

НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ ЖУРНАЛ

БСМ

ISSN 1682-0363 (print)  
ISSN 1819-3684 (on-line)

БЮЛЛЕТЕНЬ СИБИРСКОЙ МЕДИЦИНЫ

BULLETIN OF SIBERIAN MEDICINE

BSM



Том 16

№ 1. 2017



**СИБИРСКИЙ  
ГОСУДАРСТВЕННЫЙ  
МЕДИЦИНСКИЙ  
УНИВЕРСИТЕТ**



**ПРЕДЛАГАЕТ**

**СИБИРСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ (СибГМУ)  
ВХОДИТ В ТРОЙКУ ЛУЧШИХ МЕДИЦИНСКИХ ВУЗОВ РОССИИ**

СибГМУ сегодня – это крупный научно-образовательный и клинический комплекс, включающий в себя 6 факультетов, где обучаются более 5000 студентов, центральную научно-исследовательскую лабораторию, симуляционный центр европейского уровня, собственные многопрофильные клиники, где ежегодно проходят лечение около 15000 пациентов. Все это позволяет университету быть активным участником крупных исследовательских проектов.

В 2012 г. в СибГМУ разработана образовательная программа цикла тематического усовершенствования «Надлежащая клиническая практика. Основы доказательной медицины и методология планирования клинических исследований» (72 часа). Образовательная программа реализуется в дистанционной форме, без отрыва от производства.

## **Центр трансфера технологий СибГМУ**

Центр трансфера технологий СибГМУ успешно работает в сфере инновационного бизнеса с 2003 г.

Центр осуществляет комплексную работу по продвижению проектов в области медицины и здравоохранения: от «идеи» (управление интеллектуальной собственностью) до «внедрения» (создание малых предприятий, в том числе по ФЗ-217).

Центр трансфера технологий СибГМУ – это опытные специалисты с образованием в бизнесе и научных исследованиях.

### **Оказываемые услуги:**

- Консультирование по вопросам интеллектуальной собственности, трансфера (коммерциализации) технологий
- Разработка и реализация оптимальной защиты интеллектуальной собственности, разработка стратегии ее коммерциализации
- Оформление юридических документов на охрану объектов промышленной собственности (изобретение, полезная модель, программы для ЭВМ, регистрация базы данных)
- Составление пакета документов на поддержание патента в силе и подача ходатайства в ФИПС
- Составление пакета документов на восстановление срока действия патента
- Составление пакета документов на выдачу дубликата охранного документа
- Составление документов на внесение изменений в заявку на изобретение, полезную модель
- Проведение патентно-информационных исследований по ГОСТ Р15.011-96
- Проведение маркетингового исследования (предварительное)
- Маркетинг и бизнес-планирование
- Сопровождение научных проектов (грантов) – оформление, подача заявок на конкурсы различных уровней
- Организационное сопровождение проекта, получившего поддержку

Вы покупаете не конкретную технологию,  
Вы покупаете решение своих проблем.

### **КОНТАКТНАЯ ИНФОРМАЦИЯ**

634050, Россия, г. Томск, ул. Московский тракт, д. 2г, стр.18, Центр трансфера технологий  
Тел./факс: 8 (3822) 52-96-33. E-mail: [okr@ssmu.ru](mailto:okr@ssmu.ru) Сайт: <http://www.ssmu.ru>

# БЮЛЛЕТЕНЬ СИБИРСКОЙ МЕДИЦИНЫ

Научно-практический журнал  
Выходит 4 раза в год

**Том 16, № 1, 2017**

ISSN 1682-0363 (print)  
ISSN 1819-3684 (on-line)

## УЧРЕДИТЕЛЬ И ИЗДАТЕЛЬ:

ФГБОУ ВО «Сибирский государственный  
медицинский университет» Минздрава России

Журнал основан в 2001 году  
Зарегистрирован в Министерстве РФ  
по делам печати, телерадиовещания  
и средств массовых коммуникаций  
Свидетельство регистрации ПИ № 77-7366  
от 26.03.2001 г.

Журнал издается при поддержке  
ТРОО «Академия доказательной медицины»

Журнал входит в Перечень ведущих  
рецензируемых научных журналов и изданий,  
выпускаемых в РФ, в которых должны быть  
опубликованы основные научные результаты  
диссертаций на соискание ученой степени  
доктора и кандидата наук

Индексация:  
Web of Science (WoS (ESCI))

РИНЦ (Science Index)  
RSCI  
Ulrich's International Periodicals Directory  
Cyberleninka  
DOAS

Редакция:  
634050, г. Томск, пр. Ленина, 107.  
Тел.: (382-2)-51-41-53.  
<http://bulletin.tomsk.ru>  
E-mail: [bulletin@bulletin.tomsk.ru](mailto:bulletin@bulletin.tomsk.ru)

Оригинал-макет:  
Издательство СибГМУ.  
634050, г. Томск, Московский тракт, 2.  
Редактор Е.Е. Степанова  
Электронная верстка, дизайн обложки  
А.Д. Кривцова

Отпечатано в ООО «Литбюро»,  
634055, г. Томск, ул. Королёва, 4.

Подписано в печать 21.03.2017 г.  
Формат 60 × 84/8. Печать офсетная.  
Бумага мелованная. Гарнитура «Мысль».  
Печ. л. 24,25. Усл. печ. л. 22,3.  
Тираж 500 экз. Заказ 81.

Цена – свободная.  
Дата выхода в свет 26.03.2017.

Подписка по каталогу «Роспечать» в любом  
отделении почты России, подписной индекс 46319

При перепечатке ссылка на  
«Бюллетень сибирской медицины» обязательна

Ответственность за достоверность информации,  
содержащейся в рекламных материалах, несут рекламодатели.

## ГЛАВНЫЙ РЕДАКТОР

В.В. Новицкий, *академик РАН* (Томск)

## ЗАМЕСТИТЕЛЬ ГЛАВНОГО РЕДАКТОРА

А.М. Огородова, *член-корреспондент РАН* (Томск)

## НАУЧНЫЙ РЕДАКТОР

В.В. Калужин, *профессор, д-р мед. наук* (Томск)

## РЕДКОЛЛЕГИЯ:

В.М. Алифирова, *профессор, д-р мед. наук* (Томск)  
Л.И. Афтанас, *академик РАН* (Новосибирск)  
А.Н. Байков, *профессор, д-р мед. наук* (Томск)  
А.А. Баранов, *академик РАН* (Москва)  
А.И. Венгеровский, *профессор, д-р мед. наук* (Томск)  
Е.Г. Григорьев, *член-корреспондент РАН* (Иркутск)  
А.М. Дыгай, *академик РАН* (Томск)  
М.В. Завьялова, *профессор, д-р мед. наук* (Томск)  
Л.В. Капилевич, *профессор, д-р мед. наук* (Томск)  
С.И. Карась, *профессор, д-р мед. наук* (Томск)  
Р.С. Карпов, *академик РАН* (Томск)  
В.И. Киселев, *член-корреспондент РАН* (Барнаул)  
Н.А. Корнетов, *профессор, д-р мед. наук* (Томск)  
С.В. Логвинов, *профессор, д-р мед. наук* (Томск)  
А.Д. Макацария, *член-корреспондент РАН* (Москва)  
Л.С. Намазова-Баранова, *академик РАН* (Москва)  
С.А. Некрылов, *профессор, д-р ист. наук* (Томск)  
В.П. Пузырёв, *академик РАН* (Томск)  
В.Ю. Серебров, *профессор, д-р мед. наук* (Томск)  
В.И. Стародубов, *академик РАН* (Москва)  
Е.А. Степовая, *профессор, д-р мед. наук* (Томск)  
А.Т. Тепляков, *профессор, д-р мед. наук* (Томск)  
В.А. Ткачук, *академик РАН* (Москва)  
В.А. Труфакин, *академик РАН* (Новосибирск)  
О.И. Уразова, *член-корреспондент РАН* (Томск)  
О.С. Федорова, *профессор, д-р мед. наук* (Томск)  
И.А. Хлусов, *профессор, д-р мед. наук* (Томск)  
Е.Л. Чойнзонов, *академик РАН* (Томск)  
А.Г. Чучалин, *академик РАН* (Москва)  
А.В. Шабров, *академик РАН* (Санкт-Петербург)  
В.А. Шкуруний, *академик РАН* (Новосибирск)  
Г.С. Яacobсон, *академик РАН* (Новосибирск)  
М.С. Юсубов, *профессор, д-р хим. наук* (Томск)  
А. Antsaklis, *профессор* (Греция)  
F. Chervenak, *профессор* (США)  
С. Dadak, *профессор* (Австрия)  
Y. Dekhtyar, *профессор* (Латвия)  
M. Epple, *профессор* (Германия)  
D. Gailani, *профессор* (США)  
S. Orlov, *профессор* (Канада)  
M. Poyurovsky, *профессор* (Израиль)  
V. Zhdankin, *профессор* (США)

# BULLETIN OF SIBERIAN MEDICINE

Peer-reviewed scientific-practical journal  
Issued four times yearly

**Volume 16, No. 1, 2017**

ISSN 1682-0363 (print)  
ISSN 1819-3684 (on-line)

## FOUNDER AND PUBLISHER:

Siberian State Medical University,  
the Ministry of Healthcare  
of the Russian Federation

Registered with the Ministry of the Russian  
Federation for Affairs of the Press,  
Television and Radio Broadcasting and Mass  
Communication Media  
Certificate of registration PI No. 77-7366  
dated to 26.03.2001

The journal is published supported  
by Tomsk Regional Organization «Academy  
of Evidence-based Medicine»

Bulletin of Siberian Medicine is included:  
in the List of peer-reviewed scientific journals  
and publications issued in the Russian Federation,  
which should publish main scientific results  
of doctor's and candidate's theses

Bulletin of Siberian Medicine is indexed:  
Web of Science (WoS (ESCI))  
Sciens Index  
RSCI  
Ulrich's International Periodicals Directory  
Cyberleninka  
DOAS

Editorial Board Office:  
107, Lenina Av., Tomsk, 634050, Russian Federation  
Telephone: +7-(382-2)-51-41-53.  
<http://bulletin.tomsk.ru>  
E-mail: [bulletin@bulletin.tomsk.ru](mailto:bulletin@bulletin.tomsk.ru)

Publisher by the Siberian State Medical University.  
2, Moscow Trakt, Tomsk, 634050,  
Russian Federation.  
Editor E.E. Stepanova  
Electronic makeup, covering design  
L.D. Krivtsova

Printed in Litburo LLC,  
4, Koroleva Str., Tomsk, 634055, Russian Federation

Signed to print 21.03.2017  
Format 60 X 84/8. Offset print.  
Coated paper. Mysl' font.  
P.l. 24,25. C.p.l. 22,3.  
500 copies. Odder no. 81.

The price – free.  
Data of publication 26.03.2017.

Pass-through copyright.  
Advertising providers are liable for the truthfulness of  
information in advertising materials.

## EDITOR-IN-CHIEF

V.V. Novitsky, *Academician of RAS (Tomsk)*

## DEPUTY-EDITOR-IN-CHIEF

L.M. Ogorodova, *Corresponding Member of RAS (Tomsk)*

## SCIENCE EDITOR

V.V. Kalyuzhin, *Professor (Tomsk)*

## EDITORIAL BOARD:

V.M. Alifirova, *Professor (Tomsk)*  
L.I. Aftanas, *Academician of RAS (Novosibirsk)*  
A.N. Baikov, *Professor (Tomsk)*  
A.A. Baranov, *Academician of RAS (Moscow)*  
A.I. Vengerovsky, *Professor (Tomsk)*  
Ye.G. Grigoriyev, *Corresponding Member of RAS (Irkutsk)*  
A.M. Dygai, *Academician of RAS (Tomsk)*  
M.V. Zav'yalova, *Professor (Tomsk)*  
L.V. Kapilevich, *Professor (Tomsk)*  
S.I. Karas, *Professor (Tomsk)*  
R.S. Karpov, *Academician of RAS (Tomsk)*  
V.I. Kiselyov, *Corresponding Member of RAS (Barnaul)*  
A.N. Kornetov, *Professor (Tomsk)*  
S.V. Logvinov, *Professor (Tomsk)*  
A.D. Makatsaria, *Corresponding Member of RAS (Moscow)*  
L.S. Namazova-Baranova, *Academician of RAS (Moscow)*  
S.A. Nekrylov, *Professor (Tomsk)*  
V.P. Puzyryov, *Academician of RAS (Tomsk)*  
V.Yu. Serebrov, *Professor (Tomsk)*  
V.I. Starodubov, *Academician of RAS (Moscow)*  
Ye.A. Stepovaya, *Professor (Tomsk)*  
A.T. Teplyakov, *Professor (Tomsk)*  
V.A. Tkachuk, *Academician of RAS (Moscow)*  
V.A. Trufakin, *Academician of RAS (Novosibirsk)*  
O.I. Urazova, *Corresponding Member of RAS (Tomsk)*  
O.S. Fedorova, *Professor (Tomsk)*  
I.A. Khlusov, *Professor (Tomsk)*  
Ye.L. Choinzonov, *Academician of RAS (Tomsk)*  
A.G. Chuchalin, *Academician of RAS (Moscow)*  
A.V. Shabrov, *Academician of RAS (St. Petersburg)*  
V.A. Shkurupiy, *Academician of RAS (Novosibirsk)*  
G.S. Yakobson, *Academician of RAS (Novosibirsk)*  
M.S. Yusubov, *Professor (Tomsk)*  
A. Antsaklis, *Professor (Greece)*  
F. Chervenak, *Professor (USA)*  
C. Dadak, *Professor (Austria)*  
Y. Dekhtyar, *Professor (Latvia)*  
M. Epple, *Professor (Germany)*  
D. Gailani, *Professor (USA)*  
S. Orlov, *Professor (Canada)*  
M. Poyurovsky, *Professor (Israel)*  
V. Zhdankin, *Professor (USA)*



ОРИГИНАЛЬНЫЕ СТАТЬИ	ORIGINAL ARTICLES
<p><i>Аранович А.М., Тушина Н.В., Киреева Е.А., Гофман Ф.Ф.</i> Комплексная оценка лечения пациентов с последствиями гематогенного остеомиелита методом интрамедуллярного напряженного армирования</p>	<p><i>Aranovich A.M., Tushina N.V., Kireeva E.A., Gofman F.F.</i> Assessment of experience of treatment of patients with consequences osteomyelitis using the technique of intramedullary stressed reinforcement</p>
<p><i>Величко С.А., Слонимская Е.М., Фролова И.Г., Бухарин Д.Г., Дорошенко А.В.</i> Способ прогнозирования «малых» форм рака молочной железы на фоне фиброзно-кистозной болезни</p>	<p><i>Velichko S.A., Slonimskaya E.M., Frolova I.G., Bukharin D.G., Dorosbenko A.V.</i> Prognosis method to predict small-sized breast cancer affected by fibrocystic disease</p>
<p><i>Дьякова Е.Ю., Каплевич Л.В., Захарова А.Н., Кабачкова А.В., Кироненко Т.А., Орлов С.Н.</i> Содержание эндотелиальной синтазы оксида азота в плазме после физических нагрузок различного характера</p>	<p><i>Dyakova E.Yu., Kapilevich L.V., Zabarova A.N., Kabachkova A.V., Kironenko T.A., Orlov S.N.</i> Plasma concentrations of endothelial nitric oxide synthase (enos) after different physical exercises</p>
<p><i>Завалий А.А., Кубышкин А.В., Жукова А.А.</i> Динамика показателей неспецифических протеиназ и их ингибиторов при лечении больных острым гнойным риносинуситом мукоактивными препаратами</p>	<p><i>Zavaliy A.A., Kubysbkin A.V., Zhukova A.A.</i> Changes in non-specific proteases and their inhibitors in the course of acute purulent rhinosinusitis treatment with mucoactive drugs</p>
<p><i>Зыкова М.В., Трофимова Е.С., Кривошеков С.В., Лигачёва А.А., Данилец М.Г., Логвинова Л.А., Жолобова Г.А., Прищепова О.Ф., Юсубов М.С., Белоусов М.В.</i> Спектральные параметры и биологическая активность высокомолекулярных соединений гуминовой природы</p>	<p><i>Zykova M.V., Trofimova E.S., Krivosbchekov S.V., Ligacheva A.A., Danilets M.G., Logvinova L.A., Zholobova G.A., Prishchepova O.F., Yusubov M.S., Belousov M.V.</i> Spectral parameters and biological activity of macromolecular compounds of humic etiology</p>
<p><i>Лычева Н.А., Шахматов И.И., Киселев В.И.</i> Влияние среды охлаждения на состояние системы гемостаза у крыс</p>	<p><i>Lycheva N.A., Shakhmatov I.I., Kiselev V.I.</i> Influence of cooling medium on rat hemostatic system</p>
<p><i>Никифоров А.А., Фурса Н.С., Кривошеков С.В., Куркин В.А., Белоусов М.В.</i> Сравнительное исследование веществ первичного обмена ряски малой (<i>Lemna minor</i> L.), ряски тройчатой (<i>Lemna trisulca</i> L.) и многокоренника обыкновенного (<i>Spirodella polyrrhiza</i> L. Schleid.)</p>	<p><i>Nikiforov L.A., Fursa N.S., Krivosbchekov S.V., Kurkin V.A., Belousov M.V.</i> Comparative study of compounds of primary exchange duckweed (<i>Lemna minor</i> L.), trisulki duckweed (<i>Lemna trisulca</i> L.) and spirodela (<i>Spirodella polyrrhiza</i> L. Schleid.)</p>
<p><i>Осипенко А.Н., Плотникова Т.М., Чернышева Г.А., Смольякова В.И.</i> Механизмы нейропротективного действия <i>p</i>-тирозола в условиях тотальной транзиторной ишемии-реперфузии головного мозга</p>	<p><i>Osipenko A.N., Plotnikova T.M., Chernysheva G.A., Smolyakova V.I.</i> The mechanisms of neuroprotective action of <i>p</i>-tyrosol after the global cerebral ischemia in rats</p>
<p><i>Перфильев В.Ю., Зверев Я.Ф., Жариков А.Ю., Лукьяненко Д.Ю., Лысенко И.В., Атабаева О.Ш.</i> Успешное применение дапаглифлозина для профилактики и лечения экспериментального уратного нефролитиаза</p>	<p><i>Perfil'ev V.Yu., Zverev Ya.F., Zharikov A.Yu., Luk'yanenko D.Yu., Lysenko I.V., Atabaeva O.Sh.</i> The beneficial effects of dapagliflozin on the course of experimental urate nephrolithiasis</p>
<p><i>Сарнадский В.Н., Михайловский М.В., Садовая Т.Н., Орлова Т.Н., Кузнецов С.Б.</i> Распространенность структурного сколиоза среди школьников Новосибирска по данным компьютерной оптической топографии</p>	<p><i>Sarnadskiy V.N., Mikbaylovskiy M.V., Sadovaya T.N., Orlova T.N., Kuznetsov S.B.</i> Prevalence rate of structural scoliosis in school children of Novosibirsk according to the computed optical topography data</p>
<p><i>Солдатова О.В., Кубышкин А.В., Ушаков А.В., Гордиенко А.И., Фомочкина И.И., Гагарина А.А.</i> Динамика уровня провоспалительных цитокинов при различных вариантах течения острого инфаркта миокарда</p>	<p><i>Soldatova O.V., Kubysbkin A.V., Ushakov A.V., Gordienko A.I., Fomochkina I.I., Gagarina A.A.</i> Proinflammatory cytokines changes in clinical course of acute myocardial infarction</p>

<i>Фомина С.В., Завадовская В.Д., Чурин А.А., Юсубов М.С.</i> Экспериментальная апробация нового эхоконтрастного препарата на основе гексафторида серы в диагностике очаговых образований печени воспалительного генеза	101	<i>Fomina S.V., Zavadovskay V.D., Cburin A.A., Jusubov M.S.</i> Experimental approbation of a new ultrasound contrast agent based on sulfur hexafluoride in diagnostics of focal liver lesions of inflammatory genesis	101
<b>ОБЗОРЫ И ЛЕКЦИИ</b>		<b>REVIEW AND LECTURES</b>	
<i>Дунаевская С.С., Винник Ю.С.</i> Развитие эндотелиальной дисфункции при облитерирующем атеросклерозе сосудов нижних конечностей и маркеры прогнозирования течения заболевания	108	<i>Dunaevskaya S.S., Vinnik Yu.S.</i> Development of endothelial dysfunction at an obliterating atherosclerosis of vessels of the lower extremities and markers of prediction of a course of a disease	108
<i>Заpusкалов И.В., Горбунова Е.А., Кривошеина О.И.</i> Современные принципы профилактики анофтальмического синдрома: способы формирования опорно-двигательной культы, виды орбитальных имплантатов	119	<i>Zapuskalov I.V., Gorbunova E.A., Krivosheina O.I.</i> Modern principles of prevention of anophthalmic syndrome: formation of the locomotor stump, the types of orbital implants	119
<i>Ивченко А.О., Шведов А.Н., Ивченко О.А.</i> Сосудистые протезы, используемые при реконструктивных операциях на магистральных артериях нижних конечностей	132	<i>Ivchenko A.O., Shvedov A.N., Ivchenko O.A.</i> Vascular prostheses used in infrainguinal arterial reconstruction	132
<i>Прохоренко Т.С., Зима А.П., Саприна Т.В., Мусина Н.Н., Шахманова Н.С., Новицкий В.В.</i> К вопросу о дифференциальной диагностике анемического синдрома у беременных	140	<i>Prokhorenko T.S., Zima A.P., Saprina T.V., Musina N.N., Shakhmanova N.S., Novitsky V.V.</i> Differential diagnosis of anemia in pregnant women	140
<i>Садовой М.А., Кобякова О.С., Деев И.А., Куликов Е.С., Табакаев Н.А., Тюфилин Д.С., Воробьева О.О.</i> Удовлетворенность качеством медицинской помощи: «всем не угодишь» или «пациент всегда прав»?	152	<i>Sadovoy M.A., Kobyakova O.S., Deev I.A., Kulikov E.S., Tabakaev N.A., Tyufilin D.S., Vorobyeva O.O.</i> Patient satisfaction with medical care	152
<i>Тепляков А.Т., Калюжин В.В., Калюжина Е.В., Черногорюк Г.Э., Рачковский М.И., Беспалова И.Д., Терентьева Н.Н., Лившиц И.К., Соловцов М.А., Чернявская Г.М.</i> Патология периферического кровообращения при хронической сердечной недостаточности	162	<i>Tepliyakov A.T., Kalyuzhin V.V., Kalyuzhina E.V., Chernogoryuk G.E., Rachkovsky M.I., Bespalova I.D., Terentyeva N.N., Livshits I.K., Soloutsov M.A., Chernjavskaia G.M.</i> Pathology of the peripheral circulation in chronic heart failure	162
<b>СЛУЧАЙ ИЗ КЛИНИЧЕСКОЙ ПРАКТИКИ</b>		<b>CASE OF CLINICAL PRACTICE</b>	
<i>Вторушин С.В., Гребенюк О.В., Алифирова В.М., Христенко К.Ю., Васильченко Д.В., Валикова Т.А., Рязанцева А.А.</i> Клинико-морфологический анализ случая летального исхода пациента с болезнью Бинсвангера	179	<i>Vtorushin S.V., Grebenyuk O.V., Alifirova V.M., Kbristenko K.Yu., Vasilchenko D.V., Valikova T.A., Ryazantseva A.A.</i> Clinical and morphological analysis of the case of lethal outcome in a patient with Binswanger's disease	179
<b>ЛИЦО НОМЕРА</b>		<b>ISSUE THE PERSON</b>	
<i>Некрылов С.А.</i> Член-корреспондент РАН Ольга Ивановна Уразова	186	<i>Necrylov S.A.</i> Corresponding Member of RAS Olga Ivanovna Urazova	186
<b>ЮБИЛЕИ</b>		<b>JUBILEES</b>	
Надежда Архиповна Бражникова (К 80-летию со дня рождения)	192	Nadezda Arhipovna Brazgnikova (To 80th lirthday birthday)	192



## Дорогие коллеги!

Наступивший 2017 г. – знаковый для журнала «Бюллетень сибирской медицины» – журналу 15 лет. С началом нового периода жизни издания можно подвести некоторые итоги и ознакомить читателей с перспективами.

Создавая журнал в 2002 г., Сибирский государственный медицинский университет, полный преемник первого высшего медицинского учебного заведения в азиатской части России Императорского Томского университета, ставил цель – объединение научной медицинской мысли Сибири. Уникальность журнала в том, что, продолжая традиции классических общемедицинских отечественных журналов, его деятельность уже с самых первых выпусков направлена на поддержание и развитие классических кафедральных научных школ, занимающихся формированием интеллекта. Молодые исследователи учатся определять настоящий научный уровень работы, получив объективную профессиональную оценку со стороны признанных ученых. За годы существования «Бюллетень сибирской медицины» вырос из вузовского издания, стал авторитетным периодическим изданием не только в Сибирском регионе, но и за пределами России.

Журнал получил широкое признание в научной среде как издание, на страницах которого публикуются приоритетные и прошедшие самую серьезную экспертизу результаты исследований по перспективным направлениям современной медицинской и медико-биологической науки. С 2005 г. журнал входит в Перечень ведущих рецензируемых научных изданий (Перечень ВАК), подтверждая свою значимость для отечественной науки.

В связи с интеграцией российской науки в мировое пространство, развитием медицины изменились требования к периодическим научным изданиям. В настоящее время журнал ориентируется на статус международного научного издания. Приоритетная задача редакционной коллегии сегодня – вывести журнал на международный уровень путем индексации в глобальных индексных и реферативных базах данных.

Сайт журнала приведен в соответствие с международными современными нормами и прави-

лами путем структуризации контента и введения обязательных разделов. Размещение сайта на платформе Elpub позволило достичь интеграции с CrossRef, формировать XML-файлы и регистрировать идентификаторы DOI, ввести систему «Антиплагиат».

В 2015 г. журнал «Бюллетень сибирской медицины» в числе 652 российских журналов включен в базу данных Russian Science Citation Index (RSCI), полностью интегрированную с платформой Web of Science. В 2016 г. журнал включен в индекс цитирования Emerging Sources Citation Index Core Collection на платформе Web of Science (WoS(ESCI)), что связано с растущей востребованностью материалов. «Бюллетень сибирской медицины» – журнал открытого доступа (open access) – соответствует четырем главным показателям отбора в Web of Science. Это наличие стандартов международной издательской практики, международного состава редколлегии и авторов, соблюдение технических стандартов, связанных с наличием библиографических материалов на английском языке, и главное, – цитируемость. С октября 2016 г. на платформе WoS (ESCI) представлены все выпуски журнала, начиная с № 1, 2016 г.

Журнал стал престижной площадкой, материалы востребованы зарубежными коллегами, цитируются в журналах, которые входят в WoS и Scopus. Повышаются требования к содержанию и оформлению статей. Исследования должны представлять интерес для широкой аудитории научной общественности. К рассмотрению принимаются статьи с оригинальностью текста не менее 70%. Англоязычный блок (абстракт, аффилиации и список литературы), по которому иностранные читатели будут судить о ценности проведенных исследований, должен быть представлен адекватно русскоязычному.

С 2017 г. научно-практический рецензируемый журнал «Бюллетень сибирской медицины» – ежеквартальное издание. Редакция журнала планирует выпуск тематических номеров, представляющих прекрасную возможность углубиться в актуальную проблематику и всесторонне рассмотреть различные аспекты малоизученных областей того или иного раздела медицинской науки.

2017. № 2. Заболевания органов дыхания (прием материалов до 31.03.2017 г.). № 4. Патологическая физиология (прием материалов до 31.07.2017 г.).

2018. № 2. Педиатрия. № 4. Болезни сердца и сосудов.

2019. № 2. Неврология и психиатрия. № 4. Хирургия и онкология.

Сохраняется традиция публиковать пилотные исследования выдающихся сибирских ученых и молодых исследователей. Журнал «Бюллетень сибирской медицины» продолжает линию академического издания, представляя передовой опыт медицинской науки.

С пожеланиями здоровья, профессиональных и творческих успехов,  
главный редактор и редакционная коллегия журнала «Бюллетень сибирской медицины»

УДК 616.71-018.46-002-089.227.84-036.8

DOI 10.20538/1682-0363-2017-1-6-12

Для цитирования: Аранович А.М., Тушина Н.В., Киреева Е.А., Гофман Ф.Ф. Комплексная оценка лечения пациентов с последствиями гематогенного остеомиелита методом интрамедуллярного напряженного армирования. *Бюллетень сибирской медицины*. 2017; 16 (1): 6–12

## Комплексная оценка лечения пациентов с последствиями гематогенного остеомиелита методом интрамедуллярного напряженного армирования

Аранович А.М., Тушина Н.В., Киреева Е.А., Гофман Ф.Ф.

Российский научный центр «Восстановительная травматология и ортопедия»  
им. акад. Г.А. Илизарова (РНЦ «ВТО»)  
Россия, 640014, г. Курган, ул. М. Ульяновой, 6

### РЕЗЮМЕ

**Цель** – оценка опыта лечения пациентов с последствиями гематогенного остеомиелита с использованием методики интрамедуллярного напряженного армирования (ИМА).

**Материал и методы.** Проанализированы данные лечения 25 пациентов в возрасте 12–17 лет с укорочением плечевой кости после перенесенного гематогенного остеомиелита. Пациенты были разделены на две группы: в группе I для удлинения плеча использовали методику билочкального дистракционного остеосинтеза ( $n = 15$ ); в группе II для удлинения плеча применяли методику билочкального дистракционного остеосинтеза с использованием интрамедуллярного напряженного армирования ( $n = 10$ ). У пациентов группы II методика удлинения плеча имеет небольшие особенности: интрамедуллярные спицы, предварительно изогнутые, через противоположные метафизарные отделы вводят навстречу друг к другу. Изгибы спиц ориентируются с учетом деформаций.

**Результаты.** Применение методики ИМА позволило сократить индекс остеосинтеза в среднем на 4,6 дней/см ( $p < 0,05$ ). При этом длительность сроков восстановления движений в плечевом и локтевом суставах у пациентов обеих групп после лечения значимо не отличалась. При оценке безопасности применения ИМА не выявлено отличий по нежелательным событиям. Изменения биохимических показателей, отмеченных у пациентов группы с ИМА, были типичны для пациентов, которым проводилось удлинение костей конечностей по Илизарову.

**Заключение.** По клиническим данным, а также по данным дополнительных методов исследования значимых противопоказаний в плане безопасности применения ИМА при удлинении плеча у пациентов с последствиями гематогенного остеомиелита не выявлено.

**Ключевые слова:** дистракционный остеосинтез, интрамедуллярное армирование, укорочение плеча, гематогенный остеомиелит, биохимия крови.

### ВВЕДЕНИЕ

В настоящее время постоянно увеличивается количество травм верхних конечностей с повреждением ростковых зон у детей, которые приводят к уменьшению продольной величины

сегментов. Причинами укорочения плеча также могут являться гематогенный остеомиелит, перенесенный в младенческом возрасте, акушерский паралич, врожденная аномалия развития верхних конечностей. Доля пациентов с укорочением верхней конечности довольно высока и составляет, по данным К.И. Новикова (2005), А.М. Аранович (2006), 20–57,54% от общего количества

✉ Тушина Наталья Владимировна, e-mail: ntushina76@mail.ru.

ортопедических больных с патологией верхней конечности различной этиологии [1, 2]. Для лечения пациентов данной группы применяют классический вариант дистракционного остеосинтеза. Однако в настоящее время улучшение результатов оперативного удлинения конечностей и сокращение сроков лечения данных пациентов остаются актуальными. В частности, экспериментальными работами показано, что при интрамедуллярном напряженном остеосинтезе противозогнутыми спицами в ходе удлинения у животных происходит стимуляция репаративного остеогенеза, что сокращает сроки перестройки регенерата в органотипическую кость [3]. В клинической практике РНЦ «ВТО» имени акад. Г.А. Илизарова при удлинении костей конечностей для стимуляции репаративного остеогенеза находит свое применение интрамедуллярное армирование (ИМА) кости (патент на изобретение РФ № 2232555) в сочетании с остеосинтезом аппаратом внешней фиксации [4–7]. К настоящему времени в клинике РНЦ «ВТО» имени акад. Г.А. Илизарова накоплен определенный материал, позволяющий провести предварительную сравнительную оценку применения ИМА у пациентов с приобретенными укорочениями костей конечности.

Цель исследования – оценка опыта лечения пациентов с последствиями гематогенного остеомиелита с использованием методики интрамедуллярного напряженного армирования.

## МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

**Общая характеристика пациентов.** В исследование включены 25 пациентов в возрасте 12–17 лет с укорочением плечевой кости после перенесенного гематогенного остеомиелита, которым было показано оперативное удлинение, величина укорочения составляла 40–50% от длины сегмента.

Пациенты были разделены на две группы (рандомизация проведена с применением таблиц случайных чисел): в группе I для удлинения плеча использовали методику билокального дистракционного остеосинтеза ( $n = 15$ ); в группе II для удлинения плеча применяли методику билокального дистракционного остеосинтеза с использованием интрамедуллярного напряженного армирования ( $n = 10$ ). У пациентов группы II методика удлинения плеча имеет небольшие особенности: интрамедуллярные спицы, предварительно изогнутые, через противоположные метафизарные отделы вводят навстречу друг к другу. Изгибы спиц ориентируются с учетом деформаций (рис.).

**Клинико-демографическая характеристика** пациентов обследованных групп выглядела следующим образом. В группу I было включено 8 мальчиков и 7 девочек в возрасте ( $14,8 \pm 2,1$ ) года (12–17 лет), средняя величина укорочения составила ( $9,1 \pm 1,4$ ) см (7–11 см). В группу II – 5 мальчиков и 5 девочек в возрасте ( $14,7 \pm 2,1$ ) года (12–17 лет), средняя величина укорочения – ( $8,9 \pm 1,2$ ) см (8–10,5 см).

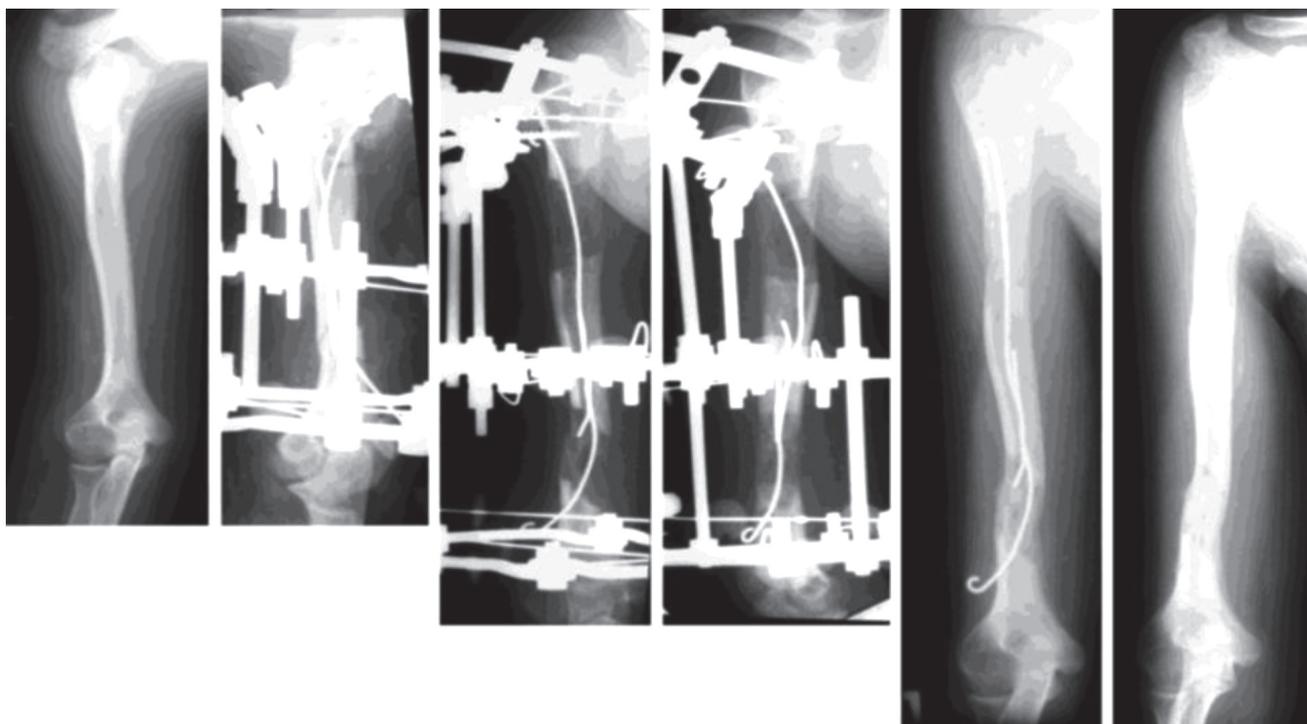


Рисунок. Рентгенограммы плеча при удлинении плечевой кости с использованием интрамедуллярного напряженного армирования

Достоверных различий представленных показателей между сравниваемыми группами не было.

**Оценка эффективности.** Эффективность методики оценивали по следующим показателям: 1) индекс фиксации, равный соотношению длительности фиксации на достигнутую величину удлинения (дней/см); 2) индекс остеосинтеза, равный соотношению длительности стационарного лечения (дистракция + фиксация) на достигнутую величину удлинения (дней/см); 3) функциональное состояние конечностей пациентов; 4) изменения маркеров костного обмена – фосфатазы крови (щелочная (ЩФ) и тартратрезистентная кислая (ТрКФ)) и уровня ионизированного кальция.

**Оценка безопасности.** Безопасность сравниваемых методик оценивали по следующим показателям: 1) число нежелательных событий (аллергия, отеки, воспаление, состояние параоссальных тканей), отмеченных в ходе лечения и на ранних сроках после окончания лечения; 2) биохимические показатели сыворотки крови: общий белок крови, альбумин-глобулиновый коэффициент (А/Г), активность креатинфосфокиназы (КК).

**Методы биохимического анализа.** Концентрацию общего белка, альбумина, общего кальция, а также активность ферментов определяли на автоматическом биохимическом анализаторе Hitachi/ВМ 902 (F. Hoffmann–La Roche Ltd./Roche Diagnostics GmbH, Япония), используя наборы реагентов фирмы Vital Diagnostics (Россия). Альбумин-глобулиновый коэффициент рассчитывали из отношения концентрации альбумина к разнице между концентрациями общего белка и альбумина (альбумин/[общий белок – альбумин]). Концентрацию ионизированного кальция рассчитывали из содержания общего кальция по белку сыворотки [8]. Выбор указанных биохимических тестов для оценки эффективности и безопасности методов лечения ортопедотравматологической патологии основан на результатах ряда работ [9–11].

В качестве референсных величин (значения нормы) для биохимических показателей использовали собственные данные, для чего исследовали сыворотку крови 20 практически здоровых детей в возрасте 12–17 лет.

**Анализ данных.** В таблицах результаты представлены в виде средней арифметической и стандартного отклонения ( $X_i \pm SD$ ). Изучаемые в динамике лечения биохимические показатели сыворотки крови пациентов сравнивали с их дооперационными значениями, при этом для выявления значимости различий использовали непараметрический W-критерий Вилкоксона. Достоверность

межгрупповых различий (две клинические группы и группа здоровых детей) клинических и лабораторных показателей определяли с помощью непараметрического H-критерия Краскела – Уоллиса с последовательным применением Q-критерия Данна [12]. Различия считали статистически значимыми при уровне значимости  $p < 0,05$ . Обработка данных проводилась с использованием программного обеспечения пакета анализа данных AtteStat©. Данные от всех пациентов, участвующих в исследовании, включены в статистический анализ.

## РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

**Оценка эффективности.** Сравнительные данные длительности остеосинтеза в обследованных группах представлены в табл. 1. Обнаружены статистически значимые отличия индекса фиксации и индекса остеосинтеза у пациентов группы II относительно группы I.

Т а б л и ц а 1

Показатели длительности остеосинтеза у пациентов сравниваемых групп, $X_i \pm SD$		
Показатель	Группа I	Группа II
Величина удлинения, см	9,7 ± 1,5	9,2 ± 1,4
Индекс фиксации, дней/см	9,6 ± 2,1	6,4 ± 1,4*
Индекс остеосинтеза, дней/см	16,9 ± 2,8	12,3 ± 1,8*

\*  $p < 0,05$ .

Длительность сроков восстановления движений в плечевом и локтевом суставах до исходного уровня у пациентов обеих групп после лечения значимо не отличалась. К 6-му мес после снятия аппарата у 100% больных обеих групп движения в локтевом суставе определялись в полном объеме. Восстановление исходной амплитуды движений в плечевом суставе отмечалось к 8-му мес после снятия аппарата у 100% пациентов обеих групп.

Изменение маркеров костного и минерального обмена сыворотки крови в динамике лечения пациентов обследованных групп представлено в табл. 2. В сыворотке крови у пациентов группы II отмечалось статистически значимое увеличение активности щелочной фосфатазы относительно дооперационных значений на сроках обследования, причем к концу дистракции выявлены значимые межгрупповые отличия значений активности данного фермента. На этом фоне у пациентов обеих групп (леченных без ИМА и с ИМА) отмечалась тенденция к увеличению активности тартратрезистентной кислой фосфатазы в сыворотке крови. Значимый рост активности ТрКФ у пациентов, пролеченных с примени-

ем ИМА, отмечался на сроке снятия аппарата. Концентрация ионизированного кальция в сыворотке крови пациентов обеих групп статисти-

чески значимо не отличалась как по сравнению с нормой и дооперационными значениями, так и между группами.

Т а б л и ц а 2

Изменения активности фосфатаз и концентрация ионизированного кальция в сыворотке крови у пациентов с укорочениями плечевой кости после перенесенного гематогенного остеомиелита в динамике оперативного лечения, $X_i \pm SD$						
Показатель	ЩФ, Е/л		ТрКФ, Е/л		СаИОН, ммоль/л	
	Группа I	Группа II	Группа I	Группа II	Группа I	Группа II
Норма	140 ± 26	140 ± 26	4,80 ± 1,20	4,80 ± 1,20	1,16 ± 0,08	1,16 ± 0,08
До операции	151 ± 43	145 ± 31	6,16 ± 2,29	5,89 ± 1,57	1,15 ± 0,02	1,16 ± 0,04
14-е сут distraction	176 ± 41	146 ± 51	7,44 ± 1,50	6,60 ± 1,13	1,19 ± 0,10	1,16 ± 0,09
Конец distraction	161 ± 46	234 ± 31*#	6,94 ± 1,91	6,75 ± 1,06	1,22 ± 0,10	1,18 ± 0,10
Конец фиксации	147 ± 53	246 ± 61*	5,67 ± 1,30	7,25 ± 1,20*	1,13 ± 0,07	1,17 ± 0,09

\* значения, статистически значимо отличающиеся от дооперационных значений при  $p < 0,05$ ; # достоверные различия между группами,  $p < 0,05$ .

**Оценка безопасности.** Серьезных нежелательных событий (аллергические реакции, отеки, воспаления) у пациентов обеих групп в ходе лечения не отмечалось.

По данным дополнительных методов обследования существенных различий между ис-

следуемыми группами не выявлено. Так, активность КК-маркера повреждения скелетных мышц статистически значимо относительно дооперационных значений у пациентов обеих групп не изменялась на всех сроках наблюдения (табл. 3).

Т а б л и ц а 3

Активность креатинкиназы, концентрация общего белка и альбумин-глобулиновый коэффициент сыворотки крови у пациентов с укорочениями плечевой кости после перенесенного гематогенного остеомиелита в динамике оперативного лечения, $X_i \pm SD$						
Показатель	КК, Е/л		Общий белок, г/л		А/Г	
	Группа I	Группа II	Группа I	Группа II	Группа I	Группа II
Норма	78 ± 7	78 ± 7	74 ± 3	74 ± 3	1,53 ± 0,15	1,53 ± 0,15
До операции	62 ± 12	62 ± 12	75 ± 5	76 ± 5	1,51 ± 0,13	1,49 ± 0,13
14-е сут distraction	71 ± 10	70 ± 13	68 ± 7	75 ± 4	1,17 ± 0,12*	1,27 ± 0,11*
Конец distraction	82 ± 31	50 ± 5	64 ± 3*	67 ± 4*	1,16 ± 0,09*	1,14 ± 0,19*
Конец фиксации	68 ± 25	66 ± 21	74 ± 5	79 ± 4	1,25 ± 0,20*	1,20 ± 0,18*

\* значения, статистически значимо отличающиеся от дооперационных значений при  $p < 0,05$ .

Концентрация общего белка в сыворотке крови обследованных пациентов обеих групп к концу этапа distraction была значимо ниже дооперационного уровня. С прекращением distraction усилий на этапе фиксации концентрация общего белка в крови пациентов возвращалась к дооперационным значениям. Коэффициент А/Г был ниже дооперационного уровня у пациентов обеих групп на всех сроках обследования. При этом анализ показал, что если на этапе distraction уменьшение коэффициента А/Г происходило из-за снижения концентрации альбумина и роста уровня глобулинов, то в конце фиксации – только из-за снижения альбумина.

Результаты проведенного исследования показали, что удлинение плечевой кости с применением ИМА позволило снизить длительность остеосинтеза у пациентов с приобретенным укорочением плечевой кости. Однако при этом более раннего восстановления функции суставов опе-

рированного сегмента в группе с применением ИМА не отмечалось. Изменения биохимических показателей костного и минерального обмена свидетельствовали о том, что использование ИМА у пациентов при удлинении плечевой кости в большей степени, чем у пациентов, пролеченных без использования ИМА, активировало остеорепаративные процессы, которые реализовались благодаря активации остеосинтетических процессов, нежели за счет снижения остеорезорбтивной активности без нарушений кальциевого баланса.

При оценке безопасности не выявлено отличий по нежелательным событиям в группе пациентов с ИМА. Наблюдаемые изменения биохимических показателей сыворотки крови не связаны с применением ИМА. Так, аналогичные изменения активности КК отмечаются и при оперативном восстановлении длины конечности у пациентов с посттравматическими укорочениями костей нижней конечности [13], а гипопро-

теинемия, рост уровня глобулинов, переходящие в устойчивую диспротеинемию, вполне типичны для пациентов, которым проводится удлинение костей конечностей по Илизарову [14, 15]. Тем не менее наблюдаемые изменения белкового обмена могут являться одним из факторов, лимитирующих продолжительность distraction. Поэтому с увеличением длительности distraction необходимость контроля и коррекции гипопропротеинемии возрастает.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Проведенное исследование позволяет отметить, что применение методики интрамедулярного напряженного армирования позволило сократить индекс остеосинтеза в среднем на 4,6 дней/см, что, однако, не влияло на более раннее восстановление функциональной активности в суставах. По клиническим данным, а также по данным дополнительных методов исследования, значимых противопоказаний в плане безопасности применения ИМА при удлинении плеча у пациентов с последствиями гематогенного остеомиелита не выявлено.

## КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

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

## ИСТОЧНИКИ ФИНАНСИРОВАНИЯ

Авторы заявляют об отсутствии финансирования при проведении исследования.

## СООТВЕТСТВИЕ ПРИНЦИПАМ ЭТИКИ

Перед включением в исследование от каждого пациента и их законных представителей было получено добровольное информированное согласие на участие в исследовании. Исследование было одобрено локальным комитетом по этике при ФГБУ «РНЦ «ВТО» им. акад. Г.А. Илизарова» Минздрава России, протокол № 3 (16), дата заседания 2 сентября 2010 года.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Аранович А.М., Климов О.В., Диндиберя Е.В. Анатомо-функциональное состояние верхней конечности у больных ахондроплазией в отдаленные после удлинения плеча сроки // *Гений ортопедии*. 2006; 1: 31–33.
2. Новиков К.И., Дьячкова Г.В., Климов О.В. Рациональный способ удлинения плеча у больных ахондроплазией // *Гений ортопедии*. 2005; 2: 38–41.
3. Попков Д.А., Кононович Н.А., Мингазов Э.Р., Шутов Р.Б., Барбье Д. Интрамедулярный эластичный трансфизарный остеосинтез большеберцовой кости и его влияние на рост сегмента // *Вестник Российской академии медицинских наук*. 2015; 4 (70): 441–449.
4. Попков А.В., Аранович А.М., Новиков К.И., Мингазов Э.Р., Попков Д.А. Удлинение голени у детей комбинированной методикой с применением высокодобротной круглосуточной distraction // *Гений ортопедии*. 2016; 2: 51–56. doi: 10.18019/1028-4427-2016-2-51-56.
5. Попков А.В., Попков Д.А., Гребенюк Е.Б., Мурадисинов С.О. Удлинение предплечья с напряженным интрамедулярным армированием // *Гений ортопедии*. 2007; 1: 85–89.
6. Barbier D., Neretin A., Journeau P., Popkov D. Gradual Metatarsal Lengthening by External Fixation: A New Classification of Complications and a Stable Technique to Minimize Severe Complications // *Foot Ankle Int*. 2015; 36 (11): 1369–1377. doi: 10.1177/1071100715593373.
7. Lascombes P. Embrochage centromédullaire élastique stable en traumatologie orthopédique. Données actuelles. Cahier d'Enseignement de la SOFCOT. Paris: Expansion Scientifique Française, 2001: 275–300.
8. Справочник по лабораторным методам исследования / под ред. Л.А. Даниловой. СПб: Питер, 2003: 736.
9. Кузнецова Л.С., Лунева С.Н., Ковинька М.А., Стогов М.В. Использование интегральных показателей в травматологии и ортопедии // *Клиническая лабораторная диагностика*. 2002; 10: 18.
10. Стогов М.В. Оценка метаболического статуса организма при скелетной травме // *Гений ортопедии*. 2009; 3: 103–106.
11. Стогов М.В., Кузнецова Л.С., Лунева С.Н., С.А. Ерофеев. Особенности энергетического метаболизма скелетных мышц собак в условиях удлинения голени по Илизарову // *Бюллетень ВСНЦ СО РАМН*. 2002; 6: 176–179.
12. Гланц С. Медико-биологическая статистика / пер. с англ. М.: Практика, 1998: 459.
13. Ковинька М.А., Стогов М.В., Тушина Н.В., Гофман Ф.Ф. Динамика биохимических показателей сыворотки крови у пациентов с посттравматическими укорочениями костей конечности в процессе лечения методом Илизарова // *Гений ортопедии*. 2011; 4: 35–38.
14. Аранович А.М., Лунева С.Н., Ткачук Е.А., Ковинька М.А., Тушина Н.В., Шутов Р.Б. Мониторинг биохимических показателей сыворотки крови у детей с врожденными укорочениями нижних конечностей при оперативном удлинении // *Гений ортопедии*. 2010; 4: 80–83.
15. Новиков К.И., Стогов М.В., Мурадисинов С.О., Колесникова Э.С., Киреева Е.А. Изменение биохимических показателей сыворотки крови при удлинении голени в проксимальной трети методом чрескостного остеосинтеза по Илизарову // *Гений ортопедии*. 2015; 1: 40–42. doi: 10.18019/1028-4427-2015-1-40-42.

Поступила в редакцию 21.09.2016

Утверждена к печати 19.12.2016

**Аранович Анна Майоровна**, д-р мед. наук, профессор, зав. травматолого-ортопедическим отделением № 17, Российский научный центр «Восстановительная травматология и ортопедия» им. акад. Г.А. Илизарова», г. Курган, Россия.

**Тушина Наталья Владимировна**, канд. биол. наук, научный сотрудник лаборатории биохимии, Российский научный центр «Восстановительная травматология и ортопедия» им. акад. Г.А. Илизарова», г. Курган, Россия.

**Киреева Елена Анатольевна**, канд. биол. наук, ст. научный сотрудник лаборатории биохимии, Российский научный центр «Восстановительная травматология и ортопедия» им. акад. Г.А. Илизарова», г. Курган, Россия.

**Гофман Федор Федорович**, врач травматолог-ортопед травматолого-ортопедического отделения № 17, Российский научный центр «Восстановительная травматология и ортопедия» им. акад. Г.А. Илизарова, г. Курган, Россия.

(✉) Тушина Наталья Владимировна, e-mail: ntushina76@mail.ru.

УДК 616.71-018.46-002-089.227.84-036.8

DOI 10.20538/1682-0363-2017-1-6-12

For citation: Aranovich A.M., Tushina N.V., Kireeva E.A., Gofman F.F. Assessment of experience of treatment of patients with consequent osteomyelitis using the technique of intramedullary stressed reinforcement. *Bulletin of Siberian Medicine*. 2017; 16 (1): 6–12

## Assessment of experience of treatment of patients with consequences osteomyelitis using the technique of intramedullary stressed reinforcement

Aranovich A.M., Tushina N.V., Kireeva E.A., Gofman F.F.

*Russian Ilizarov Scientific Center “Restorative Traumatology and Orthopaedics”  
6, M. Ulianova Str., Kurgan, 640014, Russian Federation*

### ABSTRACT

**Aim.** Evaluation of the experience of treatment of patients with consequences of hematogenous osteomyelitis using the technique of intramedullary reinforcement.

**Materials and methods.** The data treatment of 25 patients aged 12 to 17 years with a shortening of the humerus after hematogenous osteomyelitis. Patients were divided into two groups: the first ( $n = 15$ ) – to extend the shoulder technique was used bifocal distraction osteosynthesis; the second ( $n = 10$ ) – to extend the shoulder technique used bifocal distraction osteosynthesis using intramedullary reinforcement (IMR).

**Results.** Applying the methodology IMR reduced the fixation index by an average of 4,6 days/cm ( $p < 0,05$ ). Long term recovery movement in the shoulder and elbow joints of patients in both groups after the treatment was not significantly different. In assessing the safety of the IMA revealed no differences in adverse events. Changes of biochemical parameters marked in patients with IMA group, were typical of patients undergoing limb lengthening by Ilizarov.

**Conclusion.** According to clinical data, as well as according to other research methods, contraindications in terms of the safety of the IMR with the humerus lengthening in patients with consequences of osteomyelitis is not revealed.

**Key words:** distraction osteosynthesis, intramedullary reinforcement, shoulder shortening, biochemistry of blood, hematogenous osteomyelitis.

### REFERENCES

1. Aranovich A.M., Klimov O.V., Dindiberya E.V. Anatomico-funktsional'noye sostoyaniye verkhney konechnosti u bol'nykh akhondroplaziyey v otdalennyye posle udlineniya plecha sroki [The anatomic-and-functional condition of the upper limb in patients with achondroplasia in the long-term periods after humeral lengthening] // *Genij ortopedii – Genius of Orthopaedics*. 2006; 1: 31–33 (in Russian).
2. Novikov K.I., Dyachkova G.V., Klimov O.V. Ratsional'nyy sposob udlineniya plecha u bol'nykh akhondroplaziyey [The best way of humeral lengthening in patients with achondroplasia] // *Genij ortopedii – Genius of Orthopaedics*. 2005; 2: 38–41 (in Russian).

3. Popkov D.A., Kononovich N.A., Mingazov Je.R., Shutov R.B., Barb'e D. Intramedullarnyj jelasticznyj transfizarnyj osteosintez bol'shebercovoj kosti i ego vlijanie na rost segmenta [Intramedullary Elastic Transphyseal Tibial Osteosynthesis and Its Effect on Segmental Growth] // *Vestnik Rossijskoj Akademii Meditsinskikh Nauk – Annals of the Russian Academy of Medical Sciences*. 2015; 4 (70): 441–449 (in Russian).
4. Popkov A.V., Aranovich A.M., Novikov K.I., Mingazov Je.R., Popkov D.A. Udlinenie goleni u detej kombinirovannoj metodikoj s primeneniem vysokodrobnoj kruglosutochnoj distrakcii [Leg lengthening in children by the combined technique using high-divisional round-the-clock distraction] // *Genij ortopedii – Genius of Orthopaedics*. 2016; 2: 51–56 (in Russian). doi: 10.18019/1028-4427-2016-2-51-56.
5. Popkov A.V., Popkov D.A., Grebenyuk E.B., Muradisinov S.O. Udlineniye predplech'ya s napryazhennym intramedullarnym armirovaniyem [Forearm lengthening with stressed intramedullary reinforcement] // *Genij ortopedii – Genius of Orthopaedics*. 2007; 1: 85–89 (in Russian).
6. Barbier D, Neretin A, Journeau P, Popkov D. Gradual Metatarsal Lengthening by External Fixation: A New Classification of Complications and a Stable Technique to Minimize Severe Complications // *Foot Ankle Int*. 2015; 36 (11): 1369–77. doi: 10.1177/1071100715593373.
7. Lascombes P. Embrochage centromédullaire élastique stable en traumatologie orthopédique. Données actuelles. Cahier d'Enseignement de la SOFCOT. Paris : Expansion Scientifique Française. 2001; 275–300.
8. Spravochnik po laboratornym metodam issledovaniya [Handbook of laboratory methods]. Pod red. L.A. Danilovoy. SPb., 2003; 736 (in Russian).
9. Kuznetsova L.S., Luneva S.N., Kovinka M.A., Stogov M.V. Ispol'zovaniye integral'nykh pokazateley v travmatologii i ortopedii [The use of integrated indicators in traumatology and orthopedics] // *Klinicheskaya laboratornaya diagnostika – Russian clinical laboratory diagnostic*. 2002; 10: 18 (in Russian).
10. Stogov M.V. Otsenka metabolicheskogo statusa organizma pri skeletnoy travme [The assessment of organism metabolic state for skeletal trauma] // *Genij ortopedii – Genius of Orthopaedics*. 2009; 3: 103–106 (in Russian).
11. Stogov M.V., Kuznetsova L.S., Luneva S.N., Erofeev S.A. Osobennosti energeticheskogo metabolizma skeletnykh myshts sobak v usloviyakh udlineniya goleni po Ilizarovu [Energy metabolism in skeletal muscles of dogs with leg lengthening by the Ilizarov method] // *Byulleten' VSNTS SO RAMN*. 2002; 6: 176–179 (in Russian).
12. Glantz S. Mediko-biologicheskaja statistika [Primer of Biostatistics]. M.: Praktika, 1998; 459 (in Russian).
13. Kovinka M.A., Stogov M.V., Tushina N.V., Gofman F.F. Dinamika biokhimicheskikh pokazateley syvorotki krovi u patsiyentov s posttravmaticheskimi ukorocheniyami kostey konechnosti v protsesse lecheniya metodom Ilizirova [Dynamics of blood serum biochemical values in patients with limb bone posttraumatic shortenings in the process of treatment according to Ilizarov] // *Genij ortopedii – Genius of Orthopaedics*. 2011; 4: 35–38 (in Russian).
14. Aranovich A.M., Luneva S.N., Tkachuk E.A., Kovinka M.A., Tushina N.V., Shutov R.B. Monitoring biokhimicheskikh pokazateley syvorotki krovi u detey s vrozhdennymi ukorocheniyami nizhnikh konechnostey pri operativnom udlinenii [Monitoring of blood serum biochemical values in children with congenital shortenings of lower limbs for surgical lengthening] // *Genij ortopedii – Genius of Orthopaedics*. 2010; 4: 80–83 (in Russian).
15. Novikov K.I., Stogov M.V., Muradisinov S.O., Kolesnikova E.S., Kireeva E.A. Izmeneniye biokhimicheskikh pokazateley syvorotki krovi pri udlinenii goleni v proksimal'noy treti metodom chreskostnogo osteosinteza po Ilizarovu [The change in blood serum biochemical parameters for leg proximal third lengthening by transosseous osteosynthesis method according to Ilizarov] // *Genij ortopedii – Genius of Orthopaedics*. 2015; 1: 40–42 (in Russian). doi: 10.18019/1028-4427-2015-1-40-42

Received September 21.2016

Accepted December 19.2016

**Aranovich Anna M.**, DM, Professor, Head of the Department of Traumatology and Orthopaedics N 17, Russian Ilizarov Scientific Center “Restorative Traumatology and Orthopaedics”, Kurgan, Russian Federation.

**Tushina Natal'ya V.**, PhD, Researcher of the Laboratory of Biochemistry, Russian Ilizarov Scientific Center “Restorative Traumatology and Orthopaedics”, Kurgan, Russian Federation.

**Kireeva Elena A.**, PhD, Senior Researcher of the Laboratory of Biochemistry, Russian Ilizarov Scientific Center “Restorative Traumatology and Orthopaedics”, Kurgan, Russian Federation.

**Gofman Fedor F.**, Doctor-orthopedist, Department of Traumatology and Orthopaedics N 17, Russian Ilizarov Scientific Center “Restorative Traumatology and Orthopaedics”, Kurgan, Russian Federation.

(✉) Tushina Natal'ya V., e-mail: ntushina76@mail.ru.

УДК 618.19-006.327.03-06:616-006.6-037

DOI 10.20538/1682-0363-2017-1-13-19

Для цитирования: Величко С.А., Слонимская Е.М., Фролова И.Г., Бухарин Д.Г., Дорошенко А.В. Способ прогнозирования «малых» форм рака молочной железы на фоне фиброзно-кистозной болезни. *Бюллетень сибирской медицины*. 2017; 16 (1): 13–19

## Способ прогнозирования «малых» форм рака молочной железы на фоне фиброзно-кистозной болезни

Величко С.А., Слонимская Е.М., Фролова И.Г., Бухарин Д.Г., Дорошенко А.В.

НИИ онкологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр (ТНИМЦ)  
Российской академии наук (РАН)

Россия, 634028, г. Томск, ул. Савиных, 12/1

### РЕЗЮМЕ

**Цель исследования** – разработать оптимальный рентгенологический симптомокомплекс «малого» рака молочной железы на фоне фиброзно-кистозной болезни (ФКБ) с помощью многомерных методов статистики.

**Материал и методы.** Проведен подробный анализ рентгенологических признаков «малого» рака молочной железы на фоне фиброзно-кистозной болезни у 100 больных с гистологически верифицированным диагнозом.

**Результаты.** Показано, что стандартный подход к анализу маммограмм у данного контингента больных, основанный на выявлении первичных, вторичных и косвенных рентгенологических симптомов злокачественного процесса, обладает недостаточной эффективностью – чувствительность маммографии составляет 62%. Отмечено, что визуализацию на маммограммах «малых» форм рака в наибольшей степени ухудшает наличие в молочных железах фиброзной формы ФКБ и склерозирующего аденоза средней и тяжелой степени выраженности. Углубленный анализ маммограмм позволил выделить дополнительно часто встречаемые проявления «малых» форм рака молочной железы на фоне мастопатии, которые могут указывать на наличие злокачественного процесса. На их основе разработана программа для ЭВМ, позволяющая оценить вероятность наличия «малых» форм рака молочной железы, а также предложен диагностический алгоритм, который повышает эффективность выявления «малых» раков до 92%.

**Ключевые слова:** рак молочной железы, маммография, рентгенологические симптомы «малых» раков на фоне фиброзно-кистозной болезни.

### ВВЕДЕНИЕ

Рак молочной железы (РМЖ) по данным Всемирной организации здравоохранения занимает первое место в структуре заболеваемости женского населения большинства экономически развитых стран. Высокая заболеваемость определяет стратегию борьбы, которая ориентирована на сокращение смертности и улучшение качества жизни больных злокачественными новообразова-

ниями молочных желез. Не менее важно и то, что более чем в 1/3 случаев РМЖ диагностируется на III и IV стадиях процесса, когда прогноз для жизни становится крайне неблагоприятным [1].

В Томской области, как и в России, РМЖ лидирует по показателям заболеваемости и смертности среди женского населения, а показатель запущенности составляет 36,9% [1]. В связи с низкими показателями выживаемости у данного контингента больных выявление злокачественных новообразований молочных желез на ранних

✉ Величко Светлана Андреевна, e-mail: clinica@oncology.tomsk.ru.

стадиях является необходимым для улучшения прогноза заболевания [2].

