

Власова Юлия Сергеевна – студентка 5 курса фармацевтического факультета ФГБОУ ВО «Смоленский государственный медицинский университет» Минздрава России. E-mail: yla2524@mail.ru

ОБЗОРЫ

УДК 615.36.332:612.392.398(048.85)

ЭКСТРАГИРОВАНИЕ БИОЛОГИЧЕСКИ АКТИВНЫХ ВЕЩЕСТВ ИЗ ZINGIBER OFFICINALE ROSCOE В ТЕХНОЛОГИИ ФИТОПРЕПАРАТОВ (ОБЗОР)

© Быков И.И., Компанцев Д.В., Привалов И.М.

Пятигорский медико-фармацевтический институт, филиал Волгоградского государственного медицинского университета, Россия, 357532, Пятигорск, просп. Калинина, 11

Резюме: обзор посвящен актуальному направлению современной биологии и фармации – получению биологически активных компонентов корневища имбиря лекарственного (*Zingiber officinale Roscoe*), влиянию технологических факторов на процесс извлечения экстрактивных веществ лекарственного растительного сырья. Рассмотрены условия проведения экстрагирования характеристических биологически активных соединений корневища имбиря лекарственного (*Zingiber officinale Roscoe*), определяющие его применение в фармации, косметологии и пищевой промышленности. Описаны способы экстрагирования корневища имбиря согласно методикам, используемым в России, США, Европе, Таиланде, Китае, Японии и Индии, приведены основные параметры используемых технологических процессов.

Ключевые слова: экстрагирование, сверхкритическая CO₂ экстракция, корневище имбиря лекарственного, гингеролы, шогаолы

THE EXTRACTION OF BIOLOGICALLY ACTIVE SUBSTANCES FROM ZINGIBER OFFICINALE ROSCOE IN HERBAL REMEDIES TECHNOLOGY (REVIEW)

Bykov I.I., Kompancev D.V., Privalov I.M.

Pyatigorsk Medical and Pharmaceutical Institute, branch of the Volgograd State Medical University, Russia, 357532, Pyatigorsk, Kalinin Av., 11

Summary: the review deals with a topical direction of modern biology and pharmaceuticals - production of biologically active components of ginger rhizome drug (*Zingiber officinale Roscoe*), the effect of technological factors on the process of extracting extractives. This article provides information about the basic laws governing extraction of medicinal plants extractives. The conditions of extraction of the characteristic of biologically active compounds of ginger rhizome drug (*Zingiber officinale Roscoe*), defining its use in the pharmaceutical, cosmetic and food industries. Methods of extraction of rhizomes of ginger according to the procedures used in Russia, USA, Europe, Thailand, China, Japan and India are the main parameters used in manufacturing processes.

Key words: extraction, supercritical CO₂ extraction, ginger rhizome medicinal, gingerols, shogaols

Введение

Несмотря на бурное развитие производства синтетических лекарственных средств, огромный потенциал растительных препаратов для профилактики и лечения заболеваний не исчерпан. Биологически активные соединения и лекарственные средства растительного происхождения продолжают занимать значительное место в современной фармации. В перечне Государственного реестра лекарственных средств, разрешенных для применения в медицинской практике и к промышленному производству (по состоянию на 21.06.2016 г.) насчитывается свыше 300 видов лекарственного растительного сырья. Фитопрепараты полностью соответствуют всем современным медико-биологическим требованиям. Они по эффективности не уступают препаратам синтетического происхождения, при этом обладают крайне высокой биодоступностью и переносимостью в терапевтических дозах, характеризуются широким диапазоном лечебных свойств, имеют меньшее количество побочных эффектов. Это позволяет использовать их во всех возрастных группах в качестве симптоматического, продолжительного и профилактического лечения.

Растительные экстракты обычно используются как непосредственно в лекарственных препаратах, так и для создания новых лекарственных средств. Производство растительных экстрактов – приоритетное направление переработки лекарственного растительного сырья.

Растительное сырье, используемое в производстве лекарственных препаратов, часто содержит обширный комплекс соединений, достигнуть полного извлечения, которых традиционными методами экстракции не всегда удастся. Очень часто в шроте, полученном после экстракции ещё содержится большое количество ценных биологически активных веществ, которые могут служить основой для производства лекарственных и косметических препаратов или биологически активных добавок к пище [9]. В связи с этим, существует необходимость рационального использования растений, совершенствования и разработки новых ресурсосберегающих комплексных технологий переработки лекарственного растительного сырья, обеспечивающих максимальное извлечение БАВ [5,7].

В предлагаемом обзоре приведены различные подходы к процессу экстракции растительного сырья, а также представлена информация по получению различных экстрактов из корневища имбиря.

Цель работы – изучение вариантов экстракции корневища имбиря с сохранением его уникального состава, антиоксидантной и антирадикальной активности.

Методология экстрагирования

Выбор способа извлечения для определенного растительного сырья, как правило, основывается, прежде всего, на фармакологической активности его действующих соединений, а не на его химической природе. Кроме этого следует учитывать и такие второстепенные факторы, как: выход экстракта, длительность процесса экстрагирования, уменьшение эксплуатационных затрат и затрат на техническое обслуживание. В исследовании процесса экстрагирования лекарственного сырья можно выделить следующие этапы:

1. Подготовительный этап процесса экстракции, который включает в себя: сбор растительного сырья, проверку его подлинности, сортировку и очистку от примесей. Во время сбора и сортировки растительного сырья, следует выбирать только здоровые образцы, без микробных инфекций. Необходимо помнить, что уровень концентрации действующих веществ растительного лекарственного сырья зависит от таких внешних факторов как ареал произрастания, высота местности, возраст растений, климат, тип почвы, время сбора. Химический состав сырья также варьирует в зависимости от экологических факторов [28].
2. Уточнение природы составных частей или вторичных метаболитов, поскольку лекарственные и ядовитые свойства растений очень часто обусловлены именно этими соединениями.
3. Сушка и измельчение.
4. Выбор экстрагента для экстракции.

В зависимости от природы вторичного метаболита, свежий растительный материал либо немедленно экстрагируют, либо сразу подвергается измельчению с последующим экстрагированием, либо обрабатывают после сушки. Например, в сырье содержащем иридоидные и флавоноидные гликозиды возможен гидролиз компонентов, с последующим изменением pH и разложением или перегруппировкой соединения. Эти реакции могут быть предотвращены вымачиванием в спирте (метанол или этанол), который денатурирует растительные ферменты, вызывающие деградацию [31,32].

Обычно растительное сырье сушат в тени при комнатной температуре или в воздушной печи при температуре не выше 30°C. Солнечный свет, содержащий ультрафиолетовые лучи, может вызвать нежелательные химические реакции, поэтому желательно избегать непосредственный контакт с ним. При повышенных температурах возможен грибковый рост, который путем ферментации и аэрации может изменить содержание и характер вторичных метаболитов.

Оптимальные размеры измельчения листьев, цветов, травы – 3-5 мм, стеблей, корней и коры до 1-3 мм, плодов и семян до 0,3-0,5 мм. Измельчение, с последующим вальцеванием увеличивает площадь контакта экстрагента с растительной массой, разрушая клетки растительного сырья, высвобождает биологически активные вещества

Чтобы обеспечить полноту извлечения действующих веществ и максимальную скорость экстрагирования экстрагент должен: растворять максимальное количество биологически активных веществ и минимальное балластных веществ; легко диффундировать через клеточную мембрану; быть физиологически и химически индифферентным; не взаимодействовать с экстрагируемыми веществами; препятствовать развитию микроорганизмов, грибков, плесени; должен иметь низкую температуру кипения и быть пожаро- и взрывобезопасным; быть доступным, дешевым.

Выбор экстрагента кроме этого зависит от таких физико-химических свойств извлекаемого вещества, как полярность, рН, термостабильность и т.д.

Полярные вещества (соли алкалоидов, сердечные гликозиды, антрагликозиды, сапонины, фурукумарины, витамины С, К, Р, РР, органические кислоты, соли, сахара, слизи) растворимы в полярных растворителях (вода, глицерин), а неполярные компоненты (агликоны сердечных гликозидов, основания большинства алкалоидов, сапогенины, флавоны, эфирные масла, жиры, воски, смолы) растворимы в неполярных растворителях (уксусная кислота, хлороформ, эфир этиловый и другие органические растворители). К малополярным экстрагентам относятся этиловый, изопропиловый, бутиловый спирты, ацетон, которые растворяют основания алкалоидов, гликозиды и их агликоны, флавоны и их агликоны, кумарины, каротиноиды, витамины группы В, Р, РР, эфирные масла, пигменты, хлорофилл, смолы, бальзамы [20].

Полярные растворители, имеют высокую диэлектрическую постоянную, которая уменьшает силу притяжения между противоположно заряженными ионами кристаллов. Полярные растворители позволяют разорвать ковалентные связи потенциально сильных электролитов. Неполярные растворители имеют низкую диэлектрическую постоянную и растворяются неполярных вещества с аналогичным внутренним давлением посредством индуцированных дипольных взаимодействий.

Наиболее перспективным способом извлечения биологически активных веществ из растительного сырья в фармацевтической промышленности сегодня является экстрагирование сжиженными газами в субкритическом состоянии, с последующей десорбцией извлеченных компонентов сжатыми газами в сверхкритическом и флюидном состоянии. Для экстрагирования используются такие сжиженные газы как пропан, бутан, диоксид углерода, жидкий аммиак, хладоны. Диоксид углерода хорошо экстрагирует гидрофобные вещества и эфирные масла. Гидрофильные вещества хорошо извлекаются сжиженными газами с высокой диэлектрической проницаемостью (аммиак, хлористый метил и др.) [6].

Сжиженный диоксид углерода неполярный растворитель и СО₂-экстракт извлекает в основном неполярные соединения. В процессах экстракции используется либо до-, либо сверхкритический диоксид углерода.

Диоксид углерода при давлении, превышающем 75 атм. и температуре более 31,1°С переходит в сверхкритическое состояние, имея при этом плотность как у жидкости, а вязкость и поверхностное натяжение как у газа [1]. Диоксид углерода в флюидном состоянии имеет ряд неоспоримых преимуществ, таких как низкая токсичность, невоспламеняемость, не коррозионность, химическая инертность, низкая критической температура, умеренно низкое критическое давление, доступность, экологическая безопасность.

Сверхкритический СО₂ способен полностью или выборочно извлекать любые неполярные компоненты с молекулярной массой меньше 2 000 дальтон, такие как альдегиды, терпеновые соединения, кетоны, жирорастворимые витамины, сложные эфиры и спирты, высокомолекулярные насыщенные и ненасыщенные жирные кислоты, в то же время белки, крахмалы, сахара, гликозидные вещества, минеральные соли и вода являются нерастворимыми в жидкой двуокиси углерода.

По данным большинства исследователей известно, что эфирные масла, полученные СО₂ экстракцией, превосходят свои аналоги, которые получены путем паровой дистилляции и экстракцией растворителями. Извлечение эфирных масел из аниса, тмина, гвоздики, аниса, корицы и имбиря все чаще делается именно СО₂-экстракцией [29].

При сверхкритической (флюидной) экстракции растительного сырья, содержащего комплекс биологически активных веществ с разной физико-химической природой, возможны неуправляемые и неконтролируемые химические реакции с распадом определенных химических групп. Так, например, при температурах 40-45°С, у части компонентов, входящих в состав экстрактов наблюдается распада термолабильных соединений.

При флюидной экстракции интенсифицируется процесс вымывания из растительного сырья высокомолекулярных и тугоплавких соединений, часть компонентов, проявляющих антиоксидантную активность распадается и возникает проблема предохранения жирных кислот в экстрактах от окисления [30].

При сверхкритической экстракции полярные соединения, обладающие эмульгирующими свойствами, легко экстрагируются и переходят в экстракт, нарушая установившийся баланс, поэтому очень часто масляные растворы сверхкритических экстрактов после непродолжительно хранения расслаиваются [34, 35].

Многие исследователи считают, что и докритическая CO₂ экстракция, благодаря своему более мягкому технологическому режиму, позволяет наиболее полно извлечь комплекс нативных соединений. Полученные докритические CO₂-экстракты широко применимы, как в качестве натуральных ароматических добавок, так и в качестве биологических активных добавок, при производстве фармацевтических препаратов и косметических продуктов.

Если необходимо быстро и качественно экстрагировать из исходного сырья вещества и группы веществ, которые не разрушаются и не загрязняются вследствие достаточно жестких режимов работы, то используется сверхкритическая экстракция. Флюидной экстракция востребована при производстве некоторых фармацевтических субстанций, получении чистых веществ, витаминных комплексов растительного происхождения [1].

Выбор методики экстракции биологически активных веществ из растительного сырья зависит от физико-химической природы содержащегося вторичного метаболита, природы растительного материала (свежие части, высушенные части) и их физического состояния (размер частиц).

Все способы экстрагирования можно разделить на 2 группы – статические и динамические. При статическом способе экстрагирования сырье периодически заливают экстрагентом и настаивают определенный промежуток времени. В динамических способах происходит или постоянная смена экстрагента, или непрерывное движение экстрагента и растительного сырья.

Статические способы экстрагирования являются самыми простыми и изученными. Их основными недостатками являются: неполнота экстракции лекарственных веществ из растительного материала, длительность процесса, повышенное содержание балластных веществ в экстракте и достаточная трудоемкость.

Для интенсификации процессов экстракции применяются такие модифицированные формы мацерации как: вихревая экстракция, экстракция с использованием ультразвука, электроимпульсный метод, центробежная экстракция, ремацерация.

При вихревой экстракции происходит вихревом перемешивание сырья с одновременным его измельчением с помощью турбинной или лопастной мешалок. Это существенно сокращает время экстракции. Экстракция с использованием ультразвука основана на использовании турбулентных течений, возникающих в среде распространения звуковых волн, которые способствуют переносу масс и растворению веществ. При применении электроимпульсного метода мощный гидравлический удар позволяет существенно сократить продолжительность экстракции. При проведении центробежной экстракции первичный сок удаляется из клеточного материала за счет центробежных сил, на его место подается свежий экстрагент, который затем удаляется из материала.

Ремацерация или дробная мацерация предусматривает неоднократное настаивание. Динамических методов в производстве галеновых препаратов используется периодический способ – перколяция.

Перколяция – процесс непрерывной фильтрации, процеживания экстрагента сквозь слой сырья. Наиболее широко применяется многократная перколяция-реперколяция. Сущность многократной перколяции заключается в использовании батарей диффузоров (перколяторов). При этом вытяжка из одного перколятора используется для перколирования сырья в следующем перколяторе. В диффузор с наиболее истощенным сырьем подается свежий экстрагент. Концентрированную вытяжку собирают из перколятора со свежезагруженным сырьем. Таким образом, экстрагент, проходя через такую батарею диффузоров с сырьем, максимально насыщается действующими веществами. В процессе выделения и исследования искомым компонентов, можно выделить три основных шага:

1. Первый шаг – получение извлечения, он состоит в проникновении растворителя в ткани и клетки сырья, солиubilзации вторичных метаболитов и, выход растворенных вторичных метаболитов в экстракт. Растворители различной полярности используются отдельно или в комбинации для извлечения в зависимости от природы извлекаемого компонента. Таким образом, большая часть нежелательного материала удаляется.
2. Второй шаг – фракционирование с последующим анализом (дистилляция, сублимация, испарение, фракционная кристаллизация, фракционная перегонка).
3. Третий заключительный шаг достигается с помощью высокоэффективной жидкостной хроматографии или тонкослойной хроматографии, который включает в себя разделение желаемого компонента в надлежащей чистоте [16, 19].

Фармакогностическое описание имбиря аптечного

Одним из относительно исследованных растительных объектов на территории Российской Федерации является имбирь лекарственный *Zingiber officinale* Roscoe, *Zingiberaceae* L.), широко применяемый в народной медицине юго-восточной Азии. Имбирь лекарственный относится к семейству имбирных (*Zingiberaceae*), порядку имбирецветных (*Zingiberales*), классу однодольных (*Liliopsida*). Имбирь выращивается во всех тропических районах мира, а также часто встречается в Юго-Восточной Азии, особенно в Индо-Малайзии. Основным производителем имбиря является Ямайка. Имбирь с научной точки впервые в 1807 г. исследовал английский ботаник Уильям Роско [25]. Пряный, терпкий аромат имбиря создают содержащиеся в нем эфирными маслами (от 0,5% до 3%), а его жгучий вкус обусловлен фенольными соединениями типа гингерола.

С давних времен имбирь ценится за способность снимать головные, сердечные и ревматические боли, устранять повышенную утомляемость и апатию; более поздние исследования указали на антиоксидантные и противоопухолевые свойства целебного корня [10].

По литературным данным ценность имбиря как лекарственного сырья определяется наличием в нем флавоноидов различной природы [10]. Кроме того, в состав имбиря входят бета-каротин, капсаицин, кофейновая кислота, куркумин. Имбирь аптечный, содержит полный спектр незаменимых аминокислот, (триптофан, треонин, лейзин, метионин, фениланин, валин), соли магния кальция и фосфора, комплекс витаминов [26].

Флавоноиды имбиря применяются в медицине как желчегонные, гепатозащитные, противовоспалительные, капилляроукрепляющие средства. Сочетание малой токсичности и высокой фармакологической активности делает их чрезвычайно перспективными для профилактики и лечения ряда серьезных заболеваний [2,23].

В представленном обзоре корень имбиря рассматривается как источник, содержащий значительное количество биологически активных соединений как липофильных, так и гидрофильных, как полярных, так и слабополярных.

На основании литературных данных компонентный состав фенольных нелетучих веществ корней имбиря представлен следующими соединениями: доминирующее вещество 6-гингерол (около 48,2%), в меньших количествах присутствуют 8-гингерол и 10-гингеролгалловая кислота (21,5%), хлорогеновая кислота (14,2%), кофейная кислота (14,2%). Из гингеролов с разной длиной цепи наиболее значимым является 6-гингерол. Исследованиями установлено, что именно 6-гингерол: подавляет циклооксигеназу, липоксигеназу, синтез простагландинов; блокирует TRPV1-рецепторы; подавляет внутриклеточный синтез белков теплового шока, а также вещества, угнетающие синтез коллагена во внеклеточном матриксе; подавляет ангиогенез; блокирует серотониновые рецепторы; увеличивает потребление кислорода клетками; оказывает кардиотонический эффект; подавляет перистальтику толстого кишечника [6, 11, 15, 37].

Общее содержание фенольных соединений корневища имбиря согласно публикации [9] составляет от 157 мг/100 г сырого веса корневища.

Из терпеноидов в корневищах имбиря присутствуют: терпены (α -фелландрен, камфен), терпеновый спирт (линалоол), терпеновые альдегиды (цитраль, нонаналь), сесквитерпеноиды (α -, β -, γ -бисаболон), сесквитерпеновый спирт (фарнезол), 4-аминомасляная кислота [13].

Из органических кислот корневища имбиря содержат щавелевую и янтарную кислоты.

Другие компоненты химического состава: аминокислоты, белки, протеолитические ферменты, липиды (6-8%), стерины, клетчатка, витамины (аскорбиновая кислота, ниацин, тиамин, рибофлавин и др.), крахмал (до 50%), слизи, моносахариды, неорганические вещества [27].

В корневищах имбиря содержатся такие соединения, кемпферол, рутин, нарингенин, катехин, эпикатехин, сапонины и алкалоиды [24]. Количественный и качественный состав биологически активных веществ корневища имбиря варьирует в зависимости от условий культивирования, времени сбора, условий хранения и технологии.

И.А. Харчилава проводила анализ состава биологически активных веществ корневищ имбиря. В ходе проведенного химического анализа корневищ имбиря автором были обнаружены следующие группы соединений: гингеролы – 2,3%; дубильные вещества (галловая, хлорогеновая и кофейная кислоты) – 1,96%; флавоноиды (лютеолин-7-гликозид, ферруловую кислоту и гиперозид; органические кислоты (щавелевая, янтарная, яблочная) – 0,75%, в пересчете на яблочную кислоту; полисахариды (мальтоза, лактоза, глюкоза и ксилоза) – 17,68% в пересчете на глюкозу; терпеновые соединения (гераниол, борнилацетат, α -пинен, β -пинен, цитраль и цинеол).

Жгучие вещества корневищ имбиря в значительных количествах представлены гингеролами, шогаолами и дегидрогингердионами. Шогаолы и дегидрогингердионы составляют меньшую долю, поскольку это биогенетически лишь побочные продукты гингеролов [18].

В процессе сушки и при хранении измельченных корней имбиря гингеролы частично дегидратируются в соответствующие шогаолы, которые затем могут превратиться в парадолы, гингердионы, гингердиолы и ацетаты гингердиолов. Количество 6-гингерола в процессе сушки снижается с 21,2 до 18,8 мг/г сухого веса в сторону образования шогаолов [18]. Процесс образования шогаолов из гингеролов интенсифицируется во время хранения как самих корневищ имбиря, так и в их спиртово-водных экстрактах.

Многие исследователи рассматривают отношение 6-гингерола к 6-шогаолу, как один из основных показателей качества экстракта имбиря. Согласно требованиям Европейской Фармакопеи (EPH) 8.0 и USP 38 корневище имбиря стандартизуют по содержанию гингеролов и гингердионов (не менее 0,8%), содержанию шогаолов (не более 0,18%), эфирного масла (не менее 1,8 мл в 100 г), крахмала (не менее 42%), экстрактивных веществ, растворимых в спирте (не менее 4,5%), и экстрактивных веществ, растворимых в воде (не менее 10%) [3, 22].

Для того чтобы гарантировать терапевтический эффект препаратов имбиря, при их производстве необходимо обеспечить стандартное содержание активных компонентов. Прежде всего, необходимо по возможности, минимизировать превращение гингеролов в шогаолы и сохранить соотношение [6]-гингерола к [6]-шогаолу в допустимых пределах.

При создании новых препаратов имбиря, должна быть предотвращена реакция перегруппировки гингеролов и обеспечено соотношение гингерол/шогаол в заранее определенном интервале.

Экстрагирование биологически активных веществ имбиря аптечного

Наиболее распространенным методом извлечения биоактивных веществ из корневищ имбиря, является экстракция. Широко используются два основных способа экстракции: перегонка с водяным паром и экстракции растворителем.

Паровая дистилляция используется для получения эфирного масла. Количество имбирного масла колеблется от 0,2% до 3% в зависимости от происхождения и состояния корневища (свежие или сушеные) [15]. В полученном извлечении достаточно высокий уровень монотерпенов и соединений, полученных термической перегруппировкой гингеролов.

Метод экстракции растворителем применяется для получения маслосмолы (oleoresin). Маслосмола – это комплекс фенольных нелетучих соединений с некоторыми компонентами эфирного масла и жирные кислоты.

В технологии пищевых продуктов общего и специального назначения обычно применяется экстракция имбиря водой при атмосферном давлении, с применением тепла, другие способы экстракции включают в себя экстракцию водяным паром.

Без какого-либо растворителя, чистая вода в виде пара используется при кипении для извлечения эфирного масла из имбиря. Пар прогоняется над имбирем и способствует освобождению молекул эфирных масел. Затем выполняется дистилляция. При этом среднее содержание экстрактивных веществ составляет 18-19%, содержание дубильных веществ – 4-5%, флавоноидов – 1,5-25%, общий состав аминного азота – 400 мг/100 г продукта, минеральных веществ – 4% СР [4].

Анализ литературных данных показывает, что при экстракции корня имбиря водой оптимальные параметры процесса извлечения: температура 90°C, продолжительность мацерации 45 мин., соотношение сырье: экстрагент 1:10 [11].

В косметологии применяется корень имбиря в качестве противоаллергического средства и в качестве ингибитора роста волос, т.е. его основное назначение улучшать кровоток. Поскольку Gingerols (6-гингерол, 8-гингерол и 10-гингерол) обладают сильным раздражающим свойством для кожи, то в Японии, например, для лечебно-косметических ингредиентов для волос установлен верхний предел содержания гингеролов не более 1%.

Разработана и запатентована технология получения экстракта корневищ имбиря «по существу, свободного от гингеролов» т.е. экстракт, полученный этой технологией содержит гингеролы, в количестве не более 0,5 частей на миллион [36].

Согласно этой технологии, корень имбиря экстрагируют в водно-спиртовом растворителе. В качестве спиртов используют этанол, метанол, 1,3-бутиленгликоль и глицерин. Водный раствор спирта имеет концентрацию алкоголя не больше 70%. Для экстракции, применяются

традиционные способы, применяемые для лекарственного сырья. Например, экстракт может быть получен путем добавления от 5 до 30 частей воды или водного спирта к 1 части по весу корня имбиря и с последующим перемешиванием при температуре от 5°C до 60°C в течение от 0,5 ч. до 3-х дней.

Затем полученное извлечение подвергается обработке с адсорбентом, адсорбции гингеролов выполняется на активированном угле или в ароматическом адсорбенте с последующим удалением полученного адсорбента путем фильтрации или центробежной сепарации. Если полученная смесь не может быть легко разделена, она концентрируется при пониженном давлении и затем подвергается жидкостному фракционированию для удаления спиртов.

Полученный по данной технологии «свободный от гингеролов» водорастворимый экстракт корня имбиря может быть использован как препарат для наружного применения, без какой-либо дальнейшей обработки или после разбавления.

Как ингибитор роста волос водорастворимый экстракт корня имбиря используется в производстве фармацевтических и косметических средств. Примером таких препаратов являются смывки волос в виде паст, кремов или аэрозолей, восковые пластинки для эпиляции, лосьоны, используемые после удаления волос или эпиляции, дезодорирующие косметические средства, косметика для использования до и после бритья.

В медицине водорастворимый без гингеролов экстракт корня имбиря включают в кератолитические средства и ингредиенты. В работе Л.В. Наймушиной описан еще один способ комплексной переработки сухого имбирного корня методом двухфазной экстракции в системе водный раствор этанола – рапсовое растительное масло. Предложенный способ позволяет максимально извлечь как липофильные, так и гидрофильных биологически активные соединения, применим как для полярных, так и слабополярных компонентов, что особенно ценно для извлечения флавоноидов различной природы. Согласно предложенной методике вначале выполняется замачивание сырья в полярном растворителе – водно-спиртовой смеси, чтобы обеспечивает максимальное набухание сырья и десорбцию биологически активных гидрофильных компонентов из растительной клетки. Вода, входящая в состав полярного экстрагента, по окончании процесса гидратации полярных групп биологически активных компонентов имбирного корневища, вытесняется этанолом, обеспечивающим десорбцию и сольватацию липофильных компонентов имбирного корня (фитостерин, токоферолов, терпенов, хлорофиллов и др.) и компонентов средней полярности (флавоноидов, иридоидов). Таким образом, создаются условия для проникновения молекул жирных кислот растительного масла внутрь клеточных оболочек корневища имбиря для извлечения флавоноидов и липидов [9].

Полученные фитоизвлечения, являющиеся облегченными эмульсиями, насыщены различными биологически активными веществами. Их можно применять при создании косметических кремообразных композиции, биологически активных, обеспечивающих многофункциональное лечебное и профилактическое воздействие на организм.

Одним из рациональных способов использования корневищ имбиря как лекарственного растительного сырья является получение сухого экстракта с последующим созданием на его базе лекарственных средств. Технологическая схема получения сухого экстракта, кроме стадии экстракции, предусматривает еще процессы упаривания, очистки и сушки концентрированного экстракта.

И.А. Харчилава исследовала оптимальные условия для каждой из технологических стадий получения такого сухого экстракта. В частности, автор считает, что оптимальным при экстрагировании корневищ имбиря является проведение трехкратной экстракции сырья с размером частиц не более 5 мм, в соотношении 1:10 при использовании в качестве экстрагента 50% спирта и нагревания до $50 \pm 5^\circ\text{C}$ [12].

Многие исследователи отмечают, что среди современных методов извлечения биологически-активных веществ экстракция с помощью ультразвука занимает особое место, поскольку ультразвуковые экстракционные технологии являются недорогой и эффективной альтернативой традиционной экстракции. Они позволяют увеличить содержания извлеченных компонентов, при сокращении времени экстракции и более низкой температуре, увеличивают КПД оборудования, более экономически выгодны [8].

Благодаря ультразвуковому высокоскоростному потоку, вызывающему в жидких средах кавитацию и интенсивные микро- и макропотоки интенсифицируется процесс массопередачи и обеспечивается более легкий доступ экстрагента к растительной клетке, ультразвук также способствует сольватации растительного материалы, вызывая набухание клеток и расширение пор клеточных стенок.

В работе M.D. Supardan и соавт. приведены результаты получения основных компонентов имбирного корневища тремя широко используемыми методами: экстрагирование в аппарате Сосклета в течении 420 мин., при температуре 78°C, экстрагирование с помощью ультразвука 300 мин., температура 60°C, CO₂ экстракция 420 мин., температура 35°C, давление 250 бар. Основной состав полученного извлечения представлен в таблице.

Таблица. Состав извлечений из корневища имбиря полученных различными методами

Компонентный состав	Содержание (%)	Метод получения
Zingerone	14,47	Soxhlef
Shoaaol	7,14	
Famesene	6,29	
(3-sesquiphellandrene	5,44	
Zingiberene	5,13	
Zingerone	13,85	UAE
Ar-curcumene	8,90	
Shoaaol	7,92	
Nortrachelogenin	6,74	
p-sesquiphellandrene	5,02	
Zingiberene	16,77	CO ₂ Supercritical
P-phellandrene	12,86	
Geraniol	9,01	
p-sesquiphellandrene	6,54	
Gingerol + shogaol	3,48	

Авторы указывают, что полный компонентный состав при экстрагировании в аппарате Сосклета и при ультразвуковом по результатам газовой хроматографии-масспектрометрии практически не отличается (в общей сложности 113 и 112 компонент были определены соответственно [38]).

Согласно Balachandran и соавт. использование ультразвука увеличивает эффективный коэффициент диффузии, тем самым улучшается пропускная способность в производственных процессах. Тем не менее, [6]-гингерол как один из едких компонентов все-таки будет разлагаться до Zingerone и Shogaol так как температура процесса выше 45 [14].

Изложенные выше способы экстракции для имбиря имеют ряд недостатков, или они достаточно длительны или и используют большие количества химических растворителей, или требуют повышенной температуры.

В последнее время популярным видом экстракции стала экстракция CO₂ в сверхкритическом состоянии. Процесс позволяет производить экстракты, которые свободны от остатков растворителя, экстракция может быть проведена при умеренных температурах, что сохраняет термочувствительные компоненты нетронутыми. Диоксид углерода (ТС=31,05°C, ПК=73,8 бар) является наиболее часто используемым растворителем для этой экстракции. Двуокись углерода 0,03% по объему составляющей воздуха, Он производится в процессе дыхания, в процессах горения и может выходить из природных источников. Двуокись углерода может как поглощать, так и высвобождать тепловое излучение, стерилен, не горюч и не взрывоопасен. имеет умеренную критическую температуры и легкое удаляется после разгерметизации. При непрерывной работе, он повторно используется почти полностью отслеживаться и без тщательной очистки. Процесс экстракции является экологически чистым, поэтому экстракцию с помощью сверхкритического диоксида углерода можно рассматривать как естественную со статусом GRAS для пищевых применений.