Рентгеновская маммография (РМГ) на сегодняшний день является «золотым» стандартом скрининга РМЖ, поскольку это быстрый, недорогой, легко воспроизводимый, объективный, операторо-независимый метод, который позволяет выявлять доклинические формы рака [3, 4]. Однако регистрируемое омоложение РМЖ и высокая частота его диагностики именно в рентгенологически плотных железах создает трудности в выявлении опухолей из-за наличия у большинства женщин репродуктивного возраста (60–80%) фиброзно-кистозной болезни (ФКБ), которая осложняет визуализацию и интерпретацию патологических процессов [5, 6]. В связи с этим особую актуальность приобретает детальное изучение наиболее информативных начальных проявлений РМЖ на фоне ФКБ.

### МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

В исследование включены 100 больных с гистологически верифицированным РМЖ на фоне ФКБ в возрасте 35–60 лет с опухолевыми узлами до 10 мм в диаметре и отсутствием метастатического поражения основных лимфатических коллекторов. Отбор больных проводился на основании послеоперационного гистологического заключения.

Рентгеновская маммография выполнялась на пленочном маммографе Mammodignost UC (Phillips, Япония) и цифровом маммографическом комплексе в прямой и косой проекциях под углом 45°; технические параметры маммографии устанавливались в автоматическом режиме. Ультразвуковое исследование молочных желез и

регионарных лимфатических узлов проводилось на аппарате Aloka SSD-5500 (Япония) высококачественным датчиком 13 мГц в серошкальном режиме и режиме цветного доплеровского картирования. По показаниям были использованы методики интервенционной радиологии: автоматическая пистолетная биопсия на стереотаксической приставке высокочастотного рентгенологического маммографа «Маммо-МТ» (Россия) или под контролем ультразвука. Проводилось цитологическое и гистологическое исследование полученного материала. Статистическую обработку материалов осуществляли с использованием лицензионного пакета программ SPSS-115 for Windows, Statistica 6.0. Применительно к проблематике исследования использован новый диагностический подход с комплексной оценкой совокупности рентгенологической семиотики РМЖ и проявлений фоновой патологии по данным маммографии и методов математического моделирования. Для установления диагноза РМЖ традиционно учитывалось наличие первичных, вторичных и косвенных рентгенологических признаков.

### РЕЗУЛЬТАТЫ

По данным ретроспективного анализа маммограмм сформировано три группы вариантов «малых» раков (рис. 1). Так, у 62 женщин из 100 (I группа) диагноз опухоли после маммографии не вызывал сомнений, у 20 (II группа) очаговые образования имели только отдельные диагностические критерии РМЖ, что требовало их уточнения, у 18 (III группа) отсутствовали изменения, характерные для РМЖ.

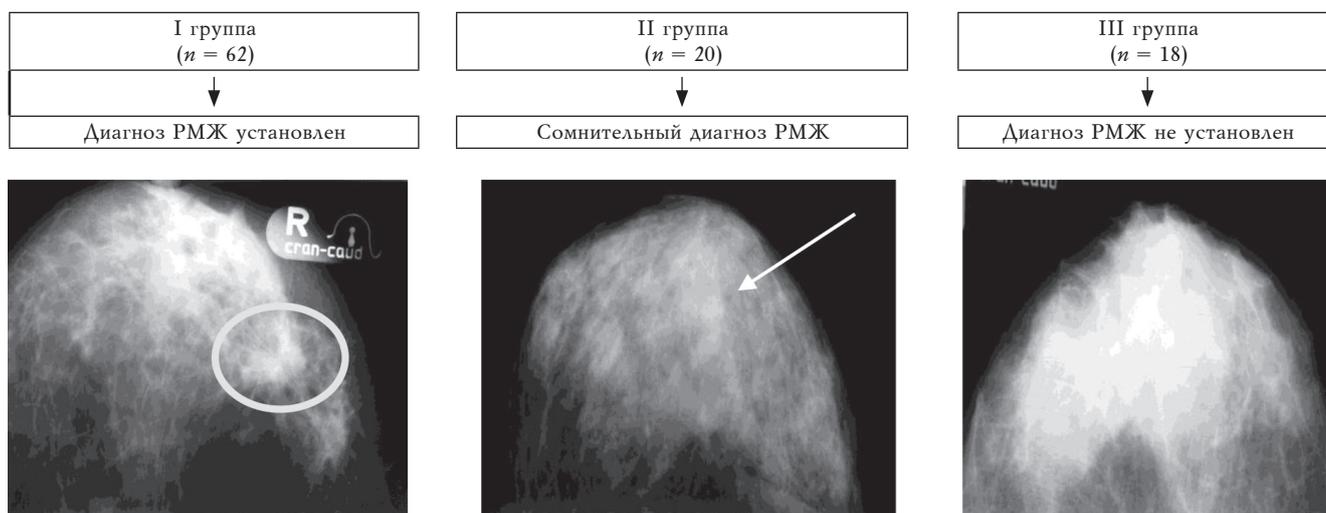


Рис. 1. Группы «малых» форм РМЖ

Т а б л и ц а 1

Показатель	Частота встречаемости	
	Группа	
	I (n = 62)	II (n = 20)
Узловое образование	92,3*	82,4
Неоднородная структура	46,8*	18,8
Неправильная форма	48,3*	23,1
Неровные контуры	93,1	90,3
Симптом лучистости	51,7*	23,1

\*  $p = 0,05$ .

В I группе выявлялась преимущественно легкая и средняя степени выраженности мастопатии (77,4%) с преобладанием форм, наиболее благоприятных для визуализации РМЖ на маммограммах (фиброзная и кистозная формы). Во II группе достоверно чаще имела место средняя и тяжелая степень ФКБ (55 и 30% соответственно). В III группе 61,1% женщин имели тяжелую степень ФКБ. Кроме того, прослеживалась тенденция к возрастанию удельного веса тех форм ФКБ, которые создают дополнительные трудности для диагностики «малых» форм РМЖ (склерозирующий аденоз, смешанная форма мастопатии), что стало одной из причин низкой эффективности выявления «малых» форм РМЖ методом рентгеновской маммографии [7].

Основным рентгенологическим признаком РМЖ было наличие визуализируемого узлового образования высокой плотности, который имел место у 92,3% больных I группы и 82,4% – II (рис. 2, табл. 1). У женщин III группы он не определялся. Характерными рентгенологическими симптомами злокачественного опухолевого узла являются неправильная форма, лучистость контуров, неоднородная структура.

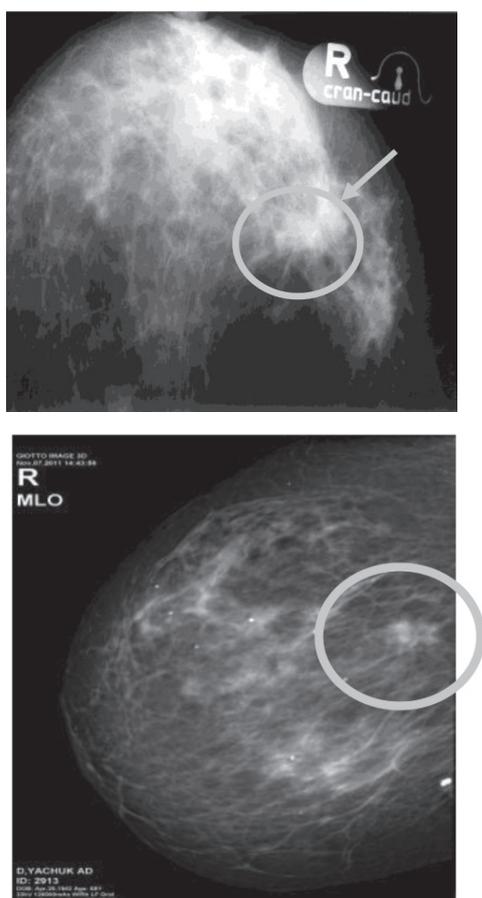


Рис. 2. Узел высокой плотности

В данном исследовании в отличие от классической семиотики опухолевого процесса неправильная форма опухоли и неоднородная структура встречались достоверно реже. Так, в I группе частота их определения составила 48,3 и 46,8%, во II группе – 23,1 и 18,8% соответственно. Традиционно считается, что опухолевый узел характеризуется неровностью и нечеткостью контуров [4, 5], однако в настоящем исследовании ровный и четкий контур образования имел место у 6,9% больных I группы и 9,7% пациенток II группы.

Установлено, что правильная форма и однородная структура узла с ровным четким контуром могут присутствовать среди рентгенологических симптомов «малых» форм РМЖ, развившихся на фоне ФКБ. Наличие на маммограммах данных симптомов требует дифференциальной и уточняющей диагностики.

Одним из наиболее патогномичных рентгенологических признаков злокачественного процесса является симптом лучистости контуров опухолевого узла, обусловленный инфильтративным характером роста. Однако частота его встречаемости при «малых» формах рака молочной железы у женщин I, II групп оказалась невысокой и составила 51,7 и 23,1%. Другим первичным рентгенологическим признаком РМЖ являются так называемые микрокальцинаты злокачественного типа – полиморфные микрокальцинаты диаметром менее 0,5 мм в виде отдельных локальных скоплений. Частота их визуализации на рентгенограммах также оказалась невысокой в I, II группах – 33,4 и 17%, в III группе они отсутствовали (рис. 3). Отмечено, что преобладающим при «малых» формах РМЖ является промежуточный тип кальцинатов, который имел место в 11,1% случаев у больных I группы, в 63,0% – II и 89,1% – III группе.

Вторичные рентгенологические признаки РМЖ, такие как втяжение соска, локальное утолщение кожи, уплотнение подкожно-жировой клетчатки и ретромаммарного пространства,

оказались практически неинформативными для диагностики «малых» форм РМЖ на фоне ФКБ (рис. 4, табл. 2). Наличие этих признаков отмечено только у пациенток I группы.

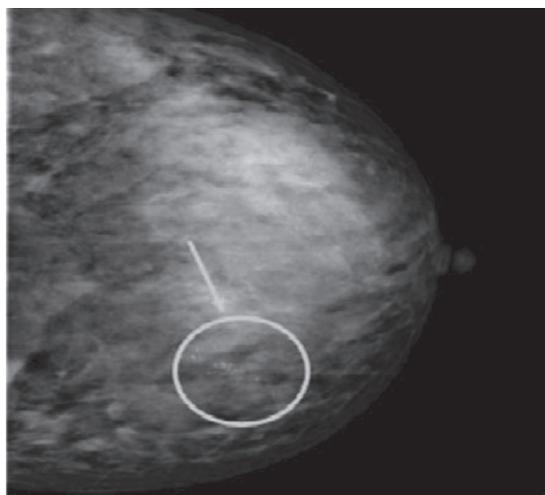


Рис. 3. Первичный рентгенологический симптом РМЖ – микрокальцинаты злокачественного типа

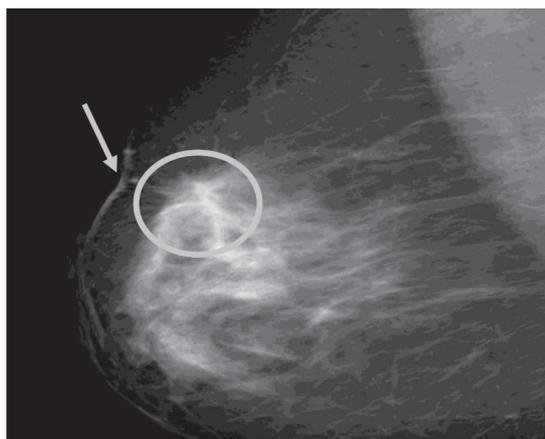


Рис. 4. Вторичные рентгенологические симптомы РМЖ у женщин с фиброзно-кистозной болезнью

го участка уплотнения ткани молочной железы звездчатого характера.

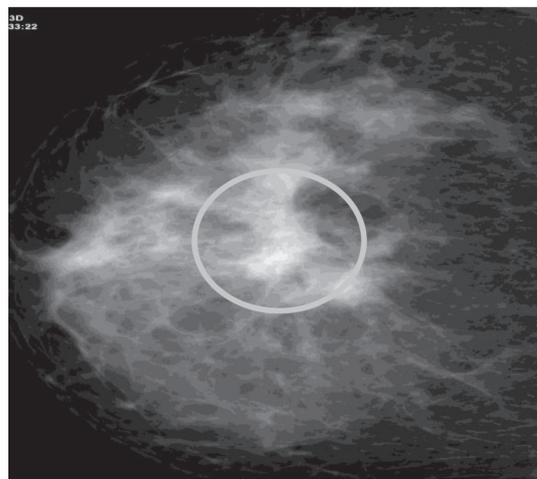


Рис. 5. Косвенные рентгенологические симптомы РМЖ у женщин с фиброзно-кистозной болезнью

Т а б л и ц а 3

Рентгенологический симптом	Частота встречаемости, %		
	Группа		
	I	II	III
Асимметричный участок уплотнения звездчатого характера	70*	86	81,6
Расширение и усиление сосудистого рисунка	38,2*	27,2*	34,5
Расширение млечных протоков	28,6	16,4	21,4

\*  $p < 0,05$

Т а б л и ц а 2

Симптом	Частота встречаемости, %		
	Группа		
	I (n = 62)	II (n = 20)	III (n = 18)
Втяжение соска	3,2	–	–
Локальное утолщение кожи и (или) ареолы	6,5	–	–
Инфильтрация премаммарного пространства	1,6	–	–

Примечательными, на наш взгляд, явились данные о частоте косвенных рентгенологических признаков РМЖ (рис. 5, табл. 3). Они наиболее часто диагностировались у пациенток всех групп, причем преобладало наличие ассиметрично-

Анализ стандартных первичных, вторичных и косвенных рентгенологических симптомов показал низкую эффективность в отношении выявления «малых» форм РМЖ на фоне ФКБ. Чувствительность маммографии составила 62%, что потребовало более детального изучения маммограмм с учетом часто встречаемых дополнительных проявлений, которые могут указывать на наличие злокачественного процесса.

При использовании методов многомерной статистики показано, что значимыми диагностическими признаками «малого» рака на фоне фиброзно-кистозной болезни явились объемные образования высокой плотности, симптом лучистости контуров опухолевого узла, локальная перестройка ткани молочной железы на ограниченном участке, промежуточный тип кальцинатов, округлая форма и средний размер кальцинатов, а также сочетание этих признаков. Их информативность определяли с помощью методов математического моделирования. Рассчитывали численные значения симптомов, которые

затем добавлялись в формулу расчета дискриминантной функции. Ее значение позволяет определить вероятность наличия у пациентки «малого» рака молочной железы. Если дискриминантная функция  $f > 0$ , то можно с высокой вероятностью предполагать на основании анализа рентгенограммы наличие у пациентки «малого» рака молочной железы; если  $f < 0$ , то более вероятно его отсутствие.

С учетом полученных данных разработана программа для ЭВМ, представляющая собой автоматизированную систему расчета вероятности рентгенологического выявления рака молочной железы, которая позволяет на основе набора качественных параметров оценить риск выявления рака молочной железы. Ее чувствительность составила 87,9%; специфичность – 78,2%; доля правильного распознавания – 86,2%.

Программа для ЭВМ объединяет две математические модели в зависимости от присутствия ведущего симптома – узла высокой плотности.

Для оценки эффективности данной программы были использованы маммограммы 100 пациенток с гистологически верифицированным диагнозом рака молочной железы. Результаты проверки показали, что чувствительность метода рентгеновской маммографии в сочетании с программой для ЭВМ в отношении диагностики «малых» форм рака молочной железы на фоне различных форм ФКБ составила 92%.

При высоком риске наличия у пациентов «малого» рака необходимо выполнение стереотаксической биопсии опухолевого узла, анализа кальцинатов или участка локальной перестройки ткани молочной железы, при низком риске – дообследование с помощью ультразвукографии и последующее динамическое наблюдение (рис. 6). Программа для ЭВМ прошла государственную регистрацию, получен патент «Способ прогнозирования риска выявления «малых» форм рака молочной железы на фоне фиброзно-кистозной болезни» (патент № 2547802, 2015) [8].



Рис. 6. Алгоритм диагностики «малых» форм рака молочной железы на фоне ФКБ

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Визуализация на рентгенограммах у пациентов с ФКБ значимых рентгенологических симптомов, таких как объемное образование высокой плотности, лучистость контуров опухолевого узла, наличие промежуточного типа кальцинатов, кальцинатов среднего размера округлой формы и участков локальной деформации ткани молочной железы либо их сочетание, является показанием к использованию предлагаемой программы для ЭВМ с целью определения вероятности наличия «малого» рака молочной железы. Данный способ позволил повысить чувствительность рентгенологической диагностики с 62 до 92%.

## КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

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

## ИСТОЧНИКИ ФИНАНСИРОВАНИЯ

Авторы заявляют об отсутствии финансирования при проведении исследования.

## СООТВЕТСТВИЕ ПРИНЦИПАМ ЭТИКИ

Перед включением в исследование от каждого пациента и их законных представителей было получено добровольное информированное согласие на участие в исследовании. Исследование было одо-

брено комитетом по этике НИИ онкологии, протокол № 1, дата заседания 19 января 2015 года.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Рожкова Н.И. Лучевая диагностика в маммологии: руководство для врачей. М.: Специздат, 2014: 128.
2. Одинцова И.Н. Эпидемиология рака молочной железы в регионе Сибири и Дальнего Востока: автореферат ... д-ра мед. наук. Томск, 2011: 42.
3. Чиссов В.И., Старинский В.В., Петрова Г.В. Злокачественные новообразования в России (заболеваемость и смертность). М.: Центр информации технических и эпидемиологических исследований в области онкологии, 2012: 268.
4. Colin C., Prince V., Valette P.J. Can mammographic assessments lead to consider density as a risk factor for breast cancer? // *Eur. J. Radiol.* 2013; 82 (3): 404–411.
5. Smetherman D., Fathi Gowharji L. Clinical images: Radial scar of the breast // *Ochsner J.* 2015; 15 (3): 219–222.
6. Корженкова Г.П. Верификация непальпируемых образований молочной железы на дооперационном этапе // *Радиология – практика.* 2013; 2: 14–16.
7. Коа К., Нсуа Н., Юб Ж.-Ч. et al. Non-mass-like breast lesions at ultrasonography: Feature analysis and BI-RADS assessment // *Eur. J. Radiol.* 2015; 84 (1): 1–194.
8. Бухарин Д.Г., Величко С.А., Слонимская Е.М., Фролова И.Г., Дорошенко А.В., Толмачёв И.В. Патент на изобретение № 2547802 «Способ прогнозирования риска выявления «малых» форм рака молочной железы на фоне фиброзно-кистозной болезни», 2015.

Поступила в редакцию 24.10.2016

Утверждена к печати 19.12.2016

**Величко Светлана Андреевна**, д-р мед. наук, профессор, гл. научный сотрудник отделения лучевой диагностики, НИИ онкологии, ТНИМЦ РАН, г. Томск.

**Слонимская Елена Михайловна**, д-р мед. наук, профессор, зав. отделением общей онкологии, НИИ онкологии, ТНИМЦ РАН, г. Томск.

**Фролова Ирина Георгиевна**, д-р мед. наук, профессор, зав. отделением лучевой диагностики, НИИ онкологии, ТНИМЦ РАН, г. Томск.

**Бухарин Дмитрий Геннадьевич**, канд. мед. наук, врач отделения лучевой диагностики, НИИ онкологии, ТНИМЦ РАН, г. Томск.

**Дорошенко Артём Васильевич**, канд. мед. наук, врач отделения общей онкологии, НИИ онкологии, ТНИМЦ РАН, г. Томск.

(✉) Величко Светлана Андреевна, e-mail: clinica@oncology.tomsk.ru

УДК 618.19-006.327.03-06:616-006.6-037

DOI 10.20538/1682-0363-2017-1-13-19

For citation: Velichko S.A., Slonimskaya E.M., Frolova I.G., Bukharin D.G., Doroshenko A.V. Prognosis method to predict small-sized breast cancer affected by fibrocystic disease. *Bulletin of Siberian Medicine.* 2017; 16 (1): 13–19

## Prognosis method to predict small-sized breast cancer affected by fibrocystic disease

Velichko S.A., Slonimskaya E.M., Frolova I.G., Bukharin D.G., Doroshenko A.V.

Tomsk Cancer Research Institute, Tomsk National Research Medical Center (TNRMC), Russian Academy of Sciences (RAS) 12/a, Savinub Str., Tomsk, 634028, Russian Federation

### ABSTRACT

**The purpose of the study** is to develop an effective radiological symptom-complex of small-sized breast cancer affected by fibrocystic breast disease by using multivariate statistical methods.

**Materials and methods.** Radiological findings of small-sized breast cancer affected by fibrocystic mastopathy were analyzed in 100 patients with histologically verified diagnosis.

**Results.** It was revealed that the conventional approach to the analysis of mammograms based on the detection of the primary, secondary and indirect mammographic signs of small-sized breast cancer is not effective enough - the sensitivity of mammography is only 62%. Fibrocystic disease and moderate-to-severe sclerosing adenosis make small-sized breast cancer hard to visualize by mammography. The detailed analysis of mammograms allowed us to identify the additional manifestations of small-sized breast cancer affected by mastopathy. The computer program allowing us to evaluate the risk of small-size breast cancer and the diagnostic algorithm for detecting small size breast cancer with sensitivity of 92% were developed.

**Key words:** : breast cancer, mammography, mammographic signs of small size breast cancer, fibrocystic disease.

### REFERENCES

1. Rozhkova N.I. Luchevay diagnostica v mammologii [Diagnostic imaging of the breast]: rucovodstvo dla vrachey [Manual for Physicians]. M: Spezizdat Publ., 2014: 128 (in Russian).
2. Odintsova I.N. Epidimiologiy raca molochnoy gelezu v regione Sibiri i Dalnego Vostoca [Epidemiology of breast cancer in the region of Siberia and Russian Far East] // DSc thesis. Tomsk, 2011: 42 (in Russian).
3. Chissov V.I., Starinskiy V.V., Petrova G.V. Novoobrazovaniy v Rossii (zabolevaemost I smertnost) [Cancer in Russia (incidence and mortality)]. M.: Center of information technologies and epidemiological studies in the field of oncology Publ., 2012: 268 (in Russian).
4. Colin C., Prince V., Valette P.J. Can mammographic assessments lead to consider density as a risk factor for breast cancer? // *Eur. J. Radiol.* 2013; 82 (3): 404–411.
5. Smetherman D., Fathi Gowharji L. Clinical images: Radial scar of the breast // *Ochsner J.* 2015; 15 (3): 219–222.
6. Korzhenkova G.P. Verificaziynepalpiruemuh obrazovaniy molochnoy gelezu na dooperazionnom etape [Verification of non-palpable breast lesions in preoperative period] // *Radiolodiya – Practica – Radiology – Practice.* 2013; 2: 14–16 (in Russian).
7. Koa K., Hsua H., Yub J.-Ch. et al. Non-mass-like breast lesions at ultrasonography: Feature analysis and BI-RADS assessment // *Eur. J. Radiol.* 2015; 84 (1): 1–194.
8. Bukharin D.G., Velichko S.A., Slonimskaya E.M., Frolova I.G., Doroshenko A.V., Tolmachev I.V. Patent № 2547802 Sposob prognozirovaniy risca vuyavleniya maluh form raca molochnoy gelezu na fone fibrozno-cistoznoy bolezni [The method for predicting the risk of small size breast cancer occurring concurrently with fibrocystic disease], 2015 (in Russian).

Received October 24.2016

Accepted December 19.2016

Velichko Svetlana A., DM, Professor, Principal Researcher, Imaging Department, Tomsk Cancer Research Institute, TNRMC, RAS, Tomsk, Russian Federation.

Slonimskaya Elena M., DM, Professor, Head of General Oncology Department, Tomsk Cancer Research Institute, TNRMC, RAS, Tomsk, Russian Federation.

Frolova Irina G., DM, Professor, Head of Diagnostic Imaging Department, Tomsk Cancer Research Institute, TNRMC, RAS, Tomsk, Russian Federation.

Bukharin Dmitry G., PhD, Diagnostic Imaging Department, Tomsk Cancer Research Institute, TNRMC, RAS, Tomsk, Russian Federation.

Doroshenko Artem V., PhD, General Oncology Department, Tomsk Cancer Research Institute, TNRMC, RAS, Tomsk, Russian Federation.

(✉) Velichko Svetlana A., e-mail: clinica@oncology.tomsk.ru

УДК 612.128:577.151

DOI 10.20538/1682-0363-2017-1-20–26

Для цитирования: Дьякова Е.Ю., Капилевич Л.В., Захарова А.Н., Кабачкова А.В., Кироненко Т.А., Орлов С.Н. Содержание эндотелиальной синтазы оксида азота в плазме после физических нагрузок различного характера. *Бюллетень сибирской медицины*. 2017; 16 (1): 20–26

## Содержание эндотелиальной синтазы оксида азота в плазме после физических нагрузок различного характера

Дьякова Е.Ю.<sup>1</sup>, Капилевич Л.В.<sup>1,3</sup>, Захарова А.Н.<sup>1</sup>,  
Кабачкова А.В.<sup>1</sup>, Кироненко Т.А.<sup>1</sup>, Орлов С.Н.<sup>1,2,4</sup>

<sup>1</sup> *Национальный исследовательский Томский государственный университет (НИ ТГУ) Россия, 634050, г. Томск, пр. Ленина, 36*

<sup>2</sup> *Московский государственный университет (МГУ) им. М.В. Ломоносова Россия, 119991, г. Москва, Ленинские Горы, 1*

<sup>3</sup> *Национальный исследовательский Томский политехнический университет (НИ ТПУ) Россия, 634050, г. Томск, пр. Ленина, 30*

<sup>4</sup> *Исследовательский центр медицинского факультета Монреальского университета Канада, г. Монреаль*

### РЕЗЮМЕ

**Цель.** Оценить влияние динамической и статической нагрузки на содержание eNOS в плазме крови у спортсменов, тренирующихся в циклических и силовых видах спорта, а также у мужчин, не занимающихся спортом.

**Материал и методы.** Определение концентрации eNOS в плазме крови производилось методом иммуноферментного анализа. Кровь забиралась до и после статической и динамической нагрузки у спортсменов-тяжелоатлетов и спортсменов-легкоатлетов.

**Результаты.** Показано, что регулярные тренировки способствуют значительному возрастанию фонового уровня эндотелиальной синтазы оксида азота (eNOS) в плазме спортсменов, причем у тяжелоатлетов он почти вдвое выше, чем у легкоатлетов. После нагрузки статического характера у спортсменов концентрация eNOS существенно снижается, а после нагрузки динамического характера – напротив, возрастает. У нетренированных лиц картина иная – возрастание концентрации eNOS происходит после всех видов нагрузки, хотя влияние динамических упражнений выражено гораздо сильнее. Через 30 мин после нагрузки во всех группах наблюдалась тенденция восстановления содержания eNOS к первоначальному уровню.

**Заключение.** Полученные результаты позволяют предполагать, что основной механизм, регулирующий концентрацию eNOS в плазме крови при физических нагрузках, связан с сосудистыми факторами, прежде всего – с интенсивностью регионарного кровотока и его воздействием на поверхность эндотелия. Представленные данные свидетельствуют в пользу предположения, что данный белок не может являться представителем группы миокинов.

**Ключевые слова:** eNOS, статическая и динамическая нагрузка, гемодинамика.

### ВВЕДЕНИЕ

Эндотелиальная синтаза оксида азота (eNOS) является ферментом, катализирующим образование оксида азота, который является физиологи-

чески значимым вазодилататором, ингибитором агрегации и адгезии тромбоцитов, ингибитором пролиферации и миграции гладкомышечных клеток [1]. Установлено, что eNOS локализована в сарколемме и Т-трубочке скелетных мышечных волокон, ее образование является кальций-зави-

✉ Дьякова Елена Юрьевна, e-mail: adyakova@yandex.ru.

симым процессом [2, 3]. Изоформы eNOS были обнаружены в мышечных волокнах и эндотелиальных клетках капилляров [4]. Ряд авторов отмечают различия в концентрации eNOS у людей при различных режимах мышечного сокращения. У спортсменов после интервальной тренировки наблюдалось увеличение содержания eNOS в плазме на 36%, в то время как после длительной тренировки на выносливость содержание eNOS возрастало лишь на 14% [5]. Физические нагрузки субмаксимальной мощности не приводят к изменению концентрации eNOS, а тренировки на выносливость способствуют ее увеличению [6]. Все изложенное привлекает внимание к данному белку как одному из возможных миокинов – молекул, продуцируемых скелетными мышцами во время сокращения и вызывающих широкий спектр физиологических эффектов [7, 8]. Однако для уточнения данного вопроса необходимо установить зависимость концентрации eNOS в крови от характера, интенсивности и длительности физических нагрузок.

Цель настоящего исследования: оценить влияние динамической и статической нагрузки на содержание eNOS в плазме крови у спортсменов, тренирующихся в циклических и силовых видах спорта, а также у мужчин, не занимающихся спортом.

## МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

В исследовании принимали участие здоровые юноши в возрасте 18–23 лет. Основная группа 1 включала в себя 10 спортсменов, профессионально занимающихся тяжелой атлетикой (ТА). В основную группу 2 вошли 10 спортсменов легкоатлетов (ЛА), специализирующихся в беге на средние дистанции. Спортсмены основных групп 1 и 2 занимались избранным видом спорта более 6 лет. Необходимым требованием для включения спортсменов в группы исследования являлось наличие спортивного разряда не ниже кандидата в мастера спорта. Контрольная группа состояла из 20 человек, здоровых нетренированных волонтеров, не занимающихся спортом. Группа контроля была разделена на две подгруппы по 10 человек. Волонтеры первой подгруппы (КГ1) выполняли статическую нагрузку, волонтеры второй подгруппы (КГ2) – динамическую. Все испытуемые на момент исследования не имели острых заболеваний и хронических в анамнезе. Спортсмены тяжелоатлеты (ТА) и волонтеры (КГ1) в качестве статической нагрузки выполняли однократное удержание штанги на уровне ниже колен. Вес отягощения составлял 50% от максимального результата, показанного в упражнении «становая

тяга». Максимальный вес определялся заранее, не позднее, чем за неделю до исследования. Протоколу определения максимального веса предшествовала разминка и инструктаж по работе с отягощениями. Руководство процессом осуществлял профессиональный тренер-инструктор. Перед выполнением статического удержания штанги все испытуемые хорошо разминались. Выполнение упражнения также осуществлялось под руководством инструктора. Удержание штанги производилось до состояния полной усталости и невозможности далее продолжать упражнение. Время удержания засекалось при помощи секундомера. За состоянием испытуемых наблюдал врач.

В качестве динамической нагрузки для спортсменов легкоатлетов (ЛА) и волонтеров (КГ2) была использована методика стандартного теста PWC170. Тест выполнялся без предварительной разминки, включал в себя двухступенчатую нагрузку с различной мощностью. Первый этап – педалирование на велоэргометре в течение 5 мин с мощностью, которая подбиралась по таблицам в соответствии с массой тела испытуемого. За 15 с до окончания нагрузки производилось измерение частоты сердечных сокращений (ЧСС). Второй этап – отдых в течение 3 мин. Третий этап – педалирование на велоэргометре в течение 5 мин с мощностью, которая подбиралась по таблицам в зависимости от ЧСС в конце первой нагрузки. За 15 с до окончания нагрузки производилось измерение ЧСС.

Забор крови осуществлялся при помощи вакуумной системы BD Vacutainer® (Greiner Bio-One, Австрия) трехкратно по 5 мл (до нагрузки – проба А, непосредственно после нагрузки – проба В и через 30 мин после нагрузки – проба С). Указанные временные промежутки для забора крови были определены в связи с тем, что по данным литературных источников выработка миокинов может увеличиваться как непосредственно во время физической нагрузки [9], так и через определенные промежутки времени после окончания физического упражнения [10].

Все волонтеры проходили обследование утром натощак. За 1 сут до исследования спортсменам было рекомендовано прекратить тренировочный процесс. Использовались пробирки Vacuette® Premium (Greiner Bio-One, Австрия) с лития гепарином и разделительным гелем объемом 5 мл. Концентрация гепарина в пробирках составила 20 ед/мл. Центрифугирование образцов крови проводилось при помощи лабораторной центрифуги LMC 3000 (Biosan, Латвия) через 30 мин после забора крови. Центрифугирование

осуществлялось в течение 11 мин при 2000 об/мин. Плазма замораживалась и хранилась в морозильной камере при температуре 20 °С, срок хранения – не более 30 сут.

Определение концентрации eNOS в плазме проводилось методом иммуноферментного анализа. Все образцы разливались в двух экземплярах. Для анализа использовались планшеты с общим числом плоскодонных лунок 96 (размер планшета 12 x 8 лунок). Инкубация проводилась на термощейкере для планшетов PST-60HL (Biosan, Латвия). Процедура промывки осуществлялась при помощи промывочного устройства Anthos Fluido 2 (Biochrom, Великобритания). Измерение оптической плотности образцов проводилось при помощи микропланшетного спектрофотометра Anthos 2010 с фильтрами (400–750 нм) и программой ADAP+ (Biochrom, Великобритания). Для подготовки стандарта применялось серийное разведение высококонцентрированного раствора eNOS (набор Enzyme-linked Immunosorbent Assay Kit For Nitric Oxide Synthase 3 (NOS 3) фирмы Cloud-Clone Corporation, США). Концентрации, используемые для постро-

ения калибровочной кривой: S1 – 1000 пг/мл; S2 – 500 пг/мл; S3 – 250 пг/мл; S4 – 125 пг/мл; S5 – 62,5 пг/мл; S6 – 31,3 пг/мл; S7 – 1,56 пг/мл; B – 0 пг/мл. Расчет оптической плотности образцов проводился при длине волны 450 нм, референсная длина волны 620 нм.

Статистическая обработка данных проводилась при помощи программы Statistica 8.0. Оценка на нормальность распределения признаков в группах проводилась при помощи критерия Шапиро – Уилка. Для сравнительного анализа независимых выборок использовали критерий Манна – Уитни и зависимых – критерий Вилкоксона. За статистически значимое различие принимали  $p < 0,05$ .

## РЕЗУЛЬТАТЫ

В состоянии покоя концентрация eNOS в плазме оказалась значительно выше в группе ТА по сравнению с группой ЛА и контролем (таблица). Однако и у легкоатлетов концентрация eNOS в плазме значительно превышает показатель контрольной группы.

Т а б л и ц а

Концентрация eNOS в плазме крови здоровых волонтеров, не занимающихся спортом, спортсменов (тяжелоатлетов и легкоатлетов) до, после и через 30 мин после нагрузки, пг/мл			
Группа	Проба крови А (до нагрузки)	Проба В (после нагрузки)	Проба С (через 30 мин после нагрузки)
КГ1 (контроль, статическая нагрузка) $n = 10$ , средний возраст 19 лет	42,9 (25,4; 58,7)	63,9 (41,6; 74,2) $p_4 < 0,05$	54,4 (42,6; 69,2) $p_4 < 0,05$
ТА (тяжелая атлетика, статическая нагрузка) $n = 10$ , средний возраст 20 лет	229,9 (177,5; 284,5) $p_1 < 0,001$	18,1 (10,5; 34,8) $p_1 < 0,001$ $p_4 < 0,05$	79,2 (59,6; 88,8) $p_1 < 0,001$ $p_4 < 0,05$
КГ2 (контроль, динамическая нагрузка) $n = 10$ , средний возраст 20 лет	43,9 (32,9; 62,6)	133,7 (80,8; 157,7) $p_3 < 0,001$ $p_4 < 0,05$	74,5 (65,5; 84,3) $p_3 < 0,001$ $p_4 < 0,05$
ЛА (легкая атлетика, динамическая нагрузка) $n = 10$ , средний возраст 21 год	118,8 (74,3; 133,3) $p_1 < 0,001$ $p_2 < 0,001$	275,8 (131,6; 320,1) $p_1 < 0,001$ $p_2 < 0,001$ $p_4 < 0,05$	178,7 (112,9; 204,5) $p_1 < 0,001$ $p_2 < 0,001$ $p_4 < 0,05$

П р и м е ч а н и е.  $p_1$  – при сравнении с контролем;  $p_2$  – при сравнении группы спортсменов тяжелоатлетов (ТА) и легкоатлетов (ЛА);  $p_3$  – при сравнении контрольной группы 1 (КГ1) и контрольной группы 2 КГ2;  $p_4$  – при сравнении с пробой А.

Непосредственно после нагрузки в группе ЛА содержание eNOS в плазме оказалось наибольшим и превысило уровень КГ2, а также группы ТА в 15 раз. В группе КГ2 концентрация eNOS в пробе В практически в два раза превышала показатель КГ1 (см. таблицу). Увеличение экспрессии eNOS в мышцах при тренировках на выносливость также подтверждается и другими исследо-

ваниями [6]. Во время физических упражнений повышение концентрации eNOS рассматривается как компонент сосудистой адаптации к сдвигам ламинарного напряжения, тангенциальным воздействиям, оказываемым потоком крови на поверхность эндотелия [11]. В то же время при динамических нагрузках происходит увеличение внутримышечного кровотока [12], что сопрово-

ждается увеличением уровня доставки гормонов к мышцам и активации рецепторной сигнализации. Lima-Cabello et. al. [13] предполагают, что продукция eNOS осуществляется при активации нуклеарного фактора  $\kappa\beta$  под воздействием активных форм кислорода, образование которых в процессе митохондриального дыхания усиливается при выполнении упражнений на выносливость [14]. Этот путь можно рассматривать как миогенный механизм усиления образования eNOS непосредственно в мышечных клетках в условиях физической активности динамического характера.

В группе ТА концентрация eNOS сразу после нагрузки оказалась наименьшей, даже ниже уровня в группе КГ1 (см. таблицу). При статической нагрузке на мышцы происходит постепенное ухудшение притока крови, так как кровеносные сосуды пережимаются, возрастает внутрисосудистое давление. Увеличение напряжения в мышце до 70% от максимального вызывает полную окклюзию сосудов в активной мышце [15]. В таких условиях снижается воздействие на поверхность эндотелия сосудов со стороны ламинарного потока, что вполне может привести к снижению концентрации eNOS в плазме при статических нагрузках.

Через 30 мин после нагрузки во всех группах наблюдалась тенденция восстановления содержания eNOS к первоначальному уровню. В группе ЛА через 30 мин после нагрузки сохранялась наибольшая концентрация eNOS в плазме в сравнении с остальными группами. Уровень eNOS в пробе С в группе ЛА в 2,3 раза превышал показатель в группе ТА (79,24 пг/мл) и в 2,4 раза в группе КГ2. В группе ТА также сохранялись статистически значимые различия с группой КГ1. В группе КГ2 уровень eNOS также был достоверно выше в сравнении с группой КГ1.

## ОБСУЖДЕНИЕ

Полученные результаты позволяют выявить несколько важных закономерностей. Прежде всего – регулярные тренировки способствуют значительному возрастанию фонового уровня eNOS в плазме, причем у тяжелоатлетов он почти вдвое выше, чем у легкоатлетов. Это вполне объяснимо избыточной васкуляризацией мышц в результате регулярных физических нагрузок и, как следствие, усилением мышечного кровотока. После нагрузки статического характера у спортсменов концентрация eNOS существенно снижается, а после нагрузки динамического характера – напротив, возрастает. Эти различия, скорее всего, также связаны с особенностями регионар-

ной гемодинамики, которая усиливается при динамических нагрузках и значительно снижается при статических в результате окклюзии сосудов.

У нетренированных лиц картина иная – возрастание концентрации eNOS происходит после всех видов нагрузки, хотя влияние динамических упражнений выражено гораздо сильнее. Можно предполагать, что нетренированные лица не способны достичь уровня и длительности мышечного напряжения, при котором происходит значительная окклюзия сосудов, и у них даже при статических нагрузках происходит прирост регионарного кровотока, который и потенцирует возрастание содержания eNOS в плазме.

В период восстановления содержание eNOS в плазме во всех группах имеет тенденцию к возвращению к исходному уровню, хотя за 30 мин не успевает его достичь. Это, по всей вероятности, связано с погашением кислородного долга и снижением интенсивности регионарного кровотока.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, полученные результаты позволяют предполагать, что основной механизм, регулирующий концентрацию eNOS в плазме при физических нагрузках, связан с сосудистыми факторами, прежде всего – с интенсивностью регионарного кровотока и его воздействием на поверхность эндотелия [11]. Разумеется, нельзя исключить и влияния миогенных факторов, в частности описанного выше механизма, связанного с усилением продукции eNOS за счет активации нуклеарного фактора  $\kappa\beta$  под воздействием активных форм кислорода, которые образуются в процессе митохондриального дыхания [14], но вклад данного механизма незначителен в сравнении с сосудистым фактором. Полученные результаты свидетельствуют в пользу предположения, что данный белок не может являться представителем группы миокинов.

## КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ И ВКЛАД АВТОРОВ

Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи, и сообщают о вкладе каждого автора. Дьякова Е.Ю. – разработка концепции и дизайна, анализ и интерпретация данных, проверка критически важного интеллектуального содержания. Капилевич Л.В. – анализ и интерпретация данных, проверка критически важного интеллектуального содержания,

окончательное утверждение рукописи для публикации. Захарова А.Н. – обоснование рукописи, анализ и интерпретация данных. Кабачкова А.В. – анализ и интерпретация данных, проверка критически важного интеллектуального содержания. Кироненко Т.А. – обоснование рукописи, анализ и интерпретация данных. Орлов С.Н. – анализ и интерпретация данных, проверка критически важного интеллектуального содержания, окончательное утверждение для публикации рукописи.

## ИСТОЧНИК ФИНАНСИРОВАНИЯ

Работа выполнена за счет средств Российского научного фонда, проект 16-15-10026.

## СООТВЕТСТВИЕ ПРИНЦИПАМ ЭТИКИ

Всеми участниками было подписано информированное согласие на участие в исследовании и согласие на забор крови. На проведение исследования было получено разрешение этической комиссии НИ ТГУ (регистрационный № 11 от 24 сентября 2015 г.).

## ЛИТЕРАТУРА

1. Метельская В.А., Гуманова Н.Г. Оксид азота: роль в регуляции биологических функций, методы определения в крови человека // *Актуальные проблемы сердечно-сосудистой патологии*. 2005; 7: 19–24.
2. Шенкман Б.С., Ломоносова Ю.Н., Немировская Т.Л. Нейрональная NO-синтаза – молекулярный гарант стабильности мышечного волокна: NO-зависимые сигнальные пути в активной и разгруженной мышце // *Успехи физиологических наук*. 2014; 45 (2): 37–48.
3. Kapilevich L.V., Kovalev I.V., Baskakov M.B., Medvedev M.A. Intracellular signal systems in the epithelium- and endothelium-dependent relaxation of smooth muscles // *Uspekhi fiziologicheskikh nauk*. 2001; 32 (2): 88–98.
4. Kobzik L., Reid M.B., Brecht D.S., Stamler J.S. Nitric oxide in skeletal muscle // *Nature*. 1994; 372(6506): 546–548.
5. Cocks M., Shaw C.S., Shepherd S.O., Fisher J.P., Ranasinghe A.M., Barker T.A., Tipton K.D., Wagenmakers A.J. Sprint interval and endurance training are equally effective in increasing muscle microvascular density and eNOS content in sedentary males // *J. Physiol*. 2013; 591(3): 641–656.
6. Frandsen U., Höffner L., Betak A., Saltin B., Bangsbo J., Hellsten Y. Endurance training does not alter the level of neuronal nitric oxide synthase in human skeletal muscle // *J. Appl. Physiol*. 2000; 89 (3): 1033–1038.
7. Капилевич Л.В., Кабачкова А.В., Захарова А.Н., Лалаева Г.С., Кироненко Т.А., Дьякова Е.Ю., Орлов С.Н. Секреторная функция скелетных мышц: механизмы продукции и физиологические эффекты миокинов // *Успехи физиологических наук*. 2016; 47(2): 7–26.
8. Pedersen B.K., Febbraio M. Muscles, exercise and obesity: skeletal muscle as a secretory organ // *Nat. Rev. Endocrinol*. 2012; 8 (8): 457–465.
9. Broholm C., Laye M.J., Brandt C., Vadlasetty R., Pilegaard H., Pedersen B.K., Scheele C. LIF is a contraction-induced myokine stimulating human myocyte proliferation // *J. Appl. Physiol*. 2011; 111 (1): 251–259.
10. Scheler M., Irmeler M., Lehr S., Hartwig S., Staiger H., Al-Hasani H., Beckers J., de Angelis M.H., Häring H.U., Weigert C. Cytokine response of primary human myotubes in an in vitro exercise model // *Am. J. Physiol. Cell. Physiol*. 2013; 305: C877–C886.
11. Wang M.X., Murrell D.F., Szabo C., Warren R.F., Sarris M., Murrell G. Nitric oxide in skeletal muscle: inhibition of nitric oxide synthase inhibits walking speed in rats // *Nitric Oxide*. 2001; 5 (3): 219–232.
12. Gibala M.J., MacLean D., Graham T.E., Saltin B. Tricarboxylic acid cycle intermediate pool size and estimated cycle flux in human muscle during exercise // *Am. J. Physiol*. 1998; 275 (2 Pt 1): E235–E242.
13. Lima-Cabello E., Cuevas M.J., Garatachea N., Baldini M., Almar M., González-Gallego J. Eccentric exercise induces nitric oxide synthase expression through nuclear factor-kappaB modulation in rat skeletal muscle // *J. Appl. Physiol*. 2010; 108(3): 575–583.
14. Powers S.K., Duarte J., Kavazis A.N., Talbert E.E. Reactive oxygen species are signalling molecules for skeletal muscle adaptation // *Exp. Physiol*. 2010; 95 (1): 1–9.
15. Devereux G.R., Coleman D., Wiles J.D., Swaine I. Lactate accumulation following isometric exercise training and its relationship with reduced resting blood pressure // *J. Sports Sci*. 2012; 30 (11): 1141–1148.

Поступила в редакцию 26.10.2016

Утверждена к печати 19.12.2016

**Дьякова Елена Юрьевна**, д-р мед. наук, доцент, профессор кафедры спортивно-оздоровительного туризма, спортивной физиологии и медицины факультета физической культуры, НИ ТГУ, г. Томск.

**Капилевич Леонид Владимирович**, д-р мед. наук, профессор, зав. кафедрой спортивно-оздоровительного туризма, спортивной физиологии и медицины факультета физической культуры, НИ ТГУ; профессор кафедры спортивных дисциплин НИ ТПУ, г. Томск.

**Захарова Анна Николаевна**, аспирант кафедры спортивно-оздоровительного туризма, спортивной физиологии и медицины факультета физической культуры, НИ ТГУ, г. Томск.

**Кабачкова Анастасия Владимировна**, канд. мед наук, доцент кафедры спортивно-оздоровительного туризма, спортивной физиологии и медицины факультета физической культуры, НИ ТГУ, г. Томск.

Кироненко Татьяна Александровна, аспирант кафедры спортивно-оздоровительного туризма, спортивной физиологии и медицины факультета физической культуры, НИ ТГУ, г. Томск.

Орлов Сергей Николаевич, д-р мед наук, профессор, зав. лабораторией физико-химии биологических мембран биологического факультета, МГУ им. М.Ю. Ломоносова, г. Москва; профессор кафедры спортивно-оздоровительного туризма, спортивной физиологии и медицины факультета физической культуры, НИ ТГУ, г. Томск; профессор лечебного факультета, Медицинский университет Монреаля, г. Монреаль, Канада.

(✉) Дьякова Елена Юрьевна, e-mail: adyakova@yandex.ru

УДК 612.128:577.151

DOI 10.20538/1682-0363-2017-1-20-26

For citation: Dyakova E.Yu., Kapilevich L.V., Zaharova A.N., Kabachkova A.V., Kironenko T.A., Orlov S.N. Plasma concentrations of endothelial nitric oxide synthase (enos) after different physical exercises. *Bulletin of Siberian Medicine*. 2017; 16 (1): 20–26

## Plasma concentrations of endothelial nitric oxide synthase (enos) after different physical exercises

Dyakova E.Yu.<sup>1</sup>, Kapilevich L.V.<sup>1,3</sup>, Zaharova A.N.<sup>1</sup>, Kabachkova A.V.<sup>1</sup>, Kironenko T.A.<sup>1</sup>, Orlov S.N.<sup>1,2,4</sup>

<sup>1</sup>National Research Tomsk State University (NR TSU)  
36, Lenina Str., Tomsk, 634050, Russian Federation

<sup>2</sup>Lomonosov Moscow State University  
1, Leninskiye Goru, Moscow, 119991, Russian Federation

<sup>3</sup>National Research Tomsk Polytechnic University (NR TPU)  
30, Lenina Str., Tomsk, 634050, Russian Federation

<sup>4</sup>Research Centre, Centre Hospitalier de l'Université de Montréal  
Montreal, Canada

### ABSTRACT

The **purpose** of the study is to evaluate the effect of dynamic and static exercises on eNOS concentrations in the blood plasma of athletes who do cyclic and strength kind of sports, as well as in men, who are not involved in any sports.

**Materials and methods.** Determination of plasma concentrations of eNOS was performed by using enzyme immunoassay. Blood samples were collected from weightlifters and track and field athletes before and after static and dynamic exercises.

**Results.** It has been shown that regular exercises contribute to a significant increase in the background level of endothelial nitric oxide synthase (eNOS) in the plasma of athletes. It is necessary to note that eNOS is almost twice higher in the weightlifters than in the track and field athletes. eNOS concentrations significantly decrease in athletes after static exercises, but on the contrary, increase after dynamic exercises. eNOS level rise in untrained individuals occurs after all kinds of exercises, although the influence of dynamic exercises is much more pronounced. Plasma concentrations of eNOS in all groups returned to baseline during the recovery period.

These results suggest that the underlying mechanism that regulates the amount of eNOS in the plasma during exercises is associated with vascular factors, first and foremost, with the intensity of regional blood flow and its impact on the endothelium surface. Therefore, this protein cannot be positioned as a representative of a myokine group.

**Key words:** exercise, nitric oxide, hemodynamics.

## REFERENCES

1. Metelskaya V.A., Gumanova N.G. Oxid azota: rol v regulyatsii biologicheskikh funkciy, metody opredeleniya v krovi cheloveka // *Aktualnye problemy serdechno-sosudistoy patologii*. 2005; 7: 19–24 (in Russian).
2. Shenkman B.S., Lomonosova Yu.N., Nemirovskaya T.L. Neyronalnaya NO-sintaza – molekulyarnyi garant stabilnosti myshechnogo volokna: NO-zavisimye signalnye puti v aktivnoy i razgrushennoy myshce // *Uspehi fiziologicheskikh nauk*. 2014; 45(2): 37–48 (in Russian).
3. Kapilevich L.V., Kovalev I.V., Baskakov M.B., Medvedev M.A. Intracellular signal systems in the epithelium- and endothelium-dependent relaxation of smooth muscles // *Uspekhi fiziologicheskikh nauk*. 2001; 32(2): 88–98.
4. Kobzik L., Reid M.B., Bredt D.S., Stamler J.S. Nitric oxide in skeletal muscle // *Nature*. 1994; 372(6506): 546–548.
5. Cocks M., Shaw C.S., Shepherd S.O., Fisher J.P., Ranasinghe A.M., Barker T.A., Tipton K.D., Wagenmakers A.J. Sprint interval and endurance training are equally effective in increasing muscle microvascular density and eNOS content in sedentary males // *J. Physiol*. 2013; 591(3): 641–656.
6. Frandsen U., Höffner L., Betak A., Saltin B., Bangsbo J., Hellsten Y. Endurance training does not alter the level of neuronal nitric oxide synthase in human skeletal muscle // *J. Appl. Physiol*. 2000; 89(3): 1033–1038.
7. Kapilevich L.V., Kabachkova A.V., Zaharova A.N., Lalaeva G.S., Kironenko T.A., Dyakova E.Yu., Orlov S.N. Sekretornaya funkciya skeletnykh myshc: mehanizmy produktsii i fiziologicheskie efekty miokinov // *Uspehi fiziologicheskikh nauk*. 2016; 47(2): 7–26 (in Russian).
8. Pedersen B.K., Febbraio M. Muscles, exercise and obesity: skeletal muscle as a secretory organ // *Nat. Rev. Endocrinol*. 2012; 8(8): 457–465.
9. Broholm C., Laye M.J., Brandt C., Vadalasetty R., Pilegaard H., Pedersen B.K., Scheele C. LIF is a contraction-induced myokine stimulating human myocyte proliferation // *J. Appl. Physiol*. 2011; 111(1): 251–259.
10. Scheler M., Irmeler M., Lehr S., Hartwig S., Staiger H., Al-Hasani H., Beckers J., de Angelis M.H., Häring H.U., Weigert C. Cytokine response of primary human myotubes in an in vitro exercise model // *Am J Physiol Cell Physiol*. 2013; (305): C877–C886.
11. Wang M.X., Murrell D.F., Szabo C., Warren R.F., Sarris M., a Murrell G. Nitric oxide in skeletal muscle: inhibition of nitric oxide synthase inhibits walking speed in rats // *Nitric Oxide*. 2001; 5(3): 219–232.
12. Gibala M.J., a MacLean D., Graham T.E., Saltin B. Tri-carboxylic acid cycle intermediate pool size and estimated cycle flux in human muscle during exercise // *Am. J. Physiol*. 1998; 275(2 Pt 1): E235–E242.
13. Lima-Cabello E., Cuevas M.J., Garatachea N., Baldini M., Almar M., González-Gallego J. Eccentric exercise induces nitric oxide synthase expression through nuclear factor-kappaB modulation in rat skeletal muscle // *J. Appl. Physiol*. 2010; 108(3): 575–583.
14. Powers S.K., Duarte J., Kavazis A.N., Talbert E.E. Reactive oxygen species are signalling molecules for skeletal muscle adaptation // *Exp. Physiol*. 2010; 95(1): 1–9.
15. Devereux G.R., Coleman D., Wiles J.D., Swaine I. Lactate accumulation following isometric exercise training and its relationship with reduced resting blood pressure // *J. Sports Sci*. 2012; 30(11): 1141–1148.

Received October 26.2016

Accepted December 19.2016

**Dyakova Elena Yu.**, DM, Associate Professor of the Department of Sport and Wellness Outdoor Tourism, and Sports Physiology and Medicine, NR TSU, Tomsk, Russian Federation.

**Kapilevich Leonid V.**, DM, Head of the Department of Sport and Wellness Outdoor Tourism, and Sports Physiology and Medicine, NR TSU; Professor, Department of Sports Disciplines, NR TPU, Tomsk, Russian Federation.

**Zaharova Anna N.**, Graduate Student, Department of Sport and Wellness Outdoor Tourism, and Sports Physiology and Medicine, NR TSU, Tomsk, Russian Federation.

**Kabachkova Anastasiia V.**, PhD, Associate Professor of the Department of Sport and Wellness Outdoor Tourism, and Sports Physiology and Medicine, NR TSU, Tomsk, Russian Federation.

**Kironenko Tatiana A.**, Graduate Student, Department of Sport and Wellness Outdoor Tourism, and Sports Physiology and Medicine, NR TSU, Tomsk, Russian Federation.

**Orlov Sergey N.**, DM, Head of the Laboratory of Physical Chemistry of Biological Membranes, Faculty of Biology, Moscow State University, Moscow, Russian Federation; Professor of the Department of Sport and Wellness Outdoor Tourism, and Sports Physiology and Medicine National Research Tomsk State University, Tomsk, Russian Federation; Professor of the Emeritus Faculty of Medicine University of Montreal, Montreal, Canada.

(✉) **Dyakova Elena Yu.**, e-mail: adyakova@yandex.ru

УДК 616.211-002.153:615.23:577.152.34

DOI 10.20538/1682-0363-2017-1-27-35

Для цитирования: Завалий А.А., Кубышкин А.В., Жукова А.А. Динамика показателей неспецифических протеиназ и их ингибиторов при лечении больных острым гнойным риносинуситом мукоактивными препаратами. *Бюллетень сибирской медицины*. 2017; 16 (1): 27–35

## Динамика показателей неспецифических протеиназ и их ингибиторов при лечении больных острым гнойным риносинуситом мукоактивными препаратами

Завалий А.А., Кубышкин А.В., Жукова А.А.

Медицинская академия имени С.И. Георгиевского, Крымский федеральный университет им. В.И. Вернадского  
Республика Крым, 295006, г. Симферополь, бул. Ленина, 5/7

### РЕЗЮМЕ

**Цель работы.** Определить влияние мукоактивных препаратов разных групп на активность неспецифических протеиназ и их ингибиторов в сыворотке крови и синоназальном секрете при лечении больных острым гнойным риносинуситом.

**Материал и методы.** Было пролечено 48 больных острым гнойным риносинуситом, Методом рандомизации пациенты были разделены на 4 группы. В 1-й группе ( $n = 11$ ) в качестве мукоактивного препарата в лечебном комплексе использовали N-ацетилцистеин (АЦЦ), во 2-й группе ( $n = 14$ ) – S-карбоксиметилцистеин (КЦТ), в 3-й группе ( $n = 13$ ) применяли растительный фитониринговый препарат (ВНО-101) «Синупрет». Контрольную группу составили больные ( $n = 10$ ), которые в комплексе лечения мукоактивные препараты не получали. Показатели нормы определяли у 12 здоровых волонтеров. Материалом для исследования являлась сыворотка крови и синоназальный секрет больных. Изучали: эластазоподобную активность, трипсиноподобную активность, антитриптическую активность и кислотостабильные ингибиторы.

**Результаты.** Проведенные исследования показали двух-трехкратный рост трипсиноподобной и эластазоподобной активности синоназального секрета на фоне отсутствия реакции со стороны ингибиторов протеиназ у больных острым гнойным риносинуситом. Курс лечения оказал положительный эффект на динамику клинических симптомов, что привело к увеличению ингибиторного потенциала и снижению протеолитической активности в сыворотке крови и синоназальном секрете. Наибольший уровень ингибиторного потенциала зафиксирован при приеме ВНО-101: на 10-й день исследования наблюдали статистически значимое повышение антитриптической активности и уровня кислотостабильных ингибиторов.

**Заключение.** Исследование показало, что снижение активности протеиназ и нормализация уровня их ингибиторов зависит от характера применяемого мукоактивного агента. При наиболее эффективном варианте терапии снижается агрессивное воздействие неспецифических протеиназ на слизистые и соединительнотканые структуры. Использование мукоактивных препаратов способствует восстановлению структуры и функциональной активности слизистой оболочки, что приводит к увеличению синтеза и секреции кислотостабильных ингибиторов протеиназ, являющихся одним из ключевых компонентов местной антипротеиназной защиты.

**Ключевые слова:** острое гнойное воспаление, риносинусит, мукоактивные препараты, неспецифические протеиназы, ингибиторы неспецифических протеиназ.

✉ Завалий Антон Алексеевич, e-mail: antonzavaliy@gmail.com.

## ВВЕДЕНИЕ

Гнойный острый риносинусит (ОРС) является распространенным заболеванием, которое развивается на фоне перенесенной острой респираторной вирусной инфекции или острого катарального воспаления в околоносовых пазухах. Частота встречаемости составляет 2–10%. По данным статистики, за последние 10 лет доля риносинуситов среди стационарной оториноларингологической патологии составляет 28–35%, что подтверждает актуальность проблемы их ранней диагностики и своевременного качественного лечения [1–4]. Следует отметить, что качество лечения существенно влияет на развитие орбитальных и внутричерепных осложнений ОРС. Частота орбитальных осложнений у детей составляет 0,5–14,7%, у взрослых – 0,5–8,5%; внутричерепные осложнения наблюдаются у 1,6% от числа больных с заболеваниями полости носа и околоносовых пазух.

Одной из ведущих причин осложненного течения гнойного ОРС является формирование стойкой дисфункции мукоцилиарной транспортной системы (МЦТС). Нарушение функции МЦТС обусловлено многими причинами: отеком слизистой оболочки, блоком естественного соустья пазух, развитием клеточной инфильтрации и гиперсекреции слизистой оболочки, нарушением кислотного равновесия и реологических свойств секрета [2, 5–8]. При этом, особенно при гнойном характере секрета, происходит его инфильтрация большим количеством нейтрофилов, которые при разрушении или экзоцитозе выделяют протеиназы [9]. Способность протеиназ, в первую очередь эластазы нейтрофилов, разрушать как клеточные, так и внеклеточные структуры во многом обеспечивает механизм развития осложнений [10].

Для нормализации реологических свойств секрета, улучшения его выведения и восстановления аэрации околоносовых пазух в комплексном лечении ОРС применяют мукоактивные препараты, рациональное назначение которых требует дальнейшего изучения [11–14].

Цель работы. Определить влияние мукоактивных препаратов разных групп на активность неспецифических протеиназ и их ингибиторов в сыворотке крови и синоназальном секрете при лечении больных острым гнойным риносинуситом.

## МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

В оториноларингологическом отделении ГБУЗ РК «РКБ им. Н.А. Семашко» было пролечено 48 больных гнойным ОРС в возрасте 20–40 лет (27 женщин и 21 мужчина). Методом рандоми-

зации пациенты были разделены на 4 группы. В 1-й группе ( $n = 11$ ) в качестве мукоактивного препарата в лечебном комплексе использовали N-ацетилцистеин (АЦЦ), во 2-й группе ( $n = 14$ ) – S-карбоксиметилцистеин (КЦТ), в 3-й группе ( $n = 13$ ) применяли растительный фитониринговый препарат (ВНО-101) «Синупрет». Контрольную группу составили больные с гнойным ОРС ( $n = 10$ ), которые в комплексе лечения не получали мукоактивные препараты. За норму были приняты показатели 12 здоровых волонтеров без факторов риска и верифицированной патологии носа и околоносовых пазух.

Базовое лечение во всех группах проводилось согласно стандартам и включало кроме мукоактивных препаратов: антибактериальные, нестероидные противовоспалительные, антигистаминные, а также противоотечные препараты. Местно применялись: дренирование околоносовых пазух с последующим промыванием физиологическим раствором натрия хлорида, назальные деконгестанты. Оториноларингологический осмотр проводили ежедневно, курс лечения составил 10 дней.

Диагноз устанавливали на основании общеклинического и оториноларингологического обследования больных. Оценивали: общее состояние, в том числе повышение температуры тела выше 37,5 °С; наличие и степень выраженности таких симптомов, как головная и лицевая боль, чувство тяжести в проекции пазух, наличие гнойных выделений из носа, затруднение носового дыхания, гипосмия; отек слизистой оболочки полости носа и состояние средних носовых ходов при эндоскопическом осмотре, а также анализировали данные лучевой диагностики околоносовых пазух.

Материалом для исследования являлись сыворотка крови и синоназальный секрет больных гнойным ОРС. Взятие материала проводили до начала лечения, на 5- и 10-й день лечения. Периферическую кровь брали из локтевой вены, синоназальный секрет получали абсорбционным методом в модификации [15, 16]. Пинцетом в средний носовой ход каждой половины полости носа помещали полоску 0,5 x 1,0 см стерильного губчатого тампона из поливинилацетата на 15 мин. Физико-химические свойства этого материала обуславливают увеличение тампона в объеме в присутствии жидкости. После удаления тампон выжимали пинцетом в пробирку с 1 мл физиологического раствора. Раствор центрифугировали при 1000 об/мин в течение 15 мин для осаждения клеток и слизи.

В сыворотке крови и надосадочной жидкости синоназального секрета исследовали показатели активности протеиназ и их ингибиторов [17]. Эластазоподобную активность (ЭПА) определяли по скорости ферментативного гидролиза синтетического субстрата N-т-бок-L-аланил-п-нитрофенилового эфира (VANPE), трипсиноподобную активность (ТПА) по скорости отщепления бензоил-аргинина от N- $\alpha$ -бензоил-L-аргинин-этилового эфира (BAEE), антитриптическую активность (АТА) и кислотостабильные ингибиторы (КСИ) по торможению биологическим материалом ферментативного гидролиза трипсином BAEE. Полученные результаты определения показателей в синоназальном секрете пересчитывали на 1 г белка, который определяли методом Лоури.