Некоторые зарубежные авторы считают, что особый интерес для использования в фармации представляет фенольные соединения корневищ имбиря – гингеролы и шогаолы, обладающих высокими фармакологическими свойствами. Из гингеролов с разной длиной цепи наиболее важным является [6]-шогаол поскольку именно он обладает антиоксидантными, противовоспалительными, болеутоляющими свойствами, применяется для уменьшения побочных эффектов химиотерапии [21, 37].

В работе тайландских ученых Chairat Puengphian и Anchalee Sirichote приведен полный технологический процесс экстракции имбиря с помощью сверхкритического диоксида углерода и

выполнен мониторинг содержания [6]-гингерола и антиоксидантной активности начиная с предварительных этапов процесса экстракции. Антирадикальная активность определялась с применением стабильных радикалов хромоген 2,2-дифенил-1-пикрилгидразил и антиоксидантная активность с использованием метода обесцвечивания раствора радикал-катионов 2,2'-азино-ди-{3-этилбензтиазолин сульфонат} [18]. Экстракция рассмотрена в двух вариантах: давление 200 бар при 35°C и соответственно 230 бар при 40°C.

Установлено, что по окончании процесса сушки корневищ имбиря содержания влаги уменьшилось с 94% до 11%, содержание [6]-гингерола снизилось на 11% от исходного и составило 18,81 мг/г. Уменьшение количества гингеролов при постоянной температуре пропорционально времени сушки. Но при этом процесс сушки имбиря вызывает значительное увеличение общего содержания фенольных компонентов на 58% и на 52% повышается антиоксидантная активность. Снижение исходного содержания гингеролов, компенсируется тем, что тепловые продукты распада гингеролов, такие как шогаолы и зингерон также обладают антиоксидантной активностью.

Содержание [6]-гингерола в экстракте, полученном при давлении 200 бар и 35°C составило 280 мг/г и 180 мг/г. при п 230 бар и 40°C. При этом оба экстракта имеют высокие антирадикальные и антиоксидантные свойства. У экстракта, полученного при давлении 200 бар и 35°C эти показатели лучше.

Метод экстракции с помощью сверхкритического диоксида углерода являясь идеальной альтернативой другим методам экстрагирования и обеспечивая получение экстрактов с высокими биологически активными свойствами, но при этом не устраняется главная проблема-реакции перегруппировки гингеролов в процессе хранения. Полученный экстракт является стабильным если содержание его ингредиентов в течение срока хранения изменяется не более чем на 10%.

Из патента CN102657841A известно, что экстракты имбиря могут быть стабилизированы путем добавления одного галенового вспомогательного агента, таким образом, что содержание жгучих веществ (сумма основного вещества 6-гингерола и его продукта разложения 6-шогаола) уменьшается в течение периода времени, составляющего до 18 мес., максимум на 10%. В качестве вспомогательных агентов при этом предлагается использовать масла, полутвердые триглицериды, жирные кислоты и жирные спирты. Это обеспечивает снижение содержания 6-гингерола не более чем 20%, в то время как в природном экстракте имбиря содержание 6-гингерол снижается в тех же самых условиях приблизительно на 32% [33].

Поскольку стабилизация гингеролов обеспечивалась за счет увеличения вязкости липофильными вспомогательными веществами (масла, жиры) то полученный экстракт можно будет включать только жирные, пастообразные препараты.

В патенте US20050031772A1 предложено стабилизацию извлечения проводить поливинилпирролидонами [17]. Согласно этому патенту способ получения сухого экстракта включает следующие стадии процесса следующие стадии процесса: перколяцию измельченных корневищ имбиря с использованием полярной смеси экстр агентов при температуре, не превышающей 45°C максимум; последую концентрации путем экстракции с использованием сверхкритического диоксида углерода; добавление стабилизирующего вспомогательного вещества к жидкому раствору экстракта. Пастообразные экстракты, доводят до 20% сухих твердых веществ с использованием этанола. Разведенные спиртовые растворы хорошо перемешивают при комнатной температуре с чисто спиртовыми растворами стабилизирующих вспомогательных веществ, имеющий часть сухих веществ около 10%; полученная смесь концентрируется в вакууме при температуре от 35°C до 45°C; окончательная сушка происходит в шкафу вакуумной сушки при температуре от 35°C до 45°C с добавлением сухих вспомогательных веществ, таких как, например, мальтодекстрины или диоксидов кремния. Полученные таким образом галеновы препараты могут быть использованы формах капсул, таблеток и таблеток с покрытием.

Заключение

Таким образом, работе дан краткий обзор экстракционные методов изготовления лекарственных средств из растительного сырья. Подробно рассмотрен качественный и количественный состав биологически активных веществ имбиря аптечного состав корневища с указанием их области применения. Согласно проведенному анализу научных публикаций корневище имбиря лекарственного является перспективным сырьем как для создания новых лекарственных препаратов, так и для применения в пищевой промышленности и косметологии. Приведены различные методы экстрагирования корневища имбиря. Приведены закономерности извлечения экстрактивных веществ из корневищ имбиря в зависимости от режима экстрагирования. Показано,

что наилучшим методом экстракции для извлечения гингеролов является метод экстракции имбиря с помощью сверхкритического диоксида углерода с применением стабилизирующих вспомогательных веществ. Показана возможность использования исследуемого вида растительного сырья в комплексных малоотходных технологиях получения современных лекарственных фитопрепаратов.

Литература (References)

1. Беккер Х., Домшке Г., Фангхенель Э. и др. Органикум: в 2-х т. – М.: Мир, 1992. – 487 с. [Bekker Kh., Domshke G., Fangkhenel' E. i dr. *Organikum: v 2-kh t.* Organikum: 2 Vols. – Moscow: Mir, 1992. – 487 p. (in Russian)]
2. Ботиров Э.Х., Дренин А.А., Макарова А.В. Химическое исследование флавоноидов лекарственных и пищевых растений // Химия растительного сырья. – 2006. – №1. – С.45-48. [Botirov E.Kh., Drenin A.A., Makarova A.V. *Khimiya rastitel'nogo syr'ya*. Chemistry of plant raw materials. – 2006. – N1. – P.45-48. (in Russian)]
3. Вальчихина О.Ю., Демина Н.Б., Надер А. Корневище имбиря как перспективное растительное сырье для создания лекарственных средств // Научно-производственный журнал «Разработка и регистрация лекарственных средств». – 2016. – №4 (17). – С. 1-16. [Val'chikhina O.Yu., Demina N.B., Nader A. *Nauchno-proizvodstvennyi zhurnal «Razrabotka i registratsiya lekarstvennykh sredstv»*. "The development and registration of medicines" Research and Production magazine. – 2016. – N4 (17). – P. 1-16. (in Russian)]
4. Вековцев А.А., Австриевских А.Н., Ермолаева В.М. Производство сухих растительных экстрактов и оценка их качества // Пиво и напитки. – 2005. – №1. – С. 42-43. [Vekovtsev A.A., Avstrieviskikh A.N., Ermolaeva V.M. *Pivo i napitki*. Beer and beverages. – 2005. – N1. – P. 42-43. (in Russian)]
5. Каухова И.Е. Новая методика получения растительных препаратов // Фармация. – 2006. – №1. – С. 37-39. [Kaukhova I.E. *Farmatsiya*. Pharmacy. – 2006. – N1. – P. 37-39. (in Russian)]
6. Леонова М.В., Климошкин Ю.Н. Экстракционные методы изготовления лекарственных средств из растительного сырья / Самарский государственный технический университет. – Самара, 2012. – 118 с. [Leonova M.V., Klimochkin Yu.N. *Ekstraktsionnye metody izgotovleniya lekarstvennykh sredstv iz rastitel'nogo syr'ya*. Extraction methods of manufacture of medicines from plants / Samara State Technical University. – Samara, 2012. – 118 p. (in Russian)]
7. Минина С. А., Каухова И. Е. Химия и технология фитопрепаратов. – М.: Гэотар-медиа, 2009. – 560 с. [Minina S. A., Kaukhova I. E. *Khimiya i tekhnologiya fitopreparatov*. Chemistry and Technology of herbal remedies. – Moscow: Geotar Media, 2009. – 560 p. (in Russian)]
8. Мищенко Е.В. Обзор использования ультразвукового экстрагирования компонентов из растительного сырья // Вестник ОрелГАУ. – 2015 – № 2(53). – С. 35-38. [Mishchenko E.V. *Vestnik OreIGAU*. Bulletin OreIGAU. – 2015 – N2(53). – P. 35-38. (in Russian)]
9. Наймушина Л.В. Изучение накопления флавоноидов имбирного корня при двухфазной экстракции // Вестник Красноярского государственного аграрного университета. – 2012. – №9. – С. 210-214. [Naimushina L.V. *Vestnik Krasnoyarskogo gosudarstvennogo agrarnogo universiteta*. Bulletin of the Krasnoyarsk State Agrarian University. – 2012. – N9. – P. 210-214. (in Russian)].
10. Ребане Л. Целебные свойства пищевых растений. – Таллин: Природа, 1990. – 45 с. [Rebane L. *Tselebnye svoystva pishchevykh rastenii*. The healing properties of food plants. – Tallinn: Nature, 1990. – 45 p. (in Russian)]
11. Терлецкая В. А., Рубанка Е. В., Зинченко И. Н. Исследование влияния технологических факторов на процесс экстракции корня имбиря в производстве быстрорастворимого кофе и чая // Наука. Образование. Молодежь: материалы респ. конф. молодых ученых (18-19 апреля 2013 г.) – Алматы: АТУ, 2013. – С. 91-93. [Terletskaya V. A., Rubanka E. V., Zinchenko I. N. *Nauka. Obrazovanie. Molodezh': materialy resp. konf. molodykh uchenykh (18-19 aprelya 2013 g.)*. Science. Education. Youth: Rep materials. Conf. young scientists (18-19 April 2013). – Almaty: ATU, 2013. – P. 91-93. (in Russian)]
12. Харчилава И.А. Фитохимическое изучение корневища имбиря аптечного и разработка сухого экстракта на его основе: Автореф. дис. ... канд. фарм. наук. – М., 2011. – 25 с. [Kharchilava I.A. *Fitokhicheskoe izuchenie kornevishcha imbirya aptechnogo i razrabotka sukhogo ekstrakta na ego osnove (kand. dis.)*. Phytochemical study of ginger rhizome and development of dry extract based on it (Author's Abstract of Candidate Thesis). – Moscow, 2011. – 25 p. (in Russian)]
13. Харчилава И.А., Нестерова О.В., Кузьменко А.Н. Определение биологически активных веществ в корневище имбиря аптечного хроматографическими методами // Естественные и технические науки. – М., 2010. – №6. – С. 246-251. [Kharchilava I.A., Nesterova O.V., Kuz'menko A.N. *Estestvennye i tekhnicheskije nauki*. Natural and Technical Sciences. – Moscow, 2010. – N6. – P. 246-251. (in Russian)].
14. Balachandran S., Kentish S.E., Mawson R. Ultrason // Sonochem. – 2006. – N13 – P. 471.

15. Bhat S.V., Nagasampagi B.A., Sivakumar M. Chemistry of natural products. – New Delhi, India: Narosa Publishing House, 2005. – 326 p.
16. Bohlin L. Natural Products Isolation // Drug Discovery Today. – 1998 – N3(12). – P. 536-537.
17. Frauke Gaedcke F., Feistel D. Ginger extract preparation Patent US 20050031772 A1. Published 10 feb. 2005.
18. Puengphian C., Sirichote A. [6]-gingerol content and bioactive properties of ginger (*Zingiber officinale* Roscoe) extracts from supercritical CO₂ extraction // Asian Journal of Food and Agro-Industry. – 2008. – N1(01). – P29-36.
19. Colegate S.M., Molyneux R.J. Bioactive Natural products: Detection, Isolation and Structural Detection, 2nd ed. – London: CRS Press, 2008. – 320 p.
20. Dermarderosian A. The Review of Natural Product. – Sant Louis: Missouri, 2001 – 355 p.
21. Dugasani S.B., Pichika M.R., Nadarajah V.D. Comparative antioxidant and anti-inflammatory effects of [6]-gingerol, [8]-gingerol, [10]-gingerol and [6]-shogaol // Journal Ethnopharmacology. – 2009. – N127 (2). – P. 515-520.
22. Egon S. Thin-Layer Chromatography: A Laboratory Handbook. – New York: Spinger, 2005 – 250 p.
23. Heinrich M., Barnes J., Gibbons S. Fundamentals of Pharmacognosy and Phytotherapy. – Hungry: Churchill Livingstone Elsevier Limited, 2004 – 450 p.
24. Indian Herbal Pharmacopoeia. – Mumbai: Indian Drug Manufactures association, 2002 – 521 p.
25. Kalia A.N. Textbook of industrial Pharmacognosy. – India, Noida: CBS Publishers and Distributors Pvt. Ltd, 2005. – 465 p.
26. Kokate C.K., Purohit A.P., Gokhale S.B. Pharmacognosy, 44 edition // Nirali publication, Pune. – 2009. – N1. – P. 107-128.
27. Mohammed A. Pharmacognosy and Phytochemistry. – Noida, India: CBS Publishers and Distributors, 2008 – 168 p.
28. Mukherjee P.K. Quality control of herbal drugs: an approach to evaluation of botanicals. – New Delhi, India: Business Horizons Pharmaceutical Publishers, 2002. – 800 p.
29. Pejin B., Iodice C., Tommonaro G. De Rosa officinale // National Journal Product, – 2008. – N71(11). – P. 1850-1853.
30. Rahman A, Isolation and structural studies on new natural products of potential biological importance // Pure & apply Chemistry –1989. – N61(3). – P. 453-456.
31. Rastogi R.P., Mehrotra B.N. Compendium of Indian Medicinal Plants // Central Drug Research Institute, Lucknow and National Institute Of Science Communication. – New Delhi, 1999. – V.1. – P. 75.
32. Rastogi R.P., Mehrotra B.N. Compendium of Indian Medicinal Plants // Central Drug Research Institute, Lucknow and National Institute Of Science Communication. – New Delhi, 1999. – V.2. – P. 134.
33. Sanjin Pharmaceutical company., Ginger phenols extract preparation and preparation method thereof. – Patent CN102657841A. Published 11 September. – 2012.
34. Sethi P.D. High Performance Liquid Chromatography: Quantitative Analysis of Pharmaceutical Formulations // New Delhi: CBS Publishers and Distributors, 2001. – N11. – P. 87-92.
35. Sethi P.D., Sethi R. High Performance Liquid Chromatography: Quantitative Analysis of Pharmaceutical Formulations. V.2. // New Delhi: CBS Publishers and Distributors, 2001. – N2. – P. 43-45.
36. Shibuya Y., Moriwaki S., Tsuji N. Water-soluble ginger root extract. – Patent US20060099280. Published 11 may. – 2006.
37. Shukla Y., Singh M. Cancer preventive properties of ginger: a brief review // Food Chemistry Toxicology.– 2007. – N45(5). – P. 683-690.
38. Supardan M.D., Fuadi A., Nurul P.A. Solvent extraction of ginger oleoresin using ultrasound Makara // Sains. – 2011. – V.15, N2. – P. 163-167.

Информация об авторах

Быков Игорь Игоревич – аспирант кафедры технологии лекарств ФГБОУ ВО «Пятигорский медико-фармацевтический институт» филиал Волгоградского государственного медицинского университета. Минздрава России. E-mail: svarog1443@gmail.com

Компанцев Дмитрий Владиславович – доктор фармацевтических наук, заведующий кафедрой технологии лекарств ФГБОУ ВО «Пятигорский медико-фармацевтический институт» филиал Волгоградского государственного медицинского университета. Минздрава России. E-mail: farmacontractp@bk.ru

Привалов Игорь Михайлович – кандидат биологических наук, преподаватель кафедры технологии лекарств ФГБОУ ВО «Пятигорский медико-фармацевтический институт» филиал Волгоградского государственного медицинского университета. Минздрава России. E-mail: igor.privacy@gmail.com

ПРОФИЛАКТИЧЕСКАЯ МЕДИЦИНА

ОРИГИНАЛЬНЫЕ СТАТЬИ

УДК 796.055.2+796.41

ОЗДОРОВИТЕЛЬНЫЙ ЭФФЕКТ ЗАНЯТИЙ НА ОСНОВЕ АЭРОБИКИ И ШЕЙПИНГА С ЖЕНЩИНАМИ 35-45 ЛЕТ ПО РЕЗУЛЬТАТАМ ДИНАМИКИ ФУНКЦИОНАЛЬНЫХ ПОКАЗАТЕЛЕЙ

© Королева Л.В.

Смоленская государственная академия физической культуры, спорта и туризма, Россия, 214000, Смоленск, пр-т Гагарина, 23

Резюме: целью данной работы являлась оценка оздоровительного эффекта физкультурных занятий по различным методикам с использованием аэробики и шейпинга среди женщин 35-45 лет по результатам динамики функциональных показателей. В ходе исследования все участницы были разделены на 3 группы, занятия в которых проходили по различным методикам. В качестве критериев оздоровительной эффективности были приняты показатели динамики функционального состояния сердечно-сосудистой и дыхательной систем (артериальное давление, частота сердечных сокращений, частота дыхания, время восстановления дыхания). Разработана комплексная методика проведения физкультурно-оздоровительных занятий с женщинами среднего возраста, основанная на комбинированном применении средств шейпинга и аэробики, рассчитанная на 50 недель занятий, проводимых 3 раза в неделю по 60 мин. Методика адаптирована по объему, интенсивности нагрузки и правилам выполнения упражнений для женщин среднего возраста. Комплексная методика оздоровительно-физкультурных занятий, основанная на применении средств аэробики и шейпинга, оказывает более эффективное воздействие на основные функциональные системы организма по сравнению с традиционными методиками шейпинга и аэробики.

Ключевые слова: физкультурно-оздоровительные занятия, функциональные показатели, аэробика, шейпинг, женщины

HEALTH EFFECT OF EXERCISES BASED ON AEROBICS AND SHAPING WITH WOMEN OF 35-45 YEARS OLD AS A RESULT OF THE DYNAMICS OF FUNCTIONAL PARAMETERS

Koroleva L.V.

Smolensk State Academy of Physical Culture, Sports and Tourism, Russia, 214000, Smolensk, Gagarin Av., 23

Summary: the aim of this research was to evaluate the effect of improving physical education trainings by different methods using aerobics and shaping with women of 35-45 years old as a result of the dynamics of functional parameters. During the research all participants were divided into 3 groups, trainings of which were held by different methods. The criterion for improving efficiency was dynamics of the functional state of the cardiovascular and respiratory systems (according to blood pressure, heart rate, respiratory rate, breathing recovery time). The complex programme of conducting physical culture and health trainings with middle-aged women based on the combined use of shaping and aerobics has been developed. The programme is for 50 weeks of trainings, which are held 3 times a week for 60 min. each. The technique is adapted to the volume, intensity of the load and the rules of performing exercises for middle-aged women. The complex method of recreational and physical trainings, based on the use of aerobics and shaping, has a more effective impact on the basic functional systems of the body compared with the traditional methods of shaping and aerobics.

Key words: sports and health trainings, functional rates, aerobics, shaping, women

Введение

Физическая активность имеет большое значение для укрепления здоровья, предупреждения заболеваний, повышения устойчивости и сопротивляемости организма. В оздоровительной физической культуре сегодня аэробика и шейпинг являются, пожалуй, одним из наиболее популярных направлений. Высокая востребованность теории и методики оздоровительной физической культуры в научно обоснованных методиках, позволяющих использовать большой

потенциал разнообразных видов аэробики и шейпинга для проведения занятий с женщинами различных возрастных групп и определила актуальность работы.

Наиболее многочисленная группа занимающихся – женщины среднего возраста (35–45 лет) [3, 6, 7]. Женщины рассматриваемой возрастной группы в своем большинстве имеют положительное отношение к физической культуре, понимают ее социальную значимость и роль в укреплении здоровья, повышении работоспособности и поддержании «жизненного тонуса». Основными целями занятий этого контингента становятся стабилизация здоровья, поддержание работоспособности на высоком уровне, а также коррекция фигуры. Именно в этом возрасте в организме женщины начинает меняться метаболизм в сторону замедления. Помимо того, двигательный режим людей данной возрастной группы характеризуется снижением двигательной активности и гипокинезией [1]. Среди факторов, ведущих к малоподвижному образу жизни, необходимо отметить такие как «сидячая» работа, облегчающие бытовые проблемы приборы, транспорт (общественный и личный), неактивные формы досуга – использование компьютеров, просмотр телепрограмм, чтение книг и многое другое. Женщинам более молодого возраста в пределах данной категории присущи проблемы, связанные в первую очередь с физиологическими изменениями, возникающими в период беременности и после родов [9].

И все это, в дополнение к постоянно ухудшающейся экологической обстановке и на фоне несоблюдения режима питания, а также употребления в пищу преимущественно углеводосодержащих продуктов, приводит к росту жировых клеток, которые депонируются и образуют жировые отложения, что в конечном итоге ведет к изменению в сторону ухудшения как морфологического (увеличение обхватных размеров и пропорций тела), так и функционального состояния женщин [2,5,6,11].

Наиболее популярной формой оздоровительной физкультуры у женщин среднего возраста в нашей стране являются шейпинг (силовая нагрузка, с использованием тренажеров и различных отягощений), аэробика (и ее многочисленные виды и направления) и т.д., которые в основном направлены на коррекцию фигуры и формирование пропорционального телосложения. В плане эффективности сохранения здоровья, профилактики заболеваний и замедления процесса старения методические основы этих форм физической культуры недостаточно разработаны, что предполагает их дальнейшее совершенствование. Помимо того, в оздоровительной аэробике недостаточно освещен вопрос о работе с возрастной группой 35–45 лет.

Целью исследования являлось совершенствование системы тренировочных воздействий оздоровительной направленности при занятиях аэробикой и шейпингом с женщинами среднего возраста.

Методика

В исследовании приняли участие 60 женщин в возрасте 35–45 лет. Перед началом занятий все участницы прошли медицинский осмотр и были допущены к занятиям оздоровительной физкультурой. Было проведено анкетирование, которое выявило мотивы и потребности данного контингента в занятиях оздоровительной физической культурой, а также уровень их двигательной активности. В ходе исследования все участницы были разделены на 3 группы, занятия в которых проходили по различным методикам на протяжении 11 мес. 1-я группа (группа А) занималась по классической методике аэробики, 2-я (группа В) – шейпингом, 3-я группа (группа С) – по собственной комплексной методике, основанной на комбинации аэробики и шейпинга [9]. В качестве критериев оздоровительной эффективности занятий были приняты показатели функционального состояния сердечно-сосудистой и дыхательной систем (сравнивались показатели артериального давления (АД), частоты сердечных сокращений (ЧСС), частоты дыхательных движений (ЧДД), времени восстановления дыхания). Контроль динамики состояния сердечно-сосудистой и дыхательной систем производился на основании определения частоты сердечных сокращений и дыхания до и после тренировки, их изменения под воздействием тренировочной нагрузки, времени восстановления данных показателей. Кроме того, измерялось артериальное давление в покое.

Результаты измерений подвергались математической обработке с определением статистических показателей, которые в спортивно-педагогической практике находят наиболее широкое применение: выборочное среднее (\bar{X}); среднее квадратическое отклонение (σ); ошибка среднего (m) [4]. Достоверность различий определялась по t-критерию Стьюдента. Вычисления проводились при помощи пакета статистических программ Statistika 5.11, Excel.

Результаты исследования и их обсуждение

Сравнительный анализ функциональных показателей проводился по двум направлениям: с целью оценки эффективности всех исследуемых форм физкультурно-оздоровительных занятий сравнивались функциональные характеристики внутри одной группы до и после исследования (педагогического эксперимента – ПЭ) (табл. 1).

Таблица 1. Динамика функциональных показателей женщин 35-45 лет, занимающихся оздоровительной физкультурой на основе аэробики и шейпинга в ходе исследования (педагогического эксперимента – ПЭ)

Функциональные показатели	Группа А			Группа Ш			Группа К		
	До ПЭ $\bar{X} \pm m$	После ПЭ $\bar{X} \pm m$	t	До ПЭ $\bar{X} \pm m$	После ПЭ $\bar{X} \pm m$	t	До ПЭ $\bar{X} \pm m$	После ПЭ $\bar{X} \pm m$	t
Частота дыхания до тренировки	14,7±0,2	12,1±0,5	4,828 **	14,6±0,3	12,9±0,2	4,715 **	14,6±0,3	10,8±0,4	7,600 ***
Частота дыхания после тренировки	23,4±0,9	19,6±0,8	3,156 **	22,7±0,8	19,6±0,4	3,466 **	22,9±0,9	16,7±0,5	6,022 ***
Изменение ЧДД за время тренировки	8,7±0,2	7,5±0,4	2,683 *	8,1±0,2	6,7±0,2	4,950 **	8,3±0,3	5,9±0,3	5,657 ***
Время восстановления дыхания, мин	4,1±0,2	2,6±0,2	5,303 ***	4,1±0,2	2,5±0,2	5,657 ***	3,8±0,2	2,1±0,1	7,603 ***
ЧСС до тренировки	85,4±0,9	78,4±0,7	6,139 ***	84,5±0,9	78,4±0,9	5,177 ***	85,2±1,1	75,9±0,7	7,133 ***
ЧСС после тренировки	99,7±0,9	92,6±0,8	5,896 **	98,6±1,1	93,1±0,9	3,870 **	97,8±1,2	88,4±0,8	6,518 ***
Время восстановления ЧСС	6,2±0,2	4,5±0,2	6,010 ***	6,1±0,3	4,7±0,1	4,427 **	6,0±0,3	3,9±0,2	5,824 ***
АДС в покое	127,5±1,2	127,5±2,2	0,000	127,5±1,2	126,8±1,2	0,412	126,5±1,3	119,0±2,8	2,429 *
АДД в покое	81,5±0,9	81,5±1,8	0,000	79,0±1,4	79,0±1,4	0,000	82,5±1,2	75,5±1,5	3,644 **

Примечание.*– различия достоверны на уровне значимости 0,05; **– различия достоверны на уровне значимости 0,01; ***– различия достоверны на уровне значимости 0,001

С целью установления методики, оказывающей наибольшее воздействие на функциональные системы организма, проводилось сравнение данных показателей у женщин, занимающихся в разных группах (табл. 2, 3).

Функциональное обследование, проведенное в начале исследования, показало, что указанные функциональные характеристики в среднем укладываются в возрастные нормы, однако проведение оздоровительно-физкультурных занятий требует более углубленного индивидуального подхода к женщинам среднего возраста. Первоначальное значение частоты дыхания составляло в объединенной группе женщин 14,6 в мин., при этом индивидуальный разброс значений составлял от 13 до 17 в мин. Между значениями ЧД в покое в начале исследования у женщин трех групп не обнаружено достоверных различий (табл. 2).

Измерение частоты дыхания в покое, проведенное в конце исследования, показало, что ЧДД в покое достоверно снизилась у женщин всех групп ($p < 0,01$; $p < 0,001$). Более интенсивное снижение частоты дыхания в покое, составляющее 29,9%, наблюдалось у женщин, занимающихся по комплексной методике. У женщин, занимающихся аэробикой и шейпингом по традиционным методикам, уменьшение ЧДД составляло 19,4 и 12,4% соответственно (рис. 1). Межгрупповое сравнение выявило достоверно более низкое значение частоты дыхания в покое по окончании исследования у женщин группы К по сравнению с женщинами групп А ($p < 0,05$) и Ш ($p < 0,001$) (табл. 3), что свидетельствует о более глубоком влиянии комплексной методики оздоровительно-

физкультурных занятий на функциональное состояние дыхательной системы женщин среднего возраста.

Таблица 2. Функциональные показатели женщин 35-45 лет, занимающихся оздоровительной физкультурой по различным методикам (до начала исследования)

Функциональные показатели	Группы			Достоверность различий					
				А-Ш		А-К		Ш-К	
	А	Ш	К	t		t		t	
Частота дыхания до тренировки	14,7±0,2	14,6±0,3	14,6±0,2	0,277	>0,05	0,354	>0,05	0,000	>0,05
Частота дыхания после тренировки	23,4±0,3	22,7±0,3	22,9±0,4	1,650	>0,05	1,000	>0,05	0,400	>0,05
Изменение ЧДД за время тренировки	8,7±0,2	8,1±0,1	8,3±0,1	2,121	<0,05	1,789	>0,05	1,414	>0,05
Время восстановления дыхания, мин	4,1±0,2	4,1±0,1	3,8±0,2	0,000	>0,05	1,061	>0,05	1,342	>0,05
ЧСС до тренировки	85,4±0,9	84,5±0,7	85,2±1,1	0,789	>0,05	0,141	>0,05	0,537	>0,05
ЧСС после тренировки	99,7±0,9	98,6±0,6	97,8±0,8	1,017	>0,05	1,578	>0,05	0,800	>0,05
Время восстановления ЧСС	6,2±0,1	6,1±0,1	6,0±0,1	0,277	>0,05	1,414	>0,05	0,707	>0,05
АДС в покое	127,5±1,2	127,5±1,2	126,5±1,3	0,000	>0,05	0,565	>0,05	0,565	>0,05
АДД в покое	81,5±0,9	79,0±1,4	82,5±1,2	1,502	>0,05	0,667	>0,05	1,898	>0,05

Частота дыхания после тренировочного занятия была наибольшей у женщин, занимающихся аэробикой, что определялось не только особенностями адаптации дыхательной системы, но и более интенсивной нагрузкой, используемой в группе А.