Статистическую обработку результатов исследований проводили с помощью программного пакета STATISTICA 6.0 (StatSoft, Inc., USA). Все данные представлены в виде среднего значения и стандартной ошибки средней ( $M \pm m$ ). Сравнение между группами пациентов проводилось с использованием параметрического критерия Стьюдента с учетом предварительной проверки данных на нормальное распределение с использованием критерия Шапиро – Уилка. При оценке достоверности различий изучаемых показателей в динамике исследования использовался непараметрический парный критерий Вилкоксона для связанных выборок. Результаты считались статистически значимыми при  $p < 0,05$ .

## РЕЗУЛЬТАТЫ

Установлено, что развитие гнойного ОРС сопровождается изменениями активности протеиназ и их ингибиторов на системном и локальном уровнях. Сравнение группы пациентов с гнойными риносинуситами и практически здоровых лиц из контрольной группы показало, что при развитии риносинусита происходит формирование выраженного локального дисбаланса протеиназ-ингибиторной системы, проявляющегося увеличением активности неспецифических протеиназ и снижением активности их ингибиторов. Следует отметить, что исследуемые показатели в очаге воспаления более выражено и динамично реагируют на формирование воспалительного процесса, чем в периферической крови. При развитии ОРС содержание протеиназ в крови возрастает на 35% для ЭПА и 47,3% для ТПА по сравнению с нормой, в то время как в синоназальном секрете эти же показатели еще более увеличиваются: ЭПА – на 327,7%, ТПА – 217,1% ( $p < 0,05$ ).

В условиях острого гнойного воспаления антипротеиназная система не справляется с возрастающей активностью образующихся протеиназ. Если в начале лечения в крови наблюдали некоторое повышение уровня АТА и КСИ на 46,4% ( $p < 0,05$ ) и 48,8% ( $p < 0,05$ ) соответственно, то в синоназальном секрете при развитии гнойного ОРС выявлено падение АТА на 7,1% ниже нормы, а КСИ оказался сниженным на 44,1% ( $p < 0,05$ ). Таким образом, исследование показателей протеиназ-ингибиторной активности на локальном уровне свидетельствует о формировании условий для развития деструктивных нарушений в слизистой оболочке носа и околоносовых пазух и хронизации воспалительного процесса, а также дает более объективную и достоверную информацию для оценки течения воспалительного процесса и эффективности лечения.

Проведенный курс лечения показал положительную динамику во всех обследованных группах больных. Уже на 5-й день лечения головная боль, затруднение носового дыхания, гнойные выделения из носа или стекание отделяемого в носоглотку наблюдалось лишь у пяти (50%) больных контрольной группы, у двух (18%) – из 1-й, четырех (28%) из 2-й группы и пяти (38%) человек из 3-й группы. Остальные больные активных жалоб после 5-го дня лечения не предъявляли, но при риноскопии у всех сохранялся отек и гиперемия слизистой оболочки полости носа, средние носовые ходы были сужены, в них определялся слизисто-гнойный секрет. На 10-й день лечения в группах с применением мукоактивных препаратов симптомы острого гнойного воспаления были купированы. Но в контрольной группе у трех пациентов (30%) сохранялись жалобы на затруднение носового дыхания, выделения из носа слизисто-гнойного характера, при пункции верхнечелюстных пазух в промывной жидкости были обнаружены слизисто-гнойные сгустки.

Курс лечения привел к снижению протеолитической активности в сыворотке крови и синоназальном секрете больных гнойным ОРС по сравнению с показателями больных до лечения (табл. 1, 2). Применение мукоактивных препаратов в разных группах по-разному оказало влияние на течение воспалительного процесса и реакцию в протеиназ-ингибиторной системе околоносовых пазух. Так, на 5-й день лечения во всех группах было отмечено сохранение уровня статистической значимости различий уровней ЭПА и ТПА по сравнению с нормой, что указывает на сохранение признаков воспаления.

Таблица 1

Группа	Показатели протеиназ-ингибиторной системы своротки крови больных острым гнойным риносинуситом в динамике, $M \pm m$																			
	ЭПА					ТПА					АТА					КСИ				
	Концентрация, нм/мл	Доля отклонения от нормы, %	Доля снижения показателя от начала лечения, %	Концентрация, мкг/мл	Доля отклонения от нормы, %	Доля снижения показателя от начала лечения, %	Концентрация, ИЕ/мл	Доля отклонения от нормы, %	Доля снижения показателя от начала лечения, %	Концентрация, ИЕ/мл	Доля отклонения от нормы, %	Доля снижения показателя от начала лечения, %	Концентрация, ИЕ/мл	Доля отклонения от нормы, %	Доля снижения показателя от начала лечения, %	Концентрация, ИЕ/мл	Доля отклонения от нормы, %	Доля снижения показателя от начала лечения, %		
Норма (n = 12)	110,2 ± 4,1	0,0	0,0	280,1 ± 20,4	0,0	0,0	27,8 ± 1,2	0,0	0,0	4,3 ± 0,7	0,0	0,0	4,3 ± 0,7	0,0	0,0	4,3 ± 0,7	0,0	0,0		
Гнойный ОРС (n = 48) до лечения	148,8 ± 4,9*	35,0	0,0	412,6 ± 22,8*	47,3	0,0	40,7 ± 1,7*	46,4	0,0	6,4 ± 1,1*	48,8	0,0	6,4 ± 1,1*	48,8	0,0	6,4 ± 1,1*	48,8	0,0		
Контрольная группа (n = 10)	через 5 дней	143,5 ± 5,3*	30,2	383,5 ± 22,6*	36,9	7,0	36,2 ± 1,4**/**	30,2	11,1	6,2 ± 1,0	44,2	3,1	6,2 ± 1,0	44,2	3,1	6,2 ± 1,0	44,2	3,1		
	через 10 дней	128,3 ± 5,1**/**	16,4	342,7 ± 21,9**/**	22,3	16,9	33,1 ± 1,3**/**	19,6	18,7	5,6 ± 0,9	30,2	12,5	5,6 ± 0,9	30,2	12,5	5,6 ± 0,9	30,2	12,5		
АЦЦ (n = 11)	через 5 дней	144,1 ± 5,2*	39,8	405,6 ± 24,1*	44,8	1,7	37,3 ± 1,4*	34,2	8,4	6,3 ± 1,0	46,5	1,6	6,3 ± 1,0	46,5	1,6	6,3 ± 1,0	46,5	1,6		
	через 10 дней	132,2 ± 4,8**/**	19,9	380,3 ± 23,1*	35,7	7,8	34,2 ± 1,3**/**	23,0	15,9	5,8 ± 0,9	34,9	9,4	5,8 ± 0,9	34,9	9,4	5,8 ± 0,9	34,9	9,4		
КЦТ (n = 14)	через 5 дней	143,7 ± 4,6*	30,4	387,5 ± 21,9*	38,4	6,1	38,1 ± 1,5*	37,1	6,4	6,0 ± 1,1	39,5	6,3	6,0 ± 1,1	39,5	6,3	6,0 ± 1,1	39,5	6,3		
	через 10 дней	131,2 ± 4,7**/**	19,6	316,9 ± 20,7**	29,2	23,2	33,4 ± 1,6**/**	20,1	17,9	5,3 ± 0,9	23,3	17,2	5,3 ± 0,9	23,3	17,2	5,3 ± 0,9	23,3	17,2		
ВНО-101 (n = 13)	через 5 дней	139,6 ± 4,8*	26,6	354,2 ± 20,9**/**	26,4	14,2	35,1 ± 1,4**/**	26,3	13,7	5,7 ± 0,8	32,6	10,9	5,7 ± 0,8	32,6	10,9	5,7 ± 0,8	32,6	10,9		
	через 10 дней	121,1 ± 4,7**	9,9	307,0 ± 21,2**	9,6	25,6	31,6 ± 1,2**	13,7	22,4	4,8 ± 0,7	11,6	25	4,8 ± 0,7	11,6	25	4,8 ± 0,7	11,6	25		

\* p по отношению к норме (p < 0,05); \*\* p по отношению к исходным показателям (p < 0,05) (здесь и в табл. 2).

Таблица 2

Группа	Показатели протеиназ-ингибиторной системы в синоназальном секрете больных острым гнойным риносинуситом в динамике, $M \pm m$																								
	Белок					ЭПА					ТПА					АТА					КСИ				
	Концентрация, мг/л	Концентрация, нм/мл	Доля отклонения от нормы, %	Доля отклонения от начала лечения, %	Доля снижения показателя от начала лечения, %	Концентрация, мкг/мл	Доля отклонения от нормы, %	Доля снижения показателя от начала лечения, %	Концентрация, ИЕ/мл	Доля отклонения от нормы, %	Доля снижения показателя от начала лечения, %	Концентрация, ИЕ/мл	Доля отклонения от нормы, %	Доля снижения показателя от начала лечения, %	Концентрация, ИЕ/мл	Доля отклонения от нормы, %	Доля снижения показателя от начала лечения, %	Концентрация, ИЕ/мл	Доля отклонения от нормы, %	Доля снижения показателя от начала лечения, %					
Норма (n = 12)	154,4 ± 23,1	3,3 ± 0,95	0,0	3,5 ± 0,76	0,0	3,5 ± 0,76	0,0	0,0	156,4 ± 30,1	0,0	0,0	156,4 ± 30,1	0,0	0,0	217,2 ± 26,3	0,0	0,0	217,2 ± 26,3	0,0	0,0					
Гнойный ОРС (n = 48) до лечения	745,2 ± 82,1*	13,9 ± 1,33*	327,7	10,9 ± 2,4*	217,1	10,9 ± 2,4*	217,1	0,0	145,3 ± 25,1	-7,1	0,0	145,3 ± 25,1	-7,1	0,0	121,4 ± 32,1*	-44,1	0,0	121,4 ± 32,1*	-44,1	0,0					
Контрольная группа (n = 10)	через 5 дней	524,2 ± 71,1**/**	10,1 ± 1,24*	8,2 ± 2,10*	136,4	8,2 ± 2,10*	136,4	-25,4	140,3 ± 22,4	-10,3	-3,4	140,3 ± 22,4	-10,3	-3,4	156,1 ± 34,6*	-28,1	28,6	156,1 ± 34,6*	-28,1	28,6					
	через 10 дней	416,4 ± 70,1**/**	7,3 ± 1,23**/**	7,1 ± 1,85*	104,0	7,1 ± 1,85*	104,0	-47,2	152,4 ± 28,2	-2,6	4,9	152,4 ± 28,2	-2,6	4,9	172,4 ± 35,6	-20,6	42,0	172,4 ± 35,6	-20,6	42,0					
АЦЦ (n = 11)	через 5 дней	632,5 ± 73,5*	11,3 ± 1,32*	9,1 ± 1,93*	163,6	9,1 ± 1,93*	163,6	-19,1	146,1 ± 24,7	-6,6	0,6	146,1 ± 24,7	-6,6	0,6	142,2 ± 34,1*	-34,5	17,1	142,2 ± 34,1*	-34,5	17,1					
	через 10 дней	468,4 ± 64,3**/**	8,2 ± 1,21**/**	7,6 ± 1,95*	118,2	7,6 ± 1,95*	118,2	-41,2	160,2 ± 31,2	2,4	10,3	160,2 ± 31,2	2,4	10,3	163,1 ± 35,4	-24,9	34,3	163,1 ± 35,4	-24,9	34,3					
КЦТ (n = 14)	через 5 дней	533,1 ± 70,9**/**	9,72 ± 1,25**/**	9,72 ± 1,25**/**	199,1	9,72 ± 1,25**/**	199,1	-30,1	172,3 ± 28,4	10,2	18,6	172,3 ± 28,4	10,2	18,6	177,3 ± 36,1	-18,4	46,0	177,3 ± 36,1	-18,4	46,0					
	через 10 дней	398,6 ± 51,6**/**	7,16 ± 1,23**/**	5,7 ± 0,76**/**	64,2	5,7 ± 0,76**/**	64,2	-48,5	181,4 ± 29,6	16,0	24,8	181,4 ± 29,6	16,0	24,8	182,1 ± 37,2	-16,2	50,0	182,1 ± 37,2	-16,2	50,0					
ВНО-101 (n = 13)	через 5 дней	467,3 ± 69,2**/**	8,73 ± 1,21**/**	6,1 ± 1,18**/**	76,9	6,1 ± 1,18**/**	76,9	-44,2	192,4 ± 31,9	23,0	32,4	192,4 ± 31,9	23,0	32,4	174,2 ± 33,6	-19,8	43,5	174,2 ± 33,6	-19,8	43,5					
	через 10 дней	272,2 ± 39,7**/**	5,24 ± 0,86**/**	61,2	28,9	4,5 ± 0,89**	28,9	-62,3	216,2 ± 34,1**	38,2	48,8	216,2 ± 34,1**	38,2	48,8	198,8 ± 43,5	-8,5	63,8	198,8 ± 43,5	-8,5	63,8					

Выявлено, что уровень ЭПА в сыворотке крови больных, которые в комплексе лечения мукоактивные препараты не получали, на 5-й день лечения оставался выше на 30,2% ( $p < 0,01$ ) показателя нормы. Увеличение длительности лечения до 10 дней вызвало дальнейшее падение данного показателя на 13,8% ( $p < 0,05$ ) по сравнению с показателем больных до лечения. При этом уровень ЭПА оставался на 16,4% ( $p < 0,05$ ) выше показателя здоровых людей. В синоназальном секрете на фоне лечения выявили снижение уровня активности неспецифических протеиназ во всех группах с применением мукоактивных препаратов по сравнению с показателем до лечения. Причем более выраженное падение ЭПА во всех группах происходило на 10-й день лечения. Однако при этом уровень ЭПА во всех группах с лечением оставался значительно выше показателя здоровых людей.

В сыворотке крови больных, принимавших АЦЦ на 5-й день лечения, уровень ЭПА оставался высоким и был на 39,8% ( $p < 0,001$ ) выше показателя нормы. На 10-й день лечения уровень ЭПА снизился на 11,6% ( $p < 0,05$ ) по сравнению с больными до лечения и стал на 19,9% ( $p < 0,05$ ) выше показателя здоровых людей. Содержание ЭПА в сыворотке крови больных на 5-й день лечения КЦТ оставалось на 30,4% ( $p < 0,001$ ) выше показателя нормы. Дальнейшее применение данного препарата вызвало более выраженное снижение уровня ЭПА, который при этом оставался на 19,6% ( $p < 0,05$ ) выше показателя здоровых людей и был на 11,8% ( $p < 0,05$ ) ниже показателя группы больных до лечения.

Измерение ТПА в секрете больных контрольной группы и в группе, принимавших АЦЦ, выявило незначительное снижение данного показателя по сравнению с больными до лечения. Применение КЦТ на 5-й день лечения также не оказало значительного влияния на уровень ТПА. Более выраженный эффект был отмечен на 10-й день приема этого препарата, в секрете у пациентов данной группы уровень ТПА снизился на 48,2% ( $p < 0,05$ ) по сравнению с показателем больных до лечения, но оставался выше показателя здоровых людей на 64,2% ( $p < 0,001$ ).

Применение фитонирингового препарата оказало наиболее существенное влияние на уровень ЭПА в синоназальном секрете. На 10-й день лечения в этой группе показатель ЭПА снизился на 62,3% ( $p < 0,001$ ) по сравнению с больными до лечения.

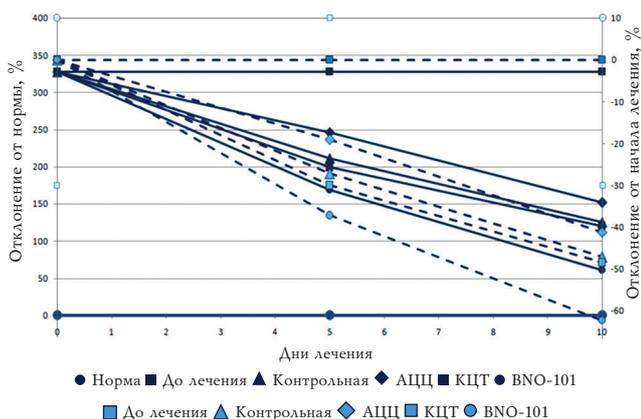
Следует особо подчеркнуть, что на фоне снижения активности протеиназ при применении мукоактивных препаратов состояние ингибито-

ров протеиназ меняется не столь существенно. В первую очередь это связано с тем, что анти-триптическая активность при гнойном ОРС практически не меняется по отношению к контролю. Однако можно проследить характерную тенденцию к увеличению ингибиторного потенциала по мере лечения мукоактивными препаратами. Наибольший уровень повышения отмечен при приеме ВНО-101, использование которого на 10-й день исследования приводило к статистически значимому повышению АТА по сравнению с группой до начала лечения на 48,8% ( $p < 0,05$ ).

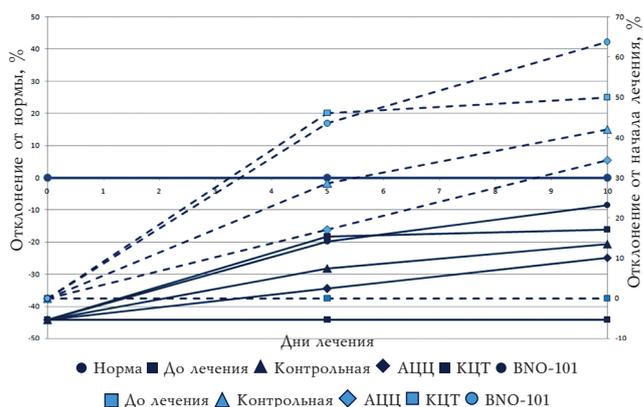
Уровень кислотостабильных ингибиторов в группе больных гнойным риносинуситом статистически значимо снижался по отношению к норме, а при проведении лечения активность КСИ увеличивалась. Если в группе без применения мукоактивных препаратов и при применении АЦЦ через пять дней лечения уровень КСИ оставался статистически значимо сниженным, то при применении КЦТ и ВНО-101 снижение было незначимым. На 10-й день лечения на фоне применения двух последних препаратов наблюдался нормальный уровень КСИ, что может свидетельствовать о восстановлении функциональной активности слизистой оболочки околоносовых пазух.

## ОБСУЖДЕНИЕ

Анализируя полученные результаты, следует отметить, что применение мукоактивных препаратов способствует более быстрой нормализации показателей неспецифических протеиназ и их эндогенных ингибиторов в синоназальном секрете у больных острым гнойным риносинуситом (рис.). Наличие различий в показателях у больных в группах наблюдения, вероятно, связано с патогенетическими особенностями развития и течения острого гнойного риносинусита, а также с отличительными особенностями фармакодинамики мукоактивных препаратов различных групп. Так, механизм действия N-ацетилцистеина связан с разрывом бисульфидных связей кислых мукополисахаридов патологического секрета, благодаря наличию в молекуле препарата свободной сульфгидрильной группы. За счет этого наблюдается уменьшение вязкости секрета и улучшается работа МЦТС. Карбоцистеин имеет свойства как муколитика, он уменьшает вязкость секрета мерцательного эпителия, обеспечивая его экскрецию, так и мукорегулятора, увеличивая синтез сиаломуцинов. Действие S-карбоксиметилцистеина связано с активацией сиаловой трансферазы – фермента бокаловидных клеток слизистой оболочки дыхательных путей.



а)



б)

Рисунок. Изменения в синоназальном секрете эластазоподобной активности (а) и кислотостабильных ингибиторов (б), %: — по отношению к норме, - - - - к показателям до лечения у больных острым гнойным риносинуситом в процессе лечения

Также под действием S-карбоксиметилцистеина происходит регенерация слизистой оболочки, восстановление ее структуры, уменьшение и (или) нормализация количества бокаловидных клеток [13].

Применение фитонирингового препарата BNO-101 способствует снижению вязкости секрета, которое происходит за счет стимуляции секреторных клеток слизистой оболочки, вырабатывающих нейтральные мукополисахариды. Регуляция секреции осуществляется афферентным парасимпатическим путем (вагусный гастропульмональный рефлекс). Кроме того, препарат оказывает противоотечное и противовоспалительное воздействие на слизистую оболочку; способствует восстановлению дренажной и вентиляционной функции околоносовых пазух [14].

Исследование неспецифических протеиназ и антипротеиназного потенциала синоназального секрета показывает, что снижение активности протеиназ и нормализация уровня их ингибиторов зависит от характера применяемого мукоактивного агента. Складывается представление, что наиболее эффективный вариант терапии за счет улучшения эвакуации гнойного секрета из околоносовых пазух уменьшает агрессивное действие неспецифических протеиназ на слизистые и соединительнотканые структуры. С другой стороны, этот же эффект улучшения дренажа способствует увеличению антипротеиназного потенциала за счет восстановления структуры и функциональной активности слизистой оболочки. Восстановление слизистой оболочки способствует увеличению синтеза и секреции кислотостабильных ингибиторов протеиназ, являющихся одним из ключевых компонентов местной антипротеиназной защиты [18].

Таким образом, применение мукоактивных препаратов, позволяющих сократить сроки освобождения пазухи от патологического секрета и восстановить его воздушность, патогенетически обосновано и способствует более быстрому излечиванию пациентов, устранению причин развития осложнений и хронизации процесса.

## ВЫВОДЫ

1. Развитие острого гнойного риносинусита характеризуется выраженным острофазным повышением активности протеиназ и антитрипсиновой активности в сыворотке крови и существенной активацией неспецифических протеиназ на фоне низкого уровня ингибиторов протеиназ в синоназальном секрете, что служит предпосылкой для развития деструктивных повреждений слизистой и формированию осложнений.

2. Применение мукоактивных препаратов в комплексе лечения больных с острым гнойным риносинуситом характеризуется выраженным снижением активности эластазо- и трипсиноподобных протеаз, а также повышением активности ингибиторов протеиназ в синоназальном секрете.

3. Анализ эффективности применения мукоактивных препаратов при лечении острого гнойного риносинусита показал, что наиболее значительный эффект отмечен при применении S-карбоксиметилцистеина и особенно препарата BNO-101, использование которых приводило к более быстрой нормализации клинических симптомов и выраженному снижению активности протеиназ на фоне нормализации уровня ингибиторов.

## КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

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

## ИСТОЧНИК ФИНАНСИРОВАНИЯ

Работа выполнена при поддержке Минобрнауки РФ в рамках базовой части госзадания по проекту № 3884.

## СООТВЕТСТВИЕ ПРИНЦИПАМ ЭТИКИ

Все пациенты были проинформированы об особенностях проводимых диагностических манипуляций согласно этическим требованиям. Исследования проводились в соответствии с международными морально-этическими нормами и положениями Хельсинкской декларации (июнь 1964 г., с изменениями 2013 г.) и с разрешения локального комитета по этике ФГАОУ ВО «Крымский федеральный университет им. В.И. Вернадского» (протокол № 3 от 19.10.2015).

## ЛИТЕРАТУРА

1. Клинические рекомендации. Принципы этиопатогенетической терапии острых синуситов. Рязанцев С.В., Гаращенко Т.А., Гуров А.В. и др. М.: СПб., 2014: 27.
2. Захарова Г.П., Янов Ю.К., Шабалин В.В. Мукоцилиарная система верхних дыхательных путей. СПб.: Диалог, 2010: 360.
3. Лопатин А.С., Свистушкин В.М. Острый синусит: этиология патогенез, диагностика и принципы лечения. Клинические рекомендации. М., 2009: 28.
4. Завалий М.А. Морфологические изменения в слизистой оболочке у больных хроническим риносинуситом // *Журнал ушных, носовых и горловых хвороб.* 2014; 4: 21–27.
5. Scheid D.C., Hamm R.M. Acute bacterial rhinosinusitis in adults: part II. Treatment // *Am. Fam. Physician.* 2004; 70: 1697–1704. doi: 10.1517/14656561003598901.
6. Пальчун В.Т. Предупредить хронизацию и осложнения острого воспаления ЛОР-органов // *Вестн. оториноларингологии.* 2009; 2: 4–6.
7. Пискунов Г.З., Пискунов С.З. Клиническая ринология: руководство для врачей. [2-е изд.]. М.: ООО «Мед. информ. агентство», 2006: 560.
8. Завалий М.А. Сравнительная гистология и физиология мерцательного аппарата респираторного эпителия // *Таврический вестник.* 2014; 17, 2 (66): 46–53.
9. Klimek L., Rasp G. Norm values foreos inophilcationic protein innasal secretions: influence of specimen collection // *Clin Exp Allergy.* 1999; 29 (3): 367–374.
10. Solberg L.I., Braun B.L., Fowles J.B., Kind E.A., Anderson R.S., Healey M.L. Care-seeking behavior for upper respiratory infections // *J. Fam. Pract.* 2000; 49 (10): 915–920.
11. Зайцева О.В. Роль муколитической терапии при синус-бронхиальном синдроме // *Вестник оториноларингологии.* 2012; 2: 63–65.
12. Добрых В.А., Кортелев В.В., Шапошник Э.А., Уварова И.В., Богатков Н.Д. Компьютерный анализ физических свойств секрета бронхов при сравнительном изучении эффективности № 12: 20–22.
13. Кунельская Н.Л., Артемьева-Карелова А.В. Основные компоненты назального секрета. Мукоактивные средства во врачебной практике // *Лечебное дело.* 2013; 3: 4–7.
14. Тарасова Г.Д. Секретолитическое лечение при воспалении дыхательных путей в детском возрасте // *Лечащий врач.* 2000; 1: 35–37.
15. Кочетова Ю.И., Смольникова Е.В., Анташев А.В., Мокроносова М.А. Определение внеклеточных пероксидаз в назальном секрете больных аллергическим и инфекционным ринитами // *Медицинская иммунология.* 2004; 6 (1–2): 127–132.
16. Riechelmann H., Deutschle T., Friemel E., Gross H.-J. et al. Biological markers in nasal secretions // *Eur. Respir. J.* 2003; 21: 600–605.
17. Кубышкин А.В., Фомочкина И.И. Эластолитическая активность бронхоальвеолярного лаважа при моделировании воспалительного процесса в легких // *Укр. біохім. журнал.* 2008; 80 (1): 89–95.
18. Arpino V., Brock M., Gill S.E. The role of TIMPs in regulation of extracellular matrix proteolysis // *Matrix Biology.* 2015; May–July. 44–46: 247–254. doi:10.1016/j.matbio.2015.03.005.

Поступила в редакцию 28.07.2016  
Утверждена к печати 19.12.2016

**Завалий Антон Алексеевич**, аспирант кафедры общей и клинической патофизиологии, врач-оториноларинголог, Медицинская академия имени С.И. Георгиевского, Крымский федеральный университет им. В.И. Вернадского, Республика Крым, Россия.

**Кубышкин Анатолий Владимирович**, д-р мед. наук, профессор, зав. кафедрой общей и клинической патофизиологии, Медицинская академия имени С.И. Георгиевского, Крымский федеральный университет им. В.И. Вернадского, Республика Крым, Россия.

**Жукова Анна Александровна**, канд. биол. наук, ассистент кафедры медицинской биологии, Медицинская академия имени С.И. Георгиевского, Крымский федеральный университет им. В.И. Вернадского, Республика Крым, Россия.

(✉) Завалий Антон Алексеевич, e-mail: antonzavaliy@gmail.com

УДК 616.211-002.153:615.23:577.152.34

DOI 10.20538/1682-0363-2017-1-27-35

For citation: Zavaliy A.A., Kubyshkin A.V., Zhukova A.A. Changes in non-specific proteases and their inhibitors in the course of acute purulent rhinosinusitis treatment with mucoactive drugs. *Bulletin of Siberian Medicine*. 2017; 16 (1): 27–35

## Changes in non-specific proteases and their inhibitors in the course of acute purulent rhinosinusitis treatment with mucoactive drugs

Zavaliy A.A., Kubyshkin A.V., Zhukova A.A.

*Medical Academy named after S.I. Georgievsky, Crimean Federal University named after V.I. Vernadsky 5/7, Lenina blvd., Simferopol, 29500, Republic of Crimea, Russian Federation*

### ABSTRACT

**Objective of the study** is to determine the influence of mucoactive drugs of various groups on the activity of non-specific proteases and their inhibitors in the blood serum and sinonasal discharge during treatment of patients with acute purulent rhinosinusitis.

**Materials and methods.** 48 patients with acute purulent rhinosinusitis were treated; they were randomly assigned to four groups: N-acetylcysteine was used in Group 1 ( $n = 11$ ), S-carboxymethylcysteine – in Group 2 ( $n = 14$ ), phytonearing herbal drug (BNO-101) Sinupret – in Group 3 ( $n = 13$ ). The control group consisted of patients ( $n = 10$ ) who did not receive mucoactive agents during the treatment. Normal values were determined in 12 healthy volunteers. The material for the study included blood serum and sinonasal discharge of the patients. We studied elastase-like activity, trypsin-like activity, antitryptic activity and acid-stable inhibitors.

**Results.** Conducted treatment course resulted in improved clinical symptoms and decreased proteolytic activity in the blood serum and sinonasal discharge of the patients with acute purulent rhinosinusitis as compared to the patients' parameters before treatment. Against this background, the state of proteinase inhibitors did not significantly change. This is primarily caused by the fact that antitryptic activity in acute purulent rhinosinusitis remained practically unchanged as compared to the parameter at the beginning of treatment. However, there is a tendency towards an increase in the inhibitory potential during treatment with mucoactive drugs. The highest level of this increase was observed when patients were taking BNO-101. On Day 10 of the study it resulted in the significant increase in antitryptic activity (ATA) as compared to the group prior to the treatment. The level of acid-stable inhibitors (ASI) in patients with purulent rhinosinusitis significantly decreased in the settings of acute purulent inflammation, and the activity of ASI increased during the treatment.

**Conclusion.** The study of non-specific proteases and antiprotease potential of sinonasal discharge demonstrates that the decrease in protease activity and normalization of their inhibitors level depends on the mucoactive agent chosen. The most effective treatment option reduces the aggressive effect of non-specific proteases on mucosa and connective tissue structures. The mucoactive drugs' effect of improved drainage increases antiprotease potential by restoring the structure and functional activity of the mucosa. Restoration of mucosa increases synthesis and secretion of acid-stable protease inhibitors which are the key component of local antiprotease protection.

**Key words:** acute purulent inflammation, rhinosinusitis, mucoactive drugs, non-specific proteases, non-specific protease inhibitors.

### REFERENCES

1. Clinical recommendations. Printsipy etiopatogeneticheskoy terapii ostrykh sinusitov [Principles of etiopathogenic therapy of acute sinusitis]. Ryazantsev S.V., Garashchenko T.A., Gurov A.V. et al. M.-SPb. Publ., 2014: 27 (in Russian).
2. Zakharova G.P., Yanov Yu.K., Shabalin V.V. Mukotsiliarnaya sistema verkhnykh dykhatel'nykh putey [Mucociliary system of the upper respiratory tract]. SPb.: Dialog Publ., 2010: 360 (in Russian).
3. Lopatin A.S., Svistushkin V.M. Ostriy sinusit: etiologiya, patogenez, diagnostika i printsipi lecheniya [Acute sinusitis: etiology, pathogenesis, diagnostics and principles of

- treatment]. Clinical recommendations. M., 2009: 28 (in Russian).
4. Zavalii M.A. Morfologicheskie izmeneniya v slizistoy obolochke u bol'nikh khronicheskim rinosinitom [Morphological changes in the mucosa of patients with chronic rhinosinusitis] // *Zhurnal usbnykh, nosovykh i gorlovykh bolezney – The Journal of Ear, Nose and Throat Diseases*. 2014; 4: 21–27 (in Russian).
  5. Scheid D.C., Hamm R.M. Acute bacterial rhinosinusitis in adults: part II. Treatment // *Am. Fam. Physician*. 2004; 70: Pp. 1697–1704. doi: 10.1517/14656561003598901.
  6. Pal'chun V.T. Predupredit' khronizatsiyu i oslozhneniya ostrogo vospaleniya LOR-organov [Toprevent chronization and complications of acute ENT inflammation] // *Vestn. Otorinolaringologii – Herald of Otorhinolaryngology*. 2009; 2: 4–6 (in Russian).
  7. Piskunov G.Z., Piskunov S.Z. Klinicheskaya rinologiya: rukovodstvo dlya vrachev [Clinical rhinology: guidelines for physicians] [2nd edition]. M.: Med. inform. aginstvo Publ., 2006: 560 (in Russian).
  8. Zavalii M.A. Sravnitel'naya gistologiya i fiziologiya mertsatel'nogo apparata respiratornogo epiteliya [Comparative histology and physiology of the ciliary apparatus of the respiratory epithelium] // *Tavricheskiy vestnik – Herald of Tavrida*. 2014; 17, 2 (66): 46–53 (in Russian).
  9. Klimek L., Rasp G. Norm values for eosinophil cationic protein in nasal secretions: influence of specimen collection // *Clin. Exp. Allergy*. 1999; 29 (3): 367–374.
  10. Solberg L.I., Braun B.L., Fowles J.B., Kind E.A., Anderson R.S., Healey M.L. Care-seeking behavior for upper respiratory infections // *J. Fam. Pract.* 2000; 49 (10): 915–920.
  11. Zaytseva O.V. Rol' mukoliticheskoy terapii pri sinu-bronkhial'nom syndrome [The role of mucolytic therapy in sinobronchial syndrome] // *Vestnik otorinolaringologii – Herald of Otorhinolaryngology*. 2012; 2: 63–65 (in Russian).
  12. Dobrykh V.A., Kortelev V.V., Shaposhnik E.L., Uvarova I.V., Bogatkov N.D. Komp'yuterniy analiz fizicheskikh svoystv sekreta bronkhov priravnitel'nom izuchenii effektivnosti mukoaktivnykh lekarstvennykh sredstv [Computer analysis of physical properties of bronchial discharge during a comparative study on efficacy of mucoactive agents] // *Byulleten' fiziologii i patologii dykhaniya – Respiratory Physiology and Pathology Bulletin*. 2002; 12: 20–22 (in Russian).
  13. Kunel'skaya N.L., Artem'eva-Karelova A.V. Osnovnye komponenty nazal'nogo sekreta. Mukoaktivnye sredstva vo vrachebnoy praktike [Main components of nasal discharge. Mucoactive agents in the medical practice] // *Lechebnoe delo – General Medicine*. 2013; 3: 4–7 (in Russian).
  14. Tarasov G.D. Sekretoliticheskoe lechenie pri vospalenii dykhatel'nykh putei v detskom vozraste [Mucolytic treatment of respiratory tract inflammation in children] // *Lechashchiy Vrach – Attending Physician*. 2000; 1: 35–37 (in Russian).
  15. Kochetova Yu.I., Smol'nikova E.V., Antashev A.V., Mokronosova M.A. Opredelenie vnekletochnykh peroksidaz v nazal'nom secrete bol'nykh allergicheskimi i infektsionnymi rinitami [Determination of extracellular peroxidases in the nasal discharge of patients with allergic and infectious rhinitides] // *Meditsinskaya Immunologiya – Medical Immunology*. 2004; 6 (1): 127–132 (in Russian).
  16. Riechelmann H., Deutschle T., Friemel E., Gross H.-J. et al. Biological markers in nasal secretions // *Eur Respir J*. 2003; 21: 600–605 (in Russian).
  17. Kubyshevskiy A.V., Fomochkina I.I. Elastoliticheskaya aktivnost' bronkhial'noy veolyarnoy lavazhnykh primodelirovaniy vospalitel'nogo protsessa v legkikh [Elastolytic activity of bronchoalveolar lavage in modeling of the inflammatory process in lungs] // *Ukr. biokhim. zhurnal – Ukrainian Biochemical Journal*. 2008; 80 (1): 89–95 (in Russian).
  18. Arpino V., Brock M., Gill S.E. The role of TIMPs in regulation of extracellular matrix proteolysis // *Matrix Biology*. 2015; May–July, 44–46: 247–254. doi:10.1016/j.matbio.2015.03.005.

Received July 28.2016  
Accepted December 19.2016

**Zavalii Anton A.**, Postgraduate Student, Department of General and Clinical Pathophysiology, Doctor-otolaryngologist, Medical Academy named after S.I. Georgievsky, Crimean Federal University named after V.I. Vernadsky, Republic of Crimea, Russian Federation.

**Kubyshevskiy Anatoliy V.**, DM, Professor, Head of the Department of General and Clinical Pathophysiology, Medical Academy named after S.I. Georgievsky, Crimean Federal University named after V.I. Vernadsky, Republic of Crimea, Russian Federation.

**Жукова Анна А.**, RhD, Assistant, Department of General Biology, Medical Academy named after S.I. Georgievsky, Crimean Federal University named after V.I. Vernadsky, Republic of Crimea, Russian Federation.

(✉) **Zavalii Anton A.**, e-mail: antonzavalii@gmail.com

УДК 547.992.2:57.02:543.42

DOI 10.20538/1682-0363-2017-1-36-49

Для цитирования: Зыкова М.В., Трофимова Е.С., Кривошеков С.В., Лигачёва А.А., Данилец М.Г., Логвинова Л.А., Жолобова Г.А., Прищепова О.Ф., Юсубов М.С., Белоусов М.В. Спектральные параметры и биологическая активность высокомолекулярных соединений гуминовой природы. *Бюллетень сибирской медицины*. 2017; 16 (1): 36–49

## Спектральные параметры и биологическая активность высокомолекулярных соединений гуминовой природы

Зыкова М.В.<sup>1</sup>, Трофимова Е.С.<sup>2</sup>, Кривошеков С.В.<sup>1,3</sup>, Лигачёва А.А.<sup>2</sup>, Данилец М.Г.<sup>2</sup>, Логвинова Л.А.<sup>1</sup>, Жолобова Г.А.<sup>1</sup>, Прищепова О.Ф.<sup>1</sup>, Юсубов М.С.<sup>1,3</sup>, Белоусов М.В.<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Сибирский государственный медицинский университет (СибГМУ)  
Россия, 634050, г. Томск, Московский тракт, 2

<sup>2</sup> Научно-исследовательский институт фармакологии и регенеративной медицины имени Е.Д. Гольдберга (НИИФиРМ им. Е.Д. Гольдберга), Томский национальный исследовательский медицинский центр (ТНИМЦ) Российской академии наук (РАН)  
Россия, 634028, г. Томск, пр. Ленина, 3

<sup>3</sup> Национальный исследовательский Томский политехнический университет (НИ ТПУ)  
Россия, 634050, г. Томск, пр. Ленина, 30

### РЕЗЮМЕ

**Цель работы** – оценка возможности использования молекулярной спектроскопии (ИК-спектроскопии) как простого и информативного метода, позволяющего получить информацию о молекулярных соотношениях в структуре макромолекул ГК, а также сравнительный анализ их иммуностропной активности по способности влияния на продукцию оксида азота перитонеальными макрофагами мышей *in vitro*.

**Материал и методы.** В работе использовали 18 различных ГК, полученных из девяти репрезентативных видов торфа из крупных торфяных месторождений Томской области. Гуминовые кислоты получали двумя способами – щелочной и пирофосфатной экстракцией. Молекулярные параметры структуры исследовали методом ИК-спектроскопии в таблетках с КВг. Биологическую активность ГК оценивали в культуре перитонеальных макрофагов, полученных из интактных мышей. В эксперименте использовали 100 мышей линии C57BL/6J обоего пола в возрасте 8–12 нед.

**Результаты.** Приведены кривые светопоглощения 18 различных ГК, установлены особенности и дана количественная оценка содержания различных структурных фрагментов на основании относительных интенсивностей полос поглощения. Исследована NO-стимулирующая активность ГК при культивировании с макрофагами мышей во взаимосвязи с молекулярными параметрами их структуры.

**Заключение.** Показано, что ГК верховых видов торфа характеризуются более высоким содержанием карбонильных, карбоксильных и сложноэфирных групп, а низинных – ароматического углерода, фенольных и спиртовых гидроксидов, простых эфирных и углеводных фрагментов. При этом ГК верховых видов торфа индуцируют активацию клеток путем усиления продукции NO, которая снижается при экстракции щелочью. Гуминовые кислоты низинных торфов независимо от способа выделения включают примесь липополисахарида (ЛПС). Некоторые ГК, полученные пирофосфатом натрия, обладают более высокой иммуностропной активностью, вызывая специфическую, независимую от примеси эндотоксина стимуляцию антигенпрезентирующих клеток.

**Ключевые слова:** гуминовые кислоты, торф, молекулярная спектроскопия, макрофаги, оксид азота.

✉ Зыкова Мария Владимировна, e-mail: gmv2@rambler.ru.

## ВВЕДЕНИЕ

Процесс образования гуминовых веществ (ГВ) в биосфере является вторым по масштабности после фотосинтеза процессом трансформации органического вещества в природе [1]. Наиболее представительной в количественном отношении группой ГВ являются гуминовые кислоты (ГК). Гуминовые кислоты – это наиболее устойчивая форма органических соединений углерода вне живых организмов [1], они являются высокомолекулярными темноокрашенными соединениями полиморфной структуры с большим разнообразием функциональных групп и активных центров. Источниками ГК лекарственного значения чаще всего являются торф, сапрпель и мумие [2, 3]. На сегодняшний день ГК признаны одним из перспективных объектов «зеленой» химии как доступный и дешевый источник сырья для получения химически важных продуктов и лекарственных препаратов [4]. Препараты на основе ГК обладают широким спектром биологической активности (противовоспалительной, иммуностимулирующей, гепатопротекторной, антиоксидантной, антигипоксической и др.) [5], при этом в работах в большинстве случаев отсутствует этиологическая и химическая характеристика объекта исследования, что нивелирует результаты исследований. В то же время многочисленные литературные данные свидетельствуют, что биологические эффекты ГК напрямую зависят от их химической структуры и физико-химических свойств, обусловленных в первую очередь их этиологией и технологией получения [6–8]. В связи с этим важной задачей исследования таких сложных природных объектов, как высокомолекулярные соединения гуминовой природы (например, ГК торфа), является установление молекулярных параметров структуры, определяющих их фармакологическую активность, и выявление маркерных взаимосвязей для проведения корректной химической и биологической стандартизации.

Целью данного исследования является оценка возможности использования молекулярной спектроскопии (ИК-спектроскопии) как простого и информативного метода, позволяющего получить информацию о молекулярных соотношениях в структуре макромолекул ГК, и сравнительный анализ их иммунотропной активности по способности влияния на продукцию оксида азота перитонеальными макрофагами мышей *in vitro*.

## МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Для исследования ГК отобраны девять репрезентативных видов торфа с крупных торфяных месторождений Томской области – олиготрофного болота Бакчарского болотного массива юго-восточных отрогов Большого Васюганского болота в междуречье р. Икса и Бакчар (образцы 1–4, 6, 7, 9) и эвтрофных болот «Клюквенное» и «Таган» (образцы 5 и 8 соответственно) (табл. 1).

Т а б л и ц а 1

Общая характеристика различных видов торфа Томской области			
Вид торфа, шифр образцов ГК	Степень разложе- ния, %	Золь- ность, %	Содержание ГК на органическую массу, %
Верховой сфагново- мочажинный, ГК-1	5–10	2,8	ГКщ-1 = 6,5
			ГКп-1 = 3,1
Верховой сосново- сфагново- пушицевый, ГК-2	30–35	7,2	ГКщ-2 = 31,4
			ГКп-2 = 13,2
Верховой магелланикум, ГК-3	10–15	2,7	ГКщ-3 = 16,9
			ГКп-3 = 4,2
Верховой фускум торф, ГК-4	5–10	2,6	ГКщ-4 = 13,3
			ГКп-4 = 3,9
Низинный древесный, ГК-5	25–30	8,9	ГКщ-5 = 38,2
			ГКп-5 = 26,0
Низинный травяно- моховый, ГК-6	35–40	4,5	ГКщ-6 = 21,5
			ГКп-6 = 6,8
Низинный травяной, ГК-7	40–45	16,3	ГКщ-7 = 37,3
			ГКп-7 = 17,4
Низинный древесный, ГК-8	30–35	6,4	ГКщ-8 = 38,6
			ГКп-8 = 17,9
Переходный осоко- вый, ГК-9	40–45	5,2	ГКщ-9 = 27,3
			ГКп-9 = 8,0

П р и м е ч а н и е. ГКп – торф, обработанный пирофосфатом натрия, ГКщ – торф, обработанный гидроксидом натрия.

Извлечение ГК проводили по следующей методике. Торф высушивали при комнатной температуре до воздушно-сухого состояния, измельчали и просеивали, обрабатывали раствором пирофосфата натрия (ГКп) или раствором гидроксида натрия (ГКщ) в течение 8 ч при постоянном перемешивании при температуре 50 °С, отделяли жидкую фазу от осадка фильтрованием. Для осаждения ГК из раствора жидкую фазу обрабатывали кислотой хлороводородной до pH = 1–2. Выпавшие в осадок ГК отделяли центрифугированием, отмывали до pH = 7 водой очищенной и высушивали при комнатной температуре. Содержание ГК в торфе определяли гравиметрически (ГФ XII).

Исследование молекулярных параметров структуры ГК проводили методом инфракрасной (ИК) спектроскопии на ИК – Фурье-спектрометре ФСМ 1201 (ООО «Инфраспек», г. Санкт-Петербург)

в таблетках с KBr (в соотношении 1 : 100 соответственно), в интервале значений частоты 500–4000 см<sup>-1</sup>. Среди аналитических методов неdestructивного спектроскопического анализа одним из наиболее информативных является ИК-спектроскопия [8–13]. Она дает информацию о наборе важнейших атомных групп и типов связей и позволяет решать задачу о соответствии полученных образцов ГК нативным веществам, входящим в состав торфа, в зависимости от их этиологии и способа получения [6–17].

Биологическую активность ГК оценивали в культуре перитонеальных макрофагов интактных мышей. В эксперименте использовали 100 мышей линии C57BL/6J обоого пола в возрасте 8–12 нед, полученных из отдела экспериментальных биологических моделей НИИФирМ им. Е.Д. Гольдберга (первой конвенциональной категории согласно сертификату здоровья). Животные содержались в стандартных условиях вивария в неполной барьерной системе (температура 20–24 °С, относительная влажность (50 ± 20)%, вентиляция воздуха через НЕРА фильтр, воздухообмен 10–12 объемов помещения/час, световой режим 12 : 12 ч, уровень шума и освещенности не более 50–55 дБ и 250 Лк соответственно), получали *ad libitum* гранулированный корм (ГОСТ Р 50258-92) и стерилизованную водопроводную воду. Для получения макрофагов брюшную полость мышей линии C57BL/6J промывали ледяным изотоническим раствором хлорида натрия 0,9% (ООО «Завод Медсинтез», РФ). Затем суспензию клеток инкубировали 2 ч (в условиях 100%-й влажности и 5%-го СО<sub>2</sub>) в пластиковых чашках Петри 2–2,5 × 10<sup>6</sup>/мл в культуральной среде (RPMI 1640 (Sigma, США), 10% ЭТС (HyClone, Великобритания), 20 мМ НЕPES (Sigma, США), 0,05 мМ 2-меркаптоэтанол (Sigma), 50 мкг/мл гентамицина (Sigma, США) и 2 мМ L-глутамин (Sigma, США)). Затем собирали прилипшие к пластику клетки. Полученные макрофаги переносили в плоскодонные 96-луночные планшеты и культивировали (3,0 × 10<sup>6</sup> клеток/мл) 48 ч в присутствии 10–100 мкг/мл ГК или 1 мкг/мл ЛПС (серотип O111:B4, Sigma, США). Продукцию оксида азота (NO) оценивали по содержанию нитритов в супернатантах клеток при помощи реактива Грейса [18], который смешивали с эквивалентным объемом надосадка с использованием многоканального спектрофотометра Titertek Multiskan® MCC (Labsystems, Финляндия) при длине волны 540 нм. Концентрацию нитритов определяли по калибровочной кривой, построенной с использованием стандартных растворов нитрита натрия.

Полученные в ходе исследования данные обработаны с помощью пакета статистических программ Statistica 6,0. Для каждой выборки вычисляли среднее арифметическое ( $\bar{X}$ ), ошибку среднего арифметического ( $m$ ), среднее арифметическое отклонение ( $\sigma$ ). Проверку на нормальность распределения осуществляли с помощью критерия Шапиро – Уилка. Статистическую обработку проводили, используя метод однофакторного дисперсионного анализа и t-критерий Даннета для сравнения выборочных средних нескольких экспериментальных выборок с одной контрольной.

## РЕЗУЛЬТАТЫ

Химические и биологические свойства ГК зависят не только от генезиса источника их получения (торф, сапрпель, уголь и др.), но и от способа выделения их из сырья [2, 11, 19]. Извлечение ГК из торфа водными растворами гидроксидов щелочных металлов представляет собой процесс образования солей, имеющих значительно большую степень ионизации в водных растворах, чем сами ГК. Среди всех известных экстрагентов ГК гидроокись натрия имеет наибольшую степень диссоциации в водных растворах, поэтому данный экстрагент обладает наибольшей извлекающей способностью, так как растворимость ГК усиливается повышением содержания гидроксильных ионов. Растворы пирофосфата натрия вследствие гидролиза также имеют щелочную реакцию, но при пирофосфатной экстракции происходит внутрисферное замещение лигандов в металло-гуминовых комплексах, поэтому вся специфичность действия пирофосфата натрия сводится к образованию нерастворимых осадков с кальцием и другими многовалентными катионами. Пирофосфат натрия за счет своих комплексообразующих свойств способен разрушать комплексы ковалентного и ионного типов. Пирофосфаты кальция, железа и алюминия труднорастворимы, поэтому параллельно протекает процесс декальцинирования, что способствует более полной экстракции именно свободных (истинных) ГК [2, 11, 19].

Полученные ГК торфа представляют собой аморфный порошок темно-коричневого цвета, без запаха. Результаты извлечения ГК из торфа различными экстрагентами показали, что гидроксид натрия позволяет извлекать в 1,5–3 раза больше ГК, чем пирофосфат натрия.

Поглощение электромагнитного излучения в ИК-области характерно в первую очередь для органических компонентов торфа, обладающих

системами сопряженных связей в макромолекулах [9, 10]. Происхождение полос поглощения в ИК-диапазоне связано с колебаниями отдельных атомов или групп атомов, а также вращением их относительно  $\sigma$ -связей, поэтому такие спектры относятся к колебательно-вращательным, или молекулярным, спектрам, подчеркивая их отличие от спектров поглощения в видимой и УФ-областях, происхождение которых обусловлено электронными переходами [9, 10]. Спектры поглощения тепловой энергии в ИК-области характеризуют многие детали молекулярной структуры ГК, которые не могут быть выявлены в электронных спектрах [6–17, 20, 21]. Гуминовые кислоты селективно поглощают в ИК-области, поэтому их спектр состоит из набора специфических полос поглощения. По набору полос судят о качественном составе ГК, структуре молекулы, типах связей и атомных группировках, а по степени поглощения – о количестве вещества [7–10, 12, 13, 20]. Согласно литературным данным [2, 6–9, 11–17, 19–30], ГК различных каустобиолитов характеризуются спектрами сходного облика, по которым со значительной степенью надежности можно установить принадлежность изучаемых веществ к классу ГК, и используются как характерный диагностический признак. Наряду с общностью построения различных ГК как особого класса соединений, их ИК-спектры также позволяют выявить и некоторые особенности строения, обусловленные их генезисом и способом получения.

Анализ ИК-спектров (рис. 1, 2) исследуемых ГК свидетельствует о том, что для них характерны типичные для ГК полосы поглощения [2, 6–9, 11–17, 19–30]. Широкая интенсивная полоса поглощения с максимумом при  $3500\text{--}3300\text{ см}^{-1}$  обусловлена валентными колебаниями гидроксильных групп ( $\nu_{\text{OH}}$ ) алифатического и ароматического характера, преимущественно связанных водородными связями [7–9, 11, 13–16, 19, 20, 22–27, 29–31].

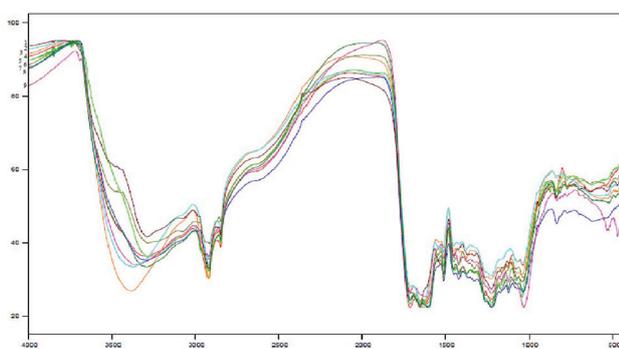


Рис. 1. Спектры ИК-поглощения щелочных гуминовых кислот

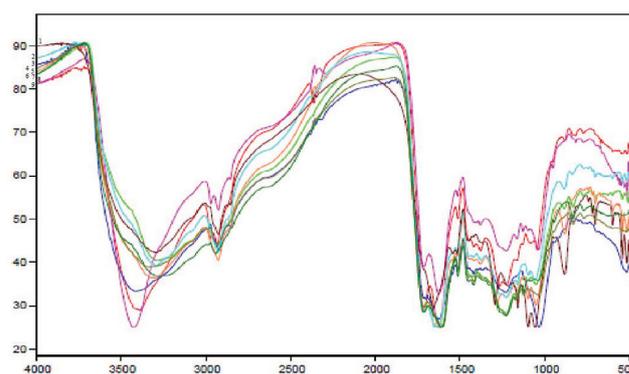


Рис. 2. Спектры ИК-поглощения пирофосфатных гуминовых кислот

Наличие этих же функциональных групп подтверждается наличием максимумов поглощения в интервале  $1270\text{--}1220$  и  $1170\text{--}1040\text{ см}^{-1}$  [2, 7–9, 11, 13–16, 19, 20, 22, 23, 25–27, 29–31]. Последнее обстоятельство подтверждается тем, что волновые числа уменьшаются до  $3400\text{--}3300\text{ см}^{-1}$  ( $3421\text{--}3270\text{ см}^{-1}$ ) за счет понижения частоты колебаний при образовании водородных связей (для несвязанных свободных групп О–Н характерна интенсивность при  $3650\text{--}3585\text{ см}^{-1}$ ) [24]. На длинноволновом крыле главной полосы около  $3250\text{--}3200\text{ см}^{-1}$  обнаруживается поглощение средней интенсивности, имеющее вид уступа (перегиба) и отвечающее колебаниям N–H ( $\nu_{\text{NH}}$ ) в структурах амида, аминов, связанных водородными связями [2, 7, 8, 11, 16, 24]. Плечо в интервале  $3100\text{--}3000\text{ см}^{-1}$  обусловлено колебаниями ароматических групп  $=\text{C}\text{--}\text{H}$  [7, 8, 11, 24] в аренах с несколькими заместителями в кольце.

Полосы средней интенсивности хорошо видны при  $2928\text{--}2921\text{ см}^{-1}$  и  $2855\text{--}2842\text{ см}^{-1}$  за счет валентных колебаний групп  $-\text{CH}_3$  и  $-\text{CH}_2$  боковых цепей в молекулах ГК [2, 7–9, 11, 13–16, 19, 20–27, 29–31], в том числе связанных с ароматическими фрагментами, судя по наличию полосы поглощения в области  $(1385 \pm 10)\text{ см}^{-1}$  [7, 13, 24]. При этом наблюдаемые полосы вызваны преимущественно не концевыми метильными, а метиленовыми группировками, о чем свидетельствует почти идеальное совпадение волновых чисел со стандартными значениями ( $2926$  и  $(2853 \pm 10)\text{ см}^{-1}$ ) [11, 31]. На преобладание метиленовых групп указывает и характер полос в области  $1480\text{--}1380\text{ см}^{-1}$  ( $1447\text{--}1434\text{ см}^{-1}$ ) [2, 11, 14–16, 21, 22, 24, 26, 31], обнаруживаемые метиленовые группы не могут входить в состав сколько-нибудь длинных парафиновых цепей [14, 16, 26].

Данные цепи с группой  $-(\text{CH}_2)_n$  при  $n \geq 4$  должны давать сильную полосу поглощения в области  $720\text{--}770\text{ см}^{-1}$ , обусловленную маятниковыми

деформационными колебаниями группы  $-\text{CH}_2-$  [14, 16, 26]. Невысокая интенсивность полос поглощения при  $724\text{--}770\text{ см}^{-1}$  групп  $-\text{CH}_2-$  и  $-\text{CH}_3$  и наличие максимума в области  $910\text{--}940\text{ см}^{-1}$  (полизамещенные алифатические цепи, пиранозные циклы) [2, 24, 26, 27], а также внеплоскостные колебания связи  $=\text{C-H}$  в алкенах ( $970\text{--}990\text{ см}^{-1}$ ) [30] согласуются с представлениями о малой роли алканов в построении ГК, а также с тем, что их алифатическая (гидролизуемая) часть состоит почти полностью из аминокислот и углеводов [2, 7, 11, 13, 19, 22, 29, 30].

Во всех ГК отмечается слабое поглощение при  $2700\text{--}2400\text{ см}^{-1}$ , присущее димерам карбоновых кислот [8, 14, 15, 23]. Эта широкая полоса считается очень характерной для валентных колебаний гидроксильных групп ( $\nu_{\text{OH}}$ ), участвующих в образовании сильных водородных связей в димерных формах карбоновых кислот за счет водородных связей между недиссоциированными карбоксильными группами или карбоксилат-анионами с водой [23]. Отчетливый максимум сильной интенсивности обнаруживается во всех спектрах в интервале  $1725\text{--}1710\text{ см}^{-1}$ . Эта полоса свойственна для валентных колебаний карбонильных групп ( $\nu_{\text{C=O}}$ ), которая может быть представлена кетонами, альдегидами, карбоновыми кислотами и их функциональными производными [2, 7, 8, 11, 13–16, 19, 20, 22, 24, 27–31]. Считается, что данный максимум в большей степени обусловлен колебаниями оксо-группы в недиссоциированных карбоксильных группах карбоновых кислот, на что указывает также усиление интенсивности симметричных валентных колебаний карбоксилат-ионов в области  $1400\text{--}1410\text{ см}^{-1}$  [11, 13, 14, 20, 23, 27, 28, 31], а сложных эфиров и кетонов — при  $1770\text{ см}^{-1}$  (плечо) [14].

В ИК-спектрах всех образцов ГК обнаруживается сильная полоса в области  $1650\text{--}1600\text{ см}^{-1}$ , обусловленная плоскостными валентными колебаниями сопряженных углерод-углеродных (ароматические,  $\nu_{\text{C=C}}$ ) и углерод-кислородных связей (карбонилы, связанные водородными связями, карбоксилат-ионы,  $\nu_{\text{C=O}}$ ), в ароматическом скелете и хинонах [2, 7, 8, 11, 13–16, 19, 20–31]. Считается [11, 24–27], что именно валентные колебания ароматических ( $\nu_{\text{C=C}}$ ) связей ответственны за данную полосу, максимум которой приходится на  $1610\text{ см}^{-1}$ . Полоса поглощения, отвечающая колебаниям оксо-группы в хинонах, связанных водородной связью, и (или) в карбоксильных группах, связанных с ароматическим кольцом, находится в области  $1660\text{ см}^{-1}$  [7, 11, 25]. Во всех исследуемых образцах ГК максимум наблюдается также при

$1630\text{--}1650\text{ см}^{-1}$ , что может быть обусловлено наложением полосы амидной группы ( $\delta_{\text{NH}_2}$ , амид II) [7, 8, 11, 14, 15, 19, 22, 26, 29, 31] в структуре полипептидов и других азотсодержащих соединений. Полоса поглощения около  $1513\text{ см}^{-1}$  ( $\nu_{\text{C-C}}$ ) указывает на наличие неконденсированных моноароматических структур [11, 14, 15, 19, 20, 22, 24, 26]. В данной области наблюдаются также колебания связей полипептидов в составе ГК [2, 7, 8, 11, 13, 16, 29, 31], связанных с атомами азота и кислорода (N-H, N-C=O): первичной ( $1580\text{--}1632\text{ см}^{-1}$ ) и вторичной ( $1512\text{--}1560\text{ см}^{-1}$ ) аминокроупп.

Колебания в области  $1264\text{--}1225\text{ см}^{-1}$  определяются в основном валентными ( $\nu_{\text{C-O}}$ ) и деформационными колебаниями ( $\delta_{\text{O-H}}$ ) связей недиссоциированных карбоновых кислот и их функциональных производных (в основном сложных эфиров как арильного, так и алкильного типов) [2, 7, 11, 13–15, 19, 20, 23, 26, 29, 31]. За поглощение излучения в коротковолновой части спектра в области  $1175\text{--}1000\text{ см}^{-1}$  ответственны валентные колебания гидроксильных групп ( $\nu_{\text{OH}}$ ) спиртов и углеводов [2, 7, 8, 11, 13–16, 19, 20, 22–24, 26, 27, 29, 31]. В интервале около  $1075\text{--}1013\text{ см}^{-1}$  ( $\nu_{\text{C-O}}$ ) поглощают излучение первичные спирты, при  $1125\text{--}1100\text{ см}^{-1}$  ( $\nu_{\text{C-O}}$ ) — вторичные спирты и при  $1175\text{--}1150\text{ см}^{-1}$  ( $\nu_{\text{C-O}}$ ) — третичные спирты. Поглощения в данной области ( $1175\text{--}1000\text{ см}^{-1}$ ) могут быть также обусловлены валентными колебаниями ( $\nu_{\text{C-O-C}}$ ) гликозидных связей углеводов, лактонов, C-O-C-связями циклических и алифатических простых эфиров [2, 11, 13–15, 19, 22, 26, 27, 29]. В области волновых чисел  $1000\text{--}600\text{ см}^{-1}$  наблюдаются слабые полосы поглощения, возможно обусловленные внеплоскостными деформационными колебаниями ( $\delta_{\text{C-H}}$ ) в ароматических кольцах, имеющих два и более незамещенных атомов водорода [7, 11, 15, 24], в том числе присутствием конденсированных многоядерных аренов ( $755\text{--}760\text{ см}^{-1}$ ) [11, 15], а также деформационными колебаниями в области  $625\text{--}600\text{ см}^{-1}$  терминальных алкинов ( $\equiv\text{C-H}$ ) [11, 15].

Спектральные коэффициенты являются характерным диагностическим показателем структуры ГК. Высокая интенсивность полос поглощения свидетельствует о большем содержании функциональных групп [11, 13, 14, 16, 21, 22, 25, 27]. Для количественной оценки интенсивности полос поглощения и относительных концентраций функциональных групп в описании полиморфных и высокомолекулярных соединений используют методы базовых линий и относительных оптических плотностей [10, 13, 26], что дает важную информацию о природе, реакционной способно-

сти и структурной организации кислородсодержащих функциональных групп, вхождении белковых и углеводных компонентов, относительных пропорциях ароматических и алифатических фрагментов молекулы.

Относительная количественная оценка [10, 13, 26] содержания функциональных групп в молекулах ГК торфа по данным ИК-спектроскопии

дана на основании отношений оптических плотностей полос поглощения (ОППП) кислородсодержащих функциональных групп ( $\nu_{\text{OH}}$  3400  $\text{см}^{-1}$ ,  $\nu_{\text{C=O}}$  1720  $\text{см}^{-1}$ ,  $\nu_{\text{C-O, C-O-C}}$  1225  $\text{см}^{-1}$ ,  $\nu_{\text{C-O}}$  1035  $\text{см}^{-1}$ ) к оптическим плотностям полос поглощения, соответствующим ароматическим (1610  $\text{см}^{-1}$ ) и алифатическим (2920  $\text{см}^{-1}$ ) фрагментам структуры, и представлена в табл. 2.