Таблица 3. Функциональные показатели женщин 35-45 лет, занимающихся оздоровительной физкультурой по различным методикам (по окончании исследования)

Функциональные показатели	Группы			Достоверность различий					
				А-Ш		А-К		Ш-К	
	А	Ш	К	t		t		t	
Частота дыхания до тренировки	12,1±0,5	12,9±0,2	10,8±0,4	1,486	>0,05	2,030	<0,05	4,696	<0,001
Частота дыхания после тренировки	19,6±0,8	19,6±0,3	16,7±0,5	0,000	>0,05	3,074	<0,01	4,973	<0,001
Изменение ЧДД за время тренировки	7,5±0,4	6,7±0,1	5,9±0,3	1,940	>0,05	3,200	<0,01	2,530	<0,01
Время восстановления дыхания, мин	2,6±0,2	2,5±0,1	2,1±0,1	-0,354	>0,05	2,236	<0,05	2,189	<0,05
ЧСС до тренировки	78,4±0,7	78,9±0,6	75,9±0,7	0,542	>0,05	2,525	<0,01	3,254	<0,01
ЧСС после тренировки	92,6±0,8	93,1±0,4	88,4±0,8	0,559	>0,05	3,712	<0,01	5,255	<0,001
Время восстановления ЧСС	4,5±0,2	4,7±0,1	3,9±0,1	0,894	>0,05	2,683	<0,01	5,657	<0,001
АДС в покое	127,5±3,1	126,8±1,2	119,0±2,8	0,211	>0,05	2,035	<0,05	2,560	<0,01
АДД в покое	81,5±1,8	79,0±1,4	75,5±1,5	1,096	>0,05	2,561	<0,01	1,706	>0,05

Измерения частоты дыхания после тренировочной нагрузки показало, что у женщин, занимающихся в группах аэробики, шейпинга и комплексной методики, данный показатель увеличился на 8,7; 8,1 и 7,5 раз/мин, соответственно. Максимальное изменение частоты дыхания

произошло у женщин, занимающихся аэробикой. Этот показатель в группе А превосходил соответствующие показатели в других группах, однако разница носила недостоверный характер.

По окончании исследования показатели изменения частоты дыхания в ответ на тренировочные воздействия уменьшилось до 7,4; 6,7 и 4,8 раз/мин в группах аэробики, шейпинга и комплексной методики соответственно. Снижение ЧДД после тренировки было достоверным во всех группах, однако максимальная интенсивность снижения ЧДД наблюдалась у женщин, занимающихся по комплексной методике.

В группе К показатели частоты дыхания уменьшились на 33,8%, в то время как в группах А и Ш – на 14,8 и 18,9% соответственно (рис.1). Время восстановления дыхания в начале исследования было ниже у женщин, занимающихся по комплексной методике, что составляло 3,8 мин.; у женщин, занимающихся по традиционным методикам, восстановление дыхания происходило за 4,1 мин. Данный факт указывает на то, что комплексная методика предполагает более постепенное и щадящее увеличение тренировочных нагрузок.

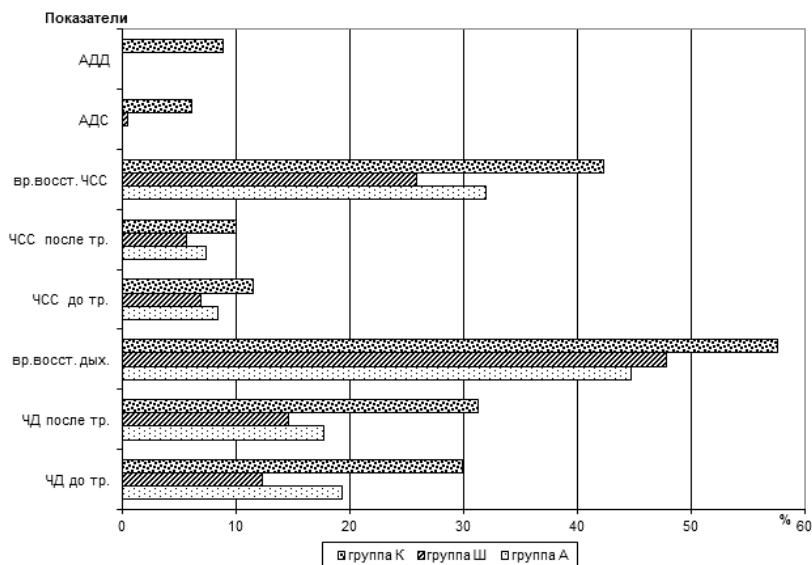


Рис. 1. Изменение функциональных показателей женщин, занимающихся оздоровительной физической культурой по различным методикам (%)

По окончании исследования отмечено достоверное уменьшение времени восстановления дыхания у женщин всех групп, участвующих в исследовании ($p < 0,001$). Однако, максимальное сокращение времени восстановления дыхания отмечено у женщин «комплексной» группы, этот показатель у них был достоверно меньше, чем в группах А и Ш ($p < 0,05$). Снижение времени восстановления дыхания составляло 44,8; 48,5; 57,6% у женщин групп аэробики, шейпинга и комплексной методики соответственно.

Основным критерием дозирования нагрузки в оздоровительной физической культуре является частота сердечных сокращений. Этот показатель позволял осуществлять контроль уровня нагрузки и степени адаптации сердечно-сосудистой системы [10]. Измерение ЧСС до тренировки (в начале исследования) показало, что ее среднее значение составляет 84,8 уд./мин и является статистически равнозначным для женщин 3-х групп (табл. 2). ЧСС после нагрузки возрастала в среднем на 14,1 уд./мин и составляла 99,7; 98,6; 97,8 уд./мин. у женщин групп аэробики, шейпинга и комплексной методики соответственно, что также не имело достоверных различий. Время восстановления ЧСС у женщин групп А, Ш, и К составляло 6,2; 6,1; 6,0 мин. соответственно.

Пульсометрия, проведенная по окончании педагогического эксперимента, свидетельствует, что такие показатели, как частота сердечных сокращений до и после тренировочной нагрузки, а также время восстановления ЧСС, достоверно уменьшились у женщин 3-х групп. Сравнение указанных показателей по критерию Стьюдента выявило высокий уровень достоверности ($p < 0,01$; $p < 0,001$). В то же время, анализ относительной динамики величин ЧСС показывает, что наиболее интенсивно проходила адаптация сердечно-сосудистой системы у лиц, занимающихся по комплексной методике. ЧСС в покое снизилась на 8,6; 6,9 и 12,8% у женщин, занимающихся аэробикой,

шейпингом и по комплексной методике соответственно. Снижение ЧСС после нагрузки составило 7,4; 5,7; 11,9%. Время восстановления пульса уменьшилось в перечисленных группах на 32,0; 27,8; 43,4% соответственно.

Межгрупповой сравнительный анализ позволяет заключить, что женщины, занимающиеся оздоровительной физической культурой по комплексной методике, по окончании педагогического эксперимента превосходили женщин, занимающихся по традиционным методикам шейпинга и аэробики, по показателям ЧСС в покое и после нагрузки, а также по времени восстановления частоты сердечных сокращений ($p < 0,01$, $p < 0,001$).

Следует отметить, что у женщин, занимающихся оздоровительной физической культурой по разработанной нами комплексной методике, включающей элементы шейпинга и аэробики, произошло достоверное снижение артериального давления, чего не наблюдалось у женщин, занимающихся только шейпингом или аэробикой.

Публикации об эффективности занятий аэробикой и шейпингом появляются не только в научно-методической [3,7,8], но и в популярной литературе, а также в сети Интернет. Особенно важны оздоровительно-физкультурные занятия в работе с женщинами среднего возраста, так как этот контингент недостаточно охвачен массовыми формами физической культуры. В настоящее время не проводится производственная гимнастика, практически отсутствуют бесплатные спортивные секции и клубы на предприятиях. Также стоит отметить, что до сих пор недостаточно определена степень влияния разнообразных форм оздоровительной физической культуры на морфофункциональные, физиологические и двигательные показатели женщин данной возрастной группы, не выявлены оптимальные методики занятий. Не всегда инструкторы спортзалов и фитнес-клубов составляют и используют адаптированные комплексы упражнений для женщин разного возраста, состояния здоровья и уровня физической подготовленности.

Эффективность применения разработанной методики устанавливалась на основании анализа динамики показателей, включенных в программу исследований.

Функциональные измерения свидетельствуют о позитивном влиянии всех методических форм физкультурно-оздоровительных занятий на состояние сердечно-сосудистой и дыхательной систем женщин среднего возраста. Однако темпы изменения функциональных показателей были выше у женщин, занимающихся по разработанной интегральной методике, у них же отмечены достоверно более высокие функциональные показатели по сравнению с женщинами, занимающимися по традиционным методикам.

Уровень физической подготовленности женщин, занимающихся по комплексной методике, увеличивался более высокими темпами, чем у женщин, занимающихся в группах по традиционным методикам аэробики и шейпинга.

Констатация факта улучшения функциональных, а также морфологических и двигательных показателей у женщин среднего возраста, занимающихся аэробикой и шейпингом, отмечается в публикациях многих авторов [1,2, 6-8,11]. Однако сравнительный анализ темпов роста исследуемых показателей свидетельствует о том, что результаты, полученные при использовании разработанной нами методики, значительно превышают данные литературы.

Заключение

Одной из эффективных организационно-методических форм массовой оздоровительной физкультуры женщин среднего возраста являются занятия с использованием средств аэробики и шейпинга. Подобные занятия, независимо от методики и формы их проведения, способствуют адаптации дыхательной и сердечно-сосудистой систем к физическим нагрузкам, что проявляется в достоверном снижении частоты дыхания и сердечных сокращений в покое и после нагрузки, а также времени восстановления дыхания и ЧСС.

В публикациях об исследованиях эффективности различных форм физкультурно-оздоровительных занятий с женщинами большая часть работ направлена на рассмотрение занятий либо со студентками (17-23 года), либо с женщинами до 35 лет, либо с женщинами предпенсионного возраста или старше, т.е. недостаточно освещен вопрос о работе с возрастной группой 35-45 лет.

В нашей работе межгрупповое сравнение выявило достоверно более низкие значения исследуемых показателей по окончании педагогического эксперимента у женщин, занимающихся по комплексной методике по сравнению с женщинами, занимающимися аэробикой ($p < 0,05$; $p < 0,01$) и шейпингом ($p < 0,01$; $p < 0,001$). Таким образом, интегральная методика оздоровительно-физкультурных занятий, основанная на применении средств аэробики и шейпинга, оказывает более эффективное воздействие на физиологические характеристики организма и динамику

физической подготовленности женщин среднего возраста. Женщины, занимающиеся по комплексной методике, по окончании педагогического эксперимента, достоверно превосходили женщин, занимающихся по традиционным методикам шейпинга и аэробики, по всем исследуемым функциональным показателям.

Литература (References)

1. Адамова И.В., Земсков Е.А. Особенности влияния комплексных занятий гимнастикой и плаванием с оздоровительной направленностью на основные компоненты физической подготовленности женщин 21–35 лет // Теория и практика физической культуры. – 2000. – №6. – С.23–26. [Adamova I.V., Zemskov E.A. *Teorija i praktika fizicheskoj kul'tury*. Theory and Practice of Physical Culture. – 2000. – N 6. – P. 23–26. (in Russian)]
2. Антипенкова И.В. Особенности проведения занятий оздоровительной направленности с лицами женского пола 20–45 лет // Здоровье. Физическая культура. Спорт. / Под общей редакцией д.п.н., профессора Губы В.П. – Смоленск: СГИФК, 2002. – С. 9–12. [Antipenkova I.V. *Zdorov'e. Fizicheskaja kul'tura. Sport. / Pod obshhej redakciej d.p.n., professora Guby V.P.* Health. Physical Culture. Sport. / Ed. Guba V.P. – Smolensk: SGIFK, 2002. – P. 9–12. (in Russian)]
3. Горцев Г. Аэробика. Фитнесс. Шейпинг – М.: Вече, 2001. – 319 с. [Gorcev G. *Ajrobika. Fitness. Shejping*. Aerobics. Fitness. Shaping. – Moscow: Veche, 2001. – 319 p. (in Russian)]
4. Губа В.П., Бубнов Н.В., Борисенков М.П. Измерения и вычисления в спортивно-педагогической практике. – М.: СпортАкадемПресс, 2002. – 210 с. [Guba V.P., Bubnov N.V., Borisenkov M.P. *Izmerenija i vychislenija v sportivno-pedagogicheskoj praktike*. – Moscow: SportAkademPress, 2002. – 210 p. (in Russian)]
5. Дорохов Р.Н., Королева Л.В., Сафоненкова Е.В. Сила. Красота. Грация. – Смоленск: СГАФКСТ, 2014. – 169 с. [Dorohov R.N., Koroleva L.V., Safonenkova E.V. *Sila. Krasota. Gracija*. Force. Beauty. Grace. – Smolensk: SGAFKST, 2014. – 169 p. (in Russian)]
6. Ершкова Е.В. Оздоровительная физическая культура женщин первого зрелого возраста на основе применения упражнений с локальными отягощениями: Автореферат дисс...канд. пед. наук. – М., 2015. – 27 с. [Ershkova E.V. *Ozдорovitel'naja fizicheskaja kul'tura zhenshin pervogo zrelogo vozrasta na osnove primenenija upravnenij s lokal'nymi otjagoshhenijami* (kand. dis.). Healthy physical culture of women of the first adult age on the basis of exercises with local weights (Author's Abstract of Candidate Thesis). – Moscow, 2015. – 27 p. (in Russian)]
7. Ивлиев Б.К. Организационно-педагогические основы развития и технологии шейпинга в России: Автореферат дисс... канд. пед. наук. – М., 2007. – 24 с. [Ivliev B.K. *Organizacionno-pedagogicheskie osnovy razvitiya i tehnologii shejpinga v Rossii* (kand. dis.). Organizational and pedagogical foundations of the development and technology of shaping in Russia (Abstract of Candidate Thesis). – Moscow, 2007. – 24 p. (in Russian)]
8. Ишанова О.В. Комплексная методика занятий оздоровительной аэробикой с женщинами 25–35 летнего возраста: Автореферат дисс... канд. пед. наук. – Волгоград, 2008. – 26 с. [Ishanova O. V. *Kompleksnaja metodika zanjatij ozdorovitel'noj ajerobikoj s zhenshinami 25-35 letnego vozrasta* (kand. dis.) Complex methods of health aerobics trainings by women of 25–35 years old (Abstract of Candidate Thesis). – Volgograd, 2008. – 26 p. (in Russian)]
9. Королева Л.В. Физкультурно-оздоровительные занятия с женщинами среднего возраста (Монография). – LAP LAMBERT Academic Publishing: /www.lap-publishing.com. – 2012 г. – 132 с. [Koroleva L.V. *Fizkul'turno-ozdorovitel'nye zanjatija s zhenshinami srednego vozrasta*. Sports and recreation activities with women of middle age (Monograph). – LAP LAMBERT Academic Publishing: /www.lap-publishing.com. – 2012. – 132 p. (in Russian)]
10. Мильнер Е.Г. Пути повышения эффективности оздоровительной тренировки // Теория и практика физической культуры. – 2000. – №9. – С.43–48. [Mil'ner E.G. *Teorija i praktika fizicheskoj kul'tury*. Theory and Practice of Physical Culture. – 2000. – N 9. – P. 43–48. (in Russian)]
11. Романенко Н.И. Влияние занятий фитнесом на физическую подготовленность женщин среднего возраста различного соматотипа // Культура физическая и здоровье. Научно-методический журнал ЦФ округа России. – Воронеж, №5 (35) – 2011. – С. 35–38. [Romanenko N.I. *Kul'tura fizicheskaja i zdorov'e. Nauchno-metodicheskij zhurnal CF okruga Rossii*. Physical Culture and Health. – Voronezh, N5 (35). – 2011. – P. 35–38. (in Russian)]

Информация об авторе

Королева Людмила Владимировна – кандидат педагогических наук, доцент кафедры анатомии и биомеханики ФГБОУ ВО «Смоленская государственная академия физической культуры, спорта и туризма». E-mail: kluv@bk.ru

ОРГАНИЗАЦИЯ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ

*УДК 616-01***МЕЖДИСЦИПЛИНАРНОЕ ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ ПРИ ПРОЕКТИРОВАНИИ ПРАКТИЧЕСКОЙ ПОДГОТОВКИ СПЕЦИАЛИСТОВ С ВЫСШИМ МЕДИЦИНСКИМ И ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИМ ОБРАЗОВАНИЕМ****© Конышко Н.А., Козырев О.А., Крикова А.В., Зайцева В.М.***Смоленский государственный медицинский университет, Россия, 214019, Смоленск, ул. Крупской, 28*

Резюме: с целью оптимизации междисциплинарного взаимодействия на этапе проектирования практики обучающихся, представлены результаты медико-социологического исследования организации практической подготовки врачей и фармацевтов на производственных базах ФГБОУ ВО СГМУ Минздрава России. Эмпирическую базу составили статистические данные органов управления и субъектов здравоохранения об обеспеченности медицинскими и фармацевтическими кадрами, коечном фонде, по успеваемости студентов и распределению их на производственные базы практики, отчётно-плановой и нормативной документации, результатов проведения и мониторинга мнений студентов, сотрудников, базовых руководителей процесса организации практики. Результаты исследования показывают, что для данного сектора характерны многоэтапность с высокой степенью регулирования и контроля, тесной интеграцией, наличием четких иерархических уровней. Эффективность стратегии проектирования и контроля, обусловлена не только профессиональными и личностными качествами потребителей и поставщиков образовательных услуг, но и патерналистской позицией руководителей в сочетании с центрированием внимания на процессах менеджмента качества и построения рациональной организационной инфраструктуры практики.