Т а б л и ц а 2

Отношение оптических плотностей полос поглощения к определенным длинам волн по данным ИК-спектроскопии*										
Шифр ГК	3400/ 1610	1720/ 1610	1225/ 1610	1035/ 1610	2920/ 1610	3400/ 2920	1720/ 2920	1225/ 2920	1035/ 2920	1035/ 1720/
ГКщ-1	0,62	0,89	0,85	0,79	0,77	0,81	1,15	1,09	1,02	0,89
ГКп-1	0,79	0,82	0,89	1,12	0,72	1,10	1,14	1,24	1,57	1,38
ГКщ-2	0,69	1,08	1,00	0,78	0,85	0,82	1,27	1,18	0,92	0,72
ГКп-2	0,96	0,96	0,89	0,81	0,80	1,19	1,20	1,12	1,02	0,85
ГКщ-3	0,75	0,88	0,82	0,76	0,77	1,01	1,14	1,06	0,98	0,86
ГКп-3	0,78	0,94	0,88	0,81	0,71	1,07	1,33	1,24	1,14	0,86
ГКщ-4	0,83	0,96	0,90	0,84	0,90	0,92	1,18	1,00	0,93	0,88
ГКп-4	0,84	0,94	0,90	0,93	0,79	1,06	1,06	1,14	1,17	0,99
ГКщ-5	0,71	0,95	0,97	0,85	0,72	0,99	1,32	1,35	1,19	0,90
ГКп-5	0,73	0,91	0,94	0,85	0,64	1,14	1,42	1,47	1,33	0,94
ГКщ-6	0,74	0,96	1,01	0,91	0,72	1,02	1,34	1,39	1,26	0,95
ГКп-6	0,83	0,86	0,84	1,06	0,64	1,29	1,33	1,30	1,64	1,22
ГКщ-7	0,92	0,95	0,95	1,01	0,79	1,16	1,20	1,19	1,23	1,07
ГКп-7	1,15	0,88	0,81	0,81	0,65	1,76	1,34	1,24	1,28	0,92
ГКщ-8	0,74	0,98	1,01	0,94	0,87	0,96	1,13	1,16	1,09	0,96
ГКп-8	0,83	0,91	0,93	0,76	0,65	1,14	1,41	1,44	1,17	0,83
ГКщ-9	0,73	0,98	0,98	0,85	0,83	0,87	1,17	1,18	1,13	0,96
ГКп-9	0,74	0,98	0,99	0,94	0,70	1,07	1,41	1,42	1,23	0,87

\* отношения оптических плотностей полос поглощения рассчитаны исходя из средних значений.

Одними из основных кислородсодержащих функциональных групп в молекулах ГК торфа являются: гидроксильные ( $\nu_{\text{OH}}$  3400–3300  $\text{см}^{-1}$ ,  $\nu_{\text{C-O}}$  1150–1000  $\text{см}^{-1}$ ) группы, карбоксильные группы и их функциональные производные ( $\nu_{\text{C=O}}$  1725–1700  $\text{см}^{-1}$ ,  $\nu_{\text{C-O}}$  1260–1225  $\text{см}^{-1}$ ), а также простые эфирные группы ( $\nu_{\text{C-O-C}}$  1050–1035  $\text{см}^{-1}$ ). Рассматривая отношения ОППП алифатических фрагментов структуры к ароматическим ( $A_{\text{alkil } 2920}/A_{\text{C=C } 1610}$ ), можно отметить, что во всех образцах ГК торфа наблюдается преобладание ароматических структур над алкильными. По данным литературы [14], снижение интенсивности поглощения при 2920  $\text{см}^{-1}$  и 1100–1030  $\text{см}^{-1}$  может указывать на более низкие молекулярные массы данных соединений. А также в большинстве случаев ароматические фрагменты преобладают над кислородсодержащими функциональными группами кроме некоторых образцов. В частности: 1) в ГКп-7 преобладают гидроксильные группы ( $A_{\text{OH } 3400}/A_{\text{C=C } 1610} - 1,15$ ); б) в ГКщ-2 преобладают группы карбоновых кислот и сложных эфиров

( $A_{\text{C=O } 1720}/A_{\text{C=C } 1610} - 1,08$  и  $A_{\text{C-O } 1225}/A_{\text{C=C } 1610} - 1,00$ ). Повышение относительных значений спектральных коэффициентов  $A_{\text{C=O } 1720}/A_{\text{C=C } 1610}$  может свидетельствовать об увеличении окисленности молекул, на этот факт также указывает самое низкое значение показателя  $A_{\text{C-O-C } 1035}/A_{\text{C=O } 1720}$  (0,72), показывающего относительное содержание углеводных фрагментов [26]; в) в ГКщ-6 и ГКщ-8 преобладают группы сложных эфиров ( $A_{\text{C-O } 1225}/A_{\text{C=C } 1610} - 1,01$  и 1,01 соответственно); г) в ГКп-1, ГКп-6 и ГКщ-7 преобладают простые эфирные группы ( $A_{\text{C-O-C } 1225}/A_{\text{C=C } 1610} - 1,12$ ; 1,06 и 1,01 соответственно). Также наблюдается обратная зависимость в отношениях ОППП кислородсодержащих функциональных групп к алифатическим фрагментам структуры, где в основном преобладают группы карбоновых кислот и сложных эфиров, наименьшее содержание отмечено для гидроксильных и простых эфирных групп щелочных ГК верховых видов торфа.

Сравнивая между собой различные отношения ОППП в ГК, полученные методами щелочной и

пирофосфатной экстракций верховых видов торфа, можно отметить некоторые особенности. Так, ГК-3 и ГК-9 имеют некоторое сходство в распределении основных конституционных фрагментов. В пирофосфатных ГК наблюдается преобладание ароматических фрагментов над алифатическими, а также большее содержание всех кислородсодержащих групп, очень низкие значения относительного содержания углеводных фрагментов по сравнению с щелочными ГК. При этом как в ГКп-9, так и ГКщ-9 отмечается большее содержание групп карбоновых кислот, простых и сложных эфиров при практически одинаковом содержании гидроксильных групп в сравнении с ГК-3. Это может свидетельствовать о большей кислотности и меньшей замещенности функциональных групп в ГК-3, что также подтверждается одинаково низким содержанием углеводных фрагментов (0,86) как в ГКп-3, так и ГКщ-3.

Аналогичные тенденции идентичного распределения элементов структуры в молекулах отмечены еще для двух образцов – ГК-1 и ГК-4. В щелочных ГК наблюдается преобладание групп карбоновых кислот, в пирофосфатных ГК – преобладание ароматических фрагментов, гидроксильных, простых и сложноэфирных групп, углеводных фрагментов. При этом щелочные и пирофосфатные ГК-4 содержат больше гидроксильных, карбоксильных и сложноэфирных групп, а ГК-1 – простых эфирных групп. Последнее может свидетельствовать о большей замещенности функциональных групп и меньшей кислотности ГК-1 как и самое высокое содержание углеводных фрагментов в ГКп-1 (1,38). Верховой сосново-пушицевый торф (ГК-2) отличается от остальных образцов тем, что в ГКщ-2 преобладают группы карбоновых кислот и сложных эфиров ( $A_{C=O\ 1720}$  и  $A_{C-O\ 1225}$ ) в сравнении с ГКп-2, и отмечено самое низкое содержание углеводных фрагментов среди всех ГК (0,72). При этом ГКп-2 также имеет очень низкое содержание углеводной части (0,85) при достаточной высоком спектральном коэффициенте  $A_{C=O\ 1720}/A_{C=C\ 1610}$  (0,96), что свидетельствует об увеличении окисленности молекулы.

Сравнивая между собой значения спектральных коэффициентов различных показателей отношений ОППП в щелочных и пирофосфатных ГК низинных видов торфа, также можно отметить некоторые особенности. Образец ГК-6 по распределению основных фрагментов структуры сходен с ГК-2, в котором как и в щелочных ГК преобладают группы карбоновых кислот и сложных эфиров ( $A_{C=O\ 1720}$  и  $A_{C-O\ 1225}$ ). В пирофосфатных ГК – гидроксильные и простые эфирные группы,

ароматические фрагменты, но отличаются их большим содержанием. Отличительной особенностью ГК-6 от ГК-2 выступает относительно высокое содержание углеводных фрагментов (ГКп-6 – 1,22 и ГКщ-6 – 0,95; ГКп-2 – 0,85 и ГКщ-2 – 0,72). Оставшиеся три образца ГК низинного торфа – ГК-5, ГК-7 и ГК-8 – идентичны между собой. В молекулах их щелочных ГК преобладает доля групп карбоновых кислот, сложных и простых эфиров относительно ароматических структур, а в пирофосфатных ГК – доля ароматического углерода, гидроксильных групп (фенольных и спиртовых), а также остальных кислородсодержащих групп относительно алифатических фрагментов структуры. Скорее всего, это может быть связано с высоким содержанием углеводных остатков (гликозидов), а также, что число кислородсодержащих групп всех типов выше числа алифатических С-Н-связей для ГК этих видов торфа. Можно отметить, что все образцы ГК-7 отличаются от остальных образцов наибольшим содержанием фенольных и спиртовых гидроксильных групп (ГКщ-7:  $A_{OH\ 3400}/A_{C=C\ 1610} - 0,9178$  и  $A_{OH\ 3400}/A_{alkil\ 2920} - 1,1572$ ; ГКп-7:  $A_{OH\ 3400}/A_{C=C\ 1610} - 1,1540$  и  $A_{OH\ 3400}/A_{alkil\ 2920} - 1,7623$ ), к тому же ГКщ-7 среди всех остальных низинных видов торфа содержат самое высокое количество углеводных фрагментов ( $A_{C-O-C\ 1035}/A_{C=O\ 1720} - 1,22$ ). Все образцы ГК-5, наоборот, отличаются самым низким содержанием фенольных и спиртовых гидроксильных групп (ГКщ-5:  $A_{OH\ 3400}/A_{C=C\ 1610} - 0,7099$  и  $A_{OH\ 3400}/A_{alkil\ 2920} - 0,9861$ ; ГКп-5:  $A_{OH\ 3400}/A_{C=C\ 1610} - 0,7311$  и  $A_{OH\ 3400}/A_{alkil\ 2920} - 1,1401$ ). Также ГКп-5 имеют самые высокие показатели содержания карбоксильных и сложноэфирных групп, ароматических структур, а ГКщ-5, наоборот, самым меньшим содержанием ароматических структур. Противоположная зависимость отмечена для ГК-8, где более ароматичными среди всех образцов являются щелочные ГК, а менее – пирофосфатные. Все образцы ГК-6 имеют самые высокие показатели содержания простых эфирных групп. Наибольшее количество углеводных фрагментов отмечено для ГКп-1, ГКп-6 и ГКщ-7.

Предварительно было показано [32], что ГК способны дозозависимо усиливать продукцию оксида азота перитонеальными макрофагами (МФ) мышей. При изучении NO-активирующих свойств ГК (табл. 3) отмечено, что ЛПС – стандартный активатор МФ (контроль 1) – вызывал усиление продукции оксида азота клетками в 14 и 35 раз.

Инкубация МФ с ЛПС, обработанным полимиксином В, приводила к значительному снижению концентрации нитритов в супернатанте на 65 и 43% соответственно сериям эксперимента.

Т а б л и ц а 3

Влияние гуминовых кислот на активность NO-синтазы перитонеальных макрофагов интактных мышей линии C57BL/6, $X \pm t$			
Исследуемое вещество	Концентрация, мкг/мл	Концентрация нитритов, мкМ	
		инкубация без полимиксина В (контроль 2)	инкубация с полимиксином В
Среда	–	1,08 ± 0,04	1,10 ± 0,08
ЛПС (контроль 1)	1	38,40 ± 0,62*	21,91 ± 0,41*□
ГКщ-1	50	28,33 ± 0,77*·↓	7,27 ± 0,16*□▲
ГКп-1	10	33,75 ± 0,95*·	38,90 ± 1,32*□▲
ГКщ-3	50	6,20 ± 0,59*·↓	3,07 ± 0,30*□▲
ГКп-3	10	39,10 ± 0,70*·	32,67 ± 0,16*□▲
ГКщ-4	100	9,87 ± 0,76*·↓	4,33 ± 0,65*□▲
ГКп-4	10	34,68 ± 0,50*·	38,60 ± 0,13*□▲
ГКщ-5	50	28,99 ± 0,66*·↓	5,82 ± 0,20*□▲
ГКп-5	10	42,05 ± 0,57*·	33,23 ± 0,27*□▲
ГКщ-6	100	29,76 ± 0,39*·	7,77 ± 0,10*□▲
ГКп-6	10	33,16 ± 0,81*·	29,27 ± 0,49*□▲
Среда	–	1,56 ± 0,02	1,28 ± 0,10
ЛПС (контроль 1)	1	22,08 ± 2,77*	7,74 ± 0,28*□
ГКщ-2	50	5,51 ± 0,74*·↓	3,37 ± 0,12*□▲
ГКп-2	100	10,00 ± 0,95*·	13,77 ± 0,20*□▲
ГКщ-7	10	29,97 ± 0,50*·	12,82 ± 0,33*□▲
ГКп-7	50	31,87 ± 0,53*·	19,26 ± 0,37*□▲
ГКщ-8	50	5,18 ± 0,61*·↓	3,02 ± 0,10*□▲
ГКп-8	50	29,81 ± 1,12*·	13,20 ± 0,30*□▲
ГКщ-9	50	2,97 ± 0,09*·↓	2,02 ± 0,07*□▲
ГКп-9	50	31,22 ± 0,67*·	3,08 ± 0,09*□▲

П р и м е ч а н и е: · – различия показателя по сравнению с инкубацией с ЛПС (контроль 1) без полимиксина В достоверны,  $p < 0,05$ ; ↓ – различия NO-стимулирующей активности ГКп по сравнению с ГКщ; □ – различия показателя по сравнению с инкубацией МФ с действующими веществами (контроль 2) без полимиксина В достоверны,  $p < 0,05$ ; ▲ – различия показателя по сравнению с инкубацией МФ с ЛПС (контроль 1) в присутствии полимиксина В достоверны,  $p < 0,05$ ;  $n = 5$ .

\* различия показателя со средой достоверны.

Инкубирование клеток с щелочными ГК (контроль 2) из всех видов торфа приводило к увеличению показателя относительно интактного контроля. Наибольшие значения стимуляции в 27 раз выявлены у образцов ГКщ-5 (50 мкг/мл) и ГКщ-6 (100 мкг/мл), в 26 и 19 раз – ГКщ-1 (50 мкг/мл) и ГКщ-7 (50 мкг/мл) и в 9 раз – ГКщ-3 (100 мкг/мл). Инкубация с образцами ГКщ-2 (50 мкг/мл), ГКщ-4 (10 мкг/мл), ГКщ-8 (концентрация 50 мкг/мл) и ГКщ-9 (50 мкг/мл) приводила к увеличению концентрации оксида азота в культуре МФ в 3,5; 5,7; 3,3 и 1,9 раз соответственно. При этом необходимо отметить, что активирующее действие ГКщ-7, ГКщ-8 и ГКщ-9 было в 1,3–1,4 раза выше значения ЛПС-стимулированного контроля. Культивирование клеток с пирофосфатными образцами ГКп-1, ГКп-3, ГКп-4, ГКп-5 и ГКп-6 в концентрации 10 мкг/мл усиливало синтез нитритов МФ в 30 и более раз, ГКп-7, ГКп-8 и ГКп-9 (50 мкг/мл) – в 19–20 раз и ГКп-2 (100 мкг/мл) 9 раз. Активация продукции NO образцами ГКп-1, ГКп-2, ГКп-3 и ГКп-6 относительно ЛПС-стимулированного контроля была ниже в 1,2–2 раза, а образцами ГКп-4, ГКп-5, ГКп-7, ГКп-8 и ГКп-9 превышала этот показатель в 1,4–1,8 раза.

Известно, что вещества растительного происхождения, в том числе и ГК, могут содержать

примесь эндотоксина, который также вызывает усиление продукции оксида азота [33]. Под эндотоксинами понимают бактериальные токсические вещества, например структурные компоненты мембран грам-негативных бактерий – липополисахариды. Степень очистки изучаемых веществ от ЛПС оценивали в экспериментах с использованием полимиксина В, который связывается непосредственно с эндотоксином и таким образом блокирует его стимулирующее действие на макрофаги. После инкубации щелочных ГК с полимиксином В было обнаружено, что их активность снижалась на 32–80%, из чего следует, что все они содержали примесь эндотоксина. У восьми из девяти проб показатель был в 2,5–7 раз ниже аналогично обработанного ЛПС-стимулированного контроля, только образец ГКщ-7 превышал показатель в 1,6 раза. Добавление ингибитора ЛПС в культуру клеток с пирофосфатными ГК выявило, что стимулирующие свойства трех образцов верховых видов торфа ГКп-1, ГКп-2 и ГКп-3 не зависели от примеси эндотоксина и более того усиливались на 15%, 11 и 37%. Образцы ГКп-4, ГКп-5, ГКп-6 снижали NO-продуцирующую активность МФ относительно контроля 2 на 17%, 21, 12%, что свидетельствует о слабой степени засорения

образцов. Наиболее выраженное снижение концентрации нитритов на 40%, 56 и 90% было выявлено в супернатанте клеток, обработанных образцами низинного и переходного торфа ГКп-7, ГКп-8 и ГКп-9. Но, несмотря на выявленное снижение активности, восемь из девяти образцов в 1,3–4,2 раза превышали продукцию оксида азота по сравнению с обработанным ингибитором ЛПС-стимулированным контролем, за исключением ГКп-9, добавление полимиксина В к которому снижало показатель в 2,5 раза.

## ОБСУЖДЕНИЕ

Использование различных экстрагентов для выделения ГК из торфа (натрия гидроксида и натрия пирогосфата) позволяет получить разное содержание ГК из одного и того же объекта (конкретного вида торфа) с разницей в 1,5–3 раза, при этом еще и отличающееся по своим химическим и биологическим свойствам. Анализ молекулярных спектров всех исследуемых образцов ГК свидетельствует о том, что они имеют однотипный характер в ИК-области спектра, что говорит об однотипности данных соединений [6–17, 19–30]. Все образцы ГК независимо от их этиологии и способа получения имеют родственное строение, поскольку показатель оптической плотности в молекулярной спектроскопии связан с определенным характером строения макромолекул ГК, что позволяет оценить их специфические интегральные параметры. Максимальная интенсивность полос поглощения в спектрах всех исследуемых ГК отмечена для гидроксильных (спирты, фенолы, углеводы), карбонильных (хиноны и гидроксихиноны), карбоксильных групп и их функциональных производных (сложные эфиры, лактоны, амиды), простых эфирных и гликозидных групп, алифатических и ароматических фрагментов. Анализируя данные ОППП, можно сделать заключение о дифференциальных молекулярных параметрах различных исследуемых ГК, в частности: пирогосфатные ГК всех верховых видов торфа отличаются от щелочных большим вкладом ароматических структур в формирование их молекул, особенно ГКп-3 и ГКп-9, а также преобладанием кислородсодержащих функциональных групп. Причем наибольшее содержание гидроксильных групп отмечено для ГКп-2 и ГКп-4, карбоксильных и сложноэфирных групп – для ГКп-9, для ГКп-1 – самое высокое содержание углеводных фрагментов. Среди щелочных ГК верховых видов торфа наибольшее содержание гидроксильных и

карбоксильных групп отмечено для ГКщ-4, наибольшее содержание алкоксидных групп показано для ГКщ-1. Пирогосфатные ГК всех низинных видов торфа являются более ароматичными и содержат больше гидроксильных (фенольных и спиртовых) групп, а также углеводных остатков (гликозидов), а щелочные ГК – больше остальных кислородсодержащих групп (карбониллов, карбоксиллов, сложных и простых эфиров). Отмечено, что ГК всех низинных видов торфа содержат больше ароматических структур, более богаты фенольными и спиртовыми группами, углеводными остатками и простыми эфирами, а ГК верховых видов торфа имеют более высокое содержание карбонильных, карбоксильных и сложноэфирных групп.

Анализ результатов NO-активирующего действия ГК показал, что семь из девяти пирогосфатных образцов ГК по активности были достоверно выше образцов щелочных ГК: ГКп-1 – в 1,2; ГКп-2 – 1,8; ГКп-3 – 3,5; ГКп-4 – 6,3; ГКп-5 – 1,5; ГКп-8 – 5,7 и ГКп-9 – в 10,5 раза, а двух – ГКп-6 и ГКп-7 не отличались от таковых у щелочных. Необходимо также отметить, что используемые концентрации пирогосфатных образцов ГК были в 5–10 раз ниже щелочных образцов ГК. Это играет значительную роль в спектрофотометрическом определении показателя оптической плотности при определении концентрации нитритов в супернатантах клеток, поскольку использование высоких концентраций исследуемых веществ, окрашенных в природный темный цвет, способно приводить к искажению результатов исследования [32]. Судя по наличию примеси эндотоксина в различных образцах ГК, можно отметить, что щелочной способ выделения ГК из торфов различного генеза, несмотря на значительно высокий выход активных веществ, приводит к загрязнению исследуемых образцов бактериальными примесями. В результате ГК, выделенные пирогосфатным способом, обладают значительным преимуществом при активации макрофагов, вызывая специфическое, независимое от примеси эндотоксина усиление ими продукции оксида азота, что весьма важно для субстанций природного происхождения и перспективно для дальнейшей разработки лекарственных препаратов.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

1. Методом ИК-спектроскопии для 18 исследуемых образцов ГК установлены характерные интегральные и дифференциальные молекулярные параметры в зависимости от их этиологии и способа получения.

2. Все исследуемые образцы ГК проявляют в эксперименте иммуностропное действие, достоверно повышая активность NO-синтазы.

3. Образцы ГК верховых видов торфа достоверно индуцируют активацию клеток путем усиления продукции оксида азота, которая значительно повышается при использовании в качестве экстрагента ГК натрия пиррофосфата.

4. Пиррофосфатные образцы ГК верховых видов торфа ГКп-1, ГКп-2 и ГКп-3, отличающиеся большей ароматичностью и более высоким содержанием кислородсодержащих функциональных групп, по сравнению с образцами, полученными щелочной экстракцией, обладают более высоким NO-активирующим действием, вызывая специфическую, независимую от примеси эндотоксина (ЛПС) стимуляцию антигенпрезентирующих клеток.

## КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ И ВКЛАД АВТОРОВ

Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи, и сообщают о вкладе каждого автора. Зыкова М.В. – разработка концепции и дизайна, анализ и интерпретация данных, обоснование рукописи, проверка критически важного интеллектуального содержания, окончательное утверждение для публикации рукописи. Трофимова Е.С. – разработка концепции и дизайна, анализ и интерпретация данных, проверка критически важного интеллектуального содержания. Кривошеков С.В. – анализ и интерпретация данных. Лигачёва А.А. – анализ и интерпретация данных. Данилец М.Г. – обоснование рукописи, проверка критически важного интеллектуального содержания, окончательное утверждение для публикации рукописи. Логвинова Л.А. – анализ и интерпретация данных. Жолобова Г.А. – анализ и интерпретация данных. Прищепова О.Ф. – анализ и интерпретация данных Юсубов М.С. – проверка критически важного интеллектуального содержания. Белоусов М.В. – обоснование рукописи, проверка критически важного интеллектуального содержания, окончательное утверждение для публикации рукописи.

## ИСТОЧНИК ФИНАНСИРОВАНИЯ

Авторы заявляют об отсутствии финансирования при проведении исследования.

## СООТВЕТСТВИЕ ПРИНЦИПАМ ЭТИКИ

Экспериментальные исследования осуществлялись в соответствии с «Правилами проведения

работ с использованием экспериментальных животных» (Приказ МЗ СССР №755 от 12.08.77 г.). Удостоверяем, что протокол исследования соответствовал этическим нормам и принципам биомедицинских исследований.

Исследования с использованием лабораторных мышей одобрены комиссией по гуманному отношению к животным НИИФиРМ им. Е.Д. Гольдберга (протокол № 98122015).

## ЛИТЕРАТУРА

1. Орлов Д.С. Гуминовые вещества в биосфере // Саровский образовательный журнал. 1997; 2: 56–63.
2. Schepetkin I.A.[et al.] Characterization and Biological Activities of Humic Substances from Mumie // *Journal of agricultural and food chemistry*. 2003; 5: 5245–5254.
3. Senesi N., Miano T.M. Humic Substances in the Global Environment and Implications for Human Health. Amsterdam, the Netherlands: Elsevier, 1994; 927.
4. Валуев А.И., Валуева Т.А., Валуев И.А., Платэ Н.А. Полимерные системы для контролируемого выделения биологически активных соединений // *Успехи биологической химии*. 2003; 43: 307–328.
5. Бузлама А.В., Чернов Ю.Н. Анализ фармакологических свойств, механизмов действия и перспектив применения гуминовых веществ в медицине // *Экспериментальная и клиническая фармакология*. 2010; 73(9): 43–48.
6. Chen J.C., LeBoeuf E.J., Choa S., Gua B. Spectroscopic Characterization of Structural and Functional Properties of Natural Organic Matter Fractions // *Chemosphere*. 2002; 48: 59–68.
7. Mengchang H.E., Yehong SHI, Chunye LIN Characterization of humic acids extracted from the sediments of the various rivers and lakes in China // *Journal of Environmental Sciences*. 2008; 20: 1294–1299.
8. Stevenson F.J. Humus Chemistry: genesis, composition, reactions. New York: Wiley&Sons, 1994: 496.
9. Караванова И.В. Оптические свойства почв. М.: Наука, 2003: 185.
10. Купцов А.Х., Жижин Г.Н. Инфракрасные спектры и строение органических соединений. М.: Мир, 2001: 656.
11. Орлов Д.С., Осипова Н.Н. Инфракрасные спектры почв и почвенных компонентов. М.: МГУ, 1988: 89.
12. Sharma Y.R. Elementary Organic Spectroscopy / New Delhi: S. Chand&Company Ltd, 1999; 65.
13. Zaccone C., Miano T.M., Shotyk W. Qualitative comparison between raw peat and related humic acids in an ombrotrophic bog profile // *Organic Geochemistry*. 2007; 38: 151–160. DOI: 10.1016/j.orggeochem.2006.06.023.
14. Лиштван И.И. [и др.] Спектральные исследования фракций гуминовых кислот // *Химия твердого топлива*. 2006; 4: 3–11.
15. Лиштван И.И. [и др.] Трансформация систем полисопряжения гуминовых кислот в процессе метаморфизма каустобиолитов // *Химия твердого топлива*. 2012; 3: 14.
16. Патраков Ю.Ф., Счастливцев Е.А., Мандаров Г.А. Изучение бурогоугольных гуминовых и фульвокислот ме-

- тодом ИК-спектроскопии // *Химия твердого топлива*. 2010; 5: 9–14.
17. Stenberg B. [et al.] Visible and near infrared spectroscopy in soil science // *Advances in Agronomy*. 2010; 107: 163–215. DOI:org/10.1016/S0065-2113(10)07005-7.
18. Belska N.V. [et al.] Water-soluble polysaccharide obtained from *Acorus calamus* L. classically activates macrophages and stimulates Th1 response // *International Immunopharmacology*. 2010; 10 (8): 933–942. DOI:10.1016/j.intimp.2010.05.005.
19. Марыганова В.В., Бамбалов Н.Н., Парамон С.В. Воздействие вида экстрагента на структуру извлекаемых из торфа гуминовых кислот // *Химия твердого топлива*. 2003; 1: 3–10.
20. Kiprop A.K. [et al.] Synthesis of Humic and Fulvic Acids and their Characterization using Optical Spectroscopy (ATR-FTIR and UV-Visible) // *International Journal of Applied Science and Technology*. 2013; 3 (8): 28–35.
21. Shin H.S., Monsallier J.M., Choppin G. R. Spectroscopic and chemical characterizations of molecular size fractionated humic acid // *Talanta*. 1999; 50: 641–647.
22. Наумова Г.Н., Стригуцкий В.П., Жмакова Н.А., Овчинникова Т.Ф. Связь молекулярной структуры гуминовых кислот и их биологической активности // *Химия твердого топлива*. 2001; 2: 3–3.
23. Ненаходов Д.В. [и др.] Определение состава препаратов гуминовых кислот различной чистоты методами спектроскопии // *Сорбционные и хроматографические процессы*. 2009; 9(5): 665–670.
24. Новикова Л.Н. [и др.] Состав гуминовых веществ окисленного бурого угля Монголии // *Химия твердого топлива*. 2010; 2: 14–24.
25. Сивакова Л.Г., Лесникова Н.П., Ким Н.М., Ротова Г.М. Физико-химические свойства гуминовых веществ торфа и бурого угля // *Химия твердого топлива*. 2011; 1: 3–8.
26. Юдина Н.В. Тихова В.И. Структурные особенности гуминовых кислот торфов, выделенных разными способами // *Химия растительного сырья*. 2003; 1: 93–96.
27. Ellerbrock R.H, Höhn A., Gerke H.H. Characterization of soil organic matter from a sandy soil in relation to management practice using FT-IR spectroscopy // *Plant and Soil*. 1999; 213: 55–61.
28. Gondar D. [et al.] Characterization and acid-base properties of fulvic and humic acids isolated from two horizons of an ombrotrophic peat bog // *Geoderma*. 2005; 126(3–4): 367–374.
29. Klavins M., Sire J. Variations of humic acids properties within peat profiles // *Peat and Mires*. 2009; 4: 175–197.
30. Li L. [et al.] Characterization of humic acids by ultrafiltration // *Organic Geochemistry*. 2004; 35: 1025–1037.
31. Fernandes A. [et al.] Elemental and spectral properties of peat and soil samples and their respective humic substances // *Journal of Molecular Structure*. 2010; 971 (1): 33–38. DOI: 10.1016/j.molstruc.2010.02.069
32. Трофимова Е.С. [и др.] Влияние гуминовых кислот торфа различного генеза на продукцию оксида азота *in vitro* (скрининговое исследование) // *Бюллетень экспериментальной биологии и медицины*. 2016; 5: 629–636.
33. Schepetkin I.A., Quinn M.T. Botanical polysaccharides: macrophage immunomodulation and therapeutic potential // *International Immunopharmacol.* 2006; 6 (3): 317–333.

Поступила в редакцию 22.11.2016

Утверждена к печати 19.12.2016

**Зыкова Мария Владимировна**, канд. фарм. наук, доцент кафедры химии, СибГМУ, г. Томск.

**Трофимова Евгения Сергеевна**, канд. мед. наук, ст. научный сотрудник отдела иммунофармакологии, НИИФиРМ им. Е.Д. Гольдберга, ТНИМЦ РАН, г. Томск.

**Кривошеков Сергей Владимирович**, мл. научный сотрудник ЦНИЛ, СибГМУ, г. Томск.

**Лигачёва Анастасия Александровна**, научный сотрудник отдела иммунофармакологии, НИИФиРМ им. Е.Д. Гольдберга, ТНИМЦ РАН, г. Томск.

**Данилец Марина Григорьевна**, д-р биол. наук, гл. научный сотрудник отдела экспериментальных биологических моделей, НИИФиРМ им. Е.Д. Гольдберга, ТНИМЦ РАН, г. Томск.

**Логвинова Людмила Анатольевна**, аспирант кафедры фармацевтического анализа, СибГМУ, г. Томск.

**Жолобова Галина Александровна**, канд. хим. наук, доцент кафедры химии г. Томск.

**Прищепова Ольга Федоровна**, ст. преподаватель кафедры химии, СибГМУ, г. Томск.

**Юсубов Мехман Сулейманович**, д-р хим. наук, профессор, зав. кафедрой технологии органических веществ и полимерных материалов, НИ ТПУ, г. Томск; гл. научный сотрудник ЦНИЛ, СибГМУ, г. Томск.

**Белоусов Михаил Валерьевич**, д-р фарм. наук, зав. кафедрой фармацевтического анализа, СибГМУ, г. Томск.

✉ Зыкова Мария Владимировна, e-mail: gmv2@rambler.ru

УДК 547.992.2:57.02:543.42

DOI 10.20538/1682-0363-2017-1-36-49

For citation: Zykova M.V., Trofimova E.S., Krivoshchekov S.V., Ligacheva A.A., Danilets M.G., Logvinova L.A., Zholobova G.A., Prishchepova O.F., Yusubov M.S., Belousov M.V. Spectral parameters and biological activity of macromolecular compounds of humic etiology. *Bulletin of Siberian Medicine*. 2017; 16 (1): 36–49

## Spectral parameters and biological activity of macromolecular compounds of humic etiology

Zykova M.V.<sup>1</sup>, Trofimova E.S.<sup>2</sup>, Krivoshchekov S.V.<sup>1,3</sup>, Ligacheva A.A.<sup>2</sup>, Danilets M.G.<sup>2</sup>, Logvinova L.A.<sup>1</sup>, Zholobova G.A.<sup>1</sup>, Prishchepova O.F.<sup>1</sup>, Yusubov M.S.<sup>1,3</sup>, Belousov M.V.<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Siberian State Medical University (SSMU)

2, Moskov Trakt, Tomsk, 634050, Russian Federation

<sup>2</sup> Goldberg Research Institute of Pharmacology and Regenerative Medicine (GRIPRM), Tomsk National Research Medical Center (TNRMC), Russian Academy of Sciences (RAS)

3, Lenina Str., Tomsk, 634028, Russian Federation

<sup>3</sup> National Research Tomsk Polytechnic University (NR TPU)

30, Lenina Str., Tomsk, 634050, Russian Federation

### ABSTRACT

**Materials and methods.** 18 native humic acids (HAs) were received from nine representative types of peat of the Tomsk region. Two extraction methods were used: sodium hydroxide and sodium pyrophosphate. Molecular structure parameters were investigated by IR-spectroscopy. The assessment of qualitative and quantitative features of the IR-spectra of 18 different humic acids was made. When HAs with mouse macrophages were cultured their ability to influence the NO-stimulation was determined. Thus, the biological activity of HAs and its dependence on the parameters of the molecular structure were studied.

**Results.** The results of infrared spectroscopy showed that the HAs of upland types of peat contain more carbonyl, carboxyl, and ester groups, and HAs of lowland types of peat contain more aromatic carbon, phenolic and alcoholic hydroxyl, ether and carbohydrate fragments. The results of biological activity showed that HAs from upland types of peat induce the formation of nitrogen oxide, wherein the cell activation decreases with HAs obtained by alkali. All types of HAs from lowland types of peat contain an admixture of endotoxin. Some HAs obtained by sodium pyrophosphate have higher immunotropic activity; the HAs can cause antigen-specific stimulation of cells. The activity of HAs does not depend on endotoxin admixture. The results of molecular spectroscopy showed that the most biologically active HAs have higher aromaticity and higher concentration of oxygen-containing functional groups. This result can be used as a marker factor in the standardization of HAs.

**Key words:** humic acids, peat, molecular spectroscopy, macrophages, nitric oxide.

### REFERENCES

1. Orlov D.S. Guminovye veshchestva v biosfere [Humic substances in the biosphere] // Soroovskiy obrazovatel'nyy zhurnal - Sarov educational journal. 1997; 2: 56–63 (in Russian).
2. Schepetkin I.A.[et al.] Characterization and Biological Activities of Humic Substances from Mumie // *Journal of agricultural and food chemistry*. 2003; 5: 5245–5254.
3. Senesi N., Miano T.M. Humic Substances in the Global Environment and Implications for Human Health. Amsterdam, the Netherlands: Elsevier, 1994; 927.
4. Valuev L.I., Valueva T.A., Valuev I.L., Plate N.A. Polimernye sistemy dlya kontroliruemogo vydeleniya biologicheski aktivnykh soedineniy [The polymeric controlled release systems for bioactive compounds] // *Uspekhi Biologicheskoi Khimii - Special issue. Biological chemistry reviews*. 2003; 43: 307–328 (in Russian).
5. Buzlama A.V., Chernov U.N. Analiz farmakologicheskikh svoystv, mekhanizmov deystviya i perspektiv primeneniya guminovykh veshchestv v meditsine [Humic substances: Pharmacological properties, mechanisms of action, and prospects for use in medicine] // *Eksperimental'naya i klinicheskaya farmakologiya - Experimental and Clinical Pharmacology*. 2010; 73 (9): 43–48 (in Russian).
6. Chen J.C., LeBoeuf E.J., Choia S., Gua B. Spectroscopic Characterization of Structural and Functional Properties

- of Natural Organic Matter Fractions // *Chemosphere*. 2002; 48: 59–68.
7. Mengchang H.E., Yehong SHI, Chunye LIN Characterization of humic acids extracted from the sediments of the various rivers and lakes in China // *Journal of Environmental Sciences*. 2008; 20: 1294–1299.
  8. Stevenson F.J. Humus Chemistry: genesis, composition, reactions. New York: Wiley&Sons, 1994: 496.
  9. Karavanova I.V. Opticheskie svoystva pochvy [The optical properties of the soil]. M.: Nauka, 2003: 185 (in Russian).
  10. Kuptsov A.Kh., Zhizhin G.N. Infkrasnye spektry i stroenie organicheskikh soedineniy [Infrared spectra and structure of organic compounds]. M.: Mir, 2001: 656 (in Russian).
  11. Orlov D.S., Osipova N.N. Infkrasnye spektry pochv i pochvennykh komponentov [Infrared spectra of soils and soil components]. M.: MGU, 1988: 89 (in Russian).
  12. Sharma Y.R. Elementary Organic Spectroscopy / New Delhi: S. Chand&Company Ltd, 1999; 65.
  13. Zaccone C., Miano T.M., Shotykh W. Qualitative comparison between raw peat and related humic acids in an ombrotrophic bog profile // *Organic Geochemistry*. 2007; 38: 151-160. DOI: 10.1016/j.orggeochem.2006.06.023.
  14. Lishtvan I.I. [et al.] Spektral'nye issledovaniya fraktsiy guminovykh kislot [Spectral investigation of fractions of humic acid] // *Khimiya tverdogo topliva – Solid Fuel Chemistry*. 2006; 4: 3–11 (in Russian).
  15. Lishtvan I.I. [et al.] Transformatsiya sistem polisopryazheniya guminovykh kislot v protsesse metamorfizma kaustobiolitov [Transformation of the polyconjugation systems of humic acids in the course of the metamorphism of caustobioliths] // *Khimiya tverdogo topliva – Solid Fuel Chemistry*. 2012; 3: 14–19 (in Russian).
  16. Patrakov Y.F., Schastlivtsev E.L., Mandrov G.A. Izucheniye burougol'nykh guminovykh i ful'vokislot metodom IK-spektroskopii [Characterization of brown coal humic and fulvic acids by IR spectroscopy] // *Khimiya tverdogo topliva – Solid Fuel Chemistry*. 2010; 5: 9–14 (in Russian).
  17. Stenberg B. [et al.] Visible and near infrared spectroscopy in soil science // *Advances in Agronomy*. 2010; 107: 163–215. DOI: org/10.1016/S0065-2113(10)07005-7.
  18. Belska N.V., Guriev A.M., Danilets M.G. et al. Water-soluble polysaccharide obtained from *Acorus calamus* L. classically activates macrophages and stimulates Th1 response // *International Immunopharmacology*. 2010; 10 (8): 933–942. DOI: 10.1016/j.intimp.2010.05.005.
  19. Maryganova V.V., Bambalov N.N., Parmon S.V. Vozdeystvie vida ekstragenta na strukturu izvlekaemykh iz torfa guminovykh kislot [The effect of the extractant type on the structure of humic acids extracted from peat] // *Khimiya tverdogo topliva – Solid Fuel Chemistry*. 2003; 1: 3–10 (in Russian).
  20. Kiprova A.K. [et al.] Synthesis of Humic and Fulvic Acids and their Characterization using Optical Spectroscopy (ATR-FTIR and UV-Visible) // *International Journal of Applied Science and Technology*. 2013; 3 (8): 28–35.
  21. Shin H.S., Monsallier J.M., Choppin G. R. Spectroscopic and chemical characterizations of molecular size fractionated humic acid // *Talanta*. 1999; 50: 641–647.
  22. Naumova G.V., Striguckij V.P., Zhmakova N.A., Ovchinnikova T.F. Svyaz' molekulyarnoy struktury guminovykh kislot i ikh biologicheskoy aktivnosti [The relation between the molecular structure of humic acids and their biological activity] // *Khimiya tverdogo topliva – Solid Fuel Chemistry*. 2001; 2: 3–13 (in Russian).
  23. Nenakhov D.V. [et al.] Opredelenie sostava preparatov guminovykh kislot razlichnoy chistoty metodami spektroskopii [Determination of the composition of preparations of humic acids of different purity spectroscopy methods] // *Sorbtsionnye i khromatograficheskie protsessy – Sorption and chromatography processes*. 2009; 9(5): 665–670 (in Russian).
  24. Novicova L.N. [et al.] Sostav guminovykh veshchestv oksislennogo burogo uglia Mongolii [Composition of humic substances in oxidized brown coal from Mongolia] // *Khimiya tverdogo topliva – Solid Fuel Chemistry*. 2010; 2: 14–24 (in Russian).
  25. Sivakova L.G., Lesnikova N.P., Kim N.M., Rotova G.M. Fiziko-khimicheskie svoystva guminovykh veshchestv torfa i burogo uglia [Physicochemical properties of the humic substances of peat and brown coal] // *Khimiya tverdogo topliva – Solid Fuel Chemistry*. 2011; 1: 3–8 (in Russian).
  26. Yudina N.V., Tikhova V.I. Strukturnye osobennosti guminovykh kislot torfov, vydelennykh raznymi sposobami [Structural features of peat humic acids isolated in many ways] // *Khimiya Rastitel'nogo Syr'ya - Khimiya Rastitel'nogo Syr'ya*. 2003; 1: 93–96 (in Russian).
  27. Ellerbrock R.H., Höhn A., Gerke H.H. Characterization of soil organic matter from a sandy soil in relation to management practice using FT-IR spectroscopy // *Plant and Soil*. 1999; 213: 55–61.
  28. Gondar D. [et al.] Characterization and acid-base properties of fulvic and humic acids isolated from two horizons of an ombrotrophic peat bog // *Geoderma*. 2005; 126(3–4): 367–374.
  29. Klavins M., Sire J. Variations of humic acids properties within peat profiles // *Peat and Mires*. 2009; 4: 175–197.
  30. Li L. [et al.] Characterization of humic acids by ultrafiltration // *Organic Geochemistry*. 2004; 35: 1025–1037.
  31. Fernandes A. [et al.] Elemental and spectral properties of peat and soil samples and their respective humic substances // *Journal of Molecular Structure*. 2010; 971 (1): 33–38. DOI: 10.1016/j.molstruc.2010.02.069
  32. Trofimova E.S. [et al.] Vliyanie guminovykh kislot torfa razlichnogo geneza na produktsiyu oksida azota in vitro (skringovoe issledovanie) [Influence of peat humic acids

of various origins in the production of nitric oxide in vitro (screening test)] // *Byulleten' eksperimental'noy biologii i meditsiny – Bulletin of experimental biology and medicine*. 2016; 5: 629–636 (in Russian).

33. Schepetkin I.A., Quinn M.T Botanical polysaccharides: macrophage immunomodulation and therapeutic potential // *International Immunopharmacol.* 2006; 6 (3): 317–333.

Received November 22.2016

Accepted December 19.2016

**Zykova Marija V.**, PhD, Associate Professor, Department of Chemistry, SSMU, Tomsk, Russian Federation.

**Trofimova Evgenija S.**, PhD, Senior Researcher, Department of Immunopharmacology, GRIPRM, TNIMC, RAN, Tomsk, Russian Federation.

**Krivoshhekov Sergej V.**, Junior Researcher, Central Research Laboratory, SSMU, Tomsk; Postgraduate Student, Department of Technology of Organic Substances and Polymer materials, NR TPU, Russian Federation.

**Ligachjova Anastasija A.**, PhD, Researcher, Department of Immunopharmacology, GRIPRM, TNIMC, RAN, Tomsk, Russian Federation.

**Danilec Marina G.**, DBSc, Senior Researcher, Department of Experimental Biological Models of Immunopharmacology, GRIPRM, TNIMC, RAN, Tomsk, Russian Federation.

**Logvinova Ljudmila A.**, Postgraduate Student, Department of Pharmaceutical Analysis, SSMU, Tomsk, Russian Federation.

**Zholobova Galina A.**, PhD, Associate Professor, Department of Chemistry, SSMU, Tomsk, Russian Federation.

**Prishhepova Ol'ga F.**, Senior Lecturer, Department of Chemistry, SSMU, Tomsk, Russian Federation.

**Jusubov Mehman S.**, DChS, Professor, Principal Researcher of the Central Research Laboratory, SSMU, Tomsk, Russian Federation.

**Belousov Mihail V.**, DPhs, Head of the Department of Pharmaceutical Analysis, SSMU, Tomsk, Russian Federation.

(✉) **Zykova Marija V.**, e-mail: gmv2@rambler.ru

УДК 577.1.045:616-005.3-001.18]-092.9

DOI 10.20538/1682-0363-2017-1-50-58

Для цитирования: Лычева Н.А., Шахматов И.И., Киселев В.И. Влияние среды охлаждения на состояние системы гемостаза у крыс. *Бюллетень сибирской медицины*. 2017; 16 (1): 50–58

## Влияние среды охлаждения на состояние системы гемостаза у крыс

Лычева Н.А., Шахматов И.И., Киселев В.И.

*Алтайский государственный медицинский университет (АГМУ)*

*Россия, 656038, Алтайский край, г. Барнаул, пр. Ленина, 40*

*НИИ физиологии и фундаментальной медицины (ФФМ) Сибирского отделения (СО) Российской академии наук (РАН)*

*Россия, 630117, г. Новосибирск, ул. Тимакова, 4*

### РЕЗЮМЕ

**Целью исследования** явилось изучение влияния воздушной и водно-иммерсионной сред охлаждения на состояние системы гемостаза в дореактивный период холодовой травмы.

**Материал и методы.** Исследования выполнены на 43 лабораторных крысах линии Wistar. Однократная воздушная гипотермия моделировалась путем помещения животных, находящихся в индивидуальных клетках, в охлаждающую камеру при температуре воздуха  $-25^{\circ}\text{C}$ . Животные находились в камере до достижения ректальной температуры  $30^{\circ}\text{C}$ , что соответствовало умеренной степени гипотермии у крыс. Водно-иммерсионная гипотермия моделировалась путем помещения животных в индивидуальных клетках в воду температурой  $5^{\circ}\text{C}$  и воздуха  $7^{\circ}\text{C}$ . Критерием прекращения воздействия служило достижение экспериментальными животными ректальной температуры  $27-30^{\circ}\text{C}$ , что также соответствовало умеренной степени гипотермии. Оценивалось состояние сосудисто-тромбоцитарного и плазменного гемостаза, а также физиологическое состояние антикоагулянтной и фибринолитической систем. Исследования выполнены с использованием рутинных методик и интегрального метода – тромбоэластографии.

**Результаты.** Установлено, что в ходе водно-иммерсионного охлаждения у экспериментальных животных развивается тромбоцитоз и активация их агрегационной функции. Лабораторные показатели, характеризующие начальные этапы плазменного гемостаза, а также внешний и внутренний пути активации не изменялись при такой интенсивности гипотермического воздействия. В то же время на конечном этапе свертывания регистрировалась выраженная тромбинемия, что подтверждалось значительным увеличением концентрации растворимых фибрин-мономерных комплексов и уменьшением времени их самосборки. Кроме того, наблюдалось угнетение фибринолитической активности плазмы на фоне снижения концентрации антитромбина III. При этом однократная воздушная гипотермия, сопровождавшаяся достижением ректальной температуры  $30^{\circ}\text{C}$ , также вызывала существенные изменения в системе гемостаза. Сосудисто-тромбоцитарный гемостаз реагировал на воздействие существенным снижением агрегационной активности тромбоцитов. Со стороны плазменного гемостаза в наибольшей степени вовлекался конечный этап свертывания, что проявлялось гипокоагуляционными сдвигами. Наряду с этим регистрировалось выраженное угнетение фибринолитической активности плазмы крови. Таким образом, описанные гемостазиологические картины свидетельствуют о выраженном влиянии среды, вызывающей переохлаждение, на формирование ответной реакции организма при действии гипотермии. Так, достижение ректальной температуры  $30^{\circ}\text{C}$  при иммерсионной гипотермии сопровождается выраженной активацией процессов свертывания и регистрацией состояния тромбоцитарной готовности. При переохлаждении воздухом по достижении ректальной температуры  $30^{\circ}\text{C}$  регистрируются уже вторичные гипокоагуляционные сдвиги.

**Ключевые слова:** гипотермия, система гемостаза, крысы.

✉ Лычева Наталья Александровна, e-mail: Natalia.lycheva@yandex.ru.

## ВВЕДЕНИЕ

Гипотермия – состояние организма, при котором температура тела падает ниже, чем требуется для поддержания нормального обмена веществ и функционирования. По условиям ее развития гипотермия может быть преднамеренной и непреднамеренной. Также переохлаждение может быть местным (локальным) и общим. Общее непреднамеренное переохлаждение характеризуется развитием холодовой травмы у пострадавшего. Декомпенсаторные изменения, наблюдающиеся в организме, происходят стадийно. В ходе охлаждения выделяют мягкую (ректальная температура 32–35 °С), умеренную (ректальная температура 27–30 °С), глубокую (ректальная температура 20–23 °С) и сверхглубокую (ректальная температура < 20 °С) степени гипотермии.

Показано, что выраженность ответной реакции со стороны системы гемостаза зависит от скорости отдачи тепла, физико-химических свойств среды, вызывающей переохлаждение, а также от уровня температуры тела, достигнутого в ходе гипотермии [1–5]. Так, охлаждение на воздухе характеризуется контактом ограниченных участков поверхности тела с охлаждающей средой, что приводит к более длительному периоду снижения температуры ядра и формированию локальных поврежденных участков. В то же время при охлаждении в водной среде наблюдается полный контакт тела с охлаждающей поверхностью, сопровождающийся более интенсивным воздействием повреждающего фактора на организм, что приводит к более интенсивной теплоотдаче, в результате которой период охлаждения занимает минимальное количество времени. В течение холодовой травмы, полученной в результате действия гипотермии, также наблюдается периодичность, выделенная на основе последовательного развития клинических проявлений. При этом различают: дореактивный, ранний реактивный, поздний реактивный периоды, период отдаленных последствий и восстановительный период. Дореактивный период характеризуется отсутствием видимых клинических проявлений [2, 6–9].

Причиной развития сосудистых осложнений в ранний реактивный и последующие периоды термической травмы является нарушение микроциркуляции, в обеспечении которой ключевую роль играет система гемостаза [10]. В связи с этим установление коагулологической картины в дореактивный период при различных способах охлаждения является целесообразным, так как поможет выявить начальные изменения в состоянии системы

гемостаза. А также в случае необходимости своевременно предпринять профилактические меры, способствующие снижению риска сосудистых катастроф, а также позволит установить специфику гемостазиологических нарушений, возникающих под действием различных охлаждающих сред.

Целью представленной работы явилось изучение влияния воздушной и водно-иммерсионной сред охлаждения на состояние системы гемостаза в дореактивный период холодовой травмы.

## МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Исследования выполнены на 43 лабораторных крысах линии Wistar. Однократная воздушная гипотермия моделировалась путем помещения животных, находящихся в индивидуальных клетках, в охлаждающую камеру при температуре воздуха –25 °С. Животные находились в камере до достижения ректальной температуры 30 °С, что соответствовало умеренной степени гипотермии у крыс. Время экспозиции было индивидуальным и в среднем составляло  $(6 \pm 3)$  ч. Контролем служила кровь 10 животных, полученная после того, как животные в индивидуальных клетках помещались в камеру при температуре 22 °С. Время экспозиции соответствовало времени охлаждения опытной группы. Водно-иммерсионная гипотермия моделировалась путем помещения животных в индивидуальные клетки в воду температурой 5 °С и воздуха 7 °С. Критерием прекращения воздействия служило достижение экспериментальными животными ректальной температуры 27–30 °С, что также соответствовало умеренной степени гипотермии. Время экспозиции было индивидуальным и составило  $(15 \pm 3)$  мин. Контролем служила кровь 10 животных, полученная после того, как они в индивидуальных клетках помещались в воду температурой 30 °С и воздуха 22–25 °С. Время экспозиции соответствовало времени охлаждения животных опытной группы.

У всех животных исследовались показатели тромбоцитарного и коагуляционного гемостаза, а также антикоагулянтная и фибринолитическая активность плазмы крови с помощью наборов фирмы «Технология-Стандарт» (Россия). Индуцированную агрегацию тромбоцитов проводили по G.V.R. Vorn (1962) на агрегометре «Биола» (Россия), в качестве индуктора использовался раствор аденозиндифосфата (АДФ) концентрацией 10 мкг/мл. Тромбоэластометрия выполнялась на приборе Rotem с использованием дипломат-систем, реагентов и контрольных материалов, предлагаемых производителем оборудования (Pentapharm GmbH, Германия). Для проведения

теста был использован Natem, реагент, в состав которого входит хлорид кальция. Кровь для исследования в объеме 5 мл получали путем забора из печеночного синуса в полистироловый шприц, содержащий 0,11 М (3,8%) раствора цитрата натрия (соотношение крови и цитрата 9 : 1).

До проведения эксперимента на протяжении недельной адаптации к условиям вивария все крысы находились в стандартных условиях содержания согласно требованиям GLP. Использование крыс в экспериментах осуществляли в соответствии с Европейской конвенцией по охране позвоночных животных, используемых в эксперименте и Директивами – 86/609/ЕЕС [11]. Обезболивание и умерщвление животных проводилось в

соответствии с «Правилами проведения работ с использованием экспериментальных животных».

Полученные данные представлены в виде медианы ( $Me$ ) и процентилей [25; 75]. Статистический анализ выполнен с использованием непараметрического критерия Манна – Уитни и пакета прикладных статистических программ Statistica 6.0 (StatSoft, США) на персональном компьютере. Критический уровень значимости  $p$  при проверке статистических гипотез в данном исследовании принимали равным 0,05.

## РЕЗУЛЬТАТЫ

Данные, полученные в результате двух серий экспериментов, представлены в таблице.

Т а б л и ц а

Динамика показателей системы гемостаза у крыс по достижении умеренной степени гипотермии различными способами охлаждения,  $Me$ ; [25; 75]

Параметр	Иммерсионное охлаждение		Воздушное охлаждение		$p$
	Контроль <sup>1</sup> * ( $n = 10$ )	Опыт <sup>2</sup> * ( $n = 13$ )	Контроль <sup>3</sup> * ( $n = 10$ )	Опыт <sup>4</sup> * ( $n = 10$ )	
Количество тромбоцитов, $10^9/л$	511,0 [502,0; 554,0]	588,0 [548,0; 641,0] ( $\Delta +15$ )	534,5 [505,2; 556]	613,5 [602,7; 628,2] ( $\Delta +14$ )	$p_{1-2} < 0,05$ $p_{3-4} < 0,05$
Агрегация, отн. ед	6,7 [3,1; 19]	56,0 [33,6; 74,1] ( $\Delta +835$ )	19,9 [18,5; 20,4]	2,6 [1,4; 3,4] ( $\Delta -130$ )	$p_{1-2} < 0,01$ $p_{3-4} < 0,05$
Силиконовое время, с	122,0 [82,0; 148,0]	136,0 [130,0; 155,0]	225 [204,7; 238,7]	206,5 [200; 225]	$p_{1-2} > 0,05$ $p_{3-4} > 0,01$
АПТВ, с	15,4 [11; 16]	17,4 [16,3; 26,2]	16,3 [15,4; 17,3]	14,8 [14,3; 16,2]	$p_{1-2} > 0,05$ $p_{3-4} > 0,01$
Протромбиновое время, с	22,2 [21,8; 23,1]	25,3 [23,3; 28,3]	21,9 [20,1; 22,7]	23,2 [21,8; 24,6]	$p_{1-2} > 0,05$ $p_{3-4} > 0,05$
Фибриноген, г/л	2,1 [2,1; 2,2]	2,1 [1,9; 2,2]	2 [1,7; 2,5]	1,5 [1,4; 1,6] ( $\Delta -25$ )	$p_{1-2} > 0,05$ $p_{3-4} < 0,05$
РФМК, мг/ 100 мл	3,0 [3,0; 3,0]	5,5 [4,5; 5,0] ( $\Delta +80$ )	3,0 [3,0; 3,0]	3,0 [3,0; 3,0]	$p_{1-2} > 0,05$ $p_{3-4} > 0,05$
ВПФМ, г	1,8 [1,6; 2,1]	2,0 [1,6; 2,1] ( $\Delta -20$ )	2,1 [2,1; 2,4]	2,5 [2,1; 2,6] ( $\Delta +19$ )	$p_{1-2} < 0,05$ $p_{3-4} < 0,01$
АТ III, %	116,5 [114,2; 117,0]	70,0 [47,3; 109,0] ( $\Delta -30$ )	93,2 [86,4; 96,4]	94,8 [94,0; 97,3]	$p_{1-2} < 0,05$ $p_{3-4} > 0,05$
Эуглобулиновый фибринолиз, мин	558,0 [360,0; 558,0]	1248,0 [1212; 1248] ( $\Delta +223$ )	205,0 [205,0; 205,0]	529,0 [313,0; 529,0] ( $\Delta +258$ )	$p_{1-2} < 0,001$ $p_{3-4} < 0,001$
СТ, с	259,0 [227,5; 279,5]	224,0 [221,0; 240,0]	230,5 [214,2; 253,7]	289,0 [251,0; 300] ( $\Delta +25$ )	$p_{1-2} > 0,05$ $p_{3-4} < 0,05$
CFT, с	98,0 [82,0; 118,5]	57,0 [42,0; 68,0] ( $\Delta -42$ )	94,0 [86,5; 154,7]	113,0 [73,2; 150,5] ( $\Delta +20$ )	$p_{1-2} < 0,05$ $p_{3-4} < 0,05$
ML, %	15,0 [0,0; 20,5]	5,0 [0,0; 12,5] ( $\Delta -67$ )	88,0 [61,7; 90,0]	28,5 [14,7; 50,7] ( $\Delta -70$ )	$p_{1-2} < 0,05$ $p_{3-4} < 0,01$

П р и м е ч а н и е.  $\Delta$  – достоверное отклонение показателя относительно контроля, %; [25; 75] – процентили выборки;  $n$  – число наблюдений; АПТВ – активированное парциальное тромбопластиновое время; ВПФМ, г – время полимеризации растворимых фибрин-мономерных комплексов.

При оценке состояния системы гемостаза у животных, подвергавшихся водно-иммерсионному охлаждению, установлено увеличение количества тромбоцитов на 15% ( $p < 0,05$ ) и повышение их агрегационной способности в 4,5 раза ( $p < 0,05$ ). Плазменный гемостаз реагировал активацией конечного этапа свертывания, что проявлялось в увеличении концентрации растворимых фибрин-мономерных комплексов на 80% ( $p < 0,05$ ) и уменьшении времени их самосборки на 20% ( $p < 0,05$ ). Данные гемостатические сдвиги нашли отражение и в показателях тромбоэластографии. Так, время образования сгустка в крови экспе-

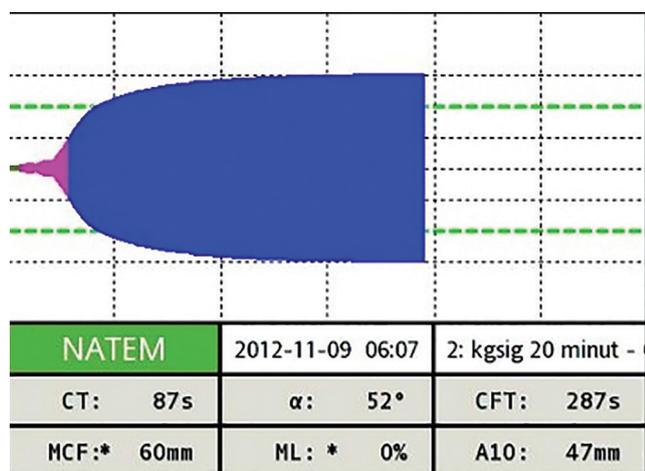


Рис. 1. Тромбоэластограмма (контрольная группа, животное № 6), зарегистрированная сразу после завершения однократной экспозиции при температуре 30 °С в течение 30 мин

Таким образом, достижение ректальной температуры 27–30 °С сопровождалось тромбоцитозом и активацией их агрегационной функции. Лабораторные показатели, характеризующие начальные этапы плазменного гемостаза, а также внешний и внутренний пути активации, не изменялись при такой интенсивности гипотермического воздействия. В то же время на конечном этапе свертывания регистрировалась выраженная тромбинемия, что подтверждалось значительным увеличением концентрации растворимых фибрин-мономерных комплексов (РФМК) и уменьшением времени их самосборки. Кроме того, наблюдалось угнетение фибринолитической активности плазмы на фоне снижения концентрации АТ III.

Достижение экспериментальными животными ректальной температуры 30 °С в воздушной среде сопровождалось увеличением числа кровяных пластинок на 14% ( $p < 0,05$ ) и снижением их агрегационной способности в девять раз ( $p < 0,001$ ). Со стороны коагуляционного гемостаза реги-

риментальных животных уменьшалось на 42% ( $p < 0,05$ ). Уровень антитромбина (АТ) III, характеризующий состояние антикоагулянтной системы, в ходе опытного воздействия снижался на 30% ( $p < 0,05$ ). При этом активность фибринолитической системы снижалась в 2,5 раза ( $p < 0,001$ ). Уменьшение функциональной активности фибринолитической системы подтверждалось также снижением показателя максимального лизиса по данным тромбоэластографии в три раза ( $p < 0,05$ ). В качестве примера представлены тромбоэластограммы, полученные у животных из контрольной (рис. 1) и опытной (рис. 2) групп.

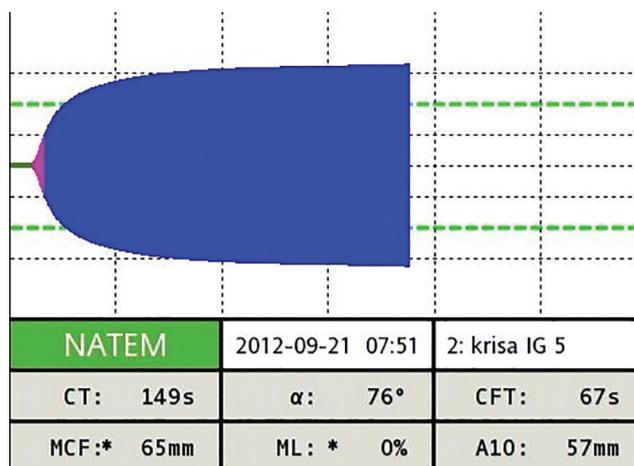


Рис. 2. Тромбоэластограмма (контрольная группа, животное № 5), зарегистрированная сразу после достижения ректальной температуры 27–30 °С под действием однократной иммерсионной гипотермии

стрировался гипокоагуляционный сдвиг по результатам тромбоэластографии, что выражалось в увеличении времени коагуляции (СТ) на 25% ( $p < 0,05$ ). Наряду с этим наблюдалось снижение концентрации фибриногена на 25% ( $p < 0,05$ ). Удлинение времени полимеризации фибрин-мономерных комплексов на 19% ( $p < 0,05$ ) также подтверждало факт снижения концентрации I фактора в крови. Описанная динамика этих параметров сопровождалась увеличением времени образования сгустка (CFT) на 20% ( $p < 0,05$ ). Антикоагулянтная активность плазмы крови в ходе экспериментального воздействия не изменялась. Время спонтанного лизиса эуглобулинов увеличивалось в два раза ( $p < 0,001$ ), что демонстрировало выраженное угнетение фибринолитической системы и подтверждалось данными тромбоэластографии. Так, показатель, характеризующий степень лизиса сгустка (ML), уменьшался в три раза ( $p < 0,01$ ). В качестве примера представлены тромбоэластограммы, полученные у животных из контрольной (рис. 3) и опытной (рис. 4) групп.