Ключевые слова: практическая подготовка, медико-социологическое исследование

INTERDISCIPLINARY INTERACTION IN THE DESIGN OF PRACTICAL TRAINING OF SPECIALISTS WITH HIGHER MEDICAL AND PHARMACEUTICAL EDUCATION**Konyshko N.A., Kozyrev O.A., Krikova A.V., Zaitseva V.M.***Smolensk State Medical University, Russia, 214019, Smolensk, Krupskaya St., 28*

Summary: to optimize interdisciplinary interaction in the design phase of the practice of students, presents the results of a medico-sociological study of the organization of practical training of doctors and pharmacists in the manufacturing base of the SSMU Russian Ministry of health. The empirical database comprises statistics of the management bodies and subjects of health on the provision of medical and pharmaceutical staff, hospital beds Fund, on student performance and the distribution of their production practice base, reporting and planning and regulatory documentation of results carrying out and monitoring the views of students, staff, basic management practices of the organization. The results of the study show that this sector was a characteristic multistage with a high degree of regulation and control, tight integration, with clear hierarchical levels. The effectiveness of the strategy design and monitoring, not only due to the professional and personal qualities of consumers and providers of educational services, but also the paternalistic attitude of the leaders, combined with the centering of attention on the quality management processes and building effective institutional infrastructure practices.

Key words: practical training, medical-sociological study

Введение

В последние десятилетия наблюдается ряд противоречий в организации практической подготовки специалистов с высшим медицинским и фармацевтическим образованием. С одной стороны, специалисту необходимо быть аналитиком не только многовекового интеллектуального опыта, современных информационных технологий, но и инструктивно-предписывающих форм организации работы в системе здравоохранения. С другой стороны, подчёркивается высокая значимость реализации лично-ориентированного и компетентностного подхода в образовательном и лечебно-диагностическом процессах [1, 3, 7, 8]. В то же время, при проектировании учебной и производственной практики студентов иногда не учитывается необходимость подготовки узких специалистов, владеющих новыми медицинскими и

фармацевтическими технологиями, ориентированных на деятельность в условиях страховой и регламентированной медицины.

Таким образом, использование только традиционных форм организации подготовки студентов медицинского ВУЗа препятствует разрешению данной ситуации. Это актуализирует проблему анализа существующих и поиска новых организационных и образовательных подходов в практической подготовке специалистов с высшим медицинским образованием.

Целью исследования явилась попытка оптимизации принципов междисциплинарного взаимодействия на основе медико-социологического анализа проектирования практической подготовки специалистов с высшим медицинским и фармацевтическим образованием.

Методика

Объект исследования: взаимодействие участников организации практической подготовки ФГБОУ ВО Смоленского государственного медицинского университета Минздрава России и профильных учреждений.

Теоретико-методологическую основу исследования составили Указ Президента РФ «О неотложных мерах по обеспечению здоровья населения РФ» №468 от 20. 04. 93, Федеральный закон от 29.12.2012 г. №273-ФЗ «Об образовании в Российской Федерации» (в ред. от 01.09.2016 г.), приказ Министерства здравоохранения Российской Федерации от 22 августа 2013 г. №585н «Об утверждении порядка участия обучающихся по основным профессиональным образовательным программам и дополнительным профессиональным программам в оказании медицинской помощи гражданам и в фармацевтической деятельности», приказ Минздрава России от 3 сентября 2013 г. №620н «Об утверждении Порядка организации и проведения практической подготовки обучающихся по профессиональным образовательным программам медицинского образования, фармацевтического образования», приказ Министерства образования и науки от 27 ноября 2015 г. №1383 «Об утверждении положения о практике обучающихся, осваивающих основные профессиональные образовательные программы высшего образования» Приказ Минздравсоцразвития России от 12.04.2011 №302н (ред. от 15.05.2013) «Об утверждении перечней вредных и (или) опасных производственных факторов и работ, при выполнении которых проводятся обязательные предварительные и периодические медицинские осмотры (обследования), и Порядка проведения обязательных предварительных и периодических медицинских осмотров (обследований) работников, занятых на тяжелых работах и на работах с вредными и (или) опасными условиями труда», Приказ Минздрава России от 30.06.2016 №435н «Об утверждении типовой формы договора об организации практической подготовки обучающихся, заключаемого между образовательной или научной организацией и медицинской организацией либо организацией, осуществляющей производство лекарственных средств, организацией, осуществляющей производство и изготовление медицинских изделий. Аптечной организацией, судебно-экспертным учреждением или иной организацией, осуществляющей деятельность в сфере охраны здоровья», образовательные программы, Государственные образовательные стандарты, Положения о практике студентов ФГБОУ ВО СГМУ Минздрава России, Программы практики по профильным дисциплинам, Договоры о совместной деятельности с субъектами здравоохранения и фармации в сфере подготовки специалистов с высшим медицинским и фармацевтическим образованием, методики социологического исследования. Регламентирующая внутривузовская документация и «Методика опроса по организации и совершенствованию учебной и производственной практики» рассматриваются руководителями практики на профильной цикловой комиссии Университета.

Эмпирическую базу составляет медико-социологическое исследование статистических данных органов управления и субъектов здравоохранения ЦФО об обеспеченности медицинскими и фармацевтическими кадрами, коечном фонде (использованы для расчёта распределения студентов по отделениям учреждений здравоохранения и нагрузки базовых руководителей), по успеваемости студентов и распределению их на производственные базы практики, отчётно-плановой и нормативной документации, результатов проведения и мониторинга мнений студентов, сотрудников, базовых руководителей процесса организации практики.

Результаты исследования и их обсуждение

Полная информированность о современных нормативно-правовых основах планирования практики составляет у Университетских и базовых руководителей соответственно 80,3 и 31,2%, доступность информации оценили положительно 80,3 и 44,8% респондентов, желание участвовать

в разработке дополнений и поправок в регламентирующие документы выразили 21,4 и 4,0%. На вопрос о приемлемости в нормативно-правовых документах положений об учебной и производственной практике студентов ответили 185 респондентов (56 университетских и 129 базовых руководителей). Полностью согласились с существующими положениями 119 человек (53,8%). В целом согласились, но с поправками – 66 руководителей практики (29,8%). Таким образом, более половины участвующих в опросе позитивно оценили существующие положения. В высказываниях анкетированных, поддержавших положения с оговорками, фактически представлена конструктивная критика некоторых позиций. Эта критика в ряде случаев касалась филологического оформления понятий: «некоторые пункты нуждаются, в речевой коррекции». Дополнения касались оформления и хранения отчётно-плановой документации руководителей и студентов, предложенные схемы, сроки и условия будут рассмотрены на очередном заседании цикловой методической комиссии. Один из центральных пунктов критики – «централизованная регуляция отношений Университета и клинических баз в правовом поле субъекта федерации». Респонденты отмечают «планомерное управленческое взаимодействие на этапе заключения Договоров о совместной деятельности». Была представлена точка зрения: «Понятие *практическая подготовка специалистов* предоставляет равные возможности по её организации и контролю всем участникам. Но не все ступени освоены в равной степени. Это должно быть обязательно отражено в совместных учебно-практических конференциях». Выполнение программы практики оценено руководителями как удовлетворительное в 100% случаев университетскими и базовыми, однако позитивная оценка работы противоположного звена была в 29,4 и 80,3% соответственно.

Негативные отзывы руководителей касались недостаточности контроля студентов работниками практического звена, отсутствия в ряде случаев отчётной документации от клинической базы и невыполнения ряда практических навыков студентами из-за их объективной недоступности (материально-техническое оснащение, отсутствие специалистов, устаревшие методики), отсутствия материального стимула, избытком студентов на базах г. Смоленска (от одного до 6 студентов под руководством непосредственного руководителя), несоблюдения графика работы на удалённых базах. Ряд опрошенных (80,3%) высказались за оптимизацию организационных мероприятий на этапе планирования: предложен централизованный запрос местных органов управления отрасли с указанием количества студентов согласно виду практик исходя не только из потребностей, но и из возможностей и технологического оснащения конкретных учреждений. Реструктуризацию системы контроля практических навыков предложили 11,7% респондентов из числа университетских руководителей: исходное теоретическое тестирование, семинары на темы информированности студентов об этапах планирования практики, участие базовых руководителей в заключительном этапе контроля практических навыков. 80,3% респондентов отметили факторы, осложняющие участие базовых руководителей в этапах планирования практики студентов: отсутствие в ряде случаев материальной компенсации, законодательных и планово-отчётных регламентов на клинических базах, отсутствие заинтересованности в подготовке специалистов, недоступность информации об обязанностях и программе практики. Последние замечания касались удалённых баз.

Положительные отзывы касались мотивационно-этических аспектов (14,8% оценили студентов стоматологического факультета, 11,7% студентов факультета иностранных учащихся), теоретической и практической подготовки (28,5% оценили студентов педиатрического факультета, 26,6% – студентов лечебного факультета, что соответствует количеству студентов, имеющих средний балл «3,5» и выше по профильной дисциплине), профессиональной подготовки университетских и базовых руководителей практики (в специализированных клинических базах врачей хирургов, специалистов функциональной диагностики, акушерских стационаров, руководителей клинических баз), регулярности контроля студентов на базах г. Смоленска, Брянска, Калуги, Калининграда и Смоленской области, чётко отрегулированных механизмов оплаты труда руководителей практики (отметили все руководители практики клинических баз г. Смоленска). Руководители практики студентов отметили возможность посещения международных выставок, семинаров, стажировок на современных предприятиях и в клиниках Европы, подготовку совместно со студентами научно-исследовательских работ. Востребованность студентов в лечебно-диагностической, учебно- исследовательской и просветительской работе была высоко оценена всеми участниками опроса, 100% базовых руководителей отметили студентов 2-4 курсов педиатрического и лечебного факультетов. В результате ежегодной планово-организационной работы руководителей практики на клинических базах по месту целевого направления и жительства студентов работают в качестве помощников специалистов от 1 до 10 человек в профильных учреждениях Центрального федерального округа, что создаёт благоприятные условия для выполнения практических навыков и оптимизирует курацию пациентов. Большинство респондентов отметили позитивное отношение последних к студентам ФГБОУ ВО СГМА Минздрава России. Ряд студентов продолжают работу на клинической базе

после окончания практики в качестве младшего и среднего медицинского персонала во внеучебное время.

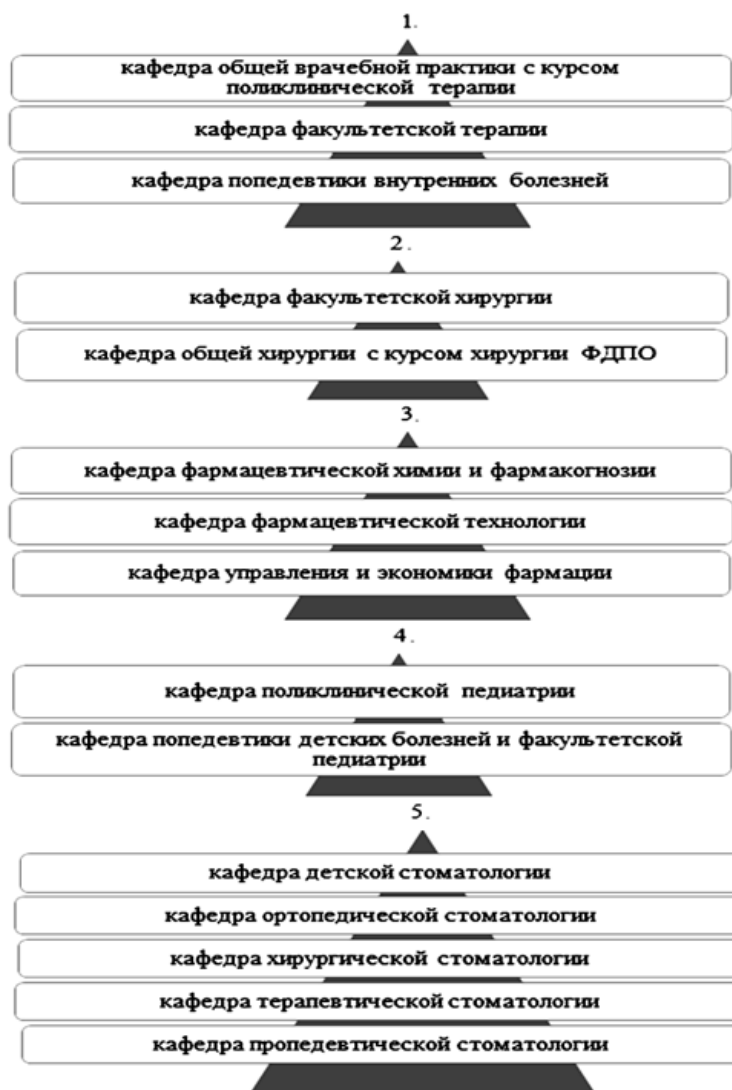
Обсуждение результатов. Развитие системы образования в целом и организация практической подготовки студентов медицинского вуза, в частности, в виде расширения номенклатуры и объёмов образовательных услуг должна лежать, как правило, ориентация не только на нормативные регламенты и мировой опыт, но и на интересы непосредственных конкретных потребителей (студентов, руководителей учреждений и предприятий). В этой связи возникает угроза того, что долгосрочные цели образования, связанные с получением нового знания, могут быть вытеснены стремлением получить краткосрочные выгоды.

Практика – промежуточный этап взаимодействия всех звеньев подготовки медицинских и фармацевтических кадров. При чёткой организации и многокомпонентном контроле практической работы студентов со стороны органы управления административного уровня, базовых и Университетских руководителей, своевременно вскрываются нужды и противоречия, доступные безболезненной коррекции всеми исполнителями на этапе обучения.

Уровни взаимодействия сотрудников ВУЗа на этапе организации практической подготовки медицинских и фармацевтических кадров: 1) межкафедральный, 2) междисциплинарный, 3) межвузовский, 4) международный.

Варианты организации взаимодействия сотрудников ВУЗа на этапе организации практической подготовки медицинских и фармацевтических кадров:

I. Вертикальный вариант – преемственность преподавания дисциплин профильными кафедрами:



II. Горизонтальный вариант взаимодействия иллюстрирует совместная работа:

1.