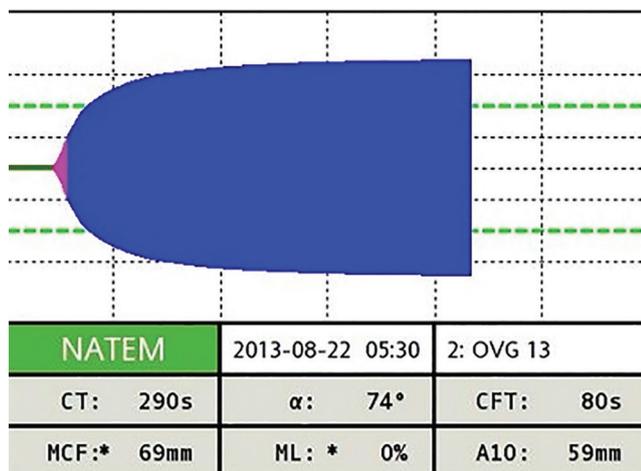


Рис. 4. Тромбоэластограмма (контрольная группа, животное № 13), зарегистрированная сразу после достижения ректальной температуры 30 °С под действием однократной воздушной гипотермии

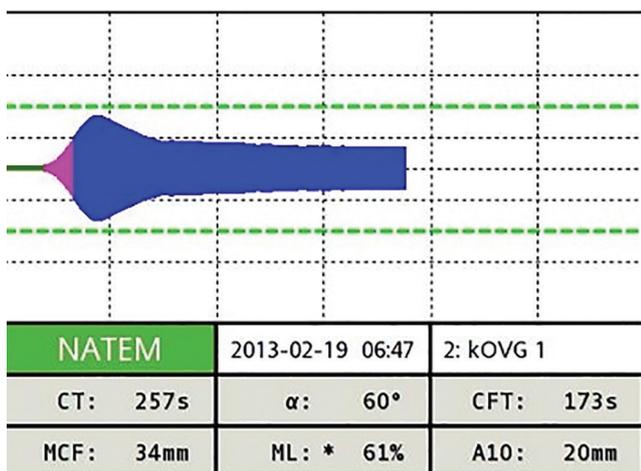


Рис. 3. Тромбоэластограмма (контрольная группа, животное № 1), зарегистрированная сразу после завершения однократной экспозиции при температуре 22 °С

Таким образом, однократная воздушная гипотермия, сопровождавшаяся достижением ректальной температуры 30 °С, вызывала существенные изменения в системе гемостаза. Сосудисто-тромбоцитарный гемостаз реагировал на воздействие существенным снижением агрегационной активности тромбоцитов.

Со стороны плазменного гемостаза в наибольшей степени вовлекался конечный этап свертывания, что проявлялось гипокоагуляционными сдвигами. Наряду с этим регистрировалось выраженное угнетение фибринолитической активности плазмы крови.

## ОБСУЖДЕНИЕ

По данным Т.В. Козыревой, Е.Я. Ткаченко (2003, 2010) развитие метаболических реакций в ответ на действие холода зависит от скорости

отдачи тепла, которая в естественных условиях определяется средой, вызывающей переохлаждение. В связи с этим представлена сравнительная характеристика гемостазиологических сдвигов, зарегистрированных после достижения умеренной степени гипотермии в различных средах, вызывающих переохлаждение (см. таблицу).

При сравнении групп животных, достигших в ходе воздействия ректальной температуры 30 °С в воздушной и водной средах, исследовано влияние среды, вызывающей охлаждение, на развитие гемореологических сдвигов. Так, при сравнении показателей, характеризующих сосудисто-тромбоцитарный гемостаз, установлено увеличение количества тромбоцитов в обеих группах.

В то же время при иммерсионном способе охлаждения (высокая скорость охлаждения) регистрировалось увеличение агрегационной способности кровяных пластинок. Напротив, агрегационная активность кровяных пластинок при охлаждении на воздухе (медленная скорость охлаждения) была в восемь раз ниже уровня контрольных значений. Рост агрегационной способности тромбоцитов при иммерсионном охлаждении, по-видимому, обусловлен выбросом в кровь катехоламинов. Увеличение содержания адреналина в кровотоке при стрессе способствует экспрессии рецепторного комплекса гликопротеина GPIIb-IIIa на поверхности тромбоцитов, что, в свою очередь, может приводить к повышению продукции тромбоксана A<sub>2</sub> тромбоцитами [8, 12, 13]. Это в конечном итоге и способствует гиперагрегации кровяных пластинок. Гипоагрегация, зарегистрированная при воздушном охлаждении, может быть объяснена холодным угнетением функции тромбоцитов и общим снижением скорости ферментативных процессов в организме.

Оценка состояния конечных этапов свертывания также показала различия в гемостазиологических сдвигах при охлаждении в различных средах. Так, в группе с иммерсионным охлаждением в кровотоке экспериментальных животных регистрировались РФМК при уменьшении времени их самосборки, что характеризует смещение гемостатического потенциала крови в сторону гиперкоагуляции. По-видимому, помещение крыс в воду отмечается формированием универсальной стресс-реакции на действие раздражителя, сопровождающейся выбросом в кровь адреналина. Развитию дистрессорной реакции, характеризующейся состоянием тромботической готовности, способствует и более выраженная интенсивность воздействия водной среды. Высокая концентрация

адреналина и других стресс-гормонов, а также обширный спазм сосудов с целью уменьшения теплоотдачи приводят к активации гемокоагуляции, в конечном счете способствующей формированию производных фибриногена и тромбообразованию. Подтверждением развития состояния дистресса является снижение концентрации АТ III, расходуемого в процессе нейтрализации активных факторов свертывания.

В группе с воздушным способом охлаждения, напротив, регистрировался гипокоагуляционный сдвиг, характеризующийся снижением концентрации фибриногена и увеличением времени самосборки фибрин-мономерных комплексов. При охлаждении животных холодным воздухом переохлаждение наступает значительно медленнее, что сопровождается последовательной реализацией в организме защитных реакций. Известно, что универсальной реакцией на действие стрессора со стороны системы гемостаза является гиперкоагуляция, в то время как гипокоагуляционные сдвиги всегда вторичны [14, 15]. По-видимому, зафиксированная гипокоагуляция на данной степени гипотермии является результатом снижения уровня фибриногена, активно потребляемого на предшествующих этапах охлаждения.

Активность фибринолитической системы была снижена в обеих группах, причем степень снижения активности не зависела от среды, вызывающей переохлаждение. Очевидно, что такая реакция со стороны фибринолитической системы является неспецифической на действие стрессора и выступает одним из проявлений развития дистресса [13, 15, 16]. Угнетение литической активности плазмы крови является целесообразной реакцией организма при переохлаждении и способствует отграничению поврежденных участков от системного кровотока с целью предохранения от диссеминации процессов свертывания.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, описанные гемостазиологические картины свидетельствуют о выраженном влиянии среды, вызывающей переохлаждение, на формирование ответной реакции организма при действии гипотермии. Так, достижение ректальной температуры 30 °С при иммерсионной гипотермии сопровождается выраженной активацией процессов свертывания и регистрацией состояния тромбоцитической готовности. При переохлаждении воздухом по достижении ректальной температуры 30 °С регистрируются уже вторичные гипокоагуляционные сдвиги.

## КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

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

## ИСТОЧНИК ФИНИНСИРОВАНИЯ

Исследование выполнено при финансовой поддержке РФФИ в рамках научного проекта № 16-34-60054/15 мол\_а\_дк.

## СООТВЕТСТВИЕ ПРИНЦИПАМ ЭТИКИ

Протокол исследования соответствовал этическим принципам и нормам проведения биомедицинских исследований с участием животных, одобрен этическим комитетом ФГБОУ «Алтайский государственный медицинский университет» МЗ РФ (№ 15 от 23.12.2010 г.).

## ЛИТЕРАТУРА

1. Алюхин Ю.С. Температурные и временные пределы обратимости остановки сердца млекопитающих от холода // *Успехи физиологических наук*. 2008; 39 (4): 66–82.
2. Голохваст К.С., Чайка В.В. Некоторые аспекты механизма влияния низких температур на человека и животных (литературный обзор) // *Вестник новых медицинских технологий*. 2011; 18 (2): 486–489.
3. Степанян Ю.С. К вопросу об изменении аденогипофиза при общем переохлаждении организма // *Проблемы экспертизы в медицине*. 2007; 7 (4): 23–25.
4. Степанян Ю.С. Структурные основы процессов адаптации при гипотермии // *Проблемы экспертизы в медицине*. 2009; 9 (2–3): 24–25.
5. Ткаченко Е.Я., Ломакина С.В., Козырева Т.В. Роль ионов кальция в формировании холодозащитных реакций при различных температурных воздействиях // *Бюллетень СО РАМН*. 2003; 23 (3): 121–126.
6. Румянцев Г.В. Динамика теплового обмена у крыс при выходе из состояния искусственной глубокой гипотермии // *Российский физиологический журнал им. И.М. Сеченова*. 2007; 93 (11): 132–1331.
7. Шевелёв О.А., Терешенков В.П., Ходорович Н.А. Глубокая локальная гипотермия в терапии болевых синдромов при поражениях крупных суставов // *Российский журнал боли*. 2012; (1): 68.
8. Bouchama A. Pathogenetic mechanisms of heatstroke and novel therapies. Crit Care [Internet]. Springer Nature; 2012;16 (Suppl2): A7. DOI: 10.1186/cc11265
9. Foulis A.K. Morphological study of the relation between accidental hypothermia and acute pancreatitis // *Journal of Clinical Pathology* [Internet]. BMJ; 1982 Nov 1;35 (11): 1244–1248. DOI: 10.1136/jcp.35.11.1244
10. Шаповалов К.Г., Сизоненко В.А. Холодовая травма как причина стойкого изменения состояния микроциркуляторного русла // *Хирургия. Журнал им. Н.И. Пирогова*. 2009; (2): 28–31.

11. European Convention for the Protection of Vertebrate Animals Used for Experimental and Other Scientific Purposes. Strasbourg: Council of Europe, 1986: 51.
12. Ананьев В.Н., Ипполитов Е.В. Реактивность системного и регионального кровообращения к ацетилхолину после 10 дней адаптации к холоду // *Естественные и технические науки*. 2011; (3): 144–146.
13. Keenan JE, Wang H, Gulack BC, Ganapathi AM, Andersen ND, Englum BR, et al. Does moderate hypothermia really carry less bleeding risk than deep hypothermia for circulatory arrest? A propensity-matched comparison in hemiarth replacement // *The Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery* [Internet]. Elsevier BV; 2016 Aug; DOI: 10.1016/j.jtcvs.2016.08.014
14. Шахматов И.И., Носова М.Н., Вдовин В.М., Бондарчук Ю.А., Киселев В.И. Особенности реакции гемостаза при стрессе у лиц с разным уровнем тренированности // *Рос. физиол. журн. им. И.М. Сеченова*. 2011; 97 (11): 1254–1261.
15. Cookson P., Lawrie A., Green L., Dent E., Proffitt S., Bashir S. et al. Thrombin generation and coagulation factor content of thawed plasma and platelet concentrates // *Vox Sanguinis* [Internet]. Wiley-Blackwell; 2014 Dec 3;108 (2):160–168. DOI: 10.1111/vox.12206
16. Ткаченко Е.Я., Козырева Т.В. Механизмы модулирующего влияния симпатической нервной системы на терморегуляторные реакции при охлаждении у гипертонических крыс // *Бюллетень экспериментальной биологии и медицины*. 2010; 149 (1): 25–29.

Поступила в редакцию 10.11.2016

Утверждена к печати 19.12.2016

Лычева Наталья Александровна, канд. биол. наук, доцент кафедры нормальной физиологии, АГМУ, г. Барнаул; мл. научный сотрудник, НИИ ФФМ СО РАН, г. Новосибирск.

Шахматов Игорь Ильич, д-р мед. наук, доцент, зав. кафедрой нормальной физиологии, АГМУ, г. Барнаул; ст. научный сотрудник, НИИ ФФМ СО РАН, г. Новосибирск.

Киселев Валерий Иванович, д-р мед. наук, профессор, член-корр. РАН, профессор кафедры нормальной физиологии, АГМУ, г. Барнаул; начальник лаборатории физиологии патологии гемостаза и гемодинамики, НИИ ФФМ СО РАН, г. Новосибирск.

(✉) Лычева Наталья Александровна, e-mail: Natalia.lycheva@yandex.ru

УДК 577.1.045:616-005.3-001.18]-092.9

DOI 10.20538/1682-0363-2017-1-50–58

For citation: Lycheva N.A., Shakhmatov I.I., Kiselev V.I. Influence of cooling medium on rat hemostatic system. *Bulletin of Siberian Medicine*. 2017; 16 (1): 50–58

## Influence of cooling medium on rat hemostatic system

Lycheva N.A., Shakhmatov I.I., Kiselev V.I.

Altay State Medical University  
40, Lenina Str., Barnaul, 656038, Russian Federation

Scientific Research Institute of Physiology and Basic Medicine  
4, Timakov Str., Novosibirsk, 630117, Russian Federation

### ABSTRACT

**The purpose** of the article is to study the effect of air and water-immersion cooling media on the hemostatic system in the pre-active period of cold trauma.

**Material and methods.** The study was performed on 43 laboratory Wistar rats. Single air hypothermia was modeled by placing animals in individual cells into a cooling chamber at a temperature  $-25^{\circ}\text{C}$ . The animals were in the chamber until the rectal temperature reached  $30^{\circ}\text{C}$ , which corresponded to a moderate degree of hypothermia in rats. Water immersion hypothermia was modeled by placing animals in individual cells into water with a temperature  $5^{\circ}\text{C}$  and air  $7^{\circ}\text{C}$ . The criterion for cessation of exposure was a rectal temperature of  $27-30^{\circ}\text{C}$ , which also corresponded to a moderate degree of hypothermia. We assessed the state of vascular-platelet and plasma hemostasis, as well as the physiological state of anticoagulant and fibrinolytic systems. The

study was performed by using routine techniques and an integral method - thromboelastography.

**Results.** It was established that during water immersion cooling, experimental animals developed thrombocytosis and activated their aggregation function. Laboratory indicators characterizing the initial stages of plasma hemostasis, and external and internal ways of activation did not change at this intensity of hypothermic exposure. At the same time, at the final stage of coagulation, pronounced thrombinemia was recorded, which was confirmed by a significant increase in the concentration of soluble fibrin-monomer complexes and a decrease in the time of their self-assembly. In addition, inhibition of fibrinolytic activity of plasma associated with a decrease in the concentration of antithrombin III was observed. In this case, single air hypothermia, accompanied by the rise in a rectal temperature up to 30 ° C, also caused significant changes in the hemostatic system. Vascular-platelet hemostasis responded to a significant decrease in aggregation activity of platelets. In plasma hemostasis, the final stage of coagulation was involved the most, which was manifested in hypocoagulant shifts. Along with this, pronounced inhibition of fibrinolytic activity of blood plasma was recorded. Thus, the described hemostasiological pictures indicate a pronounced influence of the environment causing supercooling on the response of an organism with hypothermia. In case of immersion hypothermia an increase in a rectal temperature up to 30 °C is accompanied by a pronounced activation of the coagulation processes and the thrombotic state of readiness. When supercooling with air after reaching a rectal temperature of 30 ° C, secondary hypocoagulation shifts are recorded.

**Key words:** hypothermia, hemostasis system, rats.

## REFERENCES

1. Alyukhin Yu.S. Temperaturnye i vremennye predely obratimosti ostanovki serdtsa mlekopitayushchikh ot kholoda [Temperature and time limit of reversibility stop mammals from the cold heart] // *Uspekhi fiziologicheskikh nauk – Advances of Physiological Sciences*. 2008; 39 (4): 66–82 (in Russian).
2. Golokhvast K.S., Chayka V.V. Nekotorye aspekty mekhanizma vliyaniya nizkikh temperatur na cheloveka i zhivotnykh (literaturnyy obzor) [Some aspects of the mechanism of the effect of low temperatures on human and animal (literature review)] // *Vestnik novykh meditsinskikh tekhnologiy – Bulletin of new medical technologies*. 2011; 18 (2): 486–489 (in Russian).
3. Stepanyan Yu.S. K voprosu ob izmenenii adenogipofiza pri obshchem pereokhlazhdenii organizma [On the question of changing the anterior pituitary under the general supercooling organism] // *Problemy ekspertizy v meditsine – Problems of expertise in medicine*. 2007; 7(4): 23–25 (in Russian).
4. Stepanyan Yu.S. Strukturnye osnovy protsessov adaptatsii pri gipotermii [Structural basis of adaptation processes in hypothermia] // *Problemy ekspertizy v meditsine – Problems of expertise in medicine*. 2009; 9 (2-3): 24–25 (in Russian).
5. Tkachenko E.Ya., Lomakina S.V., Kozyreva T.V. Rol' ionov kal'tsiya v formirovaniy kholodozashchitnykh reaktsiy pri razlichnykh temperaturnykh vozdeystviyakh [The role of calcium ions in the formation of Cold-reactions at different temperature influences] // *Byulleten' SO RAMN – Bulletin SD RAMS*. 2003; 23 (3): 121–126 (in Russian).
6. Rumyantsev G.V. Dinamika teplovogo obmena u krysa pri vykhode iz sostoyaniya iskusstvennoy glubokoy gipotermii [Dynamics of heat exchange in rats at the outlet of the artificial state of deep hypothermia] // *Rossiyskiy fiziologicheskiy zhurnal im. I.M. Sechenova – Russian Journal of Physiology them. Sechenov*. 2007; 93 (11): 1326–1331 (in Russian).
7. Shevelev O.A., Tereshenkov V.P., Khodorovich N.A. Glubokaya lokal'naya gipotermiya v terapii bolevykh sindromov pri porazheniyakh krupnykh sustavov [Deep local hypothermia in the treatment of pain syndromes in patients with lesions of large joints] // *Rossiyskiy zhurnal boli – Russian Journal of Pain*. 2012; (1): 68 (in Russian).
8. Bouchama A. Pathogenetic mechanisms of heatstroke and novel therapies // *Crit Care* [Internet]. Springer Nature; 2012; 16 (Suppl2): A7. DOI: 10.1186/cc11265
9. Foulis A.K. Morphological study of the relation between accidental hypothermia and acute pancreatitis // *Journal of Clinical Pathology* [Internet]. BMJ; 1982 Nov 1; 35 (11): 1244–1248. DOI: 10.1136/jcp.35.11.1244
10. Shapovalov K.G., Sizonenko V.A. Kholodovaya travma kak prichina stoykogo izmeneniya sostoyaniya mikrotsirkulyatornogo rusla [Cold injury as the cause of a persistent state changes microvasculature] // *Khirurgiya. Zhurnal im. N.I. Pirogova – Surgery. Journal of them. N.I. Pirogov*. 2009; (2): 28–31 (in Russian).
11. European Convention for the Protection of Vertebrate Animals Used for Experimental and Other Scientific Purposes. Strasburg: Council of Europe, 1986: 51.
12. Anan'ev V.N., Ippolitov E.V. Reaktivnost' sistemnogo i regional'nogo krovoobrashcheniya k atsetilkholinu posle 10 dney adaptatsii k kholodu [The reactivity of the system and the regional blood flow to acetylcholine after 10 days of adaptation to cold] // *Estestvennye i tekhnicheskije nauki – Natural and Technical Sciences*. 2011; (3): 144–146 (in Russian).

13. Keenan J.E., Wang H., Gulack B.C., Ganapathi A.M., Andersen N.D., Englum B.R. et al. Does moderate hypothermia really carry less bleeding risk than deep hypothermia for circulatory arrest? A propensity-matched comparison in hemiarach replacement // *The Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery* [Internet]. Elsevier BV; 2016 Aug; DOI: 10.1016/j.jtcvs.2016.08.014
14. Shakhmatov I.I., Nosova M.N., Vdovin V.M., Bondarchuk Yu.A., Kiselev V.I. Osobennosti reaktsii gemostaza pri stresse u lits s raznym urovnem trenirovannosti [Features reaction hemostasis during stress in patients with different levels of fitness] // *Ros. fiziol. zburn. im. I.M. Sechenova – Russian Journal of Physiology them. Sechenov.* 2011; 97 (11): 1254–1261 (in Russian).
15. Cookson P., Lawrie A., Green L., Dent E., Proffitt S., Bashir S. et al. Thrombin generation and coagulation factor content of thawed plasma and platelet concentrates // *Vox Sanguinis* [Internet]. Wiley-Blackwell; 2014 Dec 3;108 (2):160–168. DOI: 10.1111/vox.12206
16. Tkachenko E.Ya., Kozyreva T.V. Mekhanizmy modulyruyushchego vliyaniya simpaticheskoy nervnoy sistemy na termoregulyatornye reaktsii pri okhlazhdenii u gipertenzivnykh kryss [The mechanisms of modulating influence of the sympathetic nervous system on thermoregulatory responses during cooling in hypertensive rats] // *Byulleten' eksperimental'noy biologii i meditsiny – Bulletin of Experimental Biology and Medicine.* 2010; 149 (1): 25–29 (in Russian).

Received November 10.2016

Accepted December 19.2016

**Lycheva Natal'ya A.**, PhD, Associate Professor, Department of Normal Physiology, Altai State Medical University, Barnaul, Russian Federation; Junior Researcher, Scientific Research Institute of Physiology and Basic Medicine, Novosibirsk, Russian Federation.

**Shakhmatov Igor' I.**, DM, Associate Professor, Head of the Department of Normal Physiology, Altai State Medical University, Barnaul, Russian Federation; Researcher, Scientific Research Institute of Physiology and Basic Medicine, Novosibirsk, Russian Federation.

**Kiselev Valeriy I.**, DM, Professor, Corresponding Member of RAS, Department of Normal Physiology, Altai State Medical University, Barnaul, Russian Federation; Head of Department of Physiology and Pathology of Hemostasis and Hemodynamic Laboratory, Scientific Research Institute of Physiology and Basic Medicine, Novosibirsk, Russian Federation.

(✉) **Lycheva Natal'ya A.**, e-mail: Natalia.lycheva@yandex.ru

УДК 543.2:582.521.41

DOI 10.20538/1682-0363-2017-1-59-64

Для цитирования: Никифоров Л.А., Фурса Н.С., Кривошеков С.В., Куркин В.А., Белоусов М.В. Сравнительное исследование веществ первичного обмена ряски малой (*Lemna minor* L.), ряски тройчатой (*Lemna trisulca* L.) и многокоренника обыкновенного (*Spirodella polyrrhiza* L. Schleid.). *Бюллетень сибирской медицины*. 2017; 16 (1): 59–64

## Сравнительное исследование веществ первичного обмена ряски малой (*Lemna minor* L.), ряски тройчатой (*Lemna trisulca* L.) и многокоренника обыкновенного (*Spirodella polyrrhiza* L. Schleid.)

Никифоров Л.А.<sup>1</sup>, Фурса Н.С.<sup>2</sup>, Кривошеков С.В.<sup>3,5</sup>, Куркин В.А.<sup>4</sup>, Белоусов М.В.<sup>3</sup>

<sup>1</sup> НП «Центр фармацевтической информации»  
Россия, 630099, г. Новосибирск, Красный пр., 31

<sup>2</sup> Ярославская государственная медицинская академия  
Россия, 150000, г. Ярославль, ул. Революционная, 5

<sup>3</sup> Сибирский государственный медицинский университет (СибГМУ)  
Россия, 634050, г. Томск, Московский тракт, 2

<sup>4</sup> Самарский государственный медицинский университет  
Россия, 443099, г. Самара, ул. Чапаевская, 89

<sup>5</sup> Национальный исследовательский Томский политехнический университет (НИ ТПУ)  
Россия, 634050, г. Томск, пр. Ленина, 30

### РЕЗЮМЕ

**Цель исследования.** Изучение качественного состава и количественного содержания веществ первичного обмена трех видов ряски: ряски малой (*Lemna minor* L.), ряски тройчатой (*Lemna trisulca* L.) и многокоренника обыкновенного, или ряски многокорневой (*Spirodella polyrrhiza* L. Schleid., синоним – *Lemna polyrrhiza* L.).

**Материал и методы.** Объектами исследования служили воздушно-сухие образцы травы, собранные в период их вегетации в 2010–2011 гг. в малопроточных и стоячих водоемах Кожевниковского и Томского районов Томской области. Определение содержания свободных моносахаридов проводили методом прямофазной высокоэффективной жидкостной хроматографии. Содержание связанных сахаров определяли методом капиллярного электрофореза, используя прибор Applied Biosystem 273T (Термофишер Лтд., США). Для получения данных о качественном составе и количественном содержании аминокислот применяли аминокислотный анализатор Hitachi 835 (Япония).

**Результаты.** Наименьшее количество аминокислот содержится в водном извлечении ряски тройчатой – 59,70 мг, что в два раза меньше, чем в извлечениях из ряски малой и ряски многокорневой (127,9 и 131,55 мг соответственно). Минимальное содержание свободных и связанных моносахаридов определено в ряске малой – 10,54%, в то время как в ряске тройчатой и ряске многокорневой их содержание составляет 14,30 и 15,35% соответственно. Показано качественное и количественное видовое отличие свободных и связанных моносахаридов и аминокислотного состава.

**Ключевые слова:** род Ряска, *Lemna* L., первичные метаболиты, аминокислотный состав, углеводный состав.

✉ Кривошеков Сергей Владимирович, e-mail: chrom@tpu.ru.

## ВВЕДЕНИЕ

Растения являются первичными источниками протеиногенных аминокислот, свободных и связанных углеводов, обладающих незаменимой метаболической ценностью для живых систем [1, 2]. Продукты их биосинтеза являются биотропными для человека и животных и обладают различными системными биологически активными свойствами, в частности антигипоксическими, противовоспалительными, иммуностропными, общеукрепляющим и др. [3, 4]. Ряска является представителями семейства Ароидные (*Araceae*) и относятся к числу ценных кормовых, пищевых и лечебных растений. Препараты ряски применяются в народной медицине для лечения витилиго, воспаления верхних дыхательных путей, крапивницы, заболеваний печени и щитовидной железы [5, 6]. В то же время в литературе мало сведений о химическом составе ряски, недостаточно изучен состав веществ первичного обмена, в частности углеводов и аминокислот [7], являющихся прометаболитами многих биологически активных веществ, что послужило основанием для настоящего исследования.

Цель исследования – изучить качественный состав и количественное содержание веществ первичного обмена трех видов ряски: ряска малой (*Lemna minor* L.), ряска тройчатой (*Lemna trisulca* L.) и многокоренника обыкновенного, или ряска многокорневой (*Spirodella polyrrhiza* L. Schleid., синоним – *Lemna polyrrhiza* L.).

## МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Объектами исследования служили воздушно-сухие образцы травы ряска малой (*Lemna minor* L.), ряска тройчатой (*Lemna trisulca* L.) и многокоренника обыкновенного (*Spirodella polyrrhiza* L. Schleid), собранные в период их вегетации в 2010–2011 гг. в малопроточных и стоячих водоемах Кожевниковского (окр. села Десятова) и Томского (окр. села Коларова) районов Томской области.

Определение содержания свободных моносахаридов проводили методом прямофазной высокоэффективной жидкостной хроматографии. Для этого 100 мг измельченного сырья ряски заливали 1 мл воды очищенной в пробирке с завинчивающейся пробкой, нагревали до 90 °С до набухания сырья и затем экстрагировали углеводы в течение 1 ч при температуре 25 °С при встряхивании. Полученное извлечение центрифугировали 10 мин при 14 000 об./мин. После этого добавляли активированный уголь, встряхивали и снова центрифугировали 10 мин при 14 000 об./мин. Аликвоту

20 мкл супернатанта анализировали на колонке Luna NH<sub>2</sub> 4,6 × 250 мм, подвижная фаза: ацетонитрил – вода в соотношении 70 : 30, скорость потока 1 мл/мин при комнатной температуре с рефрактометрическим детектированием. Сбор и обработку данных осуществляли при помощи программы «Экохром», отнесение пиков и расчет концентраций углеводов проводили по внешнему стандарту, содержащему смесь анализируемых углеводов (фруктозы, глюкозы) и глицерина в концентрации 10 мг/мл.

Для анализа связанных сахаров водное извлечение ряска малой гидролизовали раствором 1 М кислоты хлористоводородной при 100 °С в течение 2,5 ч. После гидролиза раствор центрифугировали 10 мин при 14 000 об./мин. К 0,8 мл супернатанта добавляли 7,2 мл воды и 5 мл полученного раствора пропускали через поверхностный концентрирующий патрон (Диасорб С<sub>16</sub>). При этом первые 3 мл отбрасывали и собирали следующий 1 мл. К 20 мкл смеси стандартов и исследуемого раствора добавляли 20 мкл раствора внутреннего стандарта (раствор глюкозамина) и упаривали на вакуумированном центрифужном испарителе типа Sreevad с подогревом в полипропиленовой пробирке. К высушенной пробе добавляли 20 мкл 0,5 мкл раствора 1-фенил-3-метил-5-пиразолон (РМР) в метаноле (1 : 1) и 20 мкл раствора натрия гидроксида, тщательно встряхивали на Vortex и термостатировали при 70 °С в течение 2 ч. Пробу нейтрализовали 20 мкл 0,3 М раствором кислоты хлористоводородной и экстрагировали избыток реагента РМР бензолом дважды по 50 мкл. Остаток упаривали на Sreevad с подогревом и растворяли в 500 мкл смеси ацетонитрил – вода в соотношении 1 : 9.

Содержание связанных сахаров определяли методом капиллярного электрофореза, используя прибор Applied Biosystem 273Т (Термофишер ЛТД., США). Отношение и расчет концентрации углеводов проводили по внутреннему (глюкозамин) и внешнему стандарту, содержащему смесь четырех анализированных углеводов в концентрации 1 мг/мл.

Для получения данных о качественном составе и количественном содержании аминокислот в рясках использован аминокислотный анализатор Hitachi 835 (Япония) на колонке 0,26 × 15 см. Калибровку прибора проводили с использованием стандартной смеси, содержащей по 3 нМ каждой аминокислоты. Анализ проводили на колонке с сульфированным сополимером стирола в смеси с 8% дивинилбензола при постоянной во время эксперимента температуре 53 °С. Для

элюирования аминокислот использовали ступенчатый градиент из буферных растворов с разными значениями pH (3,3–4,9). Последовательность элюирования аминокислот зависела от заряда молекул аминокислот в кислой среде буфера, степени гидратации, молекулярной массы и гидрофобности. Детектирование осуществляли после взаимодействия элюатов с нингидриновым реагентом фотометрически при длине волны 570 нм для всех аминокислот, количественное содержание определяли при детектировании на длине волны 440 нм.

## РЕЗУЛЬТАТЫ

Репрезентативная хроматограмма стандартного раствора сахаров представлена на рис. 1, а результаты расчета содержания отражены в табл. 1.

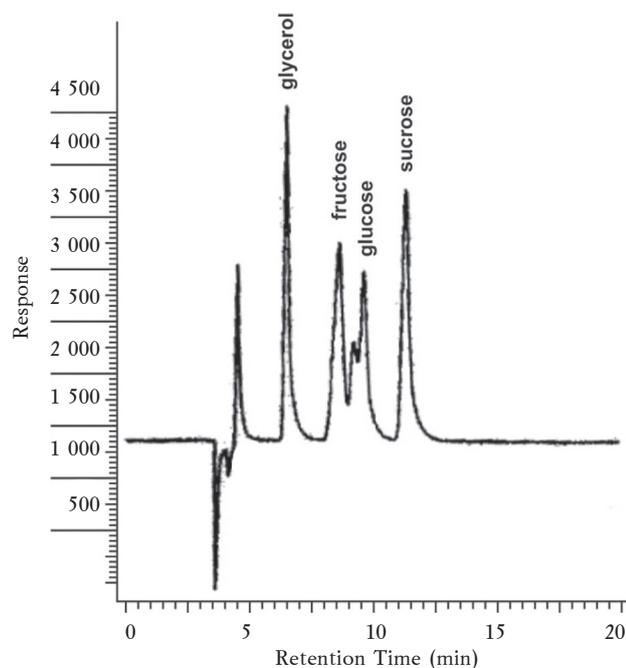


Рис. 1. Хроматограмма раствора свободных сахаров стандартных образцов

Таблица 1

Содержание свободных углеводов в рясках, $M \pm m$ , %			
Растение	Фруктоза	Глюкоза	Всего
<i>L. minor</i>	$2,34 \pm 0,12$	$1,29 \pm 0,05$	$3,67 \pm 0,17$
<i>L. trisulca</i>	ниже ПКО	ниже ПКО	–
<i>S. polyrrbiza</i>	$0,51 \pm 0,03$	ниже ПКО	$0,51$

В исследуемых образцах обнаружены и количественно определены в свободном виде два моносахарида – глюкоза и фруктоза. Содержание обоих моносахаридов определено в образцах *L. minor* ( $(2,34 \pm 0,12)$  и  $(1,29 \pm 0,05)$ %) соответ-

ственно), в образцах *S. polyrrbiza* содержание фруктозы, а в *L. trisulca* содержание обоих моносахаров ниже предела количественного определения (ПКО) метода.

При определении связанных сахаров установлено, что в *L. minor* содержание связанных гексоз наименьшее (5,3%), в то время как *S. polyrrbiza* содержит 12,1% связанных гексоз. Наибольшее содержание пентоз отмечено в *L. trisulca* (6,8%) (табл. 2). Репрезентативная электрофореграмма стандартного раствора РМР-производных сахаров представлена на рис. 2.

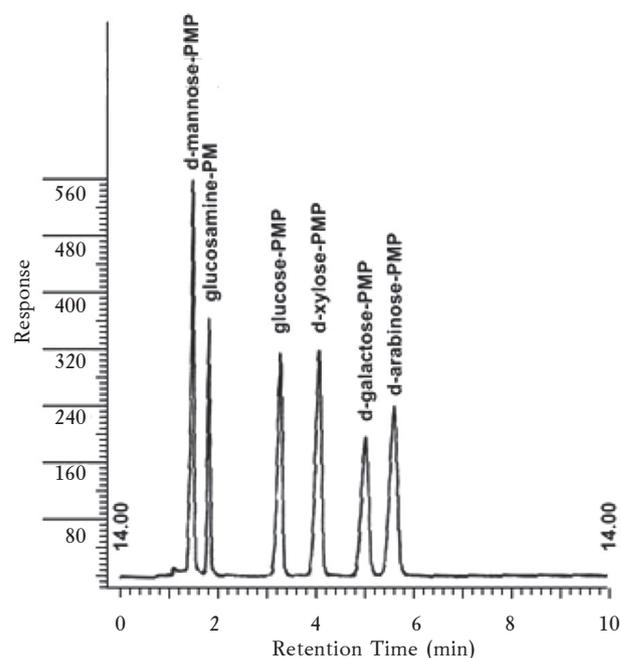


Рис. 2. Электрофореграмма раствора сахаров стандартных образцов

Таблица 2

Растение	Содержание связанных углеводов в рясках, $M \pm m$ , %			
	Пентозы		Гексозы	
	Арабиноза	Ксилоза	Галактоза	Глюкоза
<i>L. minor</i>	$0,38 \pm 0,02$	$1,24 \pm 0,06$	$1,05 \pm 0,06$	$4,20 \pm 0,21$
	Сумма			
	1,62		5,25	
<i>L. trisulca</i>	$0,73 \pm 0,04$	$6,1 \pm 0,3$	$1,17 \pm 0,06$	$6,3 \pm 0,3$
	Сумма			
	6,83		7,47	
<i>S. polyrrbiza</i>	$0,90 \pm 0,04$	$1,82 \pm 0,09$	$1,42 \pm 0,07$	$10,7 \pm 0,5$
	Сумма			
	2,72		12,12	

Репрезентативная хроматограмма качественного и количественного определения аминокислот представлена на рис. 3. Результаты сравнительного анализа аминокислот [8] приведены в табл. 3, 4.

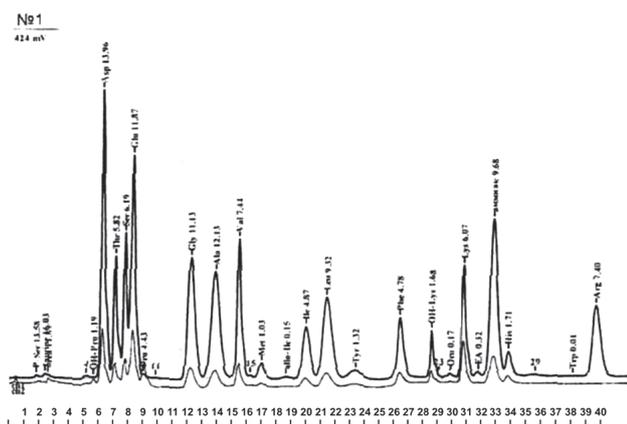


Рис. 3. Репрезентативная хроматограмма при определении аминокислот

Т а б л и ц а 3

Содержание заменимых аминокислот в рясках, мг в 1 г сухого порошка			
Аминокислота	<i>L. minor</i>	<i>L. trisulca</i>	<i>S. polyrrhiza</i>
<i>Моноаминомонокарбоновые</i>			
Ala	9,7 ± 0,5	4,64 ± 0,23	8,9 ± 0,4
Gly	7,6 ± 0,4	4,0 ± 0,2	6,9 ± 0,3
Ser	5,9 ± 0,3	2,13 ± 0,11	4,3 ± 0,2
Tyr	2,15±0,11	1,24	3,38 ± 0,17
Cys	-	0,21±0,03	0,22 ± 0,03
<i>Моноаминодикарбоновые</i>			
Asp	16,7 ± 0,8	7,0 ± 0,4	18,4 ± 0,7
Glu	15,7 ± 0,7	7,8 ± 0,3	14,4 ± 0,5
<i>Диаминомонокарбоновые</i>			
Arg	11,6 ± 0,6	3,8 ± 0,2	7,8 ± 0,4
<i>Гетероциклические</i>			
His	2,4 ± 0,1	1,04 ± 0,05	2,4 ± 0,1
OH-Pro	1,40 ± 0,07	1,10 ± 0,06	1,00 ± 0,05
Pro	4,6 ± 0,2	3,4 ± 0,2	8,3 ± 0,4
Сумма заменимых аминокислот	77,75	36,44	76,83

Т а б л и ц а 4

Содержание незаменимых аминокислот в рясках, мг в 1 г сухого порошка			
Аминокислота	<i>L. minor</i>	<i>L. trisulca</i>	<i>S. polyrrhiza</i>
<i>Моноаминомонокарбоновые</i>			
Val	8,1 ± 0,4	4,0 ± 0,1	8,9 ± 0,4
Ile	5,8 ± 0,2	3,3 ± 0,1	7,0 ± 0,4
Leu	11,0 ± 0,5	6,1 ± 0,3	13,5 ± 0,6
Met	1,49 ± 0,09	0,64 ± 0,03	1,69 ± 0,08
Thr	6,2 ± 0,3	2,8 ± 0,1	5,20 ± 0,26
Phe	7,1 ± 0,4	3,4 ± 0,2	7,2 ± 0,3
<i>Диаминомонокарбоновые</i>			
Lys	7,9 ± 0,4	3,10 ± 0,16	8,0 ± 0,3
OH-Lys	2,5 ± 0,1	0,090 ± 0,004	3,3 ± 0,2
Сумма незаменимых кислот	50,15	23,26	54,72
Общая сумма	127,90	59,70	131,55

Полученные данные свидетельствуют о том, что в траве *L. trisulca* содержится наименьшее количество как заменимых, так и незаменимых аминокислот по сравнению с другими образцами. В ее химическом составе преобладают (содержание более 3 мг/1 г сырья) глицин, аланин, пролин и лейцин. В то время как в составе *L. minor* преобладающими аминокислотами (содержание более 5 мг/1 г сырья) являются аланин, глицин, серин, аргинин, глутаминовая кислота, валин, лейцин, изолейцин, триптофан, фенилаланин и лизин. Состав преобладающих аминокислот *S. polyrrhiza* сходен с составом *L. minor*, но отличается наличием большого количества (более 18 мг/1 г сырья) аспарагиновой кислоты. Качественное и количественное содержание незаменимых аминокислот также схоже у *L. minor* и *S. polyrrhiza* (127,90 и 131,55 мг на 1 г сырья соответственно).

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Впервые проведено сравнительное исследование веществ первичного обмена (свободные и связанные сахара, аминокислоты) трех видов рясок – ряска малой (*Lemna minor* L.), ряска тройчатой (*Lemna trisulca* L.) и многокоренника обыкновенного (*Spirodella polyrrhiza* L. Schleid.), или ряска многокорневой (*Lemna polyrrhiza* L.). В анализируемом сырье обнаружены два свободных моносахарида (фруктоза и глюкоза). Содержание связанных сахаров (*L. minor*) в два раза превышает количество свободных. Установлено наличие 18 аминокислот, в том числе восемь незаменимых, среди которых преобладали аспарагиновая и глутаминовая кислоты, аргинин.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Кольман Я., Рём К.-Г. Наглядная биохимия : пер. с нем. М.: Мир, 2000: 469.
2. Хороненкова С.В., Тишков В.И. Оксидоза D-аминокислот: физиологическая роль и применение // *Успехи биологической химии*. 2008; 48: 359–376.
3. Сафонова Е.А., Гурьев А.М., Разина Т.Г., Зуева Е.П., Ефимова Л.А., Лопатина К.А. Повышение эффективности химиотерапии с помощью фармакологически активных фракций, выделенных из полисахаридного комплекса аира болотного (*Acorus calamus* L.) // *Российский биотерапевтический журнал*. 2012; 11 (4): 55–58.
4. Хотимченко Ю.С. Ковалев В.В., Савченко О.В., Зиганшина О.А. Физико-химические свойства, физиологическая активность и применение альгинатов полисахаридов бурых водорослей // *Биология моря*. 2001; 3: 151–162.

5. Маркова А. Травник. Золотые рецепты народной медицины. М.: Эксмо-Форум, 2007: 928.
6. Махлаюк В.П. Лекарственные растения в народной медицине. М.: Нива России, 1992: 478.
7. Никифоров Л.А., Белоусов М.В., Фурса Н.С. Изучение аминокислотного состава ряски малой (*Lemna minor* L.) // *Бюллетень сибирской медицины*. 2011; 10 (5): 74–77.
8. Dimova N. RP-HPLC analysis of amino acids with UV-detection // *Докал. Болг. АН*. 2003; 56 (12): 75–78.

Поступила в редакцию 22.11.2016

Утверждена к печати 19.12.2016

Никифоров Леонид Анатольевич, зам. директора НП «Центр фармацевтической информации», г. Новосибирск.

Фурса Николай Сергеевич, д-р фарм. наук, профессор, зав. кафедрой фармакогнозии и фармацевтической технологии, Ярославская государственная медицинская академия, г. Ярославль.

Кривошеков Сергей Владимирович, мл. научный сотрудник ЦНИЛ, СибГМУ, г. Томск; инженер каф. ТОВПМ, НИ ТПУ, г. Томск.

Куркин Владимир Александрович, д-р фарм. наук, профессор, зав. кафедрой фармакогнозии с ботаникой и основами фитотерапии, Самарский государственный медицинский университет, г. Самара.

Белоусов Михаил Валерьевич, д-р фарм. наук, зав. кафедрой фармацевтического анализа, СибГМУ, г. Томск.

(✉) Кривошеков Сергей Владимирович, e-mail: chrom@tpu.ru

УДК 543.2:582.521.41

DOI 10.20538/1682-0363-2017-1-59–64

For citation: Nikiforov L.A., Fursa N.S., Krivoshchekov S.V., Kurkin V.A., Belousov M.V. Comparative study of compounds of primary exchange duckweed (*Lemna minor* L.), trisulki duckweed (*Lemna trisulca* L.) and spirodela (*Spirodella polyrrhiza* L. Schleid.). *Bulletin of Siberian Medicine*. 2017; 16 (1): 59–64

## Comparative study of compounds of primary exchange duckweed (*Lemna minor* L.), trisulki duckweed (*Lemna trisulca* L.) and spirodela (*Spirodella polyrrhiza* L. Schleid.).

Nikiforov L.A.<sup>1</sup>, Fursa N.S.<sup>2</sup>, Krivoshchekov S.V.<sup>3,4</sup>, Kurkin V.A.<sup>5</sup>, Belousov M.V.<sup>3</sup>

<sup>1</sup> NP “Center for Pharmaceutical Information”  
31, Krasnuy Ave., Novosibirsk, 630099, Russian Federation

<sup>2</sup> Yaroslavl State Medical Academy  
5, Revoluzionnaiy Str., Yaroslavl, 150000, Russian Federation

<sup>3</sup> Siberian State Medical University  
2, Moscow Trakt, Tomsk, 634050, Russian Federation

<sup>4</sup> National Research Tomsk Polytechnic University  
30, Lenina Ave., Tomsk, 634050, Russian Federation

<sup>5</sup> Samara State Medical University  
89, Chapaevskaiy Str., Samara, 443099, Russian Federation

### ABSTRACT

**The purpose** of the paper is to study qualitative composition and quantitative content of primary exchange compounds in duckweed (*Lemna minor* L.), trisulki duckweed (*Lemna trisulca* L.) and spirodela (*Spirodella polyrrhiza* L.) Schleid).

**Materials and methods.** The subject of the study was air-dried samples of grass collected during their 2010–2011 growing season in low-flow and stagnant water bodies of Kozhevnikovskiy and Tomsk districts of the Tomsk region. The concentration of free monosaccharides was determined by direct-phase high-performance liquid chromatography. The concentration of the bound sugars was determined by capillary electrophoresis using Applied Biosystem 273T (Thermofischer Ltd., USA). To obtain data on the qualitative composition and quantitative content of amino acids, the amino acid analyzer Hitachi 835 (Japan) was used.

**Results.** It was found out that the least amount of amino acids contained in the water extract from duckweed trifoliolate – 96,14 mg, which is 2 times less than in extracts of *Lemna minor* and *Lemna multirooted* (205,65 and 208,38 mg, respectively). In duckweed the minimum content of free and bound monosaccharides was determined to be 10,54%, while in the *Lemna trifoliolate* and *Lemna multirooted* their content was 14,30% and 15,35%, respectively. This study showed the qualitative and quantitative differences of free and bound monosaccharide and amino acid composition between previously mentioned species.

**Key words:** primary metabolites, amino acids composition, carbohydrates composition.

## REFERENCES

1. Coleman J., Rem K.-G. Nagladnaya biohomia [Transparent biochemistry]; per. s nem. M.: Mir Publ., 2000: 469 (in Russian)
2. Khoronenkova S.V., Tishkov V.I. Oksidaza D-aminokislot: fiziologicheskaya rol' I primeneniye [D-amino acid oxidase: physiological role and application] // *Uspehi biologicheskoy himii – Biological chemistry reviews*. 2008; 48: 359–376 (in Russian).
3. Safonova E.A., Guryev A.M., Razina T.G., Zueva E.P., Efimova L.A., Lopatina K.A. Povysheniye effektivnosti himioterapii s pomoshchyu farmakologicheskiaktivnykh fraktsiy, vydelennykh iz polisaharidnogo kompleksa aira bolotnogo (*Acorus Calamus L.*) [Increased effectiveness of chemotherapy using pharmacologically active fractions isolated from the complex polysaccharide calamus (*Acorus Calamus L.*)] // *Rossiyskiy bioterapevticheskiy zhurnal – Russian Journal of Biotherapy*. 2012, 11 (4): 55–58 (in Russian).
4. Khotimchenko Y.S., Kovalev V.V., Savchenko O.V., Ziganshin O.A. Fiziko-himicheskie svoystva, fiziologicheskaya aktivnost' I primeneniye al'ginatov polisaharidov burykh vodorosley [Physico-chemical properties, physiological activity and application of alginates polysaccharides of brown algae] // *Biologiya moray – Russian Journal of Marine Biology*. 2001, 3: 151–162 (in Russian).
5. A. Markov. Travniki. Zolotyie recepty narodnoy mediciny [Herbalist. Golden recipes of traditional medicine]. M.: Eksmo-Forum Publ., 2007: 928 (in Russian).
6. Makhlayuk V.P. Lekarstvennyye rasteniya v narodnoy mediciny [Medicinal plants in folk medicine]. M.: Niva Rossii Publ., 1992: 478 (in Russian).
7. Nikiforov L.A., Belousov M.V., Fursa N.S., Izuchenie aminokislотного состава ryaski maloy (*Lemna minor L.*) [Study of amino-acid structure (*Lemna minor L.*)] // *Byulleten' sibirskoy mediciny – Bulletin of Siberian Medicine*. 2011; 10 (5): 74–77 (in Russian).
8. Dimova N. RP-HPLC analysis of amino acids UV-detection // *Dokl. Bolg.AN*. 2003; 56 (12): 75–78.

Received November 22.2016

Accepted December 19.2016

**Nikiforov Leonid A.**, Deputy Director of NP “Center for Pharmaceutical Information”, Novosibirsk, Russian Federation.

**Fursa Nikolay S.**, DPhs, Professor, Head of the Department of Pharmacognosy and Pharmaceutical Technology, Yaroslavl State Medical Academy, Yaroslavl, Russian Federation.

**Krivoshchekov Sergey V.**, Junior Researcher, Central Research Laboratory, Siberian State Medical University, Tomsk; Engineer, National Research Tomsk Polytechnic University, Tomsk, Russian Federation.

**Kurkin Vladimir A.**, DPhs, Professor, Head of the Department of Pharmacognosy and Botany Basics of Herbal Medicine, Samara State Medical University, Samara, Russian Federation.

**Belousov Mikhail V.**, DPhs, Head of the Department of Pharmaceutical Analysis, Siberian State Medical University, Tomsk, Russian Federation.

(✉) **Krivoshchekov Sergey V.**, e-mail: chrom@tpu.ru

УДК 616.831-005.4:615.214

DOI 10.20538/1682-0363-2017-1-65–72

Для цитирования: Осипенко А.Н., Плотникова Т.М., Чернышева Г.А., Смольякова В.И. Механизмы нейропротективного действия *n*-тирозола в условиях тотальной транзиторной ишемии-реперфузии головного мозга. *Бюллетень сибирской медицины*. 2017; 16 (1): 65–72

## Механизмы нейропротективного действия *n*-тирозола в условиях тотальной транзиторной ишемии-реперфузии головного мозга

Осипенко А.Н.<sup>1</sup>, Плотникова Т.М.<sup>1</sup>, Чернышева Г.А.<sup>2</sup>, Смольякова В.И.<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Сибирский государственный медицинский университет (СибГМУ)  
Россия, 634050, г. Томск, Московский тракт, 2

<sup>2</sup> НИИ фармакологии и регенеративной медицины имени Е.Д. Гольдберга (НИИФирМ им. Е.Д. Гольдберга),  
Томский национальный исследовательский медицинский центр (ТНИМЦ) Российской академии наук (РАН)  
Россия, 634028, г. Томск, ул. Ленина, 3

### РЕЗЮМЕ

**Цель исследования** – изучить механизмы нейропротективного действия *n*-тирозола в условиях острой глобальной ишемии-реперфузии головного мозга у крыс.

**Материал и методы.** Исследование выполнено на 30 аутобредных крысах-самцах сток Wistar массой 220–240 г. Животные были разделены на три группы по 10 крыс в каждой. В контрольной и опытной группах модель ишемии-реперфузии головного мозга воспроизводилась путем трехсосудистой окклюзии, животные ложнопериорированной группы подвергались тем же хирургическим манипуляциям, но без наложения лигатур на сосуды.

Животным опытной группы ежедневно в течение 5 сут вводили внутривенно *n*-тирозол в дозе 20 мг/кг в виде 2% -го раствора, ложнопериорированные крысы и животные контрольной группы получали физиологический раствор по той же схеме. На 5-е сут после ишемии-реперфузии головного мозга оценивали реологические параметры крови и содержание продуктов перекисного окисления липидов в мозговой ткани.

**Результаты.** Острая ишемия-реперфузия головного мозга у крыс контрольной группы вызывала существенные нарушения реологических свойств крови – возрастала вязкость цельной крови и плазмы, уменьшался полупериод агрегации эритроцитов и индекс деформируемости эритроцитов. Повышение вязкости крови приводило к уменьшению индекса доставки кислорода к тканям. В ткани мозга контрольной группы увеличивались содержание диеновых и триеновых конъюгатов, оснований Шиффа и индекс окисленности липидов. Эти нарушения приводили к гибели 50% животных контрольной группы. *n*-Тирозол при его внутривенном введении животным опытной группы снижал вязкость крови на 19–31%, вязкость плазмы – на 6% и увеличивал деформируемость эритроцитов на 31–40%, что повышало коэффициент доступности кислорода для тканей мозга на 21–31% по сравнению с показателями животных контрольной группы. Содержание диеновых, триеновых конъюгатов и оснований Шиффа в ткани мозга при курсовом введении *n*-тирозола уменьшалось соответственно на 37%, 49 и 45%, что отражалось на снижении индекса окисленности липидов на 38% в сравнении с контролем. Число выживших животных в опытной группе было в 1,7 раза больше по сравнению с контролем.

**Заключение.** *n*-Тирозол при его курсовом введении крысам с острой ишемией-реперфузией головного мозга ослабляет интенсивность окислительного стресса в мозговой ткани и снижает повышенную вяз-

✉ Осипенко Антон Николаевич, e-mail: osipenko-an@mail.ru.

кость крови. Результатом этих эффектов явилось ослабление последствий ишемии-реперфузии головного мозга и увеличение выживаемости животных, что подтверждает нейропротективное действие *n*-тирозола в этих условиях.

**Ключевые слова:** *n*-тирозол, ишемия головного мозга, реперфузионный синдром, вязкость крови, окислительный стресс, нейропротективный эффект, антиоксидантный эффект.

## ВВЕДЕНИЕ

Согласно данным ВОЗ, цереброваскулярные заболевания являются ведущей причиной инвалидизации, а также второй причиной деменции и смертности в мире. Наиболее распространенной и разрушительной формой нарушения церебрального кровообращения является ишемический инсульт [1]. Основным направлением лечения острого ишемического инсульта с клинически доказанной эффективностью является тромболитическая терапия. Однако возобновление кровотока в зоне ишемии сопровождается окислительным стрессом [2], процессами перекисидации липидов мембран [3] и расстройствами микроциркуляции [4], то есть формированием «реперфузионного синдрома» [5]. Следовательно, окислительный стресс играет ключевую роль в повреждении ткани мозга при ишемии-реперфузии. В условиях окислительного стресса происходит также повреждение мембранных белков и липидов эритроцитов, ослабляется их деформируемость, что приводит к повышению вязкости крови [6]. Решение проблемы нейропротекции при ишемии-реперфузии мозга может быть достигнуто с помощью соединений, обладающих антиоксидантной и гемореологической активностью. В качестве средств с указанными свойствами наибольшего внимания заслуживают растительные полифенолы [7], одним из представителей которых является *n*-тирозол, обладающий широким спектром фармакологической активности и хорошей биодоступностью, обеспечивающей его способность интенсивно проникать в органы с высокой степенью васкуляризации [8].

Цель исследования – изучить механизмы нейропротективного действия *n*-тирозола в условиях острой глобальной ишемии-реперфузии головного мозга у крыс.

## МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Эксперименты были выполнены на 30 аутобредных крысах-самцах сток Wistar массой 220–240 г. Животные были разделены на три группы по 10 крыс в каждой. Модель тотальной транзиторной ишемии головного мозга (ТТИГМ) воспроизво-

дили по методу трехсосудистой окклюзии [9]. Ложнооперированным крысам (выполнены все хирургические манипуляции, но без окклюзии сосудов) и крысам контрольной группы вводили по 1 мл физиологического раствора, крысам опытной группы вводили *n*-тирозол в дозе 20 мг/кг в виде 2%-го раствора. Физиологический раствор и *n*-тирозол вводили внутривенно один раз в сутки в течение 5 сут после оперативного вмешательства, первое введение препаратов проводили на 25-й мин после наложения окклюдеров.

Для оценки гемореологических параметров под эфирным наркозом проводили забор проб цельной крови из общей сонной артерии крыс спустя 5 сут после ишемии. Кровь стабилизировали 3,8%-м раствором натрия цитрата в соотношении 9 : 1. Вязкость цельной крови определяли на ротационном вискозиметре LVDV-II+CP (США) в диапазоне скоростей сдвига 3–300 с<sup>-1</sup>, вязкость плазмы – при скорости сдвига 300 с<sup>-1</sup> [10]. Гематокрит определяли с помощью капиллярной центрифуги МГЦ-8 (Россия) и выражали в % [11]. Агрегацию и деформируемость эритроцитов определяли на приборе RheoScan-AnD300 (Республика Корея). Доступность кислорода для тканей оценивали по соотношению гематокрит : вязкость крови на высоких скоростях сдвига (50–300 с<sup>-1</sup>) [4].

Определение продуктов перекисного окисления липидов (ПОЛ) проводили стандартными методами [12]. Содержание диеновых конъюгатов (ДК), триеновых конъюгатов (ТК) определяли по характерным для сопряженных двойных связей пикам поглощения при 232 и 275 нм соответственно [13]. Оптическую плотность измеряли на спектрофотометре Hitachi 557 (Япония). В качестве раствора сравнения использовали гексан. ДК и ТК рассчитывали в единицах оптической плотности на 1 мг липидов (ОД/мг липидов). Основания Шиффа (ОШ) определяли по методу А. Tappel [14]. Флуоресценцию измеряли на спектрофлуориметре Hitachi 850 (Япония) при возбуждении на длине волны 360 нм и эмиссии 460 нм с фильтром 390 нм. Содержание ОШ рассчитывали в относительных единицах на 1 мг липидов (ОЕ/мг липидов). Количественную оценку

содержания липидов в гексановой фазе проводили гравиметрически. Индекс окисленности (ИО) липидов оценивали по соотношению показателей оптической плотности ДК и неокисленных липидов, рассчитывали по формуле:  $ИО = OD_{232}/OD_{215}$  [15], где  $OD_{232}$  – максимум поглощения диеновых конъюгатов, а  $OD_{215}$  – максимум поглощения неокисленных липидов.

Для статистической обработки данных использовали пакет программного обеспечения Statistica 6.0. Рассчитывали среднее значение и стандартную ошибку  $M \pm m$ . Нормальность распределения оценивали при помощи критерия Колмогорова – Смирнова. Для проверки достоверности различий ( $p < 0,05$ ) между сериями применяли тест Манна – Уитни и однофакторный дисперсионный анализ ANOVA (с поправкой Бонферрони). Для анализа выживаемости использовали критерий  $\chi^2$ .

## РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

У животных контрольной группы на 5-е сут после ТТИГМ во всем диапазоне скоростей сдвига было отмечено возрастание вязкости крови в сравнении с показателями у группы ложнооперированных животных. Вязкость крови на низких скоростях сдвига ( $3-10 \text{ с}^{-1}$ ) увеличивалась на 53–59%, на высоких скоростях сдвига ( $50-300 \text{ с}^{-1}$ ) – на 26–35% (рис. 1).

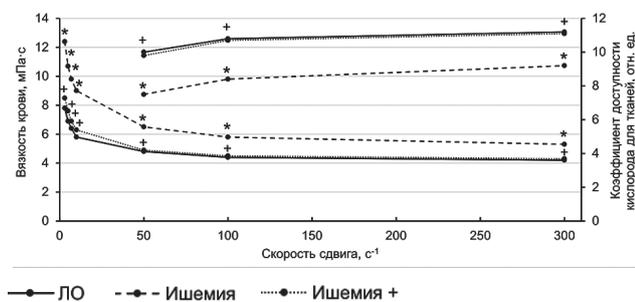


Рис. 1. Влияние *n*-тирозолола на вязкость крови (мПа·с) и коэффициент доступности кислорода для тканей на разных скоростях сдвига у крыс на 5-е сут после ТТИГМ. \*  $p < 0,05$  по сравнению с показателями ложнооперированных животных; +  $p < 0,05$  по сравнению с показателями контрольной группы

Вязкость крови является одним из основных параметров, определяющих перфузию крови и доставку кислорода к тканям, особенно в системе микроциркуляции. В микроциркуляторном русле, где уровень гематокрита (Ht) существенно ниже (10–20%), чем в крупных сосудах [16], основными факторами, влияющими на вязкость крови, являются вязкость плазмы, агрегация и деформируемость эритроцитов [17]. После церебральной ишемии-реперфузии вязкость плазмы (ВП) у крыс контрольной группы возрастала на 11% по сравнению со значениями у ложнооперированных животных (табл. 1).

Т а б л и ц а 1

Влияние <i>n</i> -тирозолола на вязкость плазмы и гематокрит у крыс на 5-е сут после ТТИГМ, $M \pm m$		
Группа животных	ВП, мПа·с	Ht, %
Ложнооперированные ( $n = 10$ )	$1,28 \pm 0,01$	$47 \pm 1$
Контроль ( $n = 5$ )	$1,42 \pm 0,04^*$	$48 \pm 1$
<i>n</i> -Тирозол ( $n = 7$ )	$1,33 \pm 0,02^{*+}$	$48 \pm 1$

\*  $p < 0,05$  по сравнению с показателями ложнооперированных животных; +  $p < 0,05$  по сравнению с показателями контрольной группы.

Увеличение вязкости плазмы наблюдается при многих патологических состояниях и связано с локальным повреждением ткани, развитием иммунного ответа [18], а также увеличением содержания фибриногена [19]. У животных контрольной группы, перенесших ТТИГМ, наблюдалось повышение агрегационной активности эритроцитов, выразившееся уменьшением полупериода агрегации на 50% (см. табл. 1), а также ухудшением их деформационных свойств. Индекс деформируемости эритроцитов был ниже на 29–39% относительно показателей у группы ложнооперированных крыс при высоких скоростях сдвига (табл. 2).

Следовательно, важнейшими гемореологическими факторами, обусловившими статистически значимое повышение вязкости крови у крыс, перенесших ТТИГМ, являются гиперагрегация и нарушение вязко-эластических свойств эритроцитов, а также увеличение вязкости плазмы.

Т а б л и ц а 2

Влияние <i>n</i> -тирозолола на полупериод агрегации ( $T_{1/2}$ ) и индекс деформируемости эритроцитов при разных напряжениях сдвига у крыс на 5-е сут после ТТИГМ, $M \pm m$					
Группа животных	$T_{1/2}, \text{с}$	Индекс деформируемости эритроцитов, отн. ед.			
		1 Па	3 Па	5 Па	7 Па
Ложнооперированные ( $n = 10$ )	$19,3 \pm 0,8$	$0,2106 \pm 0,00054$	$0,2808 \pm 0,0047$	$0,3688 \pm 0,0081$	$0,4505 \pm 0,0097$
Контроль ( $n = 5$ )	$9,6 \pm 3,2^*$	$0,1277 \pm 0,0086^*$	$0,1847 \pm 0,0229^*$	$0,2587 \pm 0,0173^*$	$0,3193 \pm 0,0187^*$
<i>n</i> -Тирозол ( $n = 7$ )	$12,0 \pm 1,5^*$	$0,1783 \pm 0,0080^{*+}$	$0,2554 \pm 0,0078^{*+}$	$0,3362 \pm 0,0135^{*+}$	$0,4187 \pm 0,0083^{*+}$

\*  $p < 0,05$  по сравнению с показателями ложнооперированных животных;

+  $p < 0,05$  по сравнению с показателями контрольной группы.