2. Фармацевтической химии и фармакогнозии, фармацевтической технологии ↔ с кафедрами химии, фармакологии и клинической фармакологии, биологии, нормальной и патологической физиологии, микробиологии;
3. Цикловые методические комиссии профильных дисциплин ↔ и цикловая методическая комиссия по учебной и производственной практике.

4.



Формы совместной работы по проектированию и организации учебной и производственной практики: 1) подготовка совместных печатных научно-методических изданий; 2) участие в формировании нормативной внутривузовской документации; 3) семинар; 4) научно-исследовательская работа студентов; 5) часть комплексного многоцентрового исследования; 6) Контроль освоения практических навыков; 7) контроль практики иногородних студентов; 8) медико-социологические исследования; 8) круглый стол, совместные совещания с представителями практического здравоохранения и фармации г. Смоленска, российских и зарубежных баз практики студентов ФГБОУ ВО СГМУ Минздрава России; 9) совместное участие в конференциях различного уровня (внутривузовские, всероссийские, международные) по вопросам учебной и производственной практики обучающихся.

Данный процесс динамичен и нуждается в мониторинге [6]. Таким образом, в рамках менеджмента качества целесообразно ежегодно проводить комплексное проектирование практики студентов с учётом возможных взаимодействий и личностно-ориентированного компетентностного подхода. Экспертное исследование его на основе теоретически и концептуально обоснованной методологии исследовательской экспертизы, отвечающей

современному состоянию присущих ей уровней управления, а именно административному, исполнительскому и потребительскому, и задачам, стоящим перед ними [11, 12, 13]. Проектирование практики и её экспертное исследование соответствуют принципам менеджмента качества и потребностям управления, таким образом, отражает состояние всех участников процесса практической подготовки врачей и фармацевтов.

Заключение

Взаимодействие субъектов в сфере проектирования учебных и производственных практик должно носить комплексный характер и осуществляться на уровнях принятия решений учреждений здравоохранения и фармации (уровень заказчика), постановки, контроля исполнения, интерпретации и реализации задач, стоящих перед высшим образованием (уровень исполнителя), и формулировки потребительского заказа (уровень потребителя), а также управления поведением в поле практики (сфера взаимодействия участников).

Результаты исследования показывают, что для данного сектора характерны многоэтапность с высокой степенью регулирования и контроля, тесной интеграцией, наличием четких иерархических уровней. Эффективность стратегии проектирования и контроля, обусловлена не только профессиональными и личностными качествами потребителей и поставщиков образовательных услуг, но и патерналистской позицией руководителей в сочетании с центрированием внимания на процессах менеджмента качества и построения рациональной организационной инфраструктуры практики.

Данные, полученные в ходе работы, способствовали разработке практических рекомендаций в сфере технологии планирования и управления практической подготовкой специалистов с высшим образованием в социально значимой сфере здравоохранения, что позволит повысить качество оказываемых образовательных и медицинских услуг, создать благоприятные условия труда студентов и медицинских работников, оптимизировать процесс наблюдения пациентов, содействовать повышению качества жизни и социального благополучия населения:

1. При проектировании учебной и производственной практики студентов следует учитывать не только выполнение навыков, но и субъективную необходимость всех участников её организации, по отчётам базовых и непосредственных руководителей, исходному тестовому контролю знаний и оценке освоения практических навыков на профильной кафедре с помощью имитационных технологий на фантомной и симуляционной технике.
2. На основании анкетирования и составления индивидуальных программ в соответствии с наиболее значимыми факторами привлекать сотрудников смежных кафедр к этапам практической подготовки, что является надежным и объективным критерием эффективности комплексного подхода в образовательного процесса.
3. С учётом интересов смежных кафедр в рамках учебного плана ежегодно корректировать нормативно-регламентирующую и отчётно-плановую документацию с целью стимулировать непосредственных руководителей практики и студентов участвовать в учебно-практической и научной деятельности ВУЗа.
4. Целесообразно выделить учебное время в программе подготовки студентов в научных конференциях, затрагивающих не только теоретические клинические, но и организационные, социально-экономические, этико-психологические аспекты практики.
5. Руководителям клинических баз следует регулярно оформлять плановую и отчётную документацию утверждённой формы об этапах организации практики, принимать активное участие проектировании практической и научной подготовки в аспекте междисциплинарного взаимодействия.
6. Разработать и внести изменения и дополнения в нормативные документы университета и профильных учреждений.

Литература (References)

1. Волчанский М. Е. Социология конфликта в медицине: Автореф. дис. ... докт. мед. наук. – Волгоград, 2008. – 36 с. [Volchanskij M. E. *Sociologija konflikta v medicine* (doct. dis.). Sociology of conflict in medicine (Author's Abstract of Doctoral Thesis. – Volgograd. – 2008. – 36 p. (in Russian)]

2. Деларю В.В. Конкретные социологические исследования в медицине. – Волгоград, 2005. –116 с. [Delarju V.V. *Konkretnye sociologicheskie issledovanija v medicine*. Case studies in medicine. – Volgograd, 2005. –116 p. (in Russian)]
3. Зайцева Н.В. Анализ организационной культуры как фактор повышения эффективности стратегии управления медицинской организацией // Социология медицины. – 2013. – №1. – С. 30-38. [Zajceva N.V. *Sociologija mediciny*. Medical sociology. – 2013. – N1. – P. 30-38. (in Russian)]
4. Ивенская Т.А., Элланский Ю.Г., Худоногов И.Ю. Некоторые аспекты применения метода группировки альтернативных признаков в социологии медицины // Социология медицины. – 2009. – №1. – С. 17-19. [Ivenskaja T.A., Jellanskij Ju.G., Hudonogov I.Ju. *Sociologija mediciny*. Medical sociology. – 2009. – N1. – P. 17-19. (in Russian)]
5. Илюхина О.В., Элланский Ю.Г., Худоногов И.Ю./ Методические вопросы применения структурированных индикаторов в медико-социологических исследованиях // Социология медицины. – 2013. – № 1. – С.15-18. [Ilyuhina O.V., Jellanskij Ju.G., Hudonogov I.Ju. *Sociologija mediciny*. Medical sociology. – 2013. – №1. –P. 15-18. (in Russian)]
6. Карпов О.В., Татарников М.А., Марочкина Е.Б. Социологические исследования в системе управления качеством медицинской помощи // Социология медицины. – 2013. – №1. – С. 11-15. [Karpov O.V., Tatarnikov M.A., Marochkina E.B. *Sociologija mediciny*. Medical sociology. – 2013. – №1. – P. 11-15.(in Russian)]
7. Клоктунова Н.А. Инновации в медицинском образовании: результаты и перспективы // Саратовский научно-медицинский журнал. – 2013. – Т.9, №1. – С.20 – 24. [Kloktunova N.A. *Saratovskij nauchno-meditsinskij zhurnal*. Saratov journal of medical scientific. – 2013. – V.9, N1. –P.20 – 24. (in Russian)]
8. Князюк Н.Ф., Кицул И.С., Меньшиков М.Л. Социологические аспекты в изучении мотивации персонала как резерв повышения качества управления медицинской организацией // Социология медицины. – 2013. – №1. – С. 23-26. [Knjazjuk N.F., Kicul I.S., Men'shikov M.L. *Sociologija mediciny*. Medical sociology. – 2013. – №1. – P. 23-26. (in Russian)]
9. Кужель А.М., Окунев П.Ю., Строгонова О.Б., Блинов А.В. Результаты пилотного социологического исследования уровня удовлетворенности граждан медицинской помощью в амбулаторных медицинских организациях для взрослых Санкт-Петербурга // Менеджер здравоохранения. – 2013. – №6. – С. 12-16. [Kuzhel' A.M., Okunev P.Ju., Strogonova O.B., Blinov A.V. *Menedzher zdavoohranenija*. Healthcare Manager – 2013. – N6. – P. 12-16 (in Russian)]
10. Кучкина Е С. Комплексное медико-социологическое исследование качества жизни больных с травмами челюстно-лицевой области. – Астрахань, 2011. – 24 с. [Kuchkina E S. *Kompleksnoe mediko-sociologicheskoe issledovanie kachestva zhizni bol'nyh s travmami cheljustno-licevoj oblasti*. Complex medico-sociological study of quality of life of patients with injuries of maxillofacial region. – Astrakhan, 2011. – 24 p. (in Russian)]
11. Медик В.А., Осипов А.М. Общественное здоровье и здравоохранение: медико-социологический анализ. – М.: ИНФРА-М, 2012. – 358 с. [Medik V.A., Osipov A.M. *Obshhestvennoe zdorov'e i zdravoohranenie: mediko-sociologicheskij analiz*. Public health and health care: a medical-sociological analysis. – Moscow: INFRA-M, 2012. – 358 p. (in Russian)]
12. Решетников А.В., Ефименко С.А. Проведение медико-социологического мониторинга. – 2007. – 160 с. [Reshetnikov A.V., Efimenko S.A. *Provedenie mediko-sociologicheskogo monitoringa*. Medico-sociological monitoring: a teaching manual. – 2007. – 160 p. (in Russian)]
13. Решетников А.В. Социология обязательного медицинского страхования // Социология медицины. – 2013. – №1. – С. 3-11. [Reshetnikov A.V. *Sociologija mediciny*. Medical sociology. – 2013. – N1. – P. 3-11. (in Russian)]

Информация об авторах

Коньшико Наталья Александровна – доктор медицинских наук, доцент кафедры факультетской терапии ФГБОУ ВО «Смоленский государственный медицинский университет» Минздрава России. E-mail: nkonyshko@yandex.ru

Козырев Олег Анатольевич – доктор медицинских наук, профессор, проректор по учебной и воспитательной работе, заведующий кафедрой госпитальной терапии ФГБОУ ВО «Смоленский государственный медицинский университет» Минздрава России. E-mail: nkonyshko@yandex.ru

Крикова Анна Вячеславовна – доктор фармацевтических наук, доцент, заведующая кафедрой управления и экономики фармации ФГБОУ ВО «Смоленский государственный медицинский университет» Минздрава России. E-mail: anna.krikova@mail.ru

Зайцева Вера Михайловна – кандидат педагогических наук, доцент кафедры иностранных языков, начальник международного управления ФГБОУ ВО «Смоленский государственный медицинский университет» Минздрава России. E-mail: anna.krikova@mail.ru

ЮБИЛЕЙНЫЕ ДАТЫ

К 80-ЛЕТИЮ ПРОФЕССОРА ЯКОВА БОРИСОВИЧА ЮДЕЛЬСОНА
To the anniversary of professor Jakob Borisovitch Yudelson

Профессор
Яков Борисович Юдельсон

31 января 2017 г. исполнилось 80 лет доктору медицинских наук, заслуженному врачу РФ, почетному работнику высшего образования, почетному профессору Смоленской государственной медицинской академии Якову Борисовичу Юдельсону.

Весь жизненный и трудовой путь Якова Борисовича связан со Смоленским государственным медицинским институтом, далее Смоленской государственной медицинской академией.

В 1954 г., окончив среднюю школу №27, Яков Борисович поступил в Смоленский государственный медицинский институт. С 1962 г. обучался в клинической ординатуре на кафедре нервных болезней СГМИ, после чего работал старшим лаборантом, ассистентом, доцентом и профессором этой кафедры. С 1985 г. – заведующий кафедрой неврологии и психиатрии факультета усовершенствования врачей. Достаточно длительное время после 2010 г., находясь на заслуженном отдыхе, Яков Борисович продолжал активную неврологическую практику, консультируя больных в медицинских центрах г. Смоленска.

Начав свою трудовую и научную деятельность на кафедре нервных болезней, Яков Борисович в 1966 г. защитил кандидатскую диссертацию на тему «Электрофизиологические исследования функции лицевого нерва при его поражении в клинике и эксперименте». В последующем научные исследования Якова Борисовича продолжались касаясь изучения патологии мимической мускулатуры и носили морфологический, электрофизиологический и клинический характер. Тема докторской диссертации Якова Борисовича «Вторичная контрактура мимических мышц».

Одним из направлений научной деятельности профессора являлось изучение функции лицевого нерва, мимической и перикраниальной мускулатуры методом электронной миографии. Также одним из разделов исследовательской работы Якова Борисовича было изучение неспецифических систем мозга. Под руководством профессора защищено 11 кандидатских и 4 докторских диссертации.

Многогранный талант Якова Борисовича как ученого нашел свое отражение в большом количестве публикаций, монографиях, научных изобретениях, совместных исследовательских проектах с известными учеными страны.

Для огромного числа интернов, ординаторов, аспирантов, врачей Яков Борисович дал путевку не только в профессию, но и в жизнь. Руководство медицинской академии высоко оценило его труд. Яков Борисович Юдельсон, доктор медицинских наук, профессор, является заслуженным врачом РФ, почетным профессором СГМА, ему присвоено звание почетного работника высшего образования России, награжден медалью «Ветеран труда», знаком «Отличнику здравоохранения», медалью «За заслуги в деле возрождения науки и экономики России».

Более полувека в неврологии, более полувека научной деятельности оставили свой неизгладимый след среди сотрудников Смоленского государственного медицинского университета, среди тысяч пациентов, их благодарных родственников и, конечно, среди учеников.

Кафедра неврологии, физиотерапии и рефлексотерапии ФДПО сердечно поздравляет Якова Борисовича с юбилеем, желает ему крепкого здоровья, счастья и долгих лет жизни.

Сотрудники кафедры неврологии, физиотерапии и рефлексотерапии ФДПО
Н.П. Грибова, Е.Я. Страчунская, Т.В. Игнатенкова, Е.М. Илларионова,
О.С. Галицкая, Е.А. Гомжина, О.М. Устенная

ПРАВИЛА ДЛЯ АВТОРОВ

В журнал «Вестник Смоленской государственной медицинской академии» принимаются материалы по медико-биологическим наукам, по фармацевтическим наукам, по клинической медицине, по профилактической медицине. Формы публикаций – оригинальные статьи и обзоры. По согласованию с редколлекцией возможно размещение исторических и юбилейных материалов.

Объем рукописей

Научная статья – до 10 страниц, 4-5 иллюстраций, список литературы 7-10 источников.

Обзоры по проблеме – до 20 страниц, список литературы 30-40 источников.

Структура рукописей

- УДК

- Заглавие – не более 120 знаков, сокращения в заглавии не допускаются.

- Фамилии и инициалы авторов.

- Сведения об учреждении, в котором была выполнена работа, почтовый адрес учреждения.

- Резюме (800-1000 знаков), включающее краткое описание цели, методики, результатов, выводов.

Ключевые слова – от 5 до 7. В резюме и ключевых словах сокращения не допускаются.

- Перевод на английский язык названия статьи, фамилии, инициалов автора (авторов), почтового адреса учреждения, резюме, ключевых слов.

- Текст публикации включает разделы: введение, методика, результаты исследования, обсуждение результатов, выводы или заключение. Во *введении* должны отражаться актуальность проблемы и цель исследования. *Методика* должна подробно информировать о содержании технологических приемов, формате статистической обработки. При описании экспериментальных и клинических процедур необходимо подтвердить их соответствие российским или международным этическим нормам проведения научных исследований. При описании *результатов* не допускается дублирование данных в тексте, рисунках и таблицах. В *обсуждении* рекомендуется сделать акцент на сопоставление полученных результатов с результатами других авторов, проводивших исследования по близкой тематике. В *выводах* не допускается простое повторение данных, изложенных в результатах исследования.