У пациентов с острым ишемическим инсультом наблюдаются сходные нарушения гемореологических параметров – увеличивается агрегация эритроцитов, снижается их деформируемость, возрастает уровень фибриногена в плазме, что в итоге приводит к повышению вязкости крови [16]. Это свидетельствует о схожести процессов, лежащих в основе нарушения гемореологического статуса при ишемическом инсульте и при ТТИГМ, и позволяет использовать данную модель для исследования влияния *n*-тирозола на гемореологические параметры.

В свою очередь, одной из причин изменения агрегационных свойств и деформируемости эритроцитов при ишемии и реперфузии мозга может являться окислительный стресс, вызывающий повреждение мембранных белков и липидов эритроцитов. На 5-е сут после ТТИГМ в ткани головного мозга крыс контрольной группы наблюдалось возрастание содержания ДК, ТК и ОШ в 2,0; 4,5 и 2,2 раза соответственно, а также повышение индекса окисленности липидов на 77% по сравнению с показателями ложнооперированных животных (рис. 2).

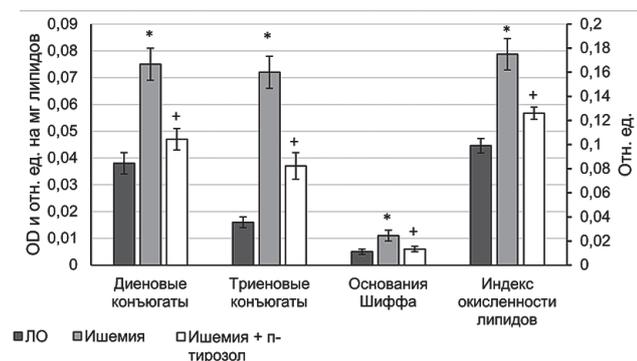


Рис. 2. Влияние *n*-тирозола на содержание диеновых конъюгатов (OD<sub>232</sub>/мг липидов), триеновых конъюгатов (OD<sub>270</sub>/мг липидов), оснований Шиффа (отн. ед./мг липидов) и индекс окисленности липидов (отн. ед.) в ткани мозга у крыс после ТТИГМ. По оси ординат слева – липиды диеновых и триеновых конъюгатов (OD/мг), оснований Шиффа (отн. ед./мг). По оси ординат справа – индекс окисленности липидов, отн. ед. \*  $p < 0,05$  по сравнению с показателями ложнооперированных животных; +  $p < 0,05$  по сравнению с показателями контрольной группы

Описанные выше изменения негативно влияют на основную функцию эритроцитов – обеспечение тканей кислородом. Данный показатель у крыс, перенесших ТТИГМ, к 5-м сут снизился на 18–25% по сравнению с показателем у ложнооперированных животных (см. рис. 1). Выживаемость животных контрольной группы составила 70% в 1-е сут и 48% – на 5-е сут после ТТИГМ.

Таким образом, у крыс, перенесших острую ишемию головного мозга с реперфузией, развивается окислительный стресс и синдром повышенной вязкости крови, снижающий доступность кислорода для тканей, что сопровождается значительной гибелью животных.

*n*-Тирозол при курсовом внутривенном введении в дозе 20 мг/кг крысам, перенесшим острую ишемию головного мозга с реперфузией, существенно улучшал реологические свойства крови. По сравнению со значениями контрольной группы наблюдалось значимое снижение вязкости крови у опытных животных на 29–31% в диапазоне низких (3–10 с<sup>-1</sup>) и на 19–25% в диапазоне высоких (50–300 с<sup>-1</sup>) скоростей сдвига (см. рис. 1). Вязкость плазмы у крыс опытной группы была на 6% ниже контрольного показателя (см. табл. 1), а полупериод агрегации эритроцитов возрастал, но не достигал уровня статистической значимости (см. табл. 2). У крыс, перенесших острую ишемию головного мозга с реперфузией, *n*-тирозол повышал деформационные свойства эритроцитов – индекс их деформируемости достоверно увеличивался на 31–40% по сравнению со значениями контрольной группы.

Поскольку нормальная деформируемость эритроцитов является необходимым условием хорошей перфузии в системе микроциркуляции [20, 21], отмеченный гемореологический эффект *n*-тирозола может обеспечить значительное повышение доставки кислорода к тканям [22]. У животных опытной группы отмечено существенное улучшение кислородтранспортной функции эритроцитов – коэффициент доступности кислорода для тканей возрастал на 21–31% по сравнению с контролем (см. рис. 1).

Перекисное окисление липидов и его продукты вносят важный вклад в повреждение клеточных структур, в том числе и эритроцитов [23]. Учитывая эти данные и сведения о высокой антиоксидантной активности *n*-тирозола [24], было оценено его влияние на процессы ПОЛ в условиях ТТИГМ у крыс. У животных, перенесших острую церебральную ишемию, *n*-тирозол ограничивал интенсивность процессов ПОЛ в ткани мозга: уровень ДК, ТК и ОШ был достоверно ниже по сравнению с показателями у контрольной группы на 37%, 49 и 45% соответственно. Индекс окисленности липидов в группе крыс, получавших *n*-тирозол, понизился на 38% относительно значений животных контрольной группы (см. рис. 2).

Антиоксидантная активность и улучшение реологических показателей под действием *n*-тирозола

положительно сказались на выживаемости животных с моделью ТТИГМ. Число выживших животных в опытной группе было в 1,4 раза больше по сравнению с показателем в контрольной группе.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

*n*-Тирозол при его курсовом введении в условиях острой ишемии-реперфузии головного мозга у крыс ослабляет интенсивность окислительного стресса в мозговой ткани, снижает повышенную вязкость крови за счет ограничения агрегационной активности эритроцитов и повышения их деформируемости, а также уменьшения вязкости плазмы. Отмеченные эффекты *n*-тирозола ослабляют последствия ишемии-реперфузии головного мозга, повышают доступность кислорода для тканей и увеличивают выживаемость животных, подтверждая нейропротективное действие препарата в условиях острой церебральной ишемии-реперфузии.

## КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

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

## ИСТОЧНИК ФИНАНСИРОВАНИЯ

Исследование выполнено при поддержке Федеральной целевой программы «Развитие фармацевтической и медицинской промышленности Российской Федерации на период до 2020 года и дальнейшую перспективу» «Доклинические исследования лекарственного средства, улучшающего реологические свойства крови в условиях ишемии/реперфузии головного мозга» (государственный контракт от 9 ноября 2012 № 14. N 08.12.0002).

## СООТВЕТСТВИЕ ПРИНЦИПАМ ЭТИКИ

Все исследования были проведены в соответствии с решением комитета по этике НИИФиРМ им. Е.Д. Гольдберга ТНИМЦ РАН (протокол № 22032012 от 22.03.2012 г.).

## ЛИТЕРАТУРА

- Béjot Y., Daubail B., Giroud M. Epidemiology of stroke and transient ischemic attacks: Current knowledge and perspectives // *Rev. Neurol. (Paris)*. 2016; 172 (1): 59–68. DOI: 10.1016/j.neurol.2015.07.013.
- Narukuni I., Bhardwaj A. Mechanisms of brain injury after global cerebral ischemia // *Neurol. Clin.* 2006; 24 (1): 1–21. DOI: 10.1016/j.ncl.2005.10.004.
- Deiana M., Corona G., Incani A., Loru D., Rosa A., Atzeri A., Paola Melis M., Assunta Dessm M. Protective effect of simple phenols from extravirgin olive oil against lipid peroxidation in intestinal Caco-2 cells // *Food Chem. Toxicol.* 2010; 48 (10): 3008–3016. DOI: 10.1016/j.fct.2010.07.041.
- Zhao H., Sapolsky R.M., Steinberg G.K. Interrupting reperfusion as a stroke therapy: Ischemic postconditioning reduces infarct size after focal ischemia in rats // *J. Cereb. Blood Flow Metab.* 2006; 26 (9): 1114–1121. DOI: 10.1038/sj.jcbfm.9600348.
- Sanderson T.H., Reynolds C.A., Kumar R., Przyklenk K., Hyttemann M. Molecular mechanisms of ischemia-reperfusion injury in brain: pivotal role of the mitochondrial membrane potential in reactive oxygen species generation // *Mol. Neurobiol.* 2013; 47 (1): 9–23. DOI: 10.1007/s12035-012-8344-z.
- Guan L., Zhang Y.L., Li Z.Y., Zhu M.X., Yao W.J., Zhao J.Y. Salvianolic acids attenuate rat hippocampal injury after acute CO poisoning by improving blood flow properties // *Biomed. Res. Int.* 2015; 2015: 526483. DOI: 10.1155/2015/526483.
- Watson R.R., Preedy V.R., Zibadi S. (eds.). Polyphenols in Human Health and Disease. Waltham: Elsevier Inc., 2014: 1488.
- Чернышева Г.А., Смольякова В.И., Черкашина И.В., Плотников М.Б., Толстикова Т.Г., Крысин А.П. Оценка основных фармакокинетических параметров *n*-тирозола у крыс при внутривенном введении // *Экспериментальная и клиническая фармакология*. 2005; 68 (6): 43–44.
- Chernysheva G.A., Smol'yakova V.I., Osipenko A.N., Plotnikov M.B. Evaluation of survival and neurological deficit in rats in the new model of global transient cerebral ischemia // *Bull. Exp. Biol. Med.* 2014; 158 (2): 197–199. DOI: 10.1007/s10517-014-2721-8.
- Плотников М.Б., Алиев О.И., Плотникова Т.М. Методические подходы к изучению веществ, влияющих на реологию крови // *Экспериментальная и клиническая фармакология*. 2011; 74 (12): 36–40.
- Баркаган З.С., Момот А.П.. Диагностика и контролируемая терапия нарушений гемостаза. М: Ньюдиамед, 2001: 296.
- Косухин А.Б., Ахметова Б.С. Экстракция липидов смесью гептан-изопропанол для определения диеновых конъюгатов // *Лабораторное дело*. 1987; 5: 335–337.
- Plazor Z., Kussela L. In vivo lipoperoxidation in der lobar nach partieller hepatotektonic // *Acta biol. et med. germ.* 1968; 21: 121–124.
- Tappel A. L. Protection against free radical lipids peroxidation reaction // *Pharm. Intervent. Aging Process*. 1978; 97: 111–113.
- Биленко М.В. Ишемические и реперфузионные повреждения органов (молекулярные механизмы, пути предупреждения и лечения). М.: Медицина; 1989: 368.

16. Tikhomirova I.A., Oslyakova A.O., Mikhailova S.G. Microcirculation and blood rheology in patients with cerebrovascular disorders // *Clin Hemorheol Microcirc.* 2011; 49 (1–4): 295–305. DOI: 10.3233/CH-2011-1480.
17. Wood J.H., Kee D.B.Jr. Hemorheology of the cerebral circulation in stroke // *Stroke.* 1985; 16 (5): 765–772. DOI: 10.1161/01.STR.16.5.765.
18. Késmárky G., Kenyeres P., Róbai M., Tyth K. Plasma viscosity: A forgotten variable // *Clin. Hemorheol. Microcirc.* 2008; 39 (1–4): 243–246. DOI: 10.3233/CH-2008-1088.
19. Caplan L.R., Bogousslavsky J. (eds.) Uncommon cases of stroke. New York: Cambridge University Press; 2008: 584.
20. Mohandas N., Chasis J.A. Red blood cell deformability, membrane material properties and shape: regulation by transmembrane, skeletal and cytosolic proteins and lipids // *Semin. Hematol.* 1993; 30 (3): 171–192.
21. Zhang J. Effect of suspending viscosity on red blood cell dynamics and blood flows in microvessels // *Microcirculation.* 2011; 18 (7): 562–573. DOI: 10.1111/j.1549-8719.2011.00116.x.
22. Cicco G., Pirrelli A. Red blood cell (RBC) deformability, RBC aggregability and tissue oxygenation in hypertension // *Clin. Hemorheol. Microcirc.* 1999; 21 (3–4): 169–177.
23. Imre S.G., Fekete I., Farkas T. Increased proportion of docosahexanoic acid and high lipid peroxidation capacity in erythrocytes of stroke patients // *Stroke.* 1994; 25 (12): 2416–2420.
24. Owen R.W., Giacosa A., Hull W.E., Haubner R., Spiegelhalter B., Bartsch H. The antioxidant/anticancer potential of phenolic compounds isolated from olive oil // *Eur. J. Cancer.* 2000; 36 (10): 1235–1247. DOI: 10.1016/S0959-8049(00)00103-9

Поступила в редакцию 26.11.2016  
Утверждена к печати 19.12.2016

Осипенко Антон Николаевич, аспирант кафедры фармакологии, СибГМУ, г. Томск.  
Плотникова Татьяна Макаровна, д-р биол. наук, профессор кафедры фармакологии, СибГМУ, г. Томск.  
Чернышева Галина Анатольевна, д-р мед. наук, вед. научный сотрудник лаборатории фармакологии кровообращения, НИИФиРМ им. Е.Д. Гольдберга, ТНИМЦ РАН, г. Томск.  
Смольякова Вера Ивановна, канд. биол. наук, научный сотрудник лаборатории фармакологии кровообращения, НИИФиРМ им. Е.Д. Гольдберга, ТНИМЦ РАН, г. Томск.

(✉) Осипенко Антон Николаевич, e-mail: osipenko-an@mail.ru

УДК 616.831-005.4:615.214

DOI 10.20538/1682-0363-2017-1-65–72

For citation: Osipenko A.N., Plotnikova T.M., Chernysheva G.A., Smolyakova V.I. The mechanisms of neuroprotective action of *p*-tyrosol after the global cerebral ischemia in rats. *Bulletin of Siberian Medicine.* 2017; 16 (1): 65–72

## The mechanisms of neuroprotective action of *p*-tyrosol after the global cerebral ischemia in rats

Osipenko A.N.<sup>1</sup>, Plotnikova T.M.<sup>1</sup>, Chernysheva G.A.<sup>2</sup>, Smolyakova V.I.<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Siberian State Medical University  
2, Moscow Trakt, Tomsk, 634050, Russian Federation

<sup>2</sup> Goldberg Institute of Pharmacology and Regenerative Medicine, Tomsk National Research Medical Center,  
Russian Academy of Sciences  
3, Lenina Str., Tomsk, 634028, Russian Federation

### ABSTRACT

**Aim.** The aim of our study is to explore the mechanisms of neuroprotective effects of *p*-tyrosol in acute global cerebral ischemia-reperfusion in rats.

**Material and methods.** The study was performed on 30 male rats stock Wistar (250–300 g). Animals were divided into 3 groups of 10 rats. In the control and experimental groups we performed the new 3VO model of cerebral ischemia-reperfusion, and the sham-operated animals underwent the same surgical procedures, but

without the ligature imposition. Animals in the experimental group received *p*-tyrosol for 5 days intravenously at a daily dose of 20 mg/kg in a 2% solution. The sham-operated rats and control animals received an isotonic solution of NaCl at the same scheme. We measured rheological blood parameters and the content of products of lipid peroxidation in the brain tissue on the 5th day after cerebral ischemia-reperfusion.

**Results.** Acute ischemia-reperfusion of the brain in rats from the control group caused the significant hemorheological abnormalities, including the increased whole blood viscosity and plasma viscosity, decreased the erythrocyte aggregation half-time and decreased red blood cell deformability index. The increase in blood viscosity caused the decrease of the oxygen delivery to the tissues. The content of diene and triene conjugates, fluorescent products and the lipid oxidation index increased in the brain tissue of the control group. These abnormalities induced the death of 50% of animals from the control group. Given intravenously to animals of the experimental group, *p*-tyrosol reduced the whole blood viscosity by 19–31%, the plasma viscosity by 6% and increased the erythrocyte deformability by 31–40%, that led to the increase of oxygen availability for tissues by 21–31% in comparison with the control group. The contents of diene and *p*-triene conjugates and fluorescent products in the brain tissue under course administration of *p*-tyrosol decreased respectively by 37%, 49 and 45%, that reflected in the decreasing of lipids oxidation index by 38% in comparison with the control group. The number of survived animals in the experimental group was 1.4 times bigger than in the control group.

**Conclusion.** Course administration of *p*-tyrosol to rats with acute cerebral ischemia-reperfusion reduces the blood viscosity and the intensity of oxidative stress in the brain tissue. The results of these effects are the reduction of negative outcomes of ischemia-reperfusion of the brain and the increasing of animal surviving, that confirms the neuroprotective action of *p*-tyrosol in these conditions.

**Key words:** *p*-tyrosol, global cerebral ischemia, blood viscosity, reperfusion syndrome, oxidative stress, neuroprotective effect, antioxidant effect.

## REFERENCES

1. Béjot Y., Daubail B., Giroud M. Epidemiology of stroke and transient ischemic attacks: Current knowledge and perspectives // *Rev. Neurol. (Paris)*. 2016;172 (1): 59–68. DOI: 10.1016/j.neurol.2015.07.013.
2. Harukuni I., Bhardwaj A. Mechanisms of brain injury after global cerebral ischemia // *Neurol. Clin.* 2006; 24 (1): 1–21. DOI: 10.1016/j.ncl.2005.10.004.
3. Deiana M., Corona G., Incani A., Loru D., Rosa A., Atzeri A., Paola Melis M., Assunta Dessm M. Protective effect of simple phenols from extravirgin olive oil against lipid peroxidation in intestinal Caco-2 cells // *Food Chem. Toxicol.* 2010; 48 (10): 3008–3016. DOI: 10.1016/j.fct.2010.07.041.
4. Zhao H., Sapolsky R.M., Steinberg G.K. Interrupting reperfusion as a stroke therapy: Ischemic postconditioning reduces infarct size after focal ischemia in rats // *J. Cereb. Blood Flow Metab.* 2006; 26 (9): 1114–1121. DOI: 10.1038/sj.jcbfm.9600348.
5. Sanderson T.H., Reynolds C.A., Kumar R., Przyklenk K., Höttemann M. Molecular mechanisms of ischemia-reperfusion injury in brain: pivotal role of the mitochondrial membrane potential in reactive oxygen species generation // *Mol. Neurobiol.* 2013; 47 (1): 9–23. DOI: 10.1007/s12035-012-8344-z.
6. Guan L., Zhang Y.L., Li Z.Y., Zhu M.X., Yao W.J., Zhao J.Y. Salvianolic acids attenuate rat hippocampal injury after acute CO poisoning by improving blood flow properties // *Biomed. Res. Int.* 2015; 2015: 526483. DOI: 10.1155/2015/526483.
7. Watson R.R., Preedy V.R., Zibadi S. (eds.). Polyphenols in Human Health and Disease. Waltham: Elsevier Inc., 2014: 1488.
8. Chernyshova G.A., Plotnikov M.B., Smol'iakova V.I., Krasnov E.A. Otsenka osnovnykh farmakokineticheskikh parametrov *n*-tirozola u krysa pri vnutrivennom vvedenii [The main pharmacokinetic parameters of *p*-tyrosol upon intravenous injection in rats] // *Eksp. Klin. Farmakol. 2005; 68 (6): 43–44 (in Russian)*.
9. Chernysheva G.A., Smol'yakova V.I., Osipenko A.N., Plotnikov M.B. Evaluation of survival and neurological deficit in rats in the new model of global transient cerebral ischemia // *Bull. Exp. Biol. Med.* 2014; 158 (2): 197–199. DOI: 10.1007/s10517-014-2721-8.
10. Plotnikov M.B., Alie O.I., Plotnikova T.M. Metodicheskie podkhody k izucheniyu veshchestv, vliyayushchikh na reologiyu krovi [Determination of blood rheological properties: methodical recommendations] // *Eksp. Klin. Farmakol. 2011; 74 (12): 36–40 (in Russian)*.
11. Barkagan Z.S., Momot A.P. Diagnostika i kontroliruemaya terapiya narusheniy gemostaza [Diagnostics and controlled therapy of hemostasis disorders] // M.: N'judiamed Publ., 2001: 296 (in Russian).
12. Kosuhin A.B., Ahmetova B.S. Ekstraktsiya lipidov smes'yu geptan-izopropanol dlya opredeleniya dienovykh

- kon'yugatov [Lipid extraction by heptane-isopropanol mixture for determination of diene conjugates] // *Laboratornoe delo – Lab. Delo*. 1987; 5: 335–337 (in Russian).
13. Plazor Z., Kussela L. In vivo lipoperoxidation in der lobar nach partieller hepatotektonic // *Acta Biol. et Med. germ*. 1968; 21: 121–124.
  14. Tappel A. L. Protection against free radical lipids peroxidation reaction // *Pharm. Intervent. Aging Process*. 1978; 97: 111–113.
  15. Bilenko M.V. Ishemicheskie i reperfuzionnye povrezhdeniya organov: (molekulyarnye mekhanizmy, puti preduprezhdeniya i lecheniya) [Ischemic and reperfusion organ injuries (molecular mechanisms, prevention and therapy ways)] // M.: Meditsyna Publ., 1989: 368 (in Russian).
  16. Tikhomirova I.A., Oslyakova A.O., Mikhailova S.G. Microcirculation and blood rheology in patients with cerebrovascular disorders // *Clin Hemorheol Microcirc*. 2011; 49 (1–4): 295–305. DOI: 10.3233/CH-2011-1480.
  17. Wood J.H., Kee D.B.Jr. Hemorheology of the cerebral circulation in stroke // *Stroke*. 1985; 16 (5): 765–772. DOI: 10.1161/01.STR.16.5.765.
  18. Késmörky G., Kenyeres P., Róbai M., Tyth K. Plasma viscosity: A forgotten variable // *Clin. Hemorheol. Microcirc*. 2008; 39 (1–4): 243–246. DOI: 10.3233/CH-2008-1088.
  19. Caplan L.R., Bogousslavsky J. (eds.) Uncommon cases of stroke. New York: Cambridge University Press; 2008: 584.
  20. Mohandas N., Chasis J.A. Red blood cell deformability, membrane material properties and shape: regulation by transmembrane, skeletal and cytosolic proteins and lipids // *Semin. Hematol*. 1993; 30 (3): 171–192.
  21. Zhang J. Effect of suspending viscosity on red blood cell dynamics and blood flows in microvessels // *Microcirculation*. 2011; 18 (7): 562–573. DOI: 10.1111/j.1549-8719.2011.00116.x.
  22. Cicco G., Pirrelli A. Red blood cell (RBC) deformability, RBC aggregability and tissue oxygenation in hypertension // *Clin. Hemorheol. Microcirc*. 1999; 21 (3–4): 169–177.
  23. Imre S.G., Fekete I., Farkas T. Increased proportion of docosahexanoic acid and high lipid peroxidation capacity in erythrocytes of stroke patients // *Stroke*. 1994; 25 (12): 2416–2420.
  24. Owen R.W., Giacosa A., Hull W.E., Haubner R., Spiegelhalter B., Bartsch H. The antioxidant/anticancer potential of phenolic compounds isolated from olive oil // *Eur. J. Cancer*. 2000; 36 (10): 1235–1247. DOI: 10.1016/S0959-8049(00)00103-9

Received November 26.2016

Accepted December 19.2016

**Osipenko Anton N.**, Postgraduate Student of the Department of Pharmacology, Siberian State Medical University, Russian Federation.

**Plotnikova Tatiana M.**, DM, Professor of the Department of Pharmacology, Siberian State Medical University, Tomsk, Russian Federation.

**Chernysheva Galina A.**, DM, Sear Researcher of the Laboratory of Pharmacology of Blood Circulation, Goldberg Institute of Pharmacology and Regenerative Medicine, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences, Tomsk, Russian Federation.

**Smolyakova Vera I.**, PhD, Researcher of the Laboratory of Pharmacology of Blood Circulation, Goldberg Institute of Pharmacology and Regenerative Medicine, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences, Tomsk, Russian Federation.

(✉) **Osipenko Anton N.**, e-mail: osipenko-an@mail.ru

УДК 616.61-003.7-085:615.254.7

DOI 10.20538/1682-0363-2017-1-73-79

Для цитирования: Перфильев В.Ю., Зверев Я.Ф., Жариков А.Ю., Лукьяненко Д.Ю., Лысенко И.В., Атабаева О.Ш. Успешное применение дапаглифлозина для профилактики и лечения экспериментального уратного нефролитиаза. *Бюллетень сибирской медицины*. 2017; 16 (1): 73–79

## Успешное применение дапаглифлозина для профилактики и лечения экспериментального уратного нефролитиаза

Перфильев В.Ю., Зверев Я.Ф., Жариков А.Ю.,  
Лукьяненко Д.Ю., Лысенко И.В., Атабаева О.Ш.

Алтайский государственный медицинский университет  
Россия, 656038, г. Барнаул, пр. Ленина, 40

### РЕЗЮМЕ

**Цель исследования.** Оценить эффективность дапаглифлозина в профилактике и лечении экспериментальной уратной нефропатии.

**Материал и методы.** Работа проведена на 30 крысах-самцах сток Вистар массой 220–310 г. Для формирования уратной нефропатии у крыс использовали воспроизведенную ранее классическую модель ингибирования уриказы, вызывающую развитие гиперурикемии у грызунов. В суточной моче животных определяли содержание мочевой кислоты (МК), общего белка, креатинина и активность ферментов-маркеров почечной дисфункции лактатдегидрогеназы (ЛДГ), гамма-глутамилтрансферазы и N-ацетил-β-D-глюкозаминидазы. По окончании эксперимента в крови крыс, полученной после декапитации, определяли содержание МК, креатинина, активность каталазы, глутатионпероксидазы, супероксиддисмутазы, восстановленного глутатиона, тиобарбитурат-реактивных продуктов, общую антиоксидантную активность и общую прооксидантную активность. В почках крыс определяли те же параметры свободно-радикального окисления.

**Результаты.** Установлено, что длительное применение дапаглифлозина в профилактическом и лечебном режимах, несмотря на снижение рН мочи, существенно улучшает состояние животных с экспериментальным уратным нефролитиазом, что подтверждается значительным снижением уровня мочевой кислоты в плазме крови и моче крыс, снижением активности ЛДГ в моче и угнетением процесса свободно-радикального окисления.

**Заключение.** Длительное применение дапаглифлозина в профилактическом и лечебном режимах, несмотря на снижение рН мочи, существенно облегчает течение экспериментального уратного нефролитиаза, что подтверждается значительным уменьшением уровня мочевой кислоты в плазме крови и моче крыс, снижением активности ЛДГ в моче и угнетением процесса свободно-радикального окисления.

**Ключевые слова:** дапаглифлозин, экспериментальный уратный нефролитиаз, профилактика, лечение.

### ВВЕДЕНИЕ

В настоящее время в развитых странах каждый четвертый житель страдает метаболическим синдромом (МС), причем с возрастом таких боль-

ных становится больше. Так, среди пациентов, достигших 60-летнего возраста, признаки МС определяются в 40% случаев [1, 2]. Наряду с абдоминальным ожирением, дислипидемией, нарушением толерантности к глюкозе, а также гипертензией при МС отмечаются признаки нарушения

✉ Перфильев Вячеслав Юрьевич, e-mail: 1991PS@mail.ru.

метаболизма пуринов [3, 4]. Сегодня не вызывает сомнений взаимосвязь между МС, подагрой и уратным нефролитиазом [5]. В РФ общая частота метаболического синдрома у пациентов с подагрой составляет в среднем 57%, а частота развития уратного нефролитиаза у пациентов с МС достигает 21,9% против 4,1% без такового [6, 7]. Попытки определить общие звенья патогенеза этих состояний позволили выявить повышенную кислотность мочи, которая вызвана нарушением образования и почечного транспорта аммония [8–10]. Результаты исследований показывают, что чрезмерная ацидификация мочи обусловлена главным образом инсулинорезистентностью [11, 12]. В основе данного исследования лежит предположение, что применение препарата, способного повысить чувствительность тканей к инсулину, может привести к уменьшению проявлений уратной нефропатии. В качестве такого препарата было выбрано синтетическое противодиабетическое средство дапаглифлозин, которое наряду со своим основным механизмом действия – селективным обратимым ингибированием натрий-глюкозного котранспортера 2-го типа (SGLT2) способно повышать чувствительность тканей к инсулину [13–15].

Цель исследования – оценить эффективность дапаглифлозина в профилактике и лечении экспериментальной уратной нефропатии.

## МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Работа проведена на 30 крысах-самцах сток Вистар массой 220–310 г. Животные находились в индивидуальных клетках, приспособленных для сбора мочи.

Для формирования уратной нефропатии у крыс использовали воспроизведенную нами ранее классическую модель ингибирования уриказы, вызывающую развитие гиперурикемии у грызунов [16]. Животных разделили на три группы по 10 крыс в каждой. Животные контрольной группы (группа 1) в качестве диеты в течение 3 нед ежедневно свободно потребляли по 20 г

стандартной лабораторной смеси, содержащей 0,145 г оксониевой кислоты (ОК) и 0,3 г мочево́й кислоты (МК). Животные группы 2 (профилактика) через желудочный зонд в профилактическом режиме на протяжении такого же периода времени дополнительно получали дапаглифлозин в дозе 0,7 мг/кг. Животным из группы 3 (лечение) вводили дапаглифлозин с 11-го по 21-й день эксперимента.

В суточной моче животных определяли содержание МК, общего белка, креатинина и активность ферментов-маркеров почечной дисфункции лактатдегидрогеназы (ЛДГ), гамма-глутамилтрансферазы (ГГТ) и N-ацетил-β-D-глюкозаминидазы (НАГ). По окончании эксперимента в крови крыс, полученной после декапитации, определяли содержание МК, креатинина, активность каталазы (КАТ), глутатионпероксидазы (ГПО), супероксиддисмутазы (СОД), восстановленного глутатиона (ВГ), тиобарбитурат-реактивных продуктов (ТБРП), общую антиоксидантную активность (ОАА) и общую прооксидантную активность (ОПА). В почках крыс определяли те же параметры свободно-радикального окисления (СРО).

Для расчетов и статистической обработки использовались компьютерные программы Microsoft Office Excel 2003 (Microsoft Corporation, США) и Sigma-Stat 3.5 (Systat Software Inc., США). Для сравнения данных использовали однофакторный дисперсионный анализ (ANOVA), различия считали статистически значимыми при  $p < 0,05$ . Для проведения апостериорных попарных сравнений применяли критерий наименьшей значимой разности (Fisher LSD), различия считали статистически значимыми при  $p < 0,0253$ .

## РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Как видно из таблицы, в результате длительного применения дапаглифлозина к окончанию периода наблюдения концентрация мочево́й кислоты в плазме значительно снижалась в группе 2 на 36%, в группе 3 – на 43% по сравнению с контрольными показателями.

Т а б л и ц а

Динамика биохимических показателей при длительном введении дапаглифлозина (0,7 мг/кг) крысам с уратной нефропатией в профилактическом и лечебном режимах, $M \pm m$				
Показатель	Концентрация МК в плазме, мг/дл	Экскреция МК с мочой, мг	рН мочи, ед	Активность ЛДГ в моче, У/л
Группа 1 (контроль)	1,40 ± 0,11	29,70 ± 2,04	7,00 ± 0,22	1,40 ± 0,22
Группа 2 (профилактика)	0,90 ± 0,09	15,30 ± 2,40	6,00 ± 0,19	0,60 ± 0,10
Группа 3 (лечение)	0,80 ± 0,10	9,40 ± 1,98	6,10 ± 0,33	0,80 ± 0,13
Однофакторный дисперсионный анализ (ANOVA)				
$p$	<0,001	<0,001	0,009	0,011

О к о н ч а н и е т а б л .

Показатель	Концентрация МК в плазме, мг/дл	Экскреция МК с мочой, мг	pH мочи, ед	Активность ЛДГ в моче, U/л
Критерий наименьшей значимой разности (Fisher LSD)				
<i>p12</i>	0,001	<0,001	0,004	0,004
<i>p13</i>	<0,001	<0,001	0,018	0,036
<i>p23</i>	0,504	0,070	0,775	0,407

Это закономерно повлекло за собой выраженное снижение экскреции МК с мочой. При этом в группе 2 выделение МК снизилось в 1,9 раз по сравнению с контролем, а в группе 3 – в 3,2 раза. Полученные результаты свидетельствуют о том, что терапевтическая эффективность дапаглифлозина в условиях гиперурикемии, по-видимому, обусловлена вмешательством в обмен пуринов, не ограничиваясь воздействием на метаболизм углеводов.

Как известно, существует ряд факторов, которые играют важную роль в формировании уратной нефропатии. Среди них наиболее значимыми являются гиперурикемия, гиперурикозурия, сниженный объем образующейся мочи и чрезмерно низкий уровень pH [17].

Необходимо отметить, что применение дапаглифлозина как в профилактическом, так и в лечебном режимах привело к некоторому сдвигу pH в кислую сторону по сравнению с контрольными значениями: в группе 2 – на 14%, в группе 3 – на 13%. Этот, на первый взгляд, неожиданный результат можно объяснить следующим образом. Как установлено, действие дапаглифлозина обусловлено прямым ингибированием в почках глюкозного транспортера SGLT2, в результате чего снижается сцепленная канальцевая реабсорбция натрия и глюкозы. Это ведет к повышению концентрации ионов натрия в проксимальных почечных канальцах и к компенсаторной активации механизмов, ответственных за их реабсорбцию в более дистальных отделах.

Известно, что важную роль в регуляции кислотности мочи играет  $\text{Na}^+/\text{H}^+$ -обменник. Он локализован на апикальной мембране эпителиоцита в конечных отделах проксимальных канальцев и обеспечивает реабсорбцию ионов натрия в клетку в обмен на протоны, которые образуются в моче в результате распада угольной кислоты [18]. При повышении концентрации ионов натрия в протекающей по канальцу жидкости, поступившей из вышележащих отделов, интенсивность работы обменника, очевидно, возрастает, что, несмотря на аммиачный буфер, ведет к сдвигу pH мочи в кислую сторону. Не исключено также, что снижение pH мочи

– это результат системного зугликемического кетоацидоза, который может возникнуть в условиях селективного ингибирования транспортера SGLT2 под влиянием дапаглифлозина [19]. Ингибиторы SGLT2 вызывают снижение уровня глюкозы в крови путем усиления ее экскреции с мочой, что одновременно со снижением инсулинорезистентности приводит к уменьшению секреции инсулина бета-клетками островков Лангерганса. Это обуславливает активацию липолиза, увеличение продукции свободных жирных кислот и их дальнейшую конверсию в кетонные тела, в частности ацетоуксусную кислоту, бета-оксимасляную кислоту, путем бета-окисления в печени, что, возможно, вносит вклад в процесс ацидификации мочи [20].

Однако в данном исследовании, несмотря на снижение pH мочи, в условиях длительного использования дапаглифлозина были зафиксированы явные признаки облегчения течения уратной нефропатии. Так, в обеих экспериментальных группах имелась тенденция к увеличению скорости клубочковой фильтрации по сравнению с показателями контрольной группы (на 27% в группе 2 и на 5% в группе 3). Косвенным свидетельством благоприятного влияния дапаглифлозина на состояние почечного эпителия явилось представленное в таблице существенное снижение уровня ЛДГ в моче крыс в группе 2 в 2,3 раза, в группе 3 в 1,75 раз по сравнению с контрольными значениями. Активность ГГТ и НАГ в моче статистически значимо не изменялись.

При оценке СРО обращает на себя внимание уменьшение показателя общей прооксидантной активности плазмы в обеих экспериментальных группах по сравнению с контрольными значениями: контрольная группа –  $(68,0 \pm 5,05)\%$ , группа 2 –  $(44,0 \pm 2,35)\%$  ( $p < 0,001$ ), группа 3 –  $(48,4 \pm 3,95)\%$  ( $p = 0,002$ ). По-видимому, этот эффект явился следствием повышения общей антиоксидантной активности в почечной ткани, которая в группе 2 проявилась в виде тенденции и достигла статистической достоверности в группе 3:  $(2,4 \pm 0,30)\%$  против  $(4,5 \pm 0,31)\%$  ( $p < 0,001$ ). Примечательно, что на этом фоне активность антиоксидантных ферментов в обеих эксперимен-

тальных группах не отличалась от контрольных значений. Это свидетельствует о том, что рост ОАА в данном случае, по-видимому, был обеспечен активацией неферментной линии антиоксидантной защиты, которая включает в себя низкомолекулярные соединения, обладающие антиоксидантными свойствами [21]. Кроме того, хорошо известно, что МК обладает выраженными антиоксидантными свойствами, однако в условиях гиперурикемии она может приобретать свойства прооксиданта вследствие чрезмерного образования уратного радикала при окислении [22, 23]. Не исключено, что под влиянием дапаглифлозина в почках и плазме сниженные концентрации мочевой кислоты обуславливают проявление ее антиоксидантных свойств.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Длительное применение дапаглифлозина в профилактическом и лечебном режимах, несмотря на снижение рН мочи, существенно облегчает течение экспериментального уратного нефролитиаза, что подтверждается значительным уменьшением уровня мочевой кислоты в плазме крови и моче крыс, снижением активности ЛДГ в моче и угнетением процесса свободно-радикального окисления.

## КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ И ВКЛАД АВТОРОВ

Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи, и сообщают о вкладе каждого автора.

Перфильев В.Ю. – постановка экспериментов, обработка результатов, подготовка статьи. Зверев Я.Ф. – общее руководство работой, участие в подготовке итогового варианта статьи. Жариков А.Ю. – общее руководство работой. Лукьяненко Д.Ю. – участие в постановке экспериментов и обработке результатов. Лысенко И.В. – участие в постановке экспериментов и обработке результатов. Атабаева О.Ш. – обеспечение корректировки материалов.

## ИСТОЧНИК ФИНАНСИРОВАНИЯ

Авторы заявляют об отсутствии финансирования при проведении исследования.

## СООТВЕТСТВИЕ ПРИНЦИПАМ ЭТИКИ

Условия содержания соответствовали требованиям Европейской конвенции по защите позвоночных животных, используемых для экспериментальных и иных научных целей (Страсбург, 1986). Все исследования были проведены в соот-

ветствии с решением комитетом по этике при Алтайском государственном медицинском университете (протокол № 11/2 от 30.10.2015 г.).

## ЛИТЕРАТУРА

1. Калашникова М.Ф. Метаболический синдром: современный взгляд на концепцию, методы профилактики и лечения // *Эффективная фармакотерапия*. 2013; 52: 52–63.
2. Kim Y-J., Kim C-H., Sung E-J. et al. Association of nephrolithiasis with metabolic syndrome and its components // *Metabolism*. 2013; 62 (6): 808–813.
3. Антипова В.Н., Казеева М.В. Кардиоваскулярный риск и метаболический синдром у больных подагрой // *Известия высших учебных заведений. Поволжский регион. Медицинские науки*. 2015; 1 (33): 112–122.
4. Бокарев И.Н. Метаболический синдром // *Клиническая медицина*. 2014; 92 (8): 71–76.
5. Калинин С.Ю., Тюзиков И.А. Метаболический синдром и уролитиаз (литературный обзор) // *Алфавит*. 2011; 3 (16): 33–40.
6. Барскова В.Г., Елисеев М.С., Денисов И.С. и др. Частота метаболического синдрома и сопутствующих заболеваний у больных подагрой. Данные многоцентрового исследования // *Научно-практическая ревматология*. 2012; 50 (6): 15–18.
7. Akman T., Binbay M., Erbin A. et al. The impact of metabolic syndrome on long-term outcomes of percutaneous nephrolithotomy (PCNL) // *BJU Int*. 2012; 110: E1079-E1083.
8. Bobulescu I.A., Maalouf N.M., Capolongo G. et al. Renal ammonium excretion after an acute acid load: blunted response in uric acid stone formers but not in patients with type 2 diabetes // *Am. J. Physiol. Renal Physiol*. 2013; 305: E1498-E1503.
9. Daskalopoulou S.S., Mikhailidis D.P., Elisaf M. Prevention and treatment of the metabolic syndrome // *Angiology*. 2004; 55 (6): 3145–3152.
10. Sakhaee K., Maalouf N.M. Metabolic syndrome and uric acid nephrolithiasis. Semin // *Nephrol*. 2008; 28 (2): 174–180.
11. Abate N., Chandalia M., Cabo-Chan A.V. Jr. et al. The metabolic syndrome and uric acid nephrolithiasis: novel features of renal manifestation of insulin resistance // *Kidney Int*. 2004; 65: 386–392.
12. Cameron M.A., Maalouf N.M., Adams-Huet B. et al. Urine composition in type 2 diabetes: predisposition to uric acid nephrolithiasis // *J. Am. Soc. Nephrol*. 2006; 17: 1422–1428.
13. Мкртумян А.М. Форсига – уникальный подход к лечению больных сахарным диабетом типа 2 на всех этапах прогрессирования заболевания // *Эффективная фармакотерапия*. 2016; 4. С. 22–31.
14. Macdonald F.R., Peel J.E., Jones H.B., et al. The novel sodium glucose transporter 2 inhibitor dapagliflozin sustains pancreatic function and preserves islet morphology in obese, diabetic rats // *Diabetes Obes. Metab*. 2010; 12: 1004–1012.

15. Zhang L., Feng Y., List J., Kasichayanula S., Pfister M. Dapagliflozin treatment in patients with different stages of type 2 diabetes mellitus: effects on glycaemic control and body weight. *Diabetes Obes // Metab.* 2010; 12: 510–516.
16. Перфильев В.Ю., Зверев Я.Ф., Брюханов В.М., Черданцева Т.М., Бобров И.П. Успешный опыт моделирования уратной нефропатии у крыс // *Нефрология.* 2016; 4 (20): 93–97.
17. Зверев Я.Ф., Брюханов В.М. Современный взгляд на механизмы развития уратного нефролитиаза // *Клиническая нефрология.* 2015; 5–6. С. 39–47.
18. Вандер А. Физиология почек. Под ред. Ю.В. Наточина / пер. с англ. Г.А. Лаписа. СПб.: Питер, 2000. 256 с. (Renal physiology. Ed. Yu.V. Natochin (Translated from English G.A. Lapis). St.-Petersburg: Piter, 2000. 256.
19. Rosenstock J., Ferrannini E. Euglycemic diabetic ketoacidosis: a predictable, detectable, and preventable safety concern with sgl2 inhibitors // *Diabetes Care.* 2015; Sep; 38 (9): 1638–1642.
20. Ogawa W., Sakaguchi K. Euglycemic diabetic ketoacidosis induced by SGLT2 inhibitors: possible mechanism and contributing factors // *J. Diabetes Investig.* 2016; 7(2): 135–138.
21. Nissim I., States B., Nissim I. et al. Hormonal regulation of glutamine metabolism by OK cells // *Kidney Int.* 1995; 47: 96–105.
22. Титов В.Н., Дмитриев В.А., Гущина О.В. Ощепкова Е.В., Яшин А.Я. Физико-химическая активность мочевой кислоты. Гиперурикемия – нарушение биологических функций эндоекологии и адаптации, биологических реакций экскреции, воспаления и гидродинамического артериального давления // *Успехи совр. биол.* 2011; 131 (5): 483–502.
23. Glantzounis G.K., Tsimoyiannis E.C., Kappas A.M., Galaris D.A. Uric acid and oxidative stress // *Curr. Pharm. Des.* 2005; 32 (11): 4145–4151.

Поступила в редакцию 07.09.2016

Утверждена к печати 19.12.2016

**Перфильев Вячеслав Юрьевич**, преподаватель кафедры фармакологии, Алтайский государственный медицинский университет, г. Барнаул.

**Зверев Яков Фёдорович**, д-р мед. наук, профессор, кафедра фармакологии, Алтайский государственный медицинский университет, г. Барнаул.

**Жариков Александр Юрьевич**, д-р биол. наук, профессор, кафедра фармакологии, Алтайский государственный медицинский университет, г. Барнаул.

**Лукьяненко Дарья Юрьевна**, студентка 5-го курса медико-профилактического факультета, Алтайский государственный медицинский университет, г. Барнаул.

**Лысенко Илья Владимирович**, студент 6-го курса лечебного факультета, Алтайский государственный медицинский университет, г. Барнаул.

**Атабаева Ольга Шукурулловна**, канд. биол. наук, доцент кафедры фармакологии, Алтайский государственный медицинский университет, г. Барнаул.

(✉) Перфильев Вячеслав Юрьевич, e-mail: 1991PS@mail.ru.

УДК 616.61-003.7-085:615.254.7

DOI 10.20538/1682-0363-2017-1-73–79

For citation: Perfil'ev V.Yu., Zverev Ya.F., Zharikov A.Yu., Luk'yanenko D.Yu., Lysenko I.V., Atabaeva O.Sh. The beneficial effects of dapagliflozin on the course of experimental urate nephrolithiasis. *Bulletin of Siberian Medicine.* 2017; 16 (1): 73–79

## The beneficial effects of dapagliflozin on the course of experimental urate nephrolithiasis

Perfil'ev V.Yu., Zverev Ya.F., Zharikov A.Yu., Luk'yanenko D.Yu., Lysenko I.V., Atabaeva O.Sh.

*Altai State Medical University  
40, Lenin Av., Barnaul, 656038, Russian Federation*

### ABSTRACT

**Aim of the study.** Rate dapagliflozin effective in the prevention and treatment of experimental urate nephropathy.

**Materials and methods.** The study was conducted on 30 male rats Wistar stock weighing 220–310 g. For the formation of urate nephropathy in rats using reproduced earlier classic model inhibiting uricase, causing the

development of hyperuricemia in rodents. The animal was determined daily urine content MC, total proteins, creatinine, and enzyme activity of renal dysfunction markers LDH, gamma-glutamyl and N-acetyl- $\beta$ -D-glucosaminidase. After the experiment the rat blood obtained after decapitation determined content MC, creatinine, catalase, glutathione peroxidase, superoxide dismutase, reduced glutathione, thiobarbiturate-reactive products, total antioxidant activity and a common pro-oxidant activity. In the kidneys of rats was determined by the same parameters of free radical oxidation.

**Results.** It was found that prolonged use of dapagliflozin in the prophylactic and therapeutic regimes, despite a decline in urinary pH, significantly improves the condition of animals with experimental urate nephrolithiasis, as evidenced by a significant decrease in the level of uric acid in blood plasma and urine of rats, a decrease in LDH activity in urine and inhibition process is free -radical oxidation.

**Conclusion.** Prolonged use of dapagliflozin in the prophylactic and therapeutic regimes, despite a decline urine pH, improved the urate nephrolithiasis, as evidenced by a significant decrease in the level of uric acid in blood plasma and urine of rats, decreased activity of LDH in urine and inhibition of the process of free-radical oxidation.

**Key words:** dapagliflozin, experimental urate nephrolithiasis, prevention, treatment.

## REFERENCES

1. Kalashnikova M.F. Metabolicheskiy sindrom: sovremennyy vzglyad na kontseptsiyu, metody profilaktiki i lecheniya [Metabolic syndrome: a modern view on the concept, methods of prevention and treatment.] // *Effektivnaya farmakoterapiya – Effective pharmacotherapy*. 2013; 52: 52–63 (in Russian).
2. Kim Y-J., Kim C-H., Sung E-J. et al. Association of nephrolithiasis with metabolic syndrome and its components // *Metabolism*. 2013; 62 (6): 808–813.
3. Antipova V.N., Kazeeva M.V. Kardiovaskulyarnyy risk i metabolicheskiy sindrom u bol'nykh podagroy [Cardiovascular risk and metabolic syndrome in patients with gout] // *Izvestiya vysshikh uchebnykh zavedeniy. Povolzhskiy region. Meditsinskie nauki – Proceedings of the higher educational institutions. Volga region. Medical sciences*. 2015; 1 (33): 112–122 (in Russian).
4. Bokarev I.N. Metabolicheskiy sindrom [Metabolic syndrome] // *Klinicheskaya meditsina – Clinical medicine*. 2014; 92 (8): 71–76 (in Russian).
5. Kalinchenko S.Yu., Tyuzikov I.A. Metabolicheskiy sindrom i urolitiaz (literaturnyy obzor) [Kalinchenko SY, Tyuzikov IA Metabolic syndrome and urolithiasis (literature review)] // *Alfavit – Alphabet*. 2011; 3 (16): 33–40 (in Russian).
6. Barskova V.G., Eliseev M.S., Denisov I.S. i dr. Chastota metabolicheskogo sindroma i sputstvuyushchikh zabolevaniy u bol'nykh podagroy. Dannye mnogotsentrovogo issledovaniya [Frequency of metabolic syndrome and related diseases in patients with gout. These multicenter study] // *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya – Scientific and practical rheumatology*. 2012; 50 (6): 15–18 (in Russian).
7. Akman T., Binbay M., Erbin A. et al. The impact of metabolic syndrome on long-term outcomes of percutaneous nephrolithotomy (PCNL) // *BJU Int*. 2012; 110: E1079-E1083.
8. Bobulescu I.A., Maalouf N.M., Capolongo G. et al. Renal ammonium excretion after an acute acid load: blunted response in uric acid stone formers but not in patients with type 2 diabetes // *Am. J. Physiol. Renal Physiol*. 2013; 305: E1498-E1503.
9. Daskalopoulou S.S., Mikhailidis D.P., Elisaf M. Prevention and treatment of the metabolic syndrome // *Angiology*. 2004; 55 (6): 3145–3152.
10. Sakhaee K., Maalouf N.M. Metabolic syndrome and uric acid nephrolithiasis. Semin // *Nephrol*. 2008; 28 (2): 174–180.
11. Abate N., Chandalia M., Cabo-Chan A.V. Jr. et al. The metabolic syndrome and uric acid nephrolithiasis: novel features of renal manifestation of insulin resistance // *Kidney Int*. 2004; 65: 386–392.
12. Cameron M.A., Maalouf N.M., Adams-Huet B. et al. Urine composition in type 2 diabetes: predisposition to uric acid nephrolithiasis // *J. Am. Soc. Nephrol*. 2006; 17: 1422–1428.
13. Mkrtumyan A.M. Forsiga – unikal'nyy podkhod k lecheniyu bol'nykh sakharnym diabetom tipa 2 na vsekh etapakh progressirovaniya zabolevaniya [Forsiga - a unique approach to the treatment of patients with type 2 diabetes at all stages of disease progression] // *Effektivnaya farmakoterapiya – Effective pharmacotherapy*. 2016; 4: 22–31 (in Russian).
14. Macdonald F.R., Peel J.E., Jones H.B. et al. The novel sodium glucose transporter 2 inhibitor dapagliflozin sustains pancreatic function and preserves islet morphology in obese, diabetic rats // *Diabetes Obes. Metab*. 2010; 12: 1004–1012.
15. Zhang L., Feng Y., List J., Kasichayanula S., Pfister M. Dapagliflozin treatment in patients with different stages of type 2 diabetes mellitus: effects on glycaemic con-

- trol and body weight. *Diabetes Obes // Metab.* 2010; 12: 510–516.
16. Perfil'ev V.Yu., Zverev Ya.F., Bryukhanov V.M., Cherdantseva T.M., Bobrov I.P. Uspeshnyy opyt modelirovaniya uratnoy nefropatii u kryss [The successful experience of modeling urate nephropathy in rats] // *Nefrologiya – Nephrology.* 2016; 4 (20): 93–97 (in Russian).
  17. Zverev Ya.F., Bryukhanov V.M. Sovremennyy vzglyad na mekhanizmy razvitiya uratnogo nefrolitiazisa [The modern view of the mechanisms of urate nephrolithiasis] // *Klinicheskaya nefrologiya – Clinical Nephrology.* 2015; 5–6: 39–47 (in Russian).
  18. Vander A. Fiziologiya pochek. Pod red. Yu.V. Natochina / Per s angl. G.A. Lapisa. [Renal physiology. Ed. Yu.V. Natochina / Translated from English G.A. Lapis. St.-Petersburg: Piter, 2000: 256. (in Russian).
  19. Rosenstock J., Ferrannini E. Euglycemic diabetic ketoacidosis: a predictable, detectable, and preventable safety concern with sglT2 inhibitors // *Diabetes Care.* 2015; Sep; 38 (9): 1638–1642.
  20. Ogawa W., Sakaguchi K. Euglycemic diabetic ketoacidosis induced by SGLT2 inhibitors: possible mechanism and contributing factors // *J. Diabetes Investig.* 2016; 7(2): 135–138.
  21. Nissim I., States B., Nissim I. et al. Hormonal regulation of glutamine metabolism by OK cells // *Kidney Int.* 1995; 47: 96–105.
  22. Titov V.N., Dmitriev V.A., Gushchina O.V. Oshchepkova E.V., Yashin A.Ya. Fiziko-khimicheskaya aktivnost' mochevoy kisloty. Giperurikemiya – narushenie biologicheskikh funktsiy endoekologii i adaptatsii, biologicheskikh reaktsiy ekskretsii, vospaleniya i gidrodinamicheskogo arterial'nogo davleniya [Physico-chemical activity of uric acid. Hyperuricemia - violation of biological functions Endoecology and adaptation of biological reactions excretion, inflammation and blood pressure hydrodynamic] // *Uspekhi sovr. biol. – Successes of modern biology.* 2011; 131 (5): 483–502 (in Russian).
  23. Glantzounis G.K., Tsimoyiannis E.C., Kappas A.M., Galaris D.A. Uric acid and oxidative stress // *Curr. Pharm. Des.* 2005; 32 (11): 4145–4151.

Received September 07.2016

Accepted December 19.2016

**Perfil'ev Vyacheslav Yu.**, Teacher of the Department of Pharmacology, Altai State Medical University, Russian Federation.  
**Zverev Yakov F.**, DM, Professor, Department of Pharmacology, Altai State Medical University, Russian Federation.  
**Zharikov Aleksandr Yu.**, DBSc, Professor, Department of Pharmacology, Altai State Medical University, Russian Federation.  
**Lukyanenko Daria Yu.**, Student of 5th year, Medical-prophylactic Faculty, Altai State Medical University, Russian Federation.  
**Lysenko Ilya V.**, Student of 6th year, Medical Faculty, Altai State Medical University, Russian Federation.  
**Atabaeva Olga Sh.**, PhD, Department of Pharmacology, Altai State Medical University, Russian Federation.

(✉) Perfil'ev Vyacheslav Yu., e-mail: 1991PS@mail.ru.

УДК 617.711-007.55-073.756.8-053.5(571.14)

DOI 10.20538/1682-0363-2017-1-80-91

Для цитирования: Сарнадский В.Н., Михайловский М.В., Садовая Т.Н., Орлова Т.Н., Кузнецов С.Б. Распространенность структурального сколиоза среди школьников Новосибирска по данным компьютерной оптической топографии. *Бюллетень сибирской медицины*. 2017; 16 (1): 80–91

## Распространенность структурального сколиоза среди школьников Новосибирска по данным компьютерной топографии

Сарнадский В.Н., Михайловский М.В., Садовая Т.Н., Орлова Т.Н., Кузнецов С.Б.

ООО «Медицинские топографические системы «МЕТОС»

Россия, 630091, г. Новосибирск, ул. Крылова, 31–54

Новосибирский НИИ травматологии и ортопедии (ННИИТО) им. Я.А. Цивьяна

Россия, 630091, г. Новосибирск, ул. Фрунзе, 17

### РЕЗЮМЕ

**Цель исследования.** Изучить распространенность структурального сколиоза среди школьников 6–18 лет г. Новосибирска – крупного индустриального города Сибири по данным метода компьютерной оптической топографии (КОМОТ).

**Материал и методы.** Запущенная с 2010 г. программа ежегодных обследований методом КОМОТ осанки школьников декретированных возрастов всех общеобразовательных школ города позволила за 5 лет собрать данные более 190 тыс. учащихся в возрасте 6–18 лет, в том числе 95 551 (49,0%) девочек и 99 333 (51,0%) мальчиков. Метод КОМОТ, разработанный в 1994 г. в Новосибирском НИИТО, использует проекцию вертикальных полос и позволяет по одному снимку восстанавливать 3D-модель дорсальной поверхности туловища, оценивать состояние осанки в трех плоскостях, выявлять структуральные сколиозы на ранней стадии и точно определять степень сколиоза по углу латеральной асимметрии (ЛА) – топографическому аналогу угла Кобба. Для более 90% случаев обеспечивается расхождение в пределах  $\pm 5^\circ$  между углами ЛА и Кобба.

**Результаты.** По мере увеличения угла латеральной асимметрии от  $5-9^\circ$  до  $\geq 40^\circ$  доля структуральных сколиозов быстро падает – от 31,1% до 0,04% у девочек (Д) и от 26,4% до 0,01% у мальчиков (М), а соотношение девочек и мальчиков (Д/М) увеличивается от 1,18 до 6,92. Количество структуральных деформаций постоянно растет по мере взросления обследуемых, и этот рост характерен для мальчиков и девочек, но имеет некоторые гендерные различия по динамике, связанные с более ранним для девочек возрастом полового созревания, в период которого происходит ускоренное прогрессирование сколиозов и увеличение их числа во всех группах по выраженности ЛА. К 17-ти годам у мальчиков в основном завершается рост скелета, и Д/М для сколиозов  $\geq 10^\circ$  становится равным 1,62, а количество сколиозов – 5,3% (Д) и 3,3% (М). Количество сколиозов  $\geq 40^\circ$  (с учетом прооперированных) составило 0,24% (Д) и 0,022% (М). Подобные данные по распространенности сколиоза можно ожидать у взрослого населения.

**Заключение.** Метод КОМОТ позволил без рентгенографии получать достоверную оценку выраженности сколиоза и дал возможность в отличие от других схем скрининга построить современную систему профилактики развития тяжелых форм сколиоза в г. Новосибирске. Все школьники, начиная с 1-го класса, а затем с 5-го класса один раз в 2 года обследуются с выездом в школы, что достаточно для своевременного выявления, наблюдения в динамике и направления по мере необходимости группы риска в лечебные учреждения.

**Ключевые слова:** сколиоз, компьютерная оптическая топография, скрининг школьников.

✉ Михайловский Михаил Витальевич, e-mail: MMihailovsky@niito.ru.

## ВВЕДЕНИЕ

Сколиоз известен в медицине с доисторических времен. И несмотря на то, что медицина в развитии технологий и знаний о болезнях шагнула далеко вперед, особенно в конце XX в. и в начале настоящего, этиология сколиоза до сих пор остается под большим вопросом, а основная масса сколиотических деформаций позвоночника (до 80%) диагностируется как идиопатический сколиоз. Также на сегодня нет достаточно ясной картины о распространенности этой патологии среди населения разных стран. Так, по данным 28 исследований установлено, что сколиозы более  $10^\circ$  по Коббу встречаются с частотой 0,93–4,6% у девочек и 0,25–1,1% у мальчиков, то есть распространенность различается в 4,9 и 4,4 раза соответственно, а сколиозы более  $20^\circ$  наблюдаются в 0,25–1% случаев (различие в 4 раза) [1]. В обзоре данных скрининга с использованием двух методов – муаровой топографии (МТ) и пробы Адамса (ПА) – для сколиозов более  $10^\circ$  приведены следующие данные (без учета пола) по разным странам: Англия – 2% (МТ) и 0,25% (ПА); США – 1,2% (ПА); Канада – 1,8% (ПА); Греция – 1,75% (ПА); Норвегия – 0,55% (ПА); Сингапур – 0,75%; Япония – 0,41% (МТ) [2]. При этом количественное соотношение девочек и мальчиков (Д/М) варьирует от 2,1 (Канада) до 18,1 (Япония). Следует отметить, что данные сильно отличаются даже для одного и того же метода. Так для ПА диапазон составляет 0,55–2,85%, для МТ соответственно 0,41–2%. По собственным данным J.Y. Lee, полученным при скрининг-обследовании 38 тыс. школьников в возрасте 10–12 лет методом МТ, распространенность сколиоза составила 0,19% (Д/М – 5,5), что в два раза меньше, чем в Японии и, что самое примечательное, в 17 раз меньше, чем в той же Южной Корее [3], в которой с помощью ПА обследованы более 1 млн школьников 10–14 лет. По данным S.W. Suh et al., число сколиозов  $\geq 10^\circ$  составило для девочек 4,65%, мальчиков – 1,97% и без учета пола – 3,26%, Д/М – 2,36.

На наш взгляд, такое различие по распространенности сколиоза обусловлено в первую очередь отсутствием единых стандартов скрининга, в том числе по пороговому значению теста. Влияние субъективного фактора при использовании визуального осмотра с ПА еще в 1977 г. отмечал W.J. Kane et al. [4]. По его данным, в США в зависимости от персонала оценка распространенности сколиоза даже в одном штате могла варьировать в пределах 0,6–17%. Впоследствии для

уменьшения субъективного фактора при скрининге с ПА стали использовать количественный критерий – максимальное значение угла ротации туловища (УРТ), определяемого при помощи сколиометра. Однако в разных исследованиях значение порога по этому углу варьирует в пределах  $4\text{--}8^\circ$  [5], а для метода МТ [1] порог асимметрии картины полос также варьирует и составляет 1–2 и более контурных линий. Для этих двух методов существует другой общий недостаток – они оценивают только ротационную деформацию, в то время как для постановки диагноза повсеместно используется другой компонент структурального сколиоза – боковое искривление позвоночника (определяется методом Кобба). Соотношение этих двух компонент деформации характеризует индивидуальную картину сколиоза и варьирует в значительной степени не только от случая к случаю, но может изменяться при прогрессировании сколиоза.

Большая вариабельность этого соотношения была показана в работах нескольких авторов. S. Willner [6] сопоставил асимметрию муаровых полос (шаг полос 7 мм) с величиной угла Кобба и получил для асимметрии в одну полосу для грудных дуг разброс по Коббу  $7\text{--}18^\circ$ , для грудно-поясничных и поясничных дуг  $5\text{--}30^\circ$ , а для асимметрии в две полосы соответственно  $10\text{--}30^\circ$  и  $18\text{--}45^\circ$ . W.P. Bunnell, предложивший с целью объективизации данных скрининга использовать для ПА простое устройство для определения УРТ [7] (сколиометр), выявил, что для УРТ  $\geq 5^\circ$  средний угол Кобба составляет  $11^\circ$ . Он же показал, что даже при пороге УРТ  $\geq 7^\circ$  отмечается большое количество ложноположительных и ложноотрицательных результатов. A.F. Stokes и M.S. Moreland [8] исследовали возможность оценки угла Кобба с помощью линейной регрессии по данным МТ и метода растр-стереофотографии и получили, что расхождение между оценкой и углом Кобба оказалось в пределах  $\pm 5^\circ$  только в 24% случаев для МТ и 27% для метода растр-стереофотографии. В начале 1990-х гг. на смену муару пришли компьютерные системы поверхностной топографии [9–12], которые позволили повысить сопоставимость рентгенологических и топографических данных. В первой такой системе (ISIS) A.R. Turner-Smith et al. предложили наиболее совершенный и элегантный способ оценки угла сколиоза по данным поверхностной топографии [13]. По линии остистых отростков и по величине ротации (в горизонтальной плоскости) поверхности вдоль этой линии восстанавливается модель оси позвоночного столба, далее расчерчивается фронталь-

ная проекция этой модели и определяется угол латеральной асимметрии (ЛА) – топографический аналог угла Кобба. Способ продуктивен и используется с модификациями в современных компьютерных топографических системах. В России система поверхностной топографии, работающая по методу компьютерной оптической топографии (КОМОТ) [14] и названная «Топограф оптической деформации позвоночника» (ТОДП), с 1996 г. была использована для пилотных исследований возможностей топографического скрининга школьников [15]. В дальнейшем в шести регионах России проводились массовые топографические обследования школьников, и по их результатам исследовались половозрастные особенности формирования осанки и развития сколиоза у детей (более 33 000) в возрасте 5–17 лет [16]. Аналогичные исследования начаты в Польше только в 2012 г. [17–18]. В г. Новосибирске в 2010 г. стартовала региональная программа профилактики сколиоза, в рамках которой проводятся ежегодные массовые топографические обследования всех школьников декретированных возрастов, что позволило накопить данные более 190 тыс. наблюдений.

Цель работы – исследовать распространенность структурального сколиоза среди школьников 6–18 лет в крупном индустриальном городе Сибири по данным метода КОМОТ.

## МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

В соответствии с государственной политикой в области медицины в России все учащиеся декретированных возрастов подлежат осмотру врачами-специалистами, в том числе ортопедами-травматологами, с финансированием за счет средств Фонда обязательного медицинского страхования. В г. Новосибирске вместо клинического осмотра ортопедами-травматологами в 2010 г. запущена программа ежегодных топографических обследований осанки школьников 1-, 5-, 7-, 9-, 10-х\* (мальчики) и 11-х классов всех общеобразовательных школ города (\* данные не представлены в статье). Объем обследований школьников по годам приведен в табл. 1 и составил 95 551 (49,0%) девочек и 99 333 (51,0%) мальчиков. При этом число школьников, хотя бы один раз обследованных, составило соответственно 49 112 (49,8%) и 49 589 (50,2%).

Следует отметить, что в соответствии с законодательством России для обследования школьников требуется информированное согласие родителей, поэтому обследование не носило обязательного характера. По этой и по ряду

других причин программой в разные годы было охвачено 62–74% списочного состава школьников.

Т а б л и ц а 1

Количество обследованных школьников в период 2010–2015 гг.			
Учебный год	Девочки	Мальчики	Девочки и мальчики
2010–2011	17 900	18 496	36 396
2011–2012	15 961	16 211	32 172
2012–2013	18 064	18 722	36 786
2013–2014	20 692	21 816	42 508
2014–2015	22 934	24 088	47 022
Всего *	95 551	99 333	194 884

\* включает от одного до нескольких обследований одних и тех же детей, всего число обследованных лиц составило 98 701, в том числе 49 112 девочек и 49 589 мальчиков.

Внешний вид системы ТОДП показан на рис. 1. Принцип действия состоит в проецировании на туловище пациента с прецизионного раstra вертикальных черно-белых полос одинаковой ширины, затем – ввод видеокамерой изображения пациента с полосами в компьютер и восстановление с помощью специальной программы WTOPO 3D-модели дорсальной поверхности туловища пациента в каждой точке введенного снимка.



Рис. 1. Общий вид системы ТОДП

Эта программа автоматически выделяет на поверхности туловища анатомические точки – ориентиры костных структур скелета – и строит показанную на рис. 2 экранную форму, в которой состояние осанки представляется графически и описывается количественными параметрами (более 100) в трех плоскостях: фронтальной, сагиттальной и горизонтальной. На экране также строится цветная 3D-модель поверхности с введенными на ней анатомическими точками для контроля корректности их положения. Если у пациента выявлен сколиоз, то в блоке «Сколиотические дуги» для каждой дуги (выделяется до

четырёх дуг) приводится ее описание, в том числе указывается угол ЛА (ТОДП) – топографический аналог угла Кобба и параметр Р, описывающий ротацию в вершине дуги относительно ее границ. Состояние осанки в целом описывается с помощью формализованного заключения, построенного на основе классификации нарушений осанки и деформаций позвоночника у детей и подростков

в трех плоскостях по данным КОМОТ [19]. Эта классификация обладает преимуществом с другими существующими в России, построена на количественных оценках состояния осанки и базируется на статистически обоснованных нормах и критериях, полученных по данным массовых обследований детского населения в различных регионах России.

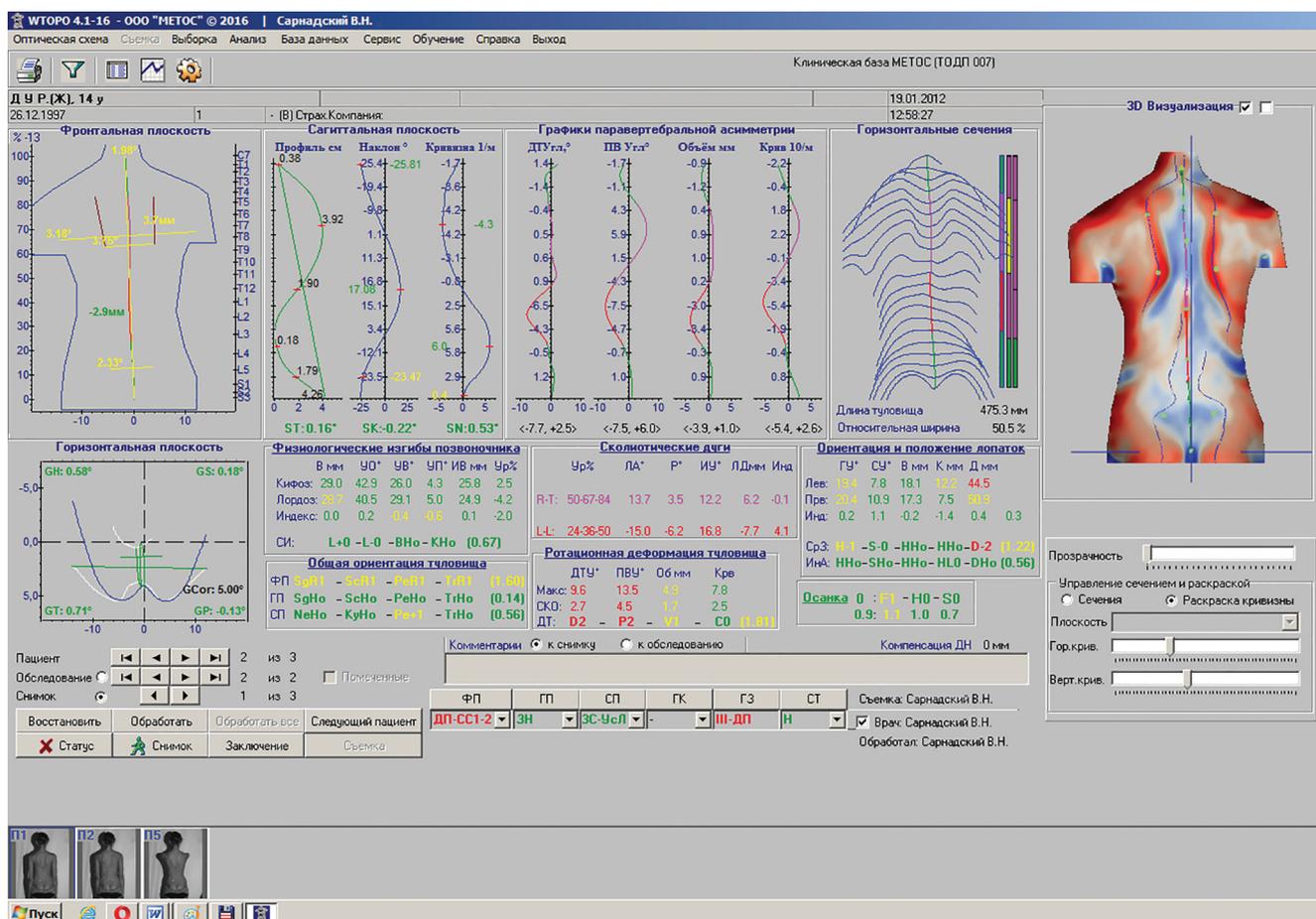


Рис. 2. Экранная форма системы ТОДП

Для структуральных сколиозов (СС) в ней выделяются следующие группы: СС0 ( $5^\circ \leq \text{ЛА} < 7^\circ$ ), СС1 ( $7^\circ \leq \text{ЛА} < 9^\circ$ ), СС1-2 ( $9^\circ \leq \text{ЛА} < 15^\circ$ ), СС2 ( $15^\circ \leq \text{ЛА} < 25^\circ$ ), СС3 ( $25^\circ \leq \text{ЛА} < 50^\circ$ ), СС4 ( $50^\circ \leq \text{ЛА}$ ) [19]. К структуральным сколиозам в данном исследовании относили дуги с величиной ротации  $P \geq 1,6^\circ$ . Группы СС0 и СС1 рассматривались как доклинические формы сколиоза, требующие в рамках программы лишь наблюдения в динамике (и возможно занятия лечебной физкультурой (ЛФК)). СС1-2 относится к группе риска по сколиозу, начиная с которой пациенты направляются на консультацию к ортопеду. Следует отметить, что по определению Scoliosis Research Society (SRS) к сколиозам за рубежом относят только

дуги  $\geq 10^\circ$ . Но в то же время по SOSORT guidelines (2011 г.) [20] в рекомендациях по лечебно-профилактическим мероприятиям (приведенных в табл. 6 этих рекомендаций) для пациентов с углом Кобба  $0-10^\circ$  и реберным горбом (без диагноза сколиоза) предлагается наблюдение 1-4 раза в год в зависимости от теста Risser. Для ювенильных сколиозов предусмотрены помимо наблюдения занятия ЛФК. Такие рекомендации в полной мере отвечают примененному подходу с выделением доклинической формы сколиоза, что позволяет предупредить родителей о риске возможного прогрессирования сколиоза и необходимости дальнейших наблюдений до конца роста скелета. Кроме сколиоза в рамках программы выявляются

нарушения осанки и деформации позвоночника в сагиттальной (гиперкифозы и гиперлордозы) и горизонтальной (скрученное туловище) плоскостях, и такие дети также направляются на консультацию к врачам-ортопедам.

Обследование школьников города проводилось с выездом в школы двух мобильных бригад (по две медсестры в каждой). Для повышения точности диагностики сколиоза съемка пациентов проводилась в трех позах: П1 – «естественная», П2 – «активная», П3 – «плечи вперед» [21], вид которых приведен в левом нижнем углу экранной формы (см. рис. 2). Величина сколиоза определяется по усредненному по трем позам углу ЛА. Производительность съемки составляла около 300 чел./день. Результаты передавались врачам-ортопедам, обученным интерпретации данных КОМОТ, которые контролировали корректность автоматической обработки и формировали индивидуальные заключения и рекомендации. Далее для каждого школьника распечатывались твердые копии экранных форм (см. рис. 2) и передавались через администрацию школы родителям. Если в рекомендации указано: «Консультация врача-ортопеда для уточнения диагноза и получения рекомендаций по дальнейшему лечению», родители должны обращаться самостоятельно в детские поликлиники по месту жительства или в диагностический центр при Новосибирском НИИТО.

Реализация данной программы оказалась возможной во многом благодаря высокой точности оценки угла Кобба углом ЛА (ТОДП). Это достигнуто за счет создания нелинейной модели построения оси позвоночника по топографическим данным. В отличие от модели A.R. Turner-Smith et al. [13], использующей для построения оси позвоночника среднестатистические константы (неизменные для всех пациентов, в том числе разного телосложения), для системы ТОДП разработана модель, оптимизированная по данным обследования 625 больных с минимизацией разности между углами ЛА и Кобба. Полученная точность расчета угла ЛА иллюстрируется графиками на рис. 3 для трех основных форм локализации сколиоза: 1Д-ГП – с одной грудопоясничной (или поясничной) дугой; 1Д-Гр – с одной грудной дугой и 2Д-ГрПн – с двумя основными грудной и грудопоясничной (поясничной) дугами. Графики свидетельствуют, что в диапазоне 5–145° по углу Кобба отклонение ЛА, за исключением четырех случаев (на 925 дуг), составляет  $\pm 10^\circ$ . При этом это отклонение в пределах  $\pm 5^\circ$  (точность определения угла Кобба) встречается в 92,2% случаев 1Д-ГП, 91,5%

случаев 1Д-Гр и для 2Д-ГрПн в 92% для грудной дуги и 84,4% для поясничной дуги. Можно напомнить, что A.F. Stokes, M.S. Moreland [8] в пределах  $\pm 5^\circ$  получил совпадение оценки угла Кобба с данными МТ только в 24% случаев.

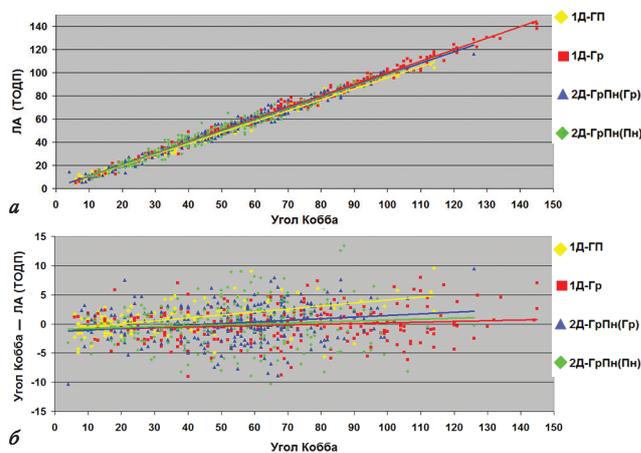


Рис. 3. Угол ЛА и угол Кобба (а) основных дуг и их разность (б) для трех локализаций сколиоза

На рис. 4 показаны больные сколиозом разной степени выраженности с сопоставлением рентгенологических и топографических данных, что является дополнительной иллюстрацией точности модели построения оси позвоночника с помощью системы ТОДП.

## РЕЗУЛЬТАТЫ

Для сравнения представленных данных с результатами других исследователей структуральные сколиозы разделили по углу ЛА на следующие группы: 5–9°; 10–19°; 19–39° и  $\geq 40^\circ$ . В табл. 2 представлены данные для всех школьников (возраст 6–18 лет) по распространенности сколиоза по отдельным годам для девочек и мальчиков, соотношение Д/М, их среднее значение и коэффициент вариации (Cv), показывающий вариативность данных по годам. В табл. 3 представлены объединенные для мальчиков и девочек данные, а также добавлен суммарный столбец для сколиозов  $\geq 10^\circ$ . Средняя по годам оценка распространенности структурального сколиоза в группе 5–9° составила 31,06 (Д) и 26,43% (М) и резко снижалась для последующих групп: для 10–19° – 3,02 (Д) и 1,85% (М); для 20–39° – 0,37(Д) и 0,10% (М) и для  $\geq 40^\circ$  – 0,04(Д) и 0,01% (М). Переход от группы к последующей группе понижает частоту сколиоза у девочек примерно в 10 раз (10,3; 8,2; 9,7 соответственно), мальчиков – в 16 раз (14,3; 19,1; 15,6 соответственно). При этом Д/М монотонно увеличивается и составляет по группам соответственно: 1,18; 1,63; 3,77 и 6,92.

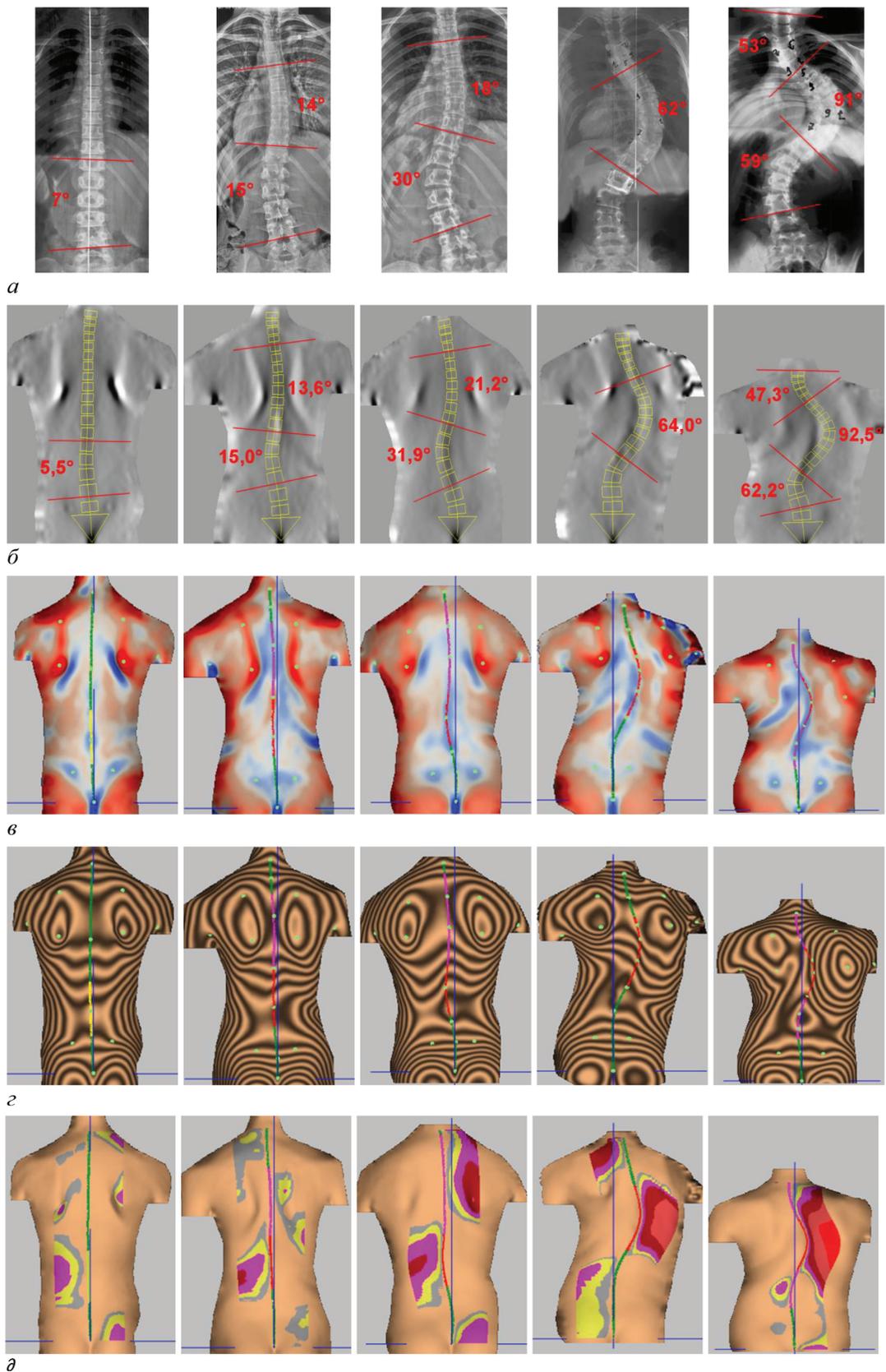


Рис. 4. Клинические примеры, иллюстрирующие сопоставимость угла ЛА с углом Кобба (X-rays): *а* – рентгенограммы больных с указанным углом Кобба, *б* – восстановленная по топографическим данным модель позвоночника с указанным углом ЛА; *в* – 3D-модель дорсальной поверхности туловища с суммарной кривизной поверхности, *г* – 3D-модель дорсальной поверхности туловища с топограммой (5 мм) и *д* – 3D-модель дорсальной поверхности туловища с паравертебральной асимметрией

Т а б л и ц а 2

Академический год	Количество структуральных сколиозов для возраста 6–18 лет по углу ЛА с учетом пола в период 2010–2015 гг., %											
	5–9°			10–19°			20–39°			≥40°		
	А	М	А/М	А	М	А/М	А	М	А/М	А	М	А/М
2010–2011	30,56	25,05	1,22	2,85	1,69	1,68	0,34	0,11	3,03	0,06	0,01	11,50
2011–2012	32,58	26,94	1,21	3,28	1,73	1,90	0,44	0,09	4,88	0,06	0,01	10,83
2012–2013	31,23	27,61	1,13	2,94	1,61	1,83	0,37	0,10	3,91	0,03	0,00	6,67
2013–2014	31,64	27,17	1,16	2,86	1,44	1,99	0,33	0,10	3,46	0,01	0,00	3,37
2014–2015	29,29	25,38	1,15	3,14	1,67	1,67	0,35	0,10	3,65	0,03	0,01	2,26
Среднее арифметическое	31,06	26,43	1,18	3,02	1,63	1,63	0,37	0,10	3,77	0,04	0,01	6,92
Сv, %	3,96	4,32	3,20	6,21	6,98	7,66	12,00	7,07	18,24	57,05	91,29	60,68

Т а б л и ц а 3

Учебный год	Количество структуральных сколиозов для возраста 6–18 лет по углу ЛА без учета пола в период 2010–2015 гг., %											
	5–9°			10–19°			20–39°			≥40°		
	А	М	А/М	А	М	А/М	А	М	А/М	А	М	А/М
2010–2011	27,74	2,26	0,22	2,26	2,26	0,22	0,22	0,03	0,03	0,03	2,51	2,51
2011–2012	29,69	2,57	0,26	2,57	2,57	0,26	0,26	0,03	0,03	0,03	2,86	2,86
2012–2013	29,38	2,37	0,23	2,37	2,37	0,23	0,23	0,02	0,02	0,02	2,62	2,62
2013–2014	29,35	2,41	0,21	2,41	2,41	0,21	0,21	0,01	0,01	0,01	2,63	2,63
2014–2015	27,28	2,49	0,22	2,49	2,49	0,22	0,22	0,02	0,02	0,02	2,73	2,73
Среднее арифметическое	28,69	2,42	0,23	2,42	2,42	0,23	0,23	0,02	0,02	0,02	2,67	2,67
Сv, %	3,82	4,87	8,90	42,17	4,93	4,93	42,17	4,93	42,17	4,93	4,93	4,93

Т а б л и ц а 4

Класс (возраст)	Количество структуральных сколиозов, выявленных в каждой группе (классе) с учетом пола в период 2010–2015 гг.											
	5–9°			10–19°			20–39°			≥40°		
	А	М	А/М	А	М	А/М	А	М	А/М	А	М	А/М
1 (6–8)	25658	27635	6372	6239	321	268	9	5	1	2	0	2
5 (10–12)	20744	20735	6086	4978	434	231	29	3	3	1	2	0
7 (12–14)	18921	19862	6213	5261	652	340	83	12	11	0	12	1
9 (14–16)	17245	18809	5874	5461	734	471	97	24	10	1	22	2
11 (16–18)	11938	13337	4208	3874	536	413	73	23	5	1	23	2

<sup>1</sup> количество обследованных в каждой возрастной группе.

<sup>2</sup> количество оперированных на момент обследования.

Для группы 5–9° выявлен минимальный Св: 3,96 (Д) и 4,32% (М), который увеличивается для последующих групп: 10–19° – 6,21 (Д) и 6,98% (М); для 20–39° – 12,00 (Д) и 7,07% (М) и для ≥40° – 57,05 (Д) и 91,29% (М).

Для объединенных данных по половым группам варибельность Св меньше и составляет соответственно: 3,82%; 4,87; 8,9 и 42,17%. Таким образом, Св нарастает по мере уменьшения численности групп, и в связи с этим увеличивается влияние случайных факторов.

В табл. 4 представлено общее число обследованных девочек и мальчиков в 1-, 5-, 7-, 9- и 11-х классах за 5 лет наблюдений, а также число выявленных для каждой группы случаев структуральных сколиозов. Для выраженных форм (≥40°) добавлены случаи прооперированных к моменту обследования больных для получения более полной статистики. В табл. 5 представлена динамика числа (%) структуральных сколиозов в зависимости от возраста школьников, полученная по данным табл. 4.

С 1-го по 11-й класс (6–18 лет) для обоих полов во всех группах наблюдается рост числа структуральных сколиозов: для 5–9° рост от 24,83 (Д) и 22,58% (М) до 35,25 (Д) и 29,05% (М); для 10–19° – от 1,25 (Д) и 0,97 (М) до 4,49 (Д) и 3,097%, для 20–39° – от 0,035 (Д) и 0,018 (М) до 0,610 (Д) и 0,172% (М), для суммы групп ≥40° и прооперированные – от 0,004 (Д) и 0,014 (М) до 0,235 (Д) и 0,022% (М). При этом у девочек ускоренный рост числа сколиозов наблюдается в 5- и 7-х классах, а у мальчиков – в 9- и 11-х классах, что связано с опережающим половым созреванием девочек и отражено в динамике Д/М, представленной в табл. 6. Для 5- и 7-х классов это отношение для большинства групп (по выраженности сколиоза) достигает максимума (у девочек завершается рост позвоночника, а мальчики только вступают в пубертатный период), а затем снижается к 11-му классу (у мальчиков завершается рост позвоночника). При этом Д/М (кроме оперированных) становится меньше среднего значения для возраста 6–18 лет.

Таблица 5

Количество структуральных сколиозов, выявленных в каждой возрастной группе (классе) в период 2010–2015 гг. с учетом пола, %												
Класс (возраст)	5–9°		10–19°		20–39°		≥40°		Оперированные		≥40° + оперированные	
	Д	М	Д	М	Д	М	Д	М	Д	М	Д	М
1 (6–8)	24,83	22,58	1,251	0,970	0,035	0,018	0,004	0,007	0	0,007	0,004	0,014
5 (10–12)	29,34	24,01	2,092	1,114	0,140	0,014	0,014	0,005	0,010	0	0,024	0,005
7 (12–14)	32,84	26,49	3,446	1,712	0,439	0,060	0,058	0,0	0,063	0,005	0,122	0,005
9 (14–16)	34,06	29,03	4,256	2,504	0,562	0,128	0,058	0,005	0,128	0,011	0,186	0,016
11 (16–18)	35,25	29,05	4,490	3,097	0,611	0,172	0,042	0,007	0,199	0,015	0,235	0,022

Таблица 6

Количественное соотношение девочки : мальчики для структуральных сколиозов, выявленных в каждой возрастной группе (классе) в период 2010–2015 гг.							
Класс (возраст)	5–9°	10–19°	20–39°	≥40°	Оперированные	≥40°+ оперированные	≥10°
1 (6–8)	1,10	1,29	1,94	0,54	0	0,269	1,29
5 (10–12)	1,22	1,88	9,66	3,0	–	5,010	1,99
7 (12–14)	1,24	2,01	7,26	–	12,59	24,01	2,25
9 (14–16)	1,17	1,70	4,41	10,91	12,00	11,63	1,87
11 (16–18)	1,21	1,45	3,55	5,59	12,85	10,22	1,62
Всего	1,19	1,66	3,81	6,92	12,48	10,29	1,88

## ОБСУЖДЕНИЕ

Данное исследование – уникальное в своем роде, так как впервые дает информацию о распространенности сколиоза, включая доклинические формы структурального сколиоза (<10°), в одном из регионов России, полученную посредством КОМОТ на достаточно большой выборке (более 190 тыс. обследований школьников в возрасте 6–18 лет). Этот метод благодаря высокой точности со-

поставления с данными рентгенографии позволил исключить необходимость верификации лучевым методом группы риска по сколиозу. В рамках программы школьники проходят первичное обследование в 1-м классе (выявляются наиболее тяжелые по последствиям ювенильные сколиозы) и с 5-го класса обследуются один раз в 2 года до завершения роста скелета (всего пять раз). Представленный подход показал, что этого вполне достаточно для

полного контроля за развитием болезни в большинстве случаев, так как сколиозы  $<15^\circ$  в основном имеют стабильную форму течения или медленно прогрессируют от  $0,5$  до  $2^\circ$  в год. Сколиозы  $>15^\circ$  требуют более частого обследования, и такие пациенты находятся на диспансерном учете в городских поликлиниках по месту жительства для дополнительного наблюдения и лечения.

Данное исследование показало, что число структуральных сколиозов быстро падает по мере увеличения угла латеральной асимметрии, а количественное соотношение девочек и мальчиков нарастает, и эти процессы характерны для всего периода исследования и всех групп по выраженности ЛА. Еще одна закономерность – количество структуральных деформаций постоянно растет по мере взросления обследуемых (от I- до II-го класса). Этот рост характерен для мальчиков и девочек, а также для всех групп по тяжести деформации, но имеет некоторые гендерные различия по его динамике, связанные с более ранним для девочек возрастом полового созревания, в период которого происходит ускоренное прогрессирование деформации позвоночника и увеличение числа сколиозов во всех группах. К II-му классу у мальчиков в основном завершается рост скелета, и показатель  $\Delta/M$  приближается к уровню, который можно ожидать у взрослого населения. Так, для выраженных форм (ЛА  $\geq 40^\circ$  и прооперированные) показатель  $\Delta/M$  становится равным  $10,4$ , в то время как среднее для возраста 6–18 лет составляет только  $6,1$ . Следует отметить, что для правильной оценки распространенности сколиоза у взрослого населения необходимо ориентироваться не на усредненные по возрасту показатели, а на данные, полученные для II-го класса, в соответствии с которыми число сколиозов  $>10^\circ$  можно ожидать у  $5,3\%$  женщин и у  $3,3\%$  мужчин (без учета пола  $4,3\%$ ), а сколиозы  $\geq 40^\circ$  (с учетом прооперированных) соответственно –  $0,24$  и  $0,023\%$  (без учета пола  $0,123\%$ ).

Полученные данные хорошо вписываются в естественную историю развития сколиоза, что может служить подтверждением их достоверности. Что касается представленных данных о распространенности сколиоза  $>10^\circ$  ( $2,67\%$  без учета пола для возраста 6–18 лет), то они превышают среднее значение уровня на  $1,46\%$ , но меньше максимального уровня в  $2,9\%$ , если сравнивать их с данными других авторов (12 авторов из 9 стран) [3]. Однако следует заметить, что все данные, полученные посредством скрининг-теста, априори занижены, так как во избежание большого числа ложноположительных случаев выбираются высо-

кие пороги, например УРТ =  $5^\circ$  (ПА), при котором не учитывается  $48\%$  сколиозов  $<20^\circ$  [7]. Следовательно, в действительности сколиозов должно быть больше. Об этом могут свидетельствовать результаты массового обследования с использованием флюорографии в середине 1950-х гг. 50 тыс. жителей штата Делавэр (США) для диагностики туберкулеза. По полученным флюорографическим снимкам A.R. Shands et al. [22] выявил сколиоз  $\geq 10^\circ$  у  $1,9\%$  пациентов (при этом поясничные дуги не могли быть учтены). W.J. Kane [4] предложил данные по распространенности умеренных и грубых деформаций описывать с помощью известного в статистике нормального логарифмического распределения и предсказал распространенность  $2,3\%$  для сколиозов  $\geq 10^\circ$ , что вполне согласуется с данными настоящего исследования ( $2,67\%$ ).

Дополнительно следует сопоставить результаты варибельности представленного и других долговременных исследований, что может отражать достоверность данных по сколиозу, так как для популяции, живущей в одних климатических и социальных условиях, нет видимых причин для больших колебаний численности сколиоза по годам. В данном исследовании  $C_v$  по группам (без учета пола, см. табл. 3) составляет  $3,82\%$  ( $5-9^\circ$ );  $4,87$  ( $10-19^\circ$ );  $8,90$  ( $20-39^\circ$ );  $42,17$  ( $\geq 40^\circ$ ) и  $4,93\%$  ( $\geq 10^\circ$ ). Наиболее низкую варибельность и близкую представленной выявил J.E. Lonstien et al. [23] по результатам семилетнего скрининга методом ПА около  $1,5$  млн школьников. Для выявленной группы риска ( $3,37\%$ ) она составила  $4,4\%$ , а для подтвержденных рентгеном случаев ( $1,18\%$ ) –  $12,4\%$ . В других исследованиях варибельность значительно больше. В уже упомянутой работе Suh [3] ( $1,13$  млн южнокорейских школьников, обследованных методом ПА с порогом по УРТ  $\geq 5^\circ$ )  $C_v$  для групп без учета пола составил  $45,8\%$  ( $10-19^\circ$ );  $58,0$  ( $20-39^\circ$ );  $58,1$  ( $\geq 40^\circ$ ) и  $46,7\%$  ( $\geq 10^\circ$ ). По данным Lee et al. [2] ( $37,8$  тыс. обследованных южнокорейских школьников методом МТ с порогом в  $1,5$  муаровых полос),  $C_v$  составил для сколиоза  $>10^\circ$  без учета пола  $73,2\%$ . С учетом пола  $C_v$  составил даже больше –  $83,7$  (Д) и  $114,6\%$  (М), а по распространенности сколиоза  $>10^\circ$ , приведенной для 12 исследований из восьми стран,  $C_v$  был равен  $61,0\%$ . Этот показатель близок к данным, полученным при обследовании более  $697$  тыс. школьников в Китае ( $57,0\%$ ) [24], причем среднее число сколиозов  $\geq 10^\circ$  составило  $1,0\%$  (показатели в пределах  $0,11-2,64\%$ ). В статье других китайских авторов [25] (обследовано  $99\,700$  школьников методом

ПА с порогом по УТР  $\geq 5^\circ$  или с наличием хотя бы двух клинических признаков сколиоза) сообщается о 5,14% сколиозов  $\geq 10^\circ$ . При учете этих данных Св в Китае составил 78,8%. В этой же работе содержатся данные по распространенности сколиоза в зависимости от возраста 10–20 лет, существенно противоречащие представленным (число сколиозов постоянно увеличивается с возрастом и достигает своего максимума к 18 годам). У китайских коллег картина совсем иная: у девочек и мальчиков максимум достигается в 14–15 лет – 13,81 (Д) и 4,19% (М), а к 18-ти годам число сколиозов существенно снижается – 2,74 (Д) и 1,22% (М). Пока не удалось найти возможное объяснение этому, так как авторы утверждают, что диагноз сколиоза подтверждали рентгенографией.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Современные данные о распространенности структурального сколиоза  $>10^\circ$ , полученные разными исследователями по данным скрининга, варьируют в пределах 0,19–5,14%. При долговременном проведении скрининга большая вариабельность по годам (50% и более) наблюдается даже на больших массивах обследованных школьников. В данном исследовании вариабельность составила 4,93%. Скорее всего, это напрямую связано с использованием подавляющим большинством авторов устаревшей методологии скрининга: ПА или МТ с последующим направлением к специалисту выявленных сколиозов и обязательным рентгенологическим подтверждением диагноза. В дальнейшем – динамическое наблюдение подтвержденных сколиозов и лечение по мере необходимости.

В России с 1996 г. для скрининга стали применять метод КОМОТ, который позволяет без рентгена получать достоверную оценку выраженности сколиоза и точнее, чем рентген дифференцировать структуральные и неструктуральные сколиозы, а также выявлять и дифференцировать нарушения осанки в сагиттальной и горизонтальной плоскостях. Метод КОМОТ дал возможность по-другому построить систему профилактики развития тяжелых форм сколиоза в г. Новосибирске. С 2010 г. все школьники, начиная с 1-го класса, а затем с 5-го класса один раз в 2 года обследуются с выездом в школы, и результаты обследований собираются в одну базу данных. Это позволяет своевременно выявлять и направлять группу риска (и не только со сколиозом, но и с другими деформациями позвоночника) в лечебные учреждения.

Население Сибирского федерального округа РФ характеризуется неоднородностью своего состава, в первую очередь из-за различного происхождения популяций, составляющих это население. Наряду с автохтонными популяциями, в основном восточноазиатского и североазиатского происхождения, такими как тувинцы, буряты, ханты, якуты, Сибирь населяют многочисленные выходцы славянского происхождения из южной, центральной и северной частей России, активно переселявшиеся сюда в последние 100–150 лет. Кроме этого, в Сибирском регионе длительное время (300 и более лет) проживают достаточно закрытые локальные популяции русских, происходящие от ограниченного числа родоначальников. В последние десятилетия в Сибирь мигрировали значительные количества выходцев из Центральной Азии, Кавказа и Западных регионов России и Украины. Известно, что для различных локальных популяций характерны свои генетические причины сколиозов, и частота встречаемости этого заболевания может сильно различаться в разных популяциях. На территории Сибири сложилась своего рода уникальная ситуация из-за смешивания разных рас и народов, а также возможности исследовать результаты этого процесса.

В дальнейшем, если новосибирская программа будет продолжена, планируется получить новые данные о доклинических ( $<10^\circ$ ) формах сколиоза – «темной области» его развития, которая до сих пор остается вне поля зрения большинства специалистов. Возможно, это поможет прояснить этиологию идиопатического сколиоза и позволит решить задачу его прогноза.

## КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

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

## ИСТОЧНИК ФИНАНСИРОВАНИЯ

Авторы заявляют об отсутствии финансирования при проведении исследования.

## СООТВЕТСТВИЕ ПРИНЦИПАМ ЭТИКИ

Для обследования школьников было получено информированное согласие родителей.

## ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Sabirin J., Bakri R., Buang S.N. et al. School scoliosis screening programme-a systematic review // *Med. J. Malaysia*. 2010; 65 (4): 261–267.
2. Lee J.Y., Moon S.H., Kim H.J. et al. The prevalence of idiopathic scoliosis in eleven year-old korean adolescents:

- a 3 year epidemiological study // *Yonsei Med. J.* 2014; 55 (3): 773–778.
3. Suh S.W., Modi H.N., Yang J.H., Hong J.Y. Idiopathic scoliosis in Korean schoolchildren: a prospective screening study of over 1 million children // *Eur Spine J.* 2011; 20: 1087–1094.
  4. Kane W.J. Scoliosis Prevalence: A call for statement of term // *Clinical Orthopaedics and Related Research.* 1977, 126: 43–46.
  5. Grivas T.B., Wade M.H., Negrini S. et al. 2011 SOSORT consensus paper: school screening for scoliosis. Where are we today? Available at: <http://www.scoliosisjournal.com/content/2/1/17>.
  6. Willner S. Moire topography for the diagnosis and documentation of scoliosis // *Acta orthop.scand.* 1979, 50: 295–302.
  7. Bunnell W.P. An Objective Criterion for Scoliosis Screening. // *J. Bone and Joint Surg.* 1984; 66-A(9): 1381–1387.
  8. Stokes A.F., Moreland M.S. Concordance of Back Surface Asymmetry and Spine Shape in Idiopathic Scoliosis. // *Spine.* 1989; 14: 73–78.
  9. Turner-Smith A.R. A television/computer three-dimensional surface shape measurement system // *J. Biomechanics.* 1988; 21: 515–529.
  10. Wojcik AS, Phillips GF, Mehta MH. Recording of the back surface and spinal shape by the Quantec imaging system: a new technique the scoliosis clinic // *J. Bone Joint Surg Br.* 1994; 76 (Suppl I): 10–11.
  11. Drerup B, Hierholzer E. Back shape measurement using video rasterstereography and three-dimensional reconstruction of spinal shape // *Clin Biomech.* 1994; 9: 28–36.
  12. Sarnadski V.N., Sadovoi M.A., Fomichev N.G. Computer optical topography for diagnosis of spinal deformities // Abstract of 1996 Meeting IRSSD. June 16–19. Stockholm, Sweden, 1996: 67.
  13. Turner-Smith A.R., Harris J.D., Houghton G.R., Jferson R.J. A method for analysis of back shape in scoliosis. // *J. Biomechanics.* 1988; 21(6): 497–509.
  14. Sarnadskiy V.N., Sadovoy M.A., Fomichev N.G. The way to perform computer optical topography of human body and device for its implementation. EA Patent 000111, filed 26.08.1996, publ. 27.08.1998 (in Russian).
  15. Fomichev N.G., Kharinov V.N., Sarnadski V.N., Sadovoy M.A., Malakhov O.A. School spinal deformity screening by computer optical topography: A pilot study in Russia. Research into Spinal Deformities 2, I.A.F. Stokes Ed., IOS Press 59, 1999: 241.
  16. Sarnadskiy V.N. The structure of postural disorders and spinal deformities in age and gender according to computer optical topography. Research into Spinal Deformities 8. Proceedings of the 9th IRSSD 2012 meeting, July 1–4. Poznan, Poland, 2012 : 77–82.
  17. Chowanska J., Kotwicki T., Rosadzinski K., Sliwinski Z. School screening for scoliosis: can surface topography replace examination with scoliometer? // *Scoliosis.* 2012; 7: 9. Available at: <http://www.scoliosisjournal.com/content/7/1/9>.
  18. Glinkowska B., Zukowska A, Walesiak K., Michonski J., Sitnik R., Glinkowski W. Organization, Workflow and Technical issues of school screening telediagnosics of faulty postures and scoliosis. Med-e-Tel 2013. Electronic Proceedings: The International eHealth, Telemedicine and Health ICT Forum for Educational, Networking and Business: 488–492.
  19. Sarnadskiy V.N. Classification of postural disorders and spinal deformities in the three dimensions according to computer optical topography. Research into Spinal Deformities 8. Proceedings of the 9th IRSSD 2012 meeting, July 1–4. Poznan, Poland, 2012: 159–163.
  20. Negrini S., Aulisa A.G., Aulisa L. et al. 2011 SOSORT guidelines: Orthopaedic and Rehabilitation treatment of idiopathic scoliosis during growth // *Scoliosis.* 2012; 7: 3.
  21. Sarnadskiy V.N., Fomichev N.G., Mikhailovsky M.V. Use of functional tests to increase the efficiency of scoliosis screening diagnosis by COMOT method. Research into Spinal Deformities 4, Th.B. Grivas Ed., IOS Press 91, 2002: 204–210. Available at: <http://www.scoliosisjournal.com/content/7/1/3>.
  22. Shands A.R., Eisberg H.B. The incidence of scoliosis in the state of Delaware // *J. Bone Joint Surg.* [Br] 1955; 37: 1243–1249.
  23. Lonstien J.E., Bjorklnd S., Wanninger M.H. et al. Voluntary School Screening for Scoliosis in Minnesota // *J. Bone and Joint Surg.* 1982; 64-A(4): 481–488.
  24. Zhang H., Guo C., Tang M. et al. Prevalence of scoliosis among primary and middle school student in main china // *Spine.* 2014; 40 (1):41–49.
  25. Hengwei F., Zifag H., Qifei W. et al. Prevalence of idiopathic scoliosis in chinese school children // *Spine.* 2016; 41 (3): 259–264.

Поступила в редакцию 02.08.2016

Утверждена к печати 19.12.2016

**Сарнадский Владимир Николаевич**, канд. техн. наук, зам. генерального директора ООО «Медицинские топографические системы «МЕТОС», г. Новосибирск.

**Михайловский Михаил Витальевич**, д-р мед. наук, профессор, ННИИТО им. Я.Л. Цивьяна, г. Новосибирск.

**Садовая Татьяна Никифоровна**, д-р мед. наук, ННИИТО им. Я.Л. Цивьяна, г. Новосибирск.

**Орлова Татьяна Николаевна**, врач-ортопед, ННИИТО им. Я.Л. Цивьяна, г. Новосибирск.

**Кузнецов Сергей Борисович**, канд. биол. наук, ННИИТО им. Я.Л. Цивьяна, г. Новосибирск.

(✉) Михайловский Михаил Витальевич, e-mail: MMikhailovsky@niito.ru

УДК 617.711-007.55-073.756.8-053.5(571.14)

DOI 10.20538/1682-0363-2017-1-80-91

For citation: Sarnadskiy V.N., Mikhaylovskiy M.V., Sadovaya T.N., Orlova T.N., Kuznetsov S.B. Prevalence Rate of structural scoliosis in school children of Novosibirsk according to the computed optical topography data. *Bulletin of Siberian Medicine*. 2017; 16 (1): 80–91

## Prevalence rate of structural scoliosis in school children of Novosibirsk according to the computed optical topography data

Sarnadskiy V.N.<sup>1</sup>, Mikhaylovskiy M.V.<sup>2</sup>, Sadovaya T.N.<sup>2</sup>, Orlova T.N.<sup>2</sup>, Kuznetsov S.B.<sup>2</sup>

<sup>1</sup> *Medical Topographic Systems METOS Ltd.*  
54–31, Krulova Str., Novosibirsk, 630091, Russian Federation

<sup>2</sup> *Tsiv'yan Novosibirsk Research Institute of Traumatology and Orthopedics*  
17, Frunze Str., Novosibirsk, 630091, Russian Federation

### ABSTRACT

The **purpose** of the paper is to study the prevalence of structural scoliosis among 6–18 year-old school children from Novosibirsk using the computed optical topography (COMOT) data.

**Materials and methods.** A program of annual examination of the posture (using special developed COMOT) among school children of decreed ages, which was started in 2010 in all schools of the city, enabled data collection of more than 190,000 school children aged 6 to 18, including 49,0% girls and 51,0% boys. COMOT provides reconstruction of a 3D-model of the dorsal surface of the body, assessment of the posture state, identification of structural scoliosis at an early stage, and precise determination of the scoliosis degree by angle of lateral asymmetry (LA) which is a topographic analogue of the Cobb angle.

**Results.** As the LA increases from 5–9° to ≥ 40°, the percentage of structural scoliosis rapidly falls from 31,1% to 0,04% in girls (G) and from 26,4% to 0,01% in boys (B), and the girls to boys ratio increases from 1,18 to 6,92. By the age of 17 years, skeletal growth in boys is generally completed; the G/B ratio for scoliosis ≥10° becomes 1,62; the rate of scolioses amounts to 5,3% (G) and 3,3% (B). The rate of scolioses ≥40° (with allowance for operated patients) has amounted to 0,24% (G) and 0,022% (B). Similar data may be expected in the adult population.

**Conclusion.** COMOT enabled a reliable estimation of the scoliosis severity and made it possible, unlike other screening schemes, to establish a modern system of prophylaxis of severe scoliosis forms in Novosibirsk. This biennially screening is sufficient for timely detection, follow-up and referral of a risk group to clinics.

**Key words:** scoliosis, surface topography, school screening.

Received August 02.2016  
Accepted December 19.2016

Sarnadskiy Vladimir N., PhD, Deputy Director, Medical Topographic Systems METOS Ltd., Novosibirsk, Russian Federation.  
Mikhaylovskiy Mikhail V., DM, Professor, Tsiv'yan Novosibirsk Research Institute of Traumatology and Orthopedics Novosibirsk, Russian Federation.

Sadovaya Tatiana N., DM, Professor, Tsiv'yan Novosibirsk Research Institute of Traumatology and Orthopedics Novosibirsk, Russian Federation.

Orlova Tatiana N., Doctor-orthopedist, Tsiv'yan Novosibirsk Research Institute of Traumatology and Orthopedics Novosibirsk, Russian Federation.

Kuznetsov Sergey B., PhD, Tsiv'yan Novosibirsk Research Institute of Traumatology and Orthopedics Novosibirsk, Russian Federation.

(✉) Mikhaylovskiy Mikhail V., e-mail: MMihailovsky@niito.ru

УДК 616.127-005.8-036.11:577.121

DOI 10.20538/1682-0363-2017-1-92-100

Для цитирования: Солдатова О.В., Кубышкин А.В., Ушаков А.В., Гордиенко А.И., Фомочкина И.И., Гагарина А.А. Динамика уровня провоспалительных цитокинов при различных вариантах течения острого инфаркта миокарда. *Бюллетень сибирской медицины*. 2017; 16 (1): 92–100

## Динамика уровня провоспалительных цитокинов при различных вариантах течения острого инфаркта миокарда

Солдатова О.В., Кубышкин А.В., Ушаков А.В., Гордиенко А.И., Фомочкина И.И., Гагарина А.А.

Медицинская академия имени С.И. Георгиевского, Крымский федеральный университет имени В.И. Вернадского Россия, Республика Крым, 295051, г. Симферополь, бул. Ленина, 5/7

### РЕЗЮМЕ

**Цель.** Изучить динамику изменений провоспалительных цитокинов у больных острым инфарктом миокарда (ИМ) в зависимости от варианта течения заболевания.

**Материал и методы.** Обследованы 82 пациента с ИМ, из них 27 пациентов с неQ-образующим ИМ без осложнений, 30 пациентов с Q-образующим ИМ, осложненным острой левожелудочковой недостаточностью (ОЛЖН) I–II классов по Киллипу, 17 пациентов с Q-образующим ИМ и осложнениями в виде ОЛЖН III–IV, 8 пациентов с летальным исходом на госпитальном этапе вследствие развития рефрактерного кардиогенного шока (КШ). Контрольную группу составили 12 практически здоровых лиц. Определяли концентрации провоспалительных цитокинов в сыворотке крови: интерлейкина 1 $\beta$  (ИЛ-1 $\beta$ ), интерлейкина 6 (ИЛ-6) и фактора некроза опухоли  $\alpha$  (ФНО- $\alpha$ ) методом иммуноферментного анализа в 1-е, 3-и, 14-е сут от начала развития ИМ. Всем обследованным при поступлении рассчитан прогностический индекс согласно шкале стратификации риска GUSTO.

**Результаты.** В 1-е сут ИМ сывороточные концентрации всех провоспалительных цитокинов значительно превышали показатели контрольной группы. При этом показатели ИЛ-6 были выше у пациентов с инфарктом миокарда, осложненным КШ, чем в группе с неQ-образующим ИМ, ( $27,45 \pm 1,83$ ) пг/мл и ( $16,04 \pm 1,3$ ) пг/мл соответственно;  $p < 0,001$ . Аналогичная ситуация была выявлена и относительно ФНО- $\alpha$ , ( $24,74 \pm 2,91$ ) и ( $19,58 \pm 1,43$ ) пг/мл соответственно;  $p < 0,001$ , в то время как уровни ИЛ-1 $\beta$  существенно не различались между группами больных ИМ. У пациентов, умерших вследствие КШ, имели место наиболее высокие показатели ИЛ-6, ФНО- $\alpha$  по сравнению со всеми группами выживших пациентов.

**Заключение.** Повышение сывороточных концентраций ИЛ-6 и ФНО- $\alpha$  в 1-е сут ИМ ассоциируется с развитием ОЛЖН и высокой вероятностью смертельного исхода, что может быть использовано в качестве дополнительного предиктора при оценке степени риска при ИМ.

**Ключевые слова:** инфаркт миокарда, кардиогенный шок, провоспалительные цитокины.

### ВВЕДЕНИЕ

В настоящее время именно воспаление рассматривается в качестве одного из ведущих звеньев патогенеза, течения и прогноза ишемической болезни сердца (ИБС) [1, 2]. Ему же отводится значительная роль в развитии острого инфаркта миокарда (ИМ) и исхода заболевания, а именно

в формировании атеротромбоза, альтерации, некроза и репарации с последующим ремоделированием миокарда [3–5]. Как показали многочисленные исследования последних лет, выраженность иммуновоспалительных реакций у пациентов с нестабильными формами ИБС имеет большую степень, чем у пациентов со стабильным течением заболевания [6]. При этом гиперэкспрессия провоспалительных агентов при развитии ИМ мо-

✉ Солдатова Ольга Валерьевна, e-mail: olgasolda@mail.ru.

жет приводить к развитию синдрома системной воспалительной реакции (ССВР) и осложнений, в частности кардиогенного шока (КШ) [7–10]. В этой связи большое внимание исследователей вызывает изучение гистогормонов белковой природы – цитокинов [11–12].

Учитывая, что исход ИМ, определяется как степень поражения миокарда, так и развивающимися в различные периоды течения заболевания осложнениями, в первую очередь сердечной недостаточностью, особую актуальность приобретают исследования, направленные на выявление показателей, которые можно использовать в клинике для прогнозирования и профилактики развития осложнений ИМ, определения тактики их лечения [6, 13–16].

Целью данного исследования являлось изучение динамики изменений провоспалительных цитокинов у больных ИМ в зависимости от варианта его течения, наличия и выраженности острой левожелудочковой недостаточности (ОЛЖН).

## МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Дизайн исследования: открытое, когортное, проспективное. В исследование включено 82 пациента обоих полов с верифицированным ИМ, поступивших в сроки до 24 ч от момента начала заболевания в блок кардиореанимации инфарктного отделения городской клинической больницы № 6 и отделения интенсивной терапии и реанимации Луговской центральной районной клинической больницы г. Симферополя. Диагноз ИМ устанавливался в соответствии с диагностическими критериями Европейского общества кардиологов, Американской ассоциации сердца, Всемирной федерации сердца (ESC/ACC/AHA/WHF) [17, 18], рекомендациями Всероссийского научного общества кардиологов (ВНОК) 2007 г. на основании клинических, электрокардиологических и лабораторных данных [19].

В исследование не включались пациенты с сопутствующими острыми инфекционными, воспалительными, аутоиммунными, аллергическими, онкологическими и хроническими заболеваниями в стадии обострения, лица с заболеваниями крови, а также пациенты, имевшие хроническую сердечную недостаточность выше I функционального класса до развития индексного события – ИМ.

В изучаемой выборке пациентов преобладали лица мужского пола ( $n = 55$ ; 67,07%), средний возраст составил ( $67,87 \pm 2,29$ ) года (44–87 лет). Период наблюдения составил ( $14 \pm 4$ ) сут.

Клиническое обследование включало оценку жалоб, сбор анамнеза основного заболевания и сопутствующей патологии, стандартное фи-

зикальное обследование, электрокардиографию (ЭКГ) в динамике, стандартное лабораторное обследование, эхокардиографию. ОЛЖН верифицировалась по клиническим, рентгенологическим и эхокардиографическим данным. Для оценки тяжести ОЛЖН использовалась классификация Киллипа [20, 21]. Для всех пациентов с документированным ИМ рассчитан прогностический индекс согласно шкале стратификации риска GUSTO [22] при поступлении в стационар. Шкала стратификации риска GUSTO предлагает использовать для оценки 30-дневного прогноза при остром коронарном синдроме наряду с возрастом, определенными данными сердечно-сосудистого анамнеза (наличие перенесенного инсульта или ИМ, сердечной недостаточности) дополнительные клинические факторы, такие как тахикардия, повышение показателей кардиальных биомаркеров, С-реактивного белка, креатинина, а также факта наличия анемии.

В зависимости от варианта клинического течения ИМ пациенты были разделены на четыре группы: 1-ю группу ( $n = 27$ ) составили пациенты (18 мужчин и 9 женщин) с ИМ без зубца Q без осложнений (средний возраст ( $62,7 \pm 1,65$ ) года); во 2-ю группу ( $n = 30$ ) вошли пациенты (25 мужчин и 5 женщин) с Q-образующим ИМ и ОЛЖН I–II классов по Киллипу (средний возраст ( $63,13 \pm 1,68$ ) года); в 3-ю группу ( $n = 17$ ) были включены пациенты (11 мужчин и 6 женщин) с Q-образующим ИМ и ОЛЖН III–IV классов по Киллипу (средний возраст ( $68,65 \pm 2,37$ ) года); 4-ю группу составили 8 пациентов (4 женщины и 4 мужчины; средний возраст ( $74,50 \pm 3,48$ ) года), умерших в срок 48–60 ч от начала развития ИМ вследствие развития рефрактерного КШ.

При проведении исследования учитывались данные о минимальных гендерных различиях, свидетельствующих, что у женщин первичный ИМ чаще протекает на фоне сопутствующей артериальной гипертензии, сахарного диабета, анемии и гиперкреатининемии и в среднем на 8 лет старше [23, 24]. При этом достоверная разница в мужской и женской госпитальной летальности с острым коронарным синдромом не выявлена [25, 26].

Контрольная группа включала 12 практически здоровых лиц без сердечно-сосудистой патологии и по возрастному-половому составу соответствовала группам больных ИМ. Лечение и наблюдение пациентов всех групп осуществлялось согласно лечебно-диагностическим стандартам ведения больных с ИМ [19].

Материалом для проведения лабораторных исследований служили образцы венозной крови,

которые получали из периферической вены общепринятым способом. Количественное содержание в сыворотке крови провоспалительных цитокинов (интерлейкина (ИЛ): ИЛ-1 $\beta$ , ИЛ-6 и фактора некроза опухоли  $\alpha$  (ФНО- $\alpha$ )) оценивалось при поступлении больных в стационар и верификации диагноза ИМ. Время взятия крови составляло 18–28 ч от начала развития симптомов заболевания. Контроль иммунологических параметров проводился в динамике на 3-и и 14-е сут инфаркта. Концентрации ИЛ-1 $\beta$ , ИЛ-6 и ФНО- $\alpha$  в сыворотке крови определяли иммуноферментным методом с использованием наборов реагентов «Вектор-Бест» (Россия). Результаты регистрировали с помощью иммунологического анализатора Multiskan FC (Thermo Fisher Scientific) при длине волны 450 нм.

Статистическую обработку результатов исследований проводили с помощью программного пакета Statistica 6.0 (StatSoft, Inc., USA). Все данные представлены в виде среднего значения и стандартной ошибки  $M \pm m$ . Сравнение между группами пациентов проводилось с использованием параметрического критерия Стьюдента с учетом предварительной проверки данных на нормальное распределение. При оценке достоверно-

сти различий изучаемых показателей в динамике исследования использовался непараметрический U-критерий Манна – Уитни для связанных выборок. Наличие и силу связи между изучаемыми показателями оценивали с помощью непараметрического коэффициента ранговой корреляции Спирмена  $r$ . Результаты и корреляции считались статистически значимыми при  $p < 0,05$  [27].

## РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Как показали результаты проведенного исследования, распределение пациентов на группы с различными вариантами течения ИМ соответствовало значению индекса шкалы стратификации риска GUSTO. Уже в 1-й группе с неQ-образующим ИМ индекс шкалы стратификации риска GUSTO составлял  $8,67 \pm 0,4$  ( $p < 0,001$ ) и прогрессивно нарастал с увеличением класса ОЛЖН, достигая максимальных значений  $16,63 \pm 1,10$  в 4-й группе пациентов, умерших вследствие развития КШ.

Разделение пациентов с ИМ на группы в зависимости от варианта течения заболевания позволило выявить некоторые закономерности в показателях уровней провоспалительных цитокинов (таблица) в сыворотке крови пациентов.

Т а б л и ц а

Динамика изменений сывороточных концентраций провоспалительных цитокинов в процессе лечения больных ИМ в зависимости от его тяжести, $M \pm m$					
Показатель	Срок развития ИМ, сут	Группы больных			
		Группа 1 ( $n = 27$ )	Группа 2 ( $n = 30$ )	Группа 3 ( $n = 17$ )	Группа 4 ( $n = 8$ )
ИЛ-1 $\beta$ , пг/мл		Контроль $1,62 \pm 0,21$ ( $n = 12$ )			
	1-е	$3,37 \pm 0,28$ $p1 < 0,001$ $p2 < 0,001$	$2,75 \pm 0,19$ $p1 < 0,001$ $p2 < 0,001$	$2,99 \pm 0,23$ $p1 < 0,001$ $p2 < 0,01$	$3,18 \pm 0,46$ $p1 < 0,001$
	3-и	$2,60 \pm 0,17$ $p1 < 0,05$ $p2 < 0,001$	$2,21 \pm 0,14$ $p1 < 0,001$ $p2 < 0,001$	$2,61 \pm 0,23$ $p1 < 0,001$ $p2 < 0,01$	$3,70 \pm 0,42^{*o}$ $p1 < 0,001$
	14-е	$1,97 \pm 0,13$ $p1 < 0,001$	$1,68 \pm 0,16$	$2,29 \pm 0,27$ $p1 < 0,001$	–
ИЛ-6, пг/мл		Контроль $12,40 \pm 1,1$			
	1-е	$16,04 \pm 1,3$ $p1 < 0,01$ $p2 < 0,001$	$20,16 \pm 1,91$ $p1 < 0,001$ $p2 < 0,001$	$26,16 \pm 3,24^*$ $p1 < 0,001$	$27,45 \pm 1,83^{*o}$ $p1 < 0,001$
	3-и	$14,14 \pm 1,05$ $p1 < 0,01$ $p2 < 0,01$	$16,23 \pm 1,09^o$ $p1 < 0,001$ $p2 < 0,001$	$24,03 \pm 2,96^{*o}$ $p1 < 0,001$	$39,63 \pm 5,63^{*o}$ $p1 < 0,001$
	14-е	$12,52 \pm 1,11$	$13,71 \pm 0,95^o$ $p1 < 0,01$	$22,85 \pm 3,66^{*o}$ $p1 < 0,001$	–
ФНО- $\alpha$ , пг/мл		Контроль $9,70 \pm 0,92$			
	1-е	$19,58 \pm 1,43$ $p1 < 0,001$ $p2 < 0,01$	$20,57 \pm 1,02$ $p1 < 0,001$ $p2 < 0,001$	$22,81 \pm 1,05$ $p1 < 0,001$ $p2 < 0,01$	$24,74 \pm 2,91$ $p1 < 0,001$
	3-и	$16,56 \pm 0,8$ $p1 < 0,001$ $p2 < 0,01$	$18,20 \pm 0,88$ $p1 < 0,001$ $p2 < 0,001$	$20,24 \pm 1,03^*$ $p1 < 0,001$ $p2 < 0,01$	$29,38 \pm 1,84^{*o}$ $p1 < 0,001$
	14-е	$13,54 \pm 0,85$ $p1 < 0,01$	$15,93 \pm 0,92$ $p1 < 0,001$	$18,10 \pm 1,44^*$ $p1 < 0,001, p2 < 0,01$	–

П р и м е ч а н и е.  $p1$  – достоверность различий по отношению к контрольной группе,  $p2$  – достоверность различий по отношению к 14-м сут ИМ. \* достоверность отличия от группы 1 ( $p < 0,05$ ).  $^o$  достоверность отличия от группы 2 ( $p < 0,05$ ).  $^o$  достоверность отличия от группы 3 ( $p < 0,05$ ).

Полученные результаты свидетельствуют о существенном повышении сывороточных концентраций ИЛ-1 $\beta$ , ИЛ-6 и ФНО- $\alpha$  при развитии ИМ. Так, в 1-е сут развития ИМ у пациентов отмечалось достоверное повышение содержания всех провоспалительных цитокинов в сыворотке крови по сравнению с контрольной группой. Во всех представленных группах был выявлен значительный рост сывороточных уровней ИЛ-1 $\beta$  и ФНО- $\alpha$ , которые были повышены более, чем в два раза по отношению к величине этих показателей в контрольной группе ( $p < 0,001$ ). Но если концентрация ИЛ-1 $\beta$  при всех вариантах ИМ оставалась примерно на одном уровне, то концентрации ИЛ-6 и ФНО- $\alpha$  постепенно нарастали по мере утяжеления ОЛЖН. В 1-е сут развития ИМ у пациентов 4-й группы сывороточные концентрации ИЛ-6 достоверно отличались не только от контроля, но и от всех групп выживших пациентов ( $p < 0,001$ ). При этом концентрации ИЛ-6 и ФНО- $\alpha$  в равной степени коррелировали со значением индекса шкалы риска стратификации GUSTO (соответственно  $r = 0,40$  и  $r = 0,40$ ;  $p < 0,05$ ). Также выявлена прямая корреляционная зависимость между уровнем ИЛ-6 и количеством лейкоцитов в периферической крови ( $r = 0,31$ ;  $p < 0,05$ ).

Отмечалось постепенное снижение сывороточных концентраций провоспалительных цитокинов в 1–14-е сут инфаркта во всех группах, кроме 4-й, в которой на 3-и сут заболевания имел место выраженный рост изучаемых показателей. Дальнейший контроль иммунологических показателей в группе 4 осуществить не удалось в связи с летальным исходом заболевания из-за развития рефрактерного КШ. В данной группе обращает на себя внимание гиперэкспрессия провоспалительных цитокинов; так, сывороточная концентрация ИЛ-1 $\beta$  к 3-м сут заболевания превышала показатели группы сравнения более, чем в два раза, а уровни ИЛ-6 и ФНО- $\alpha$  более, чем в три раза превосходили показатели контрольной группы. На 3-и сут заболевания все исследуемые цитокины сыворотки крови достигли максимальных значений и достоверно отличались не только от контрольной группы и от показателей в группах выживших пациентов, но и от концентраций цитокинов в 1-е сут развития ИМ. Также была выявлена более достоверная прямая корреляционная зависимость уровней ИЛ-6 и ФНО- $\alpha$  с показателем индекса шкалы GUSTO по сравнению с 1-ми сут ИМ ( $r = 0,51$  и  $r = 0,40$  соответственно). На 14-е сут инфаркта миокарда сывороточные концентрации ИЛ-1 $\beta$ , ИЛ-6, ФНО- $\alpha$  в 1-й группе приблизились

к показателям контрольной группы. У пациентов с ИМ, осложненным ОЛЖН III–IV классов по Киллипу, также отмечалось постепенное снижение сывороточных концентраций исследуемых цитокинов, однако менее значительное: к концу 2-й нед от развития ИМ. В данной группе сывороточные концентрации цитокинов превышали показатели контрольной группы почти в два раза. На 14-е сут развития ИМ была выявлена корреляционная зависимость уровней ИЛ-1 $\beta$  с уровнями ИЛ-6 и ФНО- $\alpha$  ( $r = 0,39$  и  $r = 0,39$ ;  $p < 0,01$ ), а также уровней ИЛ-6 и ФНО- $\alpha$  ( $r = 0,45$ ;  $p < 0,01$ ), что свидетельствует об однонаправленном изменении цитокинового профиля. Гиперцитокинемия коррелировала с показателем индекса шкалы GUSTO, причем наиболее сильная прямая корреляционная зависимость отмечена для ИЛ-6 ( $r = 0,54$ ). Для ФНО- $\alpha$ :  $r = 0,40$ ; для ИЛ-1 $\beta$ :  $r = 0,26$ ;  $p < 0,001$ .