- Список литературы должен включать только те источники, которые упоминаются в тексте и имеют непосредственное отношение к содержанию статьи или обзора. Название источников следует давать без сокращений. Фамилии авторов приводятся в порядке русского, затем латинского алфавитов. Сокращения в русском варианте: для обозначения тома – Т., номера издания – №, страниц – С. В англоязычном варианте: Том – V., номер – N, страницы – P. Электронные источники указываются в конце списка. Не рекомендуется включать в список неопубликованные работы, учебники, учебные пособия, справочники, диссертации, авторефераты диссертаций.

- Внутренняя структура научных обзоров, юбилейных, исторических материалов – на усмотрение авторов.

Требования к графическому оформлению рукописей

Размер страницы – А 4, шрифт – TimesNewRoman (MicrosoftOfficeWord 2003, 2007, 2010), №11 (для таблиц – от №9-10) через 1,5 интервала *без переносов*, стиль Word – обычный, поля – 2 см со всех сторон, *абзац устанавливается системно*. Черно-белые осциллограммы, графики, фотоснимки (файлы в формате *.bmp, *.jpeg, *.jpg, *.tiff) – должны быть вставлены в электронную копию статьи. Не допускаются представление рисунков, выполненных с помощью ресурсов редактора Word. Цветные иллюстрации принимаются по согласованию с редакцией. В подписях к осциллограммам, графикам, фотоснимкам следует расшифровать значения всех букв, цифр и прочих условных обозначений. Математические формулы – вставляются в текст «рисунками». Таблицы создаются средствами редактора Word. Все табличные графы должны иметь заголовки. Минимальная величина табличного шрифта – №9. *Сокращения слов в таблицах не допускаются*. Размер таблицы – не более 1 страницы. Толщина сетки (линий) таблицы – 0,25. Единицы измерения даются в системе СИ.

При компьютерном наборе текста следует адекватно расставлять тире «-» и дефис «-». Аббревиатуры в тексте, не включенные в реестр ГОСТ 7.12-93, 7.11-78, допускаются в количестве не более 3-х. Ссылки на литературные источники даются в прямых скобках. Фамилии иностранных авторов приводятся в оригинальной транскрипции.

Пример оформления

УДК 616.127-005.0-08

Нарушение гомеостаза глюкозы – важный фактор снижения эффективности умственной работы ...

Смирнов И.Г., Николаева В.А.

Курский государственный медицинский университет, Россия, 203286, Курск, ул. Льва Толстого, 6/8

Резюме: в исследованиях на мужчинах-добровольцах показано расстройство когнитивных функций в виде снижения эффективности активного внимания и более быстрого развития явлений утомления через 4-6 ч. ...

Ключевые слова: артериальное давление, сердечный выброс, ацетилхолин, гистамин

Glucose homeostasis disorder – an important factor in the decrease in effectiveness of mental ...

Smirnov I.G., Nikolaeva V.A.

Kursk State Medical University, Russia, 203286, Kursk, Leo Tolstoy St., 6/8

Summary: it has been shown in a study involving male subjects (volunteers), a disorder in cognitive functions, precisely a decrease in the effectiveness of active attention and a faster development of fatigue after 4-6 hours...

Key words: arterial pressure, cardiac output, acetylcholine, histamine

Введение

В ранее проведенных исследованиях [6, 7, 10] было показано снижение академической успеваемости студентов, употребляющих ...

Целью работы явилось изучение процессов...

Методика

Исследование выполнено с участием 13-ти испытуемых, молодых мужчин в возрасте 21-23 лет, студентов 4 курса ...

Результаты исследования

Обсуждение результатов

Выводы (или заключение)

Литература

Оформление списка литературы научной статьи, обзора

Сначала в алфавитном порядке перечисляются источники на русском языке с транслитерацией, выполненной буквами латинского алфавита, а также с переводом источников на английский язык. Затем продолжают список источники на иностранных языках (без транслитерации). Названия источников приводятся без сокращений.

Примечание: на сайте <http://www.translit.ru/> можно бесплатно воспользоваться программой транслитерации русского текста в латиницу (вариант BSI).

Пример ссылки на статью в журнале:

Яснецов В.В. Влияние фракций тимозина на развитие токсического отека-набухания головного мозга // Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. – 1994. – Т.28, №3. – С. 290-291. [Jasnecov V.V. *Vjulleten' jeksperimental'noj biologii i mediciny*. Bulletin of Experimental Biology and Medicine. – 1994. – Т.28, №3. – P. 290-291. (in Russian)]

Ikemoto S. Brain reward circuitry beyond the mesolimbic dopamine system: a neurobiological theory // Neuroscience Biobehavioral Review. – 2010. – V.35, N2. – P. 129-150.

Пример ссылки на статью в сборнике:

Лебедев А.А. Поведенческие эффекты алаптида // Эмоциональное поведение / Под ред. Е.С. Петрова. – СПб: Питер, 2000. – С. 56-78. [Lebedev A.A. *Jemocional'noe povedenie / Pod red. E.S. Petrova*. Emotional Behavior / Ed. E.S. Petrov. – Saint-Petersburg: Piter, 2000. – P. 56-78. (in Russian)]

Пример ссылки на монографию:

Зарубина И.В., Шабанов П.Д. Фармакология антигипоксантов. – СПб: Элби-СПб, 2004. – 224 с. [Zarubina I.V., Shabanov P.D. *Farmakologija antigipoksantov*. Pharmacology of Antihypoxants. – Saint-Petersburg: Elbi-SPb, 2004. – 224 p. (in Russian)]

Sutton J.R., Coates G., Remmers J. Hypoxia. – Philadelphia: B.C. Decker, 1990. – 198 p.

Пример ссылки на материалы конференции:

Никитина Г.М., Иванов В.Б. Влияние бемитила на восстановление биохимического гомеостаза после физических нагрузок // Здоровье в XXI веке: Материалы Всероссийской научно-практической

конференции. – Тула, 2000. – С. 87-89. [Nikitina G.M., Ivanov V.B. *Zdorov'e v XXI veke: Materialy Vserossijskoj nauchno-prakticheskoj konferencii*. Health in XXI century: Materials of the All-Russian Science-Practical Conference. – Tula, 2000. – P. 87-89. (in Russian)]

Пример ссылки на патент:

Брук Т.М., Гелетин П.Н., Евсеев А.В. и др. Способ регистрации моторной работы жевательной мускулатуры у человека // Патент РФ на изобретение №2561332. Опубликовано 27.08.2015. Бюллетень №24. [Bruk T.M., Geletin P.N., Evseev A.V. i dr. *Sposob registracii motornoj raboty zhevatel'noj muskulatury u cheloveka*. Method of masticatory registration in human being // Patent of Russian Federation N2561332. Publication 12.08.2015. Bulletin N24. (in Russian)]

Пример ссылки на интернет-публикацию:

Сидоров П.И. Особенности обучения детей в младших классах средней школы // Образование: Международный научный интернет-журнал. 21.03.11. URL:<http://www.oim.ru/reader.aspnomer> [Sidorov P.I. *Obrazovanie: Mezhdunarodnyj nauchnyj internet-zhurnal*. International Science Internet Journal. 21.03.11. URL:<http://www.oim.ru/reader.aspnomer> (in Russian)]

Примеры ссылки на диссертацию и автореферат диссертации:

Чикунов С.О. Повторная реабилитация пациентов после ранее проведенного ортопедического стоматологического лечения: Дис. ... докт. мед. наук. – СПбГМУ, 2014. – 434 с. [Chikunov S.O. *Povtornaja reabilitacija pacientov posle ranee provedennogo ortopedicheskogo stomatologicheskogo lechenija (doctoral dis.)*. Repeated rehabilitation of patients after previous orthopedic stomatology therapy (Doctoral Thesis). – SPbSMU, 2014. – 434 p. (in Russian)]

Курчанинова М.Г. Сравнительное изучение эффективности различных методов гигиены полости рта при проведении ортодонтического лечения: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. – М., 2010. – 26 с. [Kurchaninova M.G. *Sravnitel'noe izuchenie jeffektivnosti razlichnyh metodov gigieny polosti rta pri provedenii ortodonticheskogo lechenija (kand. dis.)*. Comparative study of efficiency of different methods of oral cavity hygiene in orthodontic treatment (Author's Abstract of Candidate Thesis). – Moscow, 2010. – 26 p. (in Russian)]

Представленная в редакцию рукопись на последней странице должна содержать сведения об авторах: фамилия, имя, отчество, ученая степень, звание, должность по месту работы, e-mail.

Рукопись *подписывается* всеми авторами. Подписи означают согласие на публикацию по правилам журнала, а также гарантию оригинальности рукописи.

Каждая статья подвергается рецензированию. По результатам рецензирования принимается решение о целесообразности опубликования статьи. Отклоненные и оформленные не по правилам статьи не возвращаются. Редакция оставляет за собой право сокращать текст статьи, изменять размер рисунков и таблиц. Статьи, ранее опубликованные или направленные в другой журнал или сборник, не принимаются.

Пакет документов, направляемых в редакцию, включает текст статьи в 2-х экземплярах, электронную копию, разрешение на публикацию. В случае направления статьи по *электронной почте* в раздел «Информация об авторах» сканированные подписи инсталлируются в режиме «вставить рисунок». Разрешение на публикацию представляется в цветном PDF формате.

Этические вопросы

Авторство. Все лица, обозначенные как «авторы», должны соответствовать критериям этого понятия. Участие каждого автора в работе должно быть достаточным для того, чтобы принять на себя ответственность за ее содержание. Право называться автором основывается на следующих фактах: 1) значительном вкладе в концепцию и дизайн исследования или в анализ и интерпретацию данных; 2) подготовке текста статьи или внесении принципиальных изменений; 3) окончательном утверждении версии, которая сдается в печать.

Участие, заключающееся лишь в обеспечении финансирования или подборе материала для статьи, не оправдывает включения в состав авторской группы. Общее руководство исследовательским коллективом

также не признается достаточным для авторства. Редакция вправе уточнять у авторов вклад каждого в написание статьи. Данная информация может быть опубликована.

Все члены коллектива, не отвечающие критериям авторства, но оказавшие помощь в проведении исследования по сбору, анализу и интерпретации данных, предоставлению материалов и инструментов, должны быть перечислены с их согласия в разделе «Благодарности». Порядок перечисления авторов определяется их совместным решением.

Конфликт интересов. Конфликт интересов, касающийся конкретной рукописи, возникает в том случае, если один из участников процесса рецензирования или публикации (автор, рецензент или редактор) имеет обязательства, которые могли бы повлиять на его или ее мнение (даже если это и не происходит на самом деле). Наиболее частая причина возникновения конфликта интересов – финансовые отношения (например, связанные с приемом на работу, консультациями, владением акциями, выплатой гонораров и платными заключениями экспертов), прямые или через близких родственников. Возможны и другие причины – личные отношения, научное соперничество и интеллектуальные пристрастия.

Участники процесса рецензирования и публикации должны сообщать о наличии конфликта интересов.

Авторы при представлении рукописи несут ответственность за раскрытие своих финансовых и других конфликтных интересов, способных оказать влияние на их работу. В рукописи должны быть упомянуты все лица и организации, оказавшие финансовую поддержку, а также другое финансовое или личное участие. Должна быть описана роль спонсора/спонсоров в структуре исследования, в сборе, анализе и интерпретации данных.

Авторы должны указывать имена тех, кому, по их мнению, не следует направлять рукопись на рецензию в связи с возможным конфликтом интересов. Если авторы не уверены в наличии конфликта интересов, они должны объяснить ситуацию редактору для её оценки.

Рецензенты должны сообщать редакции обо всех конфликтах интересов, которые могут повлиять на их мнение о рукописи; они должны отказаться от рецензирования конкретной статьи, если считают это оправданным. В свою очередь редакция должна иметь возможность оценить объективность рецензии и решить, не стоит ли отказаться от услуг данного рецензента.

Редколлегия может использовать информацию, представленную в сообщениях о наличии конфликта интересов и о финансовом интересе, как основу для принятия редакционных решений.

Редакторы, которые принимают решения о рукописи, не должны иметь личного, профессионального или финансового интереса/участия в любом вопросе, который они могут решать. Другие члены редакционного коллектива, если они участвуют в принятии решений, должны предоставить редакторам описание их финансовой заинтересованности (так как она может иметь влияние на редакторские решения) и отказаться от участия в принятии решения, если имеет место конфликт интересов.

Соблюдение прав больных и конфиденциальность. Больные имеют право на сохранение конфиденциальности, которую нельзя раскрывать без их согласия. Позволяющая установить личность информация, включая имена больных, инициалы, номера больниц и историй болезни, не должна публиковаться в виде письменных описаний, фотографий и родословных, если только эта информация не представляет большую научную ценность или если больной (или родитель, или опекун) не предоставит (предоставят) письменное согласие на публикацию. Авторы должны сообщить больным, существует ли вероятность того, что материал, позволяющий установить личность, после публикации будет доступен через Интернет. Авторы должны предоставить в редакцию письменное информированное согласие больного на распространение информации и сообщить об этом в статье.

Защита человека и животных при проведении научного исследования. Если в статье имеются описания экспериментов с участием человека/людей, авторы должны указать, проводились ли они в соответствии с этическими стандартами комитета, ответственного за эксперименты с участием человека/людей (входящего в состав учреждения или национального) и Хельсинской декларации 1975 г. и ее пересмотренного варианта 2000 г. В сомнительных случаях авторы должны представить обоснование их подходов и доказательство того, что рецензионный совет учреждения утвердил вызывающие сомнения аспекты исследования. При изложении экспериментов с участием животных авторы должны указать, выполнялись ли требования Европейской конвенции по защите позвоночных животных, требования национального руководства и руководства учреждения по содержанию и использованию лабораторных животных.

Публикация отрицательных результатов. Многие исследования, показывающие отрицательные результаты, в действительности являются нерешающими/неокончательными. Возможность публикации

неокончательных результатов исследований рассматривается редколлегией в особом порядке, так как часто такие статьи не имеют биомедицинской ценности и расходуют принадлежащие журналу ресурсы.

Множественные публикации. Редакция не рассматривает рукописи, одновременно представленные для публикации в другие журналы, а также работы, которые в большей части уже были опубликованы в виде статьи или стали частью другой работы, представленной или принятой для публикации каким-либо другим печатным изданием или электронными средствами массовой информации. Эта политика не исключает рассмотрение статьи, не принятой к публикации другим журналом, или полного описания, представленного после публикации предварительных результатов, т.е. тезисов или постерных сообщений, представленных на профессиональных конференциях.

Переписка. Читатели в случае необходимости могут направлять свои комментарии, вопросы или критические замечания к опубликованным статьям, которые будут напечатаны в журнале. При желании авторы статей могут ответить на замечания.

Авторские экземпляры не предусмотрены. Журнал можно получить только по подписке.

С подробным изложением пунктов «Единых требований к рукописям, представляемым в биомедицинские журналы», разработанными Международным комитетом редакторов медицинских журналов, можно ознакомиться на сайте www.ICMJE.org на английском языке, 2010 г., а также на русском языке <http://www.scardio.ru/content/images/documents/Trebovania2010.pdf>

Адрес редакции:

Россия, 214019, г. Смоленск, ул. Крупской, д. 28, СГМУ, кафедра нормальной физиологии, к. 327.

Контактные телефоны:

(4812) 55-47-22 – редакция журнала «Вестник СГМА»,

(4812) 55-31-96 – научная часть СГМУ.

Электронные адреса редакции:

hypoxia@yandex.ru,

normaSGMA@yandex.ru