Полученные результаты показывают, что в группах больных с более тяжелым классом ОЛЖН наблюдается более интенсивный рост провоспалительных цитокинов, а тенденция к прогрессивному нарастанию сывороточных концентраций провоспалительных цитокинов в динамике течения ИМ может свидетельствовать об угрозе развития фатальных осложнений, таких как КШ, причем риски возрастают по мере утяжеления течения патологии.

Представленные данные согласуются с результатами других исследователей, также выявивших повышение сывороточных концентраций провоспалительных цитокинов в 1-е сут развития ИМ [2, 11, 12, 28]. Уровень их прогрессивно нарастал и достигал своего максимума в группе пациентов с неблагоприятным исходом заболевания, что может быть использовано в качестве предиктора развития фатальных осложнений. Следует отметить, что данную группу пациентов составили более возрастные больные, что выглядит вполне логично и соответствует литературным данным [29]. У больных пожилого и старческого возраста ИМ часто протекает атипично, с большим количеством осложнений (чем у лиц более молодого возраста), на фоне большого числа коморбидных состояний, что может быть обусловлено истощением морфофункционального резерва сердечно-сосудистой системы. Это предопределяет более тяжелое течение патологии и увеличение летальности.

С другой стороны, существенное повышение концентрации провоспалительных цитокинов сыворотки крови у больных с ИМ свидетельствует, по-видимому, об активации системного воспали-

тельного ответа вследствие асептического некроза миокарда [30, 32]. В ряде работ было показано, что высокий уровень ИЛ-1 $\beta$  и ИЛ-6 в плазме крови является независимым и достоверным предиктором развития ИМ, а максимальное нарастание их концентраций связывают с летальным исходом заболевания [33, 34]. В данном исследовании также отмечено, что повышение сывороточной концентрации ФНО- $\alpha$  у больных с ИМ достоверно коррелирует с возникновением осложнений или наличием выраженной ОЛЖН (III–IV классов по Киллипу) [35]. Однако наиболее чувствительными независимыми предикторами летального исхода за время госпитализации оказались индекс шкалы GUSTO ( $p < 0,001$ ) и сывороточная концентрация ИЛ-6 ( $p < 0,01$ ).

## ВЫВОДЫ

Развитие ИМ сопровождается повышением сывороточных концентраций ИЛ-1 $\beta$ , ИЛ-6, ФНО- $\alpha$ , степень активации которых зависит от выраженности признаков повреждения миокарда и характера осложнений. При этом усиление выраженности ОЛЖН сопровождается более выраженной активацией цитокинов.

Динамика изменений провоспалительных цитокинов (ИЛ-6, ФНО- $\alpha$  и ИЛ-1 $\beta$ ) в сыворотке крови при ИМ характеризуется прогрессивным снижением их уровней к 3- и 14-м сут заболевания. В группе пациентов с развившимся КШ и летальным исходом в отличие от групп выживших больных имеет место прогрессивный рост сывороточных концентраций изучавшихся цитокинов.

Уровень интерлейкина-6 в сыворотке крови, наряду с индексом стратификации риска, определяемым по шкале GUSTO, наиболее достоверно отражает тяжесть гемодинамических нарушений, а именно ОЛЖН, при ИМ и предопределяет неблагоприятный прогноз.

## КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

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

## ИСТОЧНИК ФИНАНСИРОВАНИЯ

Авторы заявляют об отсутствии финансирования при проведении исследования.

## СООТВЕТСТВИЕ ПРИНЦИПАМ ЭТИКИ

Исследования были проведены в соответствии с этическими нормами, с письменного согласия пациентов. На проведение исследования было

получено разрешение этической комиссии Медицинской академии имени С.И. Георгиевского Крымского федерального университета имени В.И. Вернадского (протокол № 4 от 01.10.2009 г.).

## ЛИТЕРАТУРА

1. Libby P., Ridker M.P., Hansson K.G. Inflammation in atherosclerosis. From pathophysiology to practice // *J. Am. Coll. Cardiol.* 2009; 54: 21–29.
2. Литвин Е.И. Роль медиаторов воспаления в патогенезе острого коронарного синдрома // *Врачеб. практика.* 2005; 4: 31–34.
3. Hansson G.K. Inflammation, atherosclerosis, and coronary artery disease // *N. Engl. J. Med.* 2005; 352: 1685–1695.
4. Thygesen K., Alpert J.S., White H.D. Universal definition of myocardial infarction // *J. Am. Coll. Cardiol.* 2007; 50: 2173–2195.
5. Чукаева И.И., Богова О.Т., Корочкин И.М. и соавт. Инфаркт миокарда и воспаление // *Медицина неотложных состояний.* 2007; 4 (11): 19–23.
6. Bodi V., Sanchis J, Nunez J. Uncontrolled immune response in acute myocardial infarction: unraveling the thread // *Am. Heart. J.* 2008; 156 (6): 1065–1073.
7. Aymong E.D. et al. Pathophysiology of cardiogenic shock complicating acute myocardial infarction // *Med. Clin. North. Am.* 2007; 91 (4): 701–12; XII.
8. Талаева Т.В., Братусь В.В. Роль системного воспаления в развитии острого коронарного синдрома // *Укр. Кардиологический Журнал.* 2009; Додаток 1: 218–240.
9. Черешнев В.А., Гусев Е.Ю. Иммунологические и патофизиологические механизмы системного воспаления // *Медицинская иммунология.* 2012; 14 (1–2): 9–20.
10. Межирова Н.М., Данилова В.В., Овчаренко С.С. Патофизиологические и диагностические аспекты синдрома системного воспалительного ответа // *Медицина Неотложных Состояний.* 2011; 1 (2): 32–33.
11. Passoni F., Morelli B., Seveso G. et al. Comparative short-term prognostic value of hemostatic and inflammatory markers in patients with non-ST elevation acute coronary syndromes // *Ital. Heart J.* 2002; 3: 28–35.
12. Чукаева И. И., Орлова Н. В., Спирякина Я. Г. и др. Изучение цитокиновой активности у больных острым инфарктом миокарда // *Российский кардиологический журнал.* 2010; 4: 5–10.
13. Liaudet L., Rosenblatt-Velin N. Role of innate immunity in cardiac inflammation after myocardial infarction // *Front. Biosci (Schol. Ed.)* 2013; 5: 86–104.
14. Качковский М.А., Рагозина Е.Ю., Чекулдаева Л.Е., Суворов А.Е. Оценка влияния интенсивности системной воспалительной реакции на размер некроза миокарда по данным морфометрического исследования // *Морфологические Ведомости.* 2013; (3): 53–6.
15. Тепляков А.Т., Гракова Е.В., Березикова Е.Н., Шилов С.Н., Копьева К.В., Калужин В.В. Ранние маркеры прогрессирования сердечной недостаточности и апоптоза: роль в прогнозировании риска развития

- неблагоприятных сердечно-сосудистых событий у больных, перенесших инфаркт миокарда // *Бюллетень сибирской медицины*. 2016; 15 (1): 37–46.
16. Seropian I.M., Toldo S., Van Tassell B.W., Abbate A. (2014) AntiInflammatory Strategies for Ventricular Remodeling Following ST Segment Elevation Acute Myocardial Infarction // *J. Am. Coll. Cardiol.* 63: 1593–1603.
  17. Van de Werf F., Bax J., Betriu A. et al. Management of acute myocardial infarction in patients presenting with persistent ST-segment elevation: The Task Force on the management of ST-segment elevation acute myocardial infarction of the European Society of Cardiology // *Eur. Heart J.* 2008; 29: 2909–2945.
  18. Antman E.M., Hand M., Armstrong P.W. et al. 2007 Focused Update of the ACC/AHA guidelines for the management of patients with ST-elevation myocardial infarction: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines: Developed in Collaboration With the Canadian Cardiovascular Society Endorsed by the American Academy of Family Physicians: 2007 Writing Group to Review New Evidence and Update the ACC/AHA 2004 Guidelines for the Management of Patients With ST-Elevation Myocardial Infarction, Writing the Management of Patients With ST-Elevation Myocardial Infarction, Writing on Behalf of the 2004 Writing Committee // *Circulation.* 2008; 117: 296–329.
  19. Диагностика и лечение больных острым инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST: Российские рекомендации разработаны Комитетом экспертов Всероссийского научного общества кардиологов Всерос. науч. о-во кардиологов // *Кардиоваскуляр. терапия и профилактика*. 2007; 6 (8): 1–66.
  20. Neskovic A.N., Otasevic P., Vojic M., Popovic A.D. Association of Killip class on admission and left ventricular dilatation after myocardial infarction: a closer look into an old clinical classification // *Am. Heart J.* 1999; 137: 361–7.
  21. Khot U.N., Jia G., Moliterno D.J., et al. Prognostic importance of physical examination for heart failure in non-ST-elevation acute coronary syndromes: the enduring value of Killip classification // *JAMA.* 2003; 290: 2174–81.
  22. Fox K.A., Goodman S.G., Klein W. et al. Management of acute coronary syndromes. Variations in practice and outcome; findings from the Global Registry of Acute Coronary Events (GRACE) // *Eur. Heart J.* 2002; 23: 1177–1189.
  23. Якушин С.С., Фурменко Г.И., Аникина С.А. Эпидемиологические особенности острой коронарной патологии у женщин. Результаты исследования РЕЗОНАНС // *Проблемы женского здоровья*. 2010; 2(5): 5–11.
  24. Новикова Н. А., Гендлин Г. Е., Сторожаков Г. И. Гендерные различия у больных с острым инфарктом миокарда // *Сердечная недостаточность*. 2008; 3 (47): 137–143.
  25. Lee P.Y., Alexander K.P., Hammill B.G. et al. Representation of elderly persons and women in published randomized trials of acute coronary syndromes // *JAMA.* 2001; 286: 708–713.
  26. Wenger N. K. Clinical characteristics of coronary heart disease in women, emphasis on gender differences // *Cardiovasc. Res.* 2002; 53: 558–567.
  27. Реброва О.Ю. Статистический анализ медицинских данных. Применение пакета прикладных программ STATISTICA // М.: МедиаСфера; 2002: 312.
  28. Оганов Р.Г., Закирова Н.Э., Закирова А.Н., Салахова Г.М., Плотникова М.Р. Иммуновоспалительные реакции при остром коронарном синдроме // *Рациональная фармакотерапия в кардиологии*. 2007; 5: 15–19.
  29. Курочкина О.Н., Хохлов А.А., Богомолов А.Н. Возрастные особенности клинического течения инфаркта миокарда // *Клиническая геронтология*. 2012; 18 (5–6): 26–29.
  30. Ehrin J.A., David A.M., Morrow M.D. et al. Inflammatory biomarkers in Acute Coronary Syndroms. Part I // *Circulation.* 2006; 113: 763.
  31. Neri M., Fineschi V., Di Paolo M., Pomara C., Riezzo I., Turillazzi E., Cerretani D. Cardiac oxidative stress and inflammatory cytokines response after myocardial infarction // *Curr. Vasc. Pharmacol.* 2015; 13 (1): 26–36.
  32. Константинова Е.В. Константинова Н.А. Клеточные и молекулярные механизмы воспаления в патогенезе инфаркта миокарда // *Вестник Российского государственного медицинского университета*. 2010; (1): 60–64.
  33. Павликова Е.П., Мерай И.А. Клиническое значение интерлейкина-6 и фактора некроза опухоли- $\alpha$  при ишемической болезни // *Кардиология*. 2003; 8: 68–71.
  34. Lindmark E., Diderholm E., Wallentin L., Siegbahn A. Relationship between interleukin 6 and mortality in patients with unstable coronary artery disease: effects of an early invasive or noninvasive strategy // *JAMA.* 2001; 286: 2107–2113.
  35. Feldman A.M. The role of tumor necrosis factor in the pathophysiology of heart failure // *J. Am. Coll. Cardiol.* 2000; 35: 537–544.

Поступила в редакцию 29.09.2016  
Утверждена к печати 19.12.2016

**Солдатова Ольга Валериевна**, ассистент кафедры внутренней медицины № 1 с курсом клинической фармакологии, Медицинская академия им С.И. Георгиевского, Крымский федеральный университет им. В.И. Вернадского, г. Симферополь, Республика Крым.

**Кубышкин Анатолий Владимирович**, д-р мед. наук, профессор, зав. кафедрой общей и клинической патофизиологии, Медицинская академия им С.И. Георгиевского, Крымский федеральный университет им. В.И. Вернадского, г. Симферополь, Республика Крым.

Ушаков Алексей Витальевич, д-р мед. наук, профессор, зав. кафедрой внутренней медицины № 1 с курсом клинической фармакологии, Медицинская академия им С.И. Георгиевского, Крымский федеральный университет им. В.И. Вернадского, г. Симферополь, Республика Крым.

Гордиенко Андрей Иванович, канд. биол. наук, ст. научный сотрудник ЦНИЛ, Медицинская академия им С.И. Георгиевского, Крымский федеральный университет им. В.И. Вернадского, г. Симферополь, Республика Крым.

Фомочкина Ирина Ивановна, д-р мед. наук, профессор кафедры общей и клинической патофизиологии, Медицинская академия им С.И. Георгиевского, Крымский федеральный университет им. В.И. Вернадского, г. Симферополь, Республика Крым.

Гагарина Алина Анатольевна, канд. мед. наук, доцент кафедры внутренней медицины № 1 с курсом клинической фармакологии, Медицинская академия им С.И. Георгиевского, Крымский федеральный университет им. В.И. Вернадского, г. Симферополь, Республика Крым.

(✉) Солдатова Ольга Валериевна, e-mail: olgasolda@mail.ru

УДК 616.127-005.8-036.11:577.121

DOI 10.20538/1682-0363-2017-1-92-100

For citation: Soldatova O.V., Kubyshekin A.V., Ushakov A.V., Gordienko A.I., Fomochkina I.I., Gagarina A.A. Proinflammatory cytokines changes in clinical course of acute myocardial infarction. *Bulletin of Siberian Medicine*. 2017; 16 (1): 92–100

## Proinflammatory cytokines changes in clinical course of acute myocardial infarction

Soldatova O.V., Kubyshekin A.V., Ushakov A.V., Gordienko A.I., Fomochkina I.I., Gagarina A.A.

*Medical Academy named after S.I. Georgievsky of V.I. Vernadsky Crimean Federal University  
5/7, Lenina Av., Simferopol 295051, Republic of Crimea, Russian Federation*

### ABSTRACT

**Purpose:** to evaluate the interrelationships of proinflammatory cytokines serum levels with the development of acute myocardial infarction (MI) complications.

**Materials and methods.** Eighty two patients with AMI were studied. Prospective short-term study included, patients with uncomplicated non-Q wave MI ( $n = 27$ ), patients with Q-wave MI complicated by acute left ventricular insufficiency Killip class I–II ( $n = 30$ ), patients with Q-wave MI complicated by acute left ventricular insufficiency Killip class III–IV ( $n = 17$ ), non-survivors due to development of cardiogenic shock ( $n = 8$ ) and age and gender matched healthy controls ( $n = 12$ ). Serum levels of IL-1 $\beta$ , IL-6 and TNF- $\alpha$  had been evaluated by means of ELISA method. Blood samples had been drawn on admission to the hospital within 18–28 hours from the onset of symptoms, at 3d and 14th days of MI. Risk stratification was assessed on admission according to the GUSTO Score.

**Results.** All cytokines levels were significantly elevated in MI patients in comparison to controls. Mean concentrations of IL-6 at baseline were higher among patients with MI complicated by cardiogenic shock than in group with uncomplicated MI (27,45 vs 16,04 pg/mL;  $p < 0,001$ ). The same was revealed in concentration of TNF- $\alpha$  (24,74 vs 19,58 pg/mL;  $p < 0,01$ ), while mean concentration of IL-1 $\beta$  did not differ significantly between these two groups. Non-survivors also showed significantly higher levels of IL-6, TNF- $\alpha$  than all groups of survived patients.

**Conclusions.** Increased levels of IL-6 and TNF- $\alpha$  at 1-st day of MI are associated with the development of acute left ventricular insufficiency and unfavorable prognosis.

**Key words:** myocardial infarction, cardiogenic shock, proinflammatory cytokines.

### REFERENCES

1. Libby P., Ridker M.P., Hansson K.G. Inflammation in atherosclerosis. From pathophysiology to practice // *J. Am. Coll. Cardiol.* 2009; 54: 21–29.
2. Litvin E.I. Rol mediatorov vospaleniya v patogeneze ostrogo coronarnogo sindroma [The role of inflammatory mediators in pathogenesis of acute coronary syndrome] // *Vrachebnaya praktika – Doctor's practice*. 2005; 4: 31–34. (in Russian).

3. Hansson G.K. Inflammation, atherosclerosis, and coronary artery disease // *N. Engl. J. Med.* 2005; 352: 1685–1695.
4. Bodi V., Sanchis J., Nunez J.. Uncontrolled immune response in acute myocardial infarction: unraveling the thread // *Am. Heart. J.* 2008; 156(6): 1065–1073.
5. Chukaeva I.I., Bogova O.T., Korochkin I.M. et al. Infarct myocarda I vospalenie [Myocardial infarction and inflammation] // *Medicina neotlojnih sostoyaniy – Medical Emergency Conditions.* 2007; 4 (11): 19–23 (in Russian).
6. Thygesen K., Alpert J.S., White H.D. Universal definition of myocardial infarction // *J. Am. Coll. Cardiol.* 2007; 50: 2173–2195.
7. Aymong E.D. et al. Pathophysiology of cardiogenic shock complicating acute myocardial infarction // *Med. Clin. North. Am.* 2007; 91(4): 701–12; XII.
8. Talaeva TV, Bratus VV. Rol sistemnogo vospaleniya v razvitii ostrogo coronarnogo syndrome [Role of systemic inflammation in the development of acute coronary syndrome] // *Ukrainskiy kardiologicheskii jurnal – Ukrainian Journal of Cardiology.* 2009; Dodatok 1: 218–240 (in Russian).
9. Chereshev V.A., Gusev E.Yu. Immunologicheskie i patofiziologicheskie mehanizmi sistemnogo vospaleniya [Immunological and pathophysiological mechanisms of systemic inflammation] // *Medicinskaya immunologiya – Medical Immunology.* 2012; 14 (1–2): 9–20.
10. Mezhirova NM, Danilova VV, Ovcharenko SS. Patofiziologicheskie I diagnosticheskie aspect syndrome sistemnogo dospalitelnogo onveta [Pathophysiological and diagnostic aspects of systemic inflammatory response syndrome] // *Medicina neotlojnih sostoyaniy – Medical Emergency Conditions.* 2011; 1 (2): 32–33 (in Russian).
11. Passoni F., Morelli B., Seveso G. et al. Comparative short-term prognostic value of hemostatic and inflammatory markers in patients with non-ST elevation acute coronary syndromes // *Ital. Heart J.* 2002; 3: 28–35.
12. Chukaeva I.I., Orlova N.V., Spiryakina Ya.G. et al. Izuchenie citokinovoi aktivnosti u bolnyh ostrym infarktomyokarda [Study of cytokine activity in patients with acute myocardial infarction] // *Rossiyskiy kardiologicheskii jurnal – Russian Journal of Cardiology.* 2010; 4: 5–10. ( in Russian).
13. Liaudet L., Rosenblatt-Velin N. Role of innate immunity in cardiac inflammation after myocardial infarction // *Front. Biosci (Schol. Ed.)* 2013; 5: 86–104.
14. Kachkovskii M.A., Rogozina E.J., Chekuldaeva L.E., Suvorov A.E. Ocenka vliyanija intensivnosti sistemnoy vospalitelnoy reakcii na razmer nekroza miokarda po dannym morfometricheskogo issledovaniya [Assessing the impact intensity of systemic inflammatory response to the size of myocardial necrosis according to morphometric study] // *Morfologicheskie vedomosti – Morphological Gazette.* 2013; (3): 53–6 (in Russian).
15. Teplyakov A.T., Grakova E.V., Berezikova E.N., Shilov S.N., Kopieva K.V., Kalyuzhin V.V. Rannie marker progressirovaniya serdechnoi nedostatochnosti I apoptoza [Early markers of progression of heart failure and apoptosis: their role in predicting the risk of adverse cardiovascular events in patients with prior myocardial infarction] // *Bulleten sibirskoy mediciny – Bulletin of Siberian Medicine.* 2016; 15 (1): 37–46 (in Russian).
16. Seropian I.M., Toldo S., Van Tassel B.W., Abbate A. (2014) AntiInflammatory Strategies for Ventricular Remodeling Following ST Segment Elevation Acute Myocardial Infarction // *J. Am. Coll. Cardiol.* 63: 1593–1603.
17. Van de Werf F., Bax J., Betriu A. et al. Management of acute myocardial infarction in patients presenting with persistent ST-segment elevation: The Task Force on the management of ST-segment elevation acute myocardial infarction of the European Society of Cardiology // *Eur. Heart J.* 2008; 29: 2909–2945.
18. Antman E.M., Hand M., Armstrong P.W. et al. 2007 Focused Update of the ACC/AHA guidelines for the management of patients with ST-elevation myocardial infarction: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines: Developed in Collaboration With the Canadian Cardiovascular Society Endorsed by the American Academy of Family Physicians: 2007 Writing Group to Review New Evidence and Update the ACC/AHA 2004 Guidelines for the Management of Patients With ST-Elevation Myocardial Infarction, Writing the Management of Patients With ST-Elevation Myocardial Infarction, Writing on Behalf of the 2004 Writing Committee // *Circulation.* 2008; 117: 296–329.
19. Diagnostika I lechenie bolnyh ostrym infarktomyokarda s podemom segmenta ST [Diagnostic and Management of acute myocardial infarction in patients presenting with persistent ST-segment elevation: Russian guidelines report of the Russian scientific cardiologic society] // *Kardiovaskuljarnaja terapiya I profilaktika – Cardiovascular therapy and prevention.* 2007; 6 (8): 1–66 (in Russian).
20. Neskovic A.N., Otasevic P., Bojic M., Popovic A.D. Association of Killip class on admission and left ventricular dilatation after myocardial infarction: a closer look into an old clinical classification // *Am. Heart J.* 1999; 137: 361–7.
21. Khot U.N., Jia G., Moliterno D.J., et al. Prognostic importance of physical examination for heart failure in non-ST-elevation acute coronary syndromes: the enduring value of Killip classification // *JAMA.* 2003; 290: 2174–81.
22. Fox K.A., Goodman S.G., Klein W. et al. Management of acute coronary syndromes. Variations in practice and outcome; findings from the Global Registry of Acute Coronary Events (GRACE) // *Eur. Heart J.* 2002; 23: 1177–1189.
23. Yakushin S.S., Furmenko G.I., Anikina S.A. Epidimiologicheskie osobennosti ostroy koronarnoy patologii u jenschin [Epidemiological peculiarities of acute coronary pathology in women. Trial RESONANS results] // *Problemi jenskogo zdorovija – Problems of women health.* 2010; 2 (5): 5–11 (in Russian).

24. Novikova N.A., Gendlin G.E., Storoghakov G.I. Gendernye razlichija u bolnyh ostrym infarktomyokarda [Gender differences in patients with acute coronary syndrome] // *Serdechnaja nedostatochnost – Heart failure*. 2008; 3 (47): 137–143 (in Russian).
25. Lee P.Y., Alexander K.P., Hammill B.G. et al. Representation of elderly persons and women in published randomized trials of acute coronary syndromes // *JAMA*. 2001; 286: 708–713.
26. Wenger N. K. Clinical characteristics of coronary heart disease in women, emphasis on gender differences // *Cardio-vasc. Res*. 2002; 53: 558–567.
27. Rebrova O.Yu. Statisticheskij analiz medicinskih dannyh [Statistical analysis of medical data. The use of the application package STATISTICA] // M.: MediaSfera Publ., 2002: 312 (in Russian).
28. Organov R.G., Zakirova N.E., Zakirova A.N. et al. Immunovospalitelnye reakcii pri ostrom koronarnom syndrome [Immuno-inflammatory responses in acute coronary syndrome] // *Racionalnaja farmakoterapija v kardiologii- Rational pharmacotherapy in cardiology*. 2007; 5: 15–19 (in Russian).
29. Kinlay S., Ganz P. Role of endothelial dysfunction in coronary artery disease and implications for therapy // *Am. J. Cardiol*. 1997; 80: 111–161.
30. Ehrin J.A., David A.M., Morrow M.D. et al. Inflammatory biomarkers in Acute Coronary Syndroms. Part I // *Circulation*. 2006; 113: 763.
31. Neri M., Fineschi V., Di Paolo M., Pomara C., Riezzo I., Turillazzi E., Cerretani D. Cardiac oxidative stress and inflammatory cytokines response after myocardial infarction // *Curr. Vasc. Pharmacol*. 2015; 13 (1): 26–36.
33. Pavlikova E.P., Merai I.A. klinicheskoe znachenie interleukina-6 I faktora nekroza opuholi pri ishemicheskoj bolezni serdca [Clinical value of interleukin-6 and tumor necrosis factor in ischemic heart disease] // *Kardiologija-Cardiology*. 2003; 8: 68–71 (in Russian).
34. Lindmark E., Diderholm E., Wallentin L., Siegbahn A. Relationship between interleukin 6 and mortality in patients with unstable coronary artery disease: effects of an early invasive or noninvasive strategy // *JAMA*. 2001; 286: 2107–13.
35. Feldman A.M. The role of tumor necrosis factor in the pathophysiology of heart failure // *J. Am. Coll. Cardiol*. 2000; 35: 537–544.
32. Konstantinova E.V., Konstantinova N.A. Kletochnye I molekulyarnye mehanizmy vospaleniya v patogeneze infarkta miokarda [Cellular and molecular mechanisms of inflammation in pathogenesis of myocardial infarction] // *Bulleten RGMU – Bulletin of RSMU*/ 2010; (1): 60–64 (in Russian).

Received September 29.2016

Accepted December 19.2016

**Soldatova Olga V.**, Assistant of the Internal Medicine 1 Department, Medical Academy named after S.I. Georgievsky of V.I. Vernadsky Crimean Federal University, Republic of Crimea, Russian Federation.

**Kubyshkin Anatoly V.**, DM, Professor, Head of the General and Clinical Pathophysiology Department, Medical Academy named after S.I. Georgievsky of V.I. Vernadsky Crimean Federal University, Republic of Crimea, Russian Federation.

**Ushakov Alexey V.**, DM, Professor, Head of the Internal Medicine 1 Department, Medical Academy named after S.I. Georgievsky of V.I. Vernadsky Crimean Federal University, Republic of Crimea, Russian Federation.

**Gordienko Andrey I.**, PhD, Senior Researcher of CNRL, Medical Academy named after S.I. Georgievsky of V.I. Vernadsky Crimean Federal University, Republic of Crimea, Russian Federation.

**Fomochkina Irina I.**, DM, Professor of General and Clinical Pathophysiology Department, Medical Academy named after S.I. Georgievsky of V.I. Vernadsky Crimean Federal University, Republic of Crimea, Russian Federation.

**Gagarina Alina A.**, PhD, Associate Professor of the Internal Medicine 1 Department, Medical Academy named after S.I. Georgievsky of V.I. Vernadsky Crimean Federal University, Republic of Crimea, Russian Federation.

(✉) **Soldatova Olga V.**, e-mail: olgasolda@mail.ru

УДК 616.36-006-002-031.84-073.755.4:546.226'161

DOI 10.20538/1682-0363-2017-1-101-107

Для цитирования: Фомина С.В., Завадовская В.Д., Чурин А.А., Юсубов М.С. Экспериментальная апробация нового эхоконтрастного препарата на основе гексафторида серы в диагностике очаговых образований печени воспалительного генеза. *Бюллетень сибирской медицины*. 2017; 16 (1): 101–107

## Экспериментальная апробация нового эхоконтрастного препарата на основе гексафторида серы в диагностике очаговых образований печени воспалительного генеза

Фомина С.В.<sup>1</sup>, Завадовская В.Д.<sup>1</sup>, Чурин А.А.<sup>2</sup>, Юсубов М.С.<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Сибирский государственный медицинский университет (СибГМУ)  
Россия, 634050, г. Томск, Московский тракт, 2

<sup>2</sup> НИИ фармакологии и регенеративной медицины имени Е.Д. Гольдберга (НИИФиРМ им. Е.Д. Гольдберга),  
Томский национальный исследовательский медицинский центр (ТНИМЦ) Российской академии наук (РАН)  
Россия, 634028, г. Томск, пр. Ленина, 3

### РЕЗЮМЕ

**Цель исследования.** Экспериментальная апробация нового отечественного эхоконтрастного препарата (ЭКП) на основе гексафторида серы в диагностике очаговых образований печени воспалительного генеза.

**Материал и методы.** Исследуемый эхоконтрастный препарат представлял собой гетерогенную систему «газ – жидкость», состоящую из микропузырьков слаборастворимого газа гексафторида серы (SF<sub>6</sub>), окруженных гибкой мобильной мембраной из поверхностно-активных веществ. Экспериментальная работа проведена на кроликах. Исследуемая группа включала кроликов самцов и самок с очаговым поражением печени воспалительного генеза ( $n = 12$ ) массой 1500–1700 г. ЭКП вводили животным в ушную вену. Очаговые поражения печени у животных создавали в условиях экспериментальной операционной лаборатории. Через 14 сут после операции всем животным проводили ультразвуковое исследование (УЗИ) зоны оперативных вмешательств на сканерах Toshiba Aplio 400 (Япония) конвексным датчиком частотой 3,5–8 МГц. При нативном исследовании проводили оценку размеров, структуры и экзогенности очага, определяли степень васкуляризации, ровность и четкость контуров. При постконтрастном УЗИ регистрировали время начала контрастного усиления, общую длительность контрастирования, оценивали изменения контрастного усиления очага в разные фазы исследования, измеряли размеры очага, оценивали ровность и четкость контуров. Для гистологического исследования использовали фрагменты печени (в непосредственной близости от инородного тела и на удалении от него) и легких.

**Результаты.** Продемонстрирована высокая специфическая эффективность отечественного ЭКП, что подтверждается контрастным усилением, которое регистрировалось с 3–6-й с и длилось 3–4 мин у всех животных. Очаговые образования печени воспалительного генеза (абсцессы) визуализировались у всех животных как неконтрастные на протяжении фаз исследования (артериальная, порталная, поздняя), с неоднородной аваскулярной структурой, с гиперэхогенным ободком, что соответствует их патоморфологической структуре.

**Ключевые слова:** ультразвуковая диагностика, эхоконтрастные препараты, микропузырьки, пофазное контрастирование, акустическое сопротивление, очаговые образования.

✉ Фомина Светлана Викторовна, e-mail: statfom@mail.ru.

## ВВЕДЕНИЕ

Ультразвуковое исследование является частью современной лучевой диагностики. В отечественной клинической медицине эхография относится к наиболее широко используемым методам визуализации [1, 2]. Использование контрастных препаратов при ультразвуковом исследовании широко распространено в мировой клинической практике [3–12]. Использование ультразвуковых контрастных препаратов в условиях применения современного оборудования позволяет выявлять патологический очаг размером от 5 мм, значительно повышая уровень диагностической точности ультразвукового исследования [7, 12].

Принцип повышения качества изображения при использовании ультразвуковых контрастных препаратов состоит во введении в кровь пациента суспензии, содержащей микропузырьки, которые усиливают рассеивание ультразвуковых волн и увеличивают чувствительность метода в регистрации магистрального и органного кровотока. В состав микропузырька входит слабо растворимый газ, стабилизированный мембраной из фосфолипидов. К данному комплексу предъявляют ряд требований: размер до 10 мкм, стабильность состояния, отсутствие возможности образования конгломератов и безопасность для пациента [3–5].

В настоящее время использование в отечественной клинической практике искусственного контрастирования при ультразвуковом исследовании не нашло широкого применения. Поэтому создание отечественных ультразвуковых контрастных препаратов актуально для диагностического алгоритма заболеваний различных органов и систем.

Цель исследования – экспериментальная апробация нового отечественного эхоконтрастного препарата на основе гексафторида серы в диагностике очаговых образований печени воспалительного генеза.

## МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Исследуемый эхоконтрастный препарат (ЭКП) представлял собой гетерогенную систему «газ – жидкость», состоящую из микропузырьков слабо растворимого газа гексафторида серы (SF<sub>6</sub>), окруженных гибкой мобильной мембраной из поверхностно-активных веществ [7]. В качестве стерильной среды использовался физиологический раствор.

Работа включала исследование специфической активности ЭКП в эксперименте на животных.

Оценку контрастного усиления проводили с использованием специальной опции Contrast Harmonic Imaging (СНІ) с фиксированием длительности контрастирования.

Экспериментальная работа проведена на кроликах. Исследуемая группа включала кроликов самцов и самок с очаговым поражением печени воспалительного генеза ( $n = 12$ ) массой 1500–1700 г. ЭКП вводили животным в ушную вену.

Очаговые поражения печени у животных создавали в условиях экспериментальной операционной лаборатории. Оперативное вмешательство проводилось под наркозом с использованием препарата «Золетил 100», вводимого из расчета 7–25 мг/кг. Выполнялась верхне-срединная лапаротомия с ревизией органов брюшной полости и травматизацией ткани печени путем внедрения в ткань инородного тела и формированием абсцесса. В качестве способа формирования абсцесса печени за основу была взята известная модель (М.С. Арикьянц, А.Г. Тышко, А.Ф. Макеев и Л.Н. Вольнец, Патент SU 1518827). Рана в печени не ушивалась. Передняя брюшная стенка ушивалась послойно наглухо. В качестве инородного тела кроликам внедряли ватный шарик, пропитанный *B. fragilis* в дозе  $0,5 \times 10^9$  микробных тел в 1 мл и *E. coli* в дозе  $0,5 \times 10^8$  микробных тел в 1 мл (рис. 1, 2). Через 14 сут после операции всем животным проводили ультразвуковое исследование зоны оперативных вмешательств.



Рис. 1. Формирование очаговых образований в печени кролика

Ультразвуковое исследование (УЗИ) проводили на сканерах Toshiba Aplio 400 (Япония) конвексным датчиком частотой 3,5–8 МГц в В-режиме и с использованием опции СНІ. При нативном исследовании проводили оценку размеров, структуры и эхогенности очага, определяли степень васкуляризации, ровность и четкость контуров.



Рис. 2. Формирование очаговых образований в печени кролика (внедрение в ткань печени микробного инородного тела)

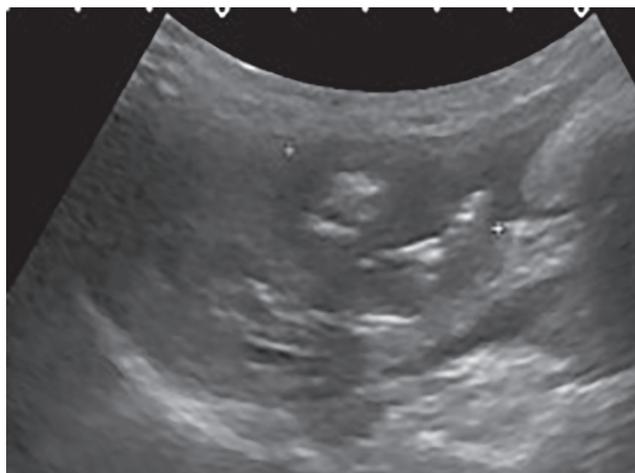


Рис. 3. Эхограмма ткани печени до введения отечественного ЭКП

При постконтрастном УЗИ регистрировали время начала контрастного усиления, общую длительность контрастирования, оценивали изменения контрастного усиления очага в артериальную (10–35 с), портальную (35–120 с) и позднюю (более 120 с) фазы исследования, измеряли размеры очага, оценивали ровность и четкость контуров. Выведение животных из эксперимента проводили методом декапитации под эфирным наркозом через 14 сут после операции. Для гистологического исследования использовали фрагменты печени (в непосредственной близости от инородного тела и на удалении от него) и легких. Материал фиксировали в 10%-м растворе формалина, обезвоживали в изопропанолу и заливали в парафиновую смесь. Из парафиновых блоков на микротоме готовили срезы толщиной 5 мкм. Срезы окрашивали гематоксилином и эозином. Статистический анализ выполнен в пакете программ Statistica 6.0. Для описания количественных показателей вычисляли среднее значение ( $X$ ).

## РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

При нативном УЗИ печени кроликов очаговые образования визуализировались как изоэхогенные, размером 15–31 мм, с разнородной структурой, кровоток у большинства не регистрировался, контуры имели неровный и нечеткий характер (рис. 3). После введения ЭКП факт контрастного усиления регистрировался с 3–6-й с, достигал максимальной интенсивности к 20-й с. Общее время контрастного усиления ЭКП составило при однократном введении 3–4 мин.

В артериальную фазу (10–35 с) отмечалась нечеткая визуализация очаговых образований на фоне нарастающей контрастности печени (рис. 4).



Рис. 4. Эхограмма ткани печени кролика после введения ЭКП, артериальная фаза (15-я с)

В портальную фазу (35–120 с) очаговые образования отчетливо визуализировались как гипоэхогенные (неконтрастные) на фоне высокой контрастности окружающей печени (рис. 5). В позднюю фазу (более 120 с) сохранялась хорошая визуализация очаговых неконтрастных образований на фоне снижающейся контрастности печени (рис. 6). Размер их составил 13–34 мм, у самок размер очага был несколько меньше, чем у самцов, но различия были недостоверны (таблица).

Структура очагов неоднородная, аваскулярная с наличием жидкостного компонента и солидных участков. По периферии образований визуализировался гиперэхогенный ободок на протяжении всех фаз контрастирования (артериальная, портальная, поздняя), обусловленный зоной грануляции (см. рис. 4–6).



Рис. 5. Эхограмма ткани печени кролика после введения ЭКП, портальная фаза (50-я с)



Рис. 6. Эхограмма ткани печени кролика после введения ЭКП, поздняя фаза (210-я с)

Контуры приобрели четкий неровный вид. Видимая картина соответствовала образованиям воспалительного генеза (абсцессам). При вскрытии животных в печени определялись овальной формы абсцессы, окруженные толстой фиброзной капсулой розовато-белесоватого цвета размером 1,3–3 см. В просвете абсцессов содержались белесоватые творожистые массы и фрагменты ваты (рис. 7, 8). В подлежащей паренхиме отмечалась зернистая дистрофия гепатоцитов, в единичных полях зрения встречались мелкоочаговые лимфоцитарные инфильтрации (рис. 9). Макроскопическое исследование остальных внутренних органов не выявило какой-либо патологии.

Т а б л и ц а

Размер воспалительного очага (УЗИ, В-режим) и показатели контрастирования, 14-е сут после индукции воспалительного очага				
№ животного	Очаговое образование		ЭКП	
	Размер, мм	Средний диаметр (В-режим), мм	Время начала контрастирования, с	Общее время контрастирования, с
1	18 x 16	17	5	210
2	30 x 22	26	6	180
3	19 x 18	18,5	4	196
4	29 x 26	27,5	3	227
5	22 x 15	17,5	3	185
6	44 x 18	31	6	190
7	16 x 14	15	4	185
8	13 x 10	11,5	4	215
9	35 x 16	25,5	6	230
10	35 x 12	23,5	4	185
11	44 x 18	31	3	237
12	16 x 14	15	3	220

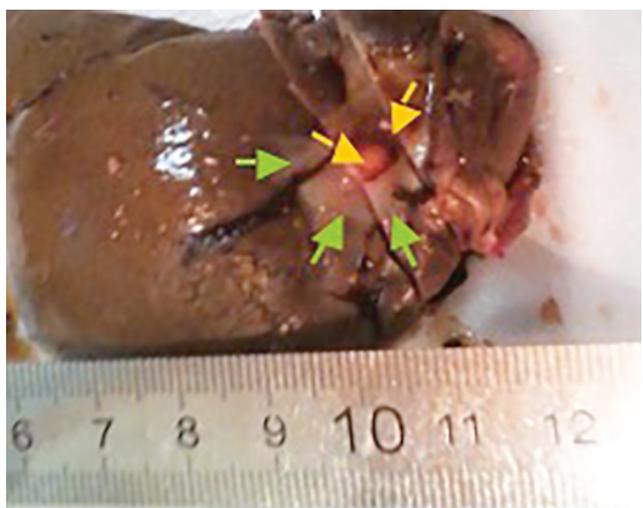


Рис. 7. Макропрепарат правой доли печени: желтыми стрелками указано подкапсульное образование, зелеными – утолщение капсулы печени

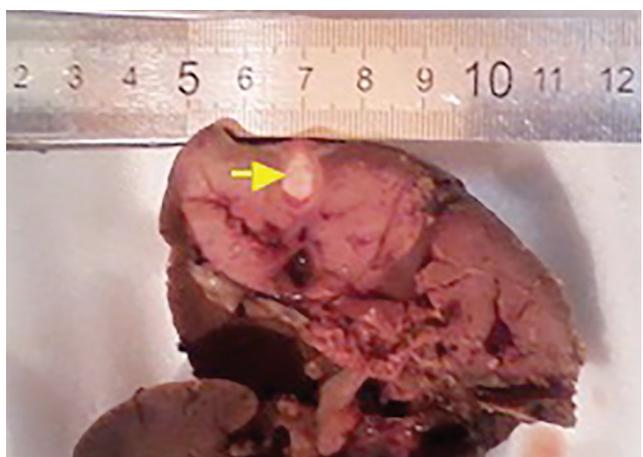


Рис. 8. Макропрепарат правой доли печени на разрезе: стрелкой указано подкапсульное образование

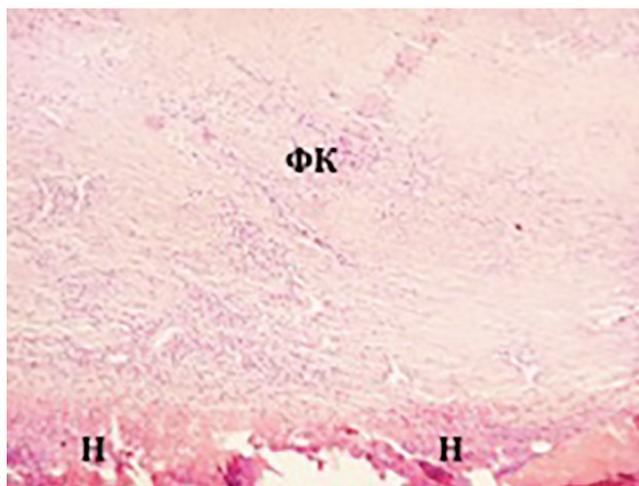


Рис. 9. Фиброзно измененная капсула (ФК) печени в области абсцесса (Н – некротические массы). Окраска гематоксилином и эозином. Ув. 100

Для описания данных групп самцов и самок использовали показатели – средний размер очага, время начала контрастирования, общее время контрастирования (см. таблицу). У всех животных введение ЭКП диагностировало наличие очагового образования воспалительного генеза (абсцесса). Все очаговые образования верифицированы морфогистологически как абсцессы.

В результате проведенного исследования была продемонстрирована высокая специфическая эффективность отечественного ЭКП на примере диагностики очаговых образований воспалительного генеза, что подтверждается контрастным усилением, которое регистрировалось с 3–6-й с и длилось 3–4 мин у всех животных. Очаговые образования печени воспалительного генеза (абсцессы) визуализировались у всех животных как неконтрастные на протяжении фаз исследования (артериальная, порталная, поздняя), с неоднородной аваскулярной структурой, с гиперэхогенным ободком, что соответствует их патоморфологической структуре.

## ВЫВОДЫ

1. Показана высокая эффективность ЭКП в диагностике очаговых образований воспалительного генеза у экспериментальных животных.

2. Очаговые образования печени воспалительного генеза при введении ЭКП визуализируются как неконтрастные на протяжении всего исследования, с неоднородной аваскулярной структурой, с гиперэхогенным ободком, что соответствует их патоморфологической структуре.

3. Полученные данные обосновывают и создают предпосылки работы в направлении создания отечественных ультразвуковых контрастных препаратов для клинической практики.

## КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

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

## ИСТОЧНИК ФИНАНСИРОВАНИЯ

Финансирование научной работы проводилось согласно ГК № 14.N08.12.0027.

## СООТВЕТСТВИЕ ПРИНЦИПАМ ЭТИКИ

Содержание животных и экспериментальное исследование осуществлялось в соответствии с правилами, принятыми Европейской конвенцией по защите позвоночных животных (Страсбург, 1986); Приказом МЗ РФ № 708 Н от 28 августа 2010 г.; ГОСТ Р 53434 – 2009 «Принципы надлежащей лабораторной практики»; со ст. 11 Федерального закона от 12 апреля 2010 г. № 61-ФЗ «Об обращении лекарственных средств»; «Руководством по проведению доклинических исследований лекарственных средств» (Москва, 2012).

Протокол исследования соответствовал этическим принципам и нормам проведения биомедицинских исследований с участием животных. Протокол исследования одобрен этическим комитетом СибГМУ, рег. № 1400, дата заседания 21.06.2010 г.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Митьков В.В. Практическое руководство по ультразвуковой диагностике. Общая ультразвуковая диагностика: учеб. для вузов. 2-е изд., перераб. и доп. М.: Видар, 2011: 720.
2. Ультразвуковая диагностика сосудистых заболеваний: учеб.-метод. пособие / В.П. Куликов, Л.Э. Шульгина, М.А. Дическул и др. М.: Стром, 2011: 512.
3. Greis C. Contrast-enhanced ultrasound in general imaging. Italia, Springer-Verlag, 2005: 326.
4. Quasia E. Microbubbleultrasound contrast agents: an update // *Eur. Radiol.* 2007; 17 (8): 1995–2008.
5. Lencioni R. Enhancing the Role of Ultrasound with Contrast Agents. Italia, Springer-Verlag, 2009: 378.
6. Atri M., Gertner M.R., Haider M.A. et al. Contrast-Enhanced ultrasonography for real-time monitoring of interstitial laser thermal therapy in the focal treatment of prostate cancer // *CUAJ.* 2009; 3: 38–44.
7. Badea A.F., Tamas-Szora A., Clichici S. Contrast enhanced ultrasonography (CEUS) in the characterization of tumor microcirculation. Validation of the procedure in the animal experimental model // *Med. Ultrason.* 2013. 15 (2): 85–94.
8. Takada H., Tsuchiya K., Yasui Y. et al. Comparison of contrast-enhanced ultrasound and gadolinium-ethoxybenzyl-diethylenetriamine pentaacetic acid-enhanced MRI for

- the diagnosis of macroscopic type of hepatocellular carcinoma // *Cancer Med.* 2016. 5 (11): 3111–3120.
9. Ueda N., Nagira H., Sannomiya N. et al. Contrast-enhanced ultrasonography in evaluation of the therapeutic effect of chemotherapy for patients with liver metastases // *Yonago Acta Med.* 2016; 26: 255–261.
  10. Pfister K., Rennert J., Uller W. et al. Contrast harmonic imaging ultrasound and perfusion imaging for surveillance after endovascular abdominal aneurysm repair regarding detection and characterization of suspected endoleaks // *Clin Hemorheol Microcirc.* 2009; 43: 119–128.
  11. Dong Y., Wang W.P., Mao F. et al. Contrast enhanced ultrasound features of hepatic cystadenoma and hepatic cystadenocarcinoma // *Gastroenterol.* 2017; 52 (3): 365–372.
  12. Streba C.T., Ionescu M., Gheonea D.I. et al. Contrast-enhanced ultrasonography parameters in neural network diagnosis of liver tumors // *World J Gastroenterol.* 2012; 18 (32): 4427–4434.

Поступила в редакцию 17.11.2016

Утверждена к печати 19.12.2016

Фомина Светлана Викторовна, врач отделения ультразвуковой диагностики, СибГМУ, г. Томск.  
Завадовская Вера Дмитриевна, д-р мед. наук, профессор кафедры лучевой диагностики и лучевой терапии, СибГМУ, г. Томск.

Чуринов Алексей Александрович, д-р мед. наук, зав. отделением лекарственной токсикологии, НИИФирм им. Е.Д. Гольдберга, ТНИМЦ РАН, г. Томск.

Юсубов Мехман Сулейманович, д-р хим. наук, профессор кафедры химии, СибГМУ, г. Томск.

(✉) Фомина Светлана Викторовна, e-mail: statfom@mail.ru

УДК 616.36-006-002-031.84-073.755.4:546.226'161

DOI 10.20538/1682-0363-2017-1-101-107

For citation: Fomina S.V., Zavadovskay V.D., Churin A.A., Jusubov M.S. Experimental approbation of a new ultrasound contrast agent based on sulfur hexafluoride in diagnostics of focal liver lesions of inflammatory genesis. *Bulletin of Siberian Medicine.* 2017; 16 (1): 101–107

## Experimental approbation of a new ultrasound contrast agent based on sulfur hexafluoride in diagnostics of focal liver lesions of inflammatory genesis

Fomina S.V.<sup>1</sup>, Zavadovskay V.D.<sup>1</sup>, Churin A.A.<sup>2</sup>, Jusubov M.S.<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Siberian Medical State University (SSMU)  
2, Moscow Trakt, Tomsk, 634050, Russian Federation

<sup>2</sup>Research Institute of Pharmacology and Regenerative Medicine named E.D. Goldberg, Tomsk National Research Medical Center (TNRMC), Russian Academy of Sciences (RAS)  
3, Lenina, Tomsk, 634050, Russian Federation

### ABSTRACT

**Purpose of the study.** Experimental approbation of a new domestic ultrasound contrast agent (UCA) based on sulfur hexafluoride in the diagnosis of focal liver lesions of inflammatory genesis.

**Materials and methods.** The investigated ultrasound contrast agent (UCA) was a heterogeneous gas-liquid system consisting of micro bubbles of a sparingly soluble gas of sulfur hexafluoride (SF<sub>6</sub>) surrounded by a flexible mobile membrane of surfactants. Experimental work was carried out on rabbits. The study group included rabbits of males and females with focal liver lesion of inflammatory genesis ( $n = 12$ ) weighing 1500–1700 g. UCA was administered to animals in the ear vein. Focal lesions of the liver in animals were created in the experimental laboratory conditions. 14 days after the operation, all animals were subjected to ultrasound examination of the surgical intervention zones by using the Toshiba Aplio 400 scanners (Japan) with a 3,5–8

MHz convection sensor. In a natural study, the size, structure and echogenicity of the focus were assessed, the degree of vascularization, the evenness and clarity of the contours were determined. When performing post contrast ultrasound, the time of the onset of contrast enhancement, the total duration of contrast, the changes in the contrast enhancement of the focus in different phases of the study were measured, the dimensions of the focus were measured, and the evenness and acuity of contours were measured. For histological examination, liver fragments and lungs were used.

**Key words:** ultrasound diagnosis, echocontrast preparations, microbubbles, phasic contrasting, acoustic resistance, focal formations.

#### REFERENCES

1. Mitkov V.V. *Prakticheskoye rukovodstvo po ul'trazvukovoy diagnostike. Obshchaya ul'trazvukovaya diagnostika: ucheb. dlya vuzov* [Practical guidance on ultrasound diagnostics. General ultrasound diagnosis: textbook for universities]. M.: Vidar. Publ., 2011: 720 (in Russian).
2. Kulikov V.P., Shul'gina L.E., Dicheskul M.L. i dr. *Ul'trazvukovaya diagnostika sosudistykh zabolevaniy: ucheb.-metod. posobiye* [Ultrasonic diagnostics of vascular diseases: a teaching method]. M.: Strom Publ., 2011: 512 (in Russian).
3. Greis C. *Contrast-Enhanced Ultrasound in General Imaging*. Italia, Springer-Verlag, 2005: 326.
4. Quasia E. Microbubbleultrasound contrast agents: an update. // *Eur. Radiol.* 2007; 17 (8): 1995–2008.
5. Lencioni R. *Enhancing the Role of Ultrasound with Contrast Agents*. Italia, Springer-Verlag, 2009: 378.
6. Atri M., Gertner M.R., Haider M.A. et al. Contrast-Enhanced Ultrasonography for Real-time Monitoring of Interstitial Laser Thermal Therapy in the Focal Treatment of Prostate Cancer // *CUAJ*. 2009; 3: 38–44.
7. Badea A.F., Tamas-Szora A., Clichici S. Contrast enhanced ultrasonography (CEUS) in the characterization of tumor microcirculation. Validation of the procedure in the animal experimental model // *Med. Ultrason.* 2013. 15 (2): 85–94.
8. Takada H., Tsuchiya K., Yasui Y. et al. Comparison of contrast-enhanced ultrasound and gadolinium-ethoxybenzyl-diethylenetriamine pentaacetic acid-enhanced MRI for the diagnosis of macroscopic type of hepatocellular carcinoma // *Cancer Med.* 2016. 5 (11): 3111–3120.
9. Ueda N., Nagira H., Sannomiya N. et al. Contrast-enhanced ultrasonography in evaluation of the therapeutic effect of chemotherapy for patients with liver metastases // *Yonago Acta Med.* 2016; 26: 255–261.
10. Pfister K., Rennert J., Uller W. et al. Contrast harmonic imaging ultrasound and perfusion imaging for surveillance after endovascular abdominal aneurysm repair regarding detection and characterization of suspected endoleaks // *Clin Hemorheol Microcirc.* 2009; 43: 119–128.
11. Dong Y., Wang W.P., Mao F. et al. Contrast enhanced ultrasound features of hepatic cystadenoma and hepatic cystadenocarcinoma // *Gastroenterol.* 2017; 52 (3): 365–372.
12. Streba C.T., Ionescu M., Gheonea D.I. et al. Contrast-enhanced ultrasonography parameters in neural network diagnosis of liver tumors // *World J Gastroenterol.* 2012; 18 (32): 4427–4434.

Received November 17.2016

Accepted December 19.2016

Fomina Svetlana V., Doctor of the Department Ultrasonic Diagnosis, SSMU, Tomsk, Russian Federation.

Zavadovskaya Vera D., DM, Professor, Department of Radiation Diagnostics and Radiation Therapy, SSMU, Tomsk, Russian Federation.

Churin Aleksey A., DM, Head of the Department of Drug Toxicology, Research Institute of Pharmacology and Regenerative Medicine named E.D. Goldberg, TNRMС, RAS, Tomsk, Russian Federation.

Jusubov Mehman S., DChS, Professor of the Department of Chemistry, SSMU, Tomsk, Russian Federation.

(✉) Fomina Svetlana V., e-mail: statfom@mail.ru

УДК 616.13-004.6-002.18-037:617.58

DOI 10.20538/1682-0363-2017-1-108-118

Для цитирования: Дунаевская С.С., Винник Ю.С. Развитие эндотелиальной дисфункции при облитерирующем атеросклерозе сосудов нижних конечностей и маркеры прогнозирования течения заболевания. *Бюллетень сибирской медицины*. 2017; 16 (1): 108–118

## Развитие эндотелиальной дисфункции при облитерирующем атеросклерозе сосудов нижних конечностей и маркеры прогнозирования течения заболевания

Дунаевская С.С., Винник Ю.С.

*Красноярский государственный медицинский университет (КрасГМУ) им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого Россия, 660022, г. Красноярск, ул. Партизана Железняка, 1*

### РЕЗЮМЕ

В данном обзоре рассмотрены вопросы развития эндотелиальной дисфункции и ее влияния на прогрессирование заболевания при облитерирующем атеросклерозе сосудов нижних конечностей. Определена роль селектинов в адгезии лейкоцитов на эндотелиальных клетках, приводящих к воспалительной реакции сосудистой стенки. В исследованиях отмечено влияние инфекционного агента на риск развития заболевания. Снижение дилатирующей функции эндотелия происходит за счет дефицита синтеза оксида азота. Развитие окислительного стресса и выработка активных форм кислорода оказывает негативное влияние на эндотелий. Показателями, ассоциированными с атеросклерозом, являются медиаторы воспаления, маркеры эндотелиальной дисфункции и ангиогенеза, липидный профиль и факторы коагуляции.

**Ключевые слова:** облитерирующий атеросклероз, эндотелиальная дисфункция.

### ВВЕДЕНИЕ

В 1883 г. Жаном Лобштейном было введено в клиническую практику понятие «атеросклероз», и только в середине 1970 г. Рассел Росс выдвинул теорию развития атеросклероза как локально воспалительного процесса в эндотелиальной стенке артерий [1, 2]. Одна из наиболее популярных теорий развития атеросклероза в настоящее время рассматривает патологический процесс как реакцию на повреждение эндотелия. Под повреждением подразумевается не механическая травма эндотелия, а его дисфункция [3, 4].

### ДИСФУНКЦИЯ ЭНДОТЕЛИЯ ПРИ ОБЛИТЕРИРУЮЩЕМ АТЕРОСКЛЕРОЗЕ СОСУДОВ НИЖНИХ КОНЕЧНОСТЕЙ

Повреждение эндотелиального слоя может быть незначительным, что приводит к нарушению проницаемости эндотелия [5]. Первые компенса-

торные реакции обусловлены нарушением гемостатической функции, что выражается в увеличении адгезивных свойств эндотелия в отношении тромбоцитов и лейкоцитов, проницаемости эндотелия. Адгезия и перемещение лейкоцитов на эндотелиальных клетках происходит с помощью специфических белков: sE-, sL-, sP-селектинов и молекул адгезии иммуноглобулинового суперсемейства: ICAM, VCAM-1, CD106 [6]. Вследствие воздействия цитокинов VCAM-1 экспрессируется, на клетках эндотелия и в ходе воспалительной реакции стимулирует мобилизацию лейкоцитов из крови в ткань [7].

Адгезию циркулирующих лейкоцитов к стенке кровеносных сосудов, а также миграцию в субэндотелиальное пространство осуществляют молекулы адгезии. В ходе протеолитического отщепления появляются растворимые формы молекул адгезии, являющиеся чувствительным индикатором степени распространенности атеросклеротического поражения артерий. Процессы активации эндотелиальной дисфункции при

✉ Дунаевская Светлана Сергеевна, e-mail: Vikto-potapenk@yandex.ru.

облитерирующем атеросклерозе сосудов нижних конечностей находят отражение через повышение концентрации селектинов, молекул межклеточной адгезии I-го типа и молекул адгезии сосудистого эндотелия I-го типа. Выявлена прямая корреляционная зависимость между степенью хронической артериальной ишемии и уровнем sP- и sE-селектина [8].

## ФАКТОРЫ РИСКА РАЗВИТИЯ ГЕНЕРАЛИЗОВАННОГО АТЕРОСКЛЕРОЗА

Факторами риска развития атеросклероза наряду с сердечно-сосудистыми факторами являются инфекционные агенты: *Chlamydia pneumoniae*, *Virus herpes simplex*, *Helicobacter pylori* и цитомегаловирус, усиливающие прокоагулянтные свойства эндотелия. В ходе хронической воспалительной реакции происходит миграция и пролиферация гладкомышечных клеток, что способствует дальнейшему прогрессированию атеросклероза [9]. При этом установлена положительная корреляция между повышением титра суммарных антител к *Virus herpes simplex* и уровнем VCAM-1, между титром иммуноглобулинов класса М к *Chlamydia pneumoniae* и концентрацией sVCAM-1, между титром иммуноглобулинов класса G к *Chlamydia pneumoniae* и концентрацией sVCAM-1 [10].

Наиболее важными функциями эндотелия являются регуляция вазодилатации и вазоконстрикции, адгезии тромбоцитов и роста гладкомышечных клеток сосудов. То есть эндотелиальная дисфункция характеризует дисбаланс между релаксирующими и констрикторными факторами, анти- и прокоагулянтными факторами, а также между факторами роста и их ингибиторами [11].

Известно, что основным продуцентом дилатирующих факторов, к которым относятся оксид азота, простагландин и эндотелиальный гиперполяризирующий фактор, является эндотелий [12]. Эндотелиальная дисфункция как наиболее ранняя фаза повреждения сосуда связана, прежде всего, с дефицитом синтеза NO – важнейшего фактора-регулятора сосудистого тонуса, но еще более важного фактора, от которого зависят структурные изменения сосудистой стенки, такие как пролиферация и рост гладкой мускулатуры сосудов, рост мезангиальных структур, состояние экстрацеллюлярного матрикса, определяя тем самым скорость прогрессирования атеросклероза и его осложнений [13]. Снижение продукции оксида азота на фоне эндотелиальной дисфункции частично компенсируется за счет его высвобождения из неповрежденных эндотелиаль-

ных клеток пограничной области. Также именно оксид азота регулирует выработку и активность биологически активных веществ, секретируемых эндотелием [14].

Биохимическим антиподом оксида азота является эндотелин, который был открыт в 1988 г. Wanagasava et al. Является биоактивным медиатором и обладает мощным вазоконстрикторным действием. Стимуляторами активности эндотелина являются клеточные ростовые факторы, тромбин, адреналин, ангиотензин, интерлейкин. Секретция эндотелина происходит в эндотелии, где расположены рецепторы ETAD. Также эндотелин является маркером сосудистых заболеваний: ишемической болезни сердца, острого инфаркта миокарда, атеросклеротического повреждения артерий, артериальной гипертензии, сахарного диабета [15, 16].

Пусковым механизмом развития эндотелиальной недостаточности является окислительный и оксидативный стресс, в ходе которого гиперпродукция эндопероксидов, эндотелинов, цитокинов и фактора некроза опухоли подавляют синтез оксида азота [17, 18]. Физиологическое состояние характеризуется балансом между NO-зависимой релаксирующей реакцией и констрикторными эффектами ренин-ангиотензиновой системы. Преобладание действия ренин-ангиотензиновой системы характеризует атеросклеротический процесс. Негативное воздействие на эндотелий сосудов осуществляет ангиотензин 2, расщепляя брадикинин на неактивные продукты, ингибируя синтез NO, увеличивая выработку активного кислорода и вызывая «окислительный стресс» [19, 20].

Развитие и прогрессирование атеросклеротического процесса возможно при врожденных иммунных заболеваниях, связанных с нарушением эпителиально-эндотелиальных барьеров, концентрации циркулирующих клеток с неклональными наборами паттерн-распознающих рецепторов. Толл-подобные рецепторы, являющиеся представителями семейства паттерн-распознающих рецепторов, экспрессируются на клетках иммунной системы и приводят к дифференцировке моноцитов в макрофаги и дендритные клетки, что, в свою очередь, выступает механизмом развития повреждения тканей при атеросклерозе. Доказательством является экспрессия толл-подобных рецепторов в эндотелиальных клетках и макрофагах в местах локализации атеросклеротической бляшки [21, 22]. Активированные дендритные клетки, экспрессирующие толл-подобные рецепторы, продуцируют большое количество интерлейкинов, факторов некроза опухолей (ФНО), а

также мигрируют в лимфоидные органы, активируя Т-клетки и влияя на дестабилизацию атеросклеротической бляшки [23, 24].

Воспаление сосудистой стенки является важным моментом в патогенезе атеросклероза и запускается адгезией нейтрофилов на мембране эндотелиальных клеток и инфильтрацией в интиму сосуда [25]. Активированные нейтрофилы образуют активные формы кислорода, усиливающие перекисное окисление белков и липидов, денатурирующие белки и повреждающие ДНК. При активации гранулоцитарных лейкоцитов возможно разложение фагоцитированного материала и разрушение компонентов внеклеточного матрикса, приводящих к расплавлению тканей. При генерализованном атеросклерозе регистрируется снижение фагоцитарной активности нейтрофилов на фоне увеличения способности к продукции активных форм кислорода [26, 27].

Т-клеточный иммунодефицит является ключевым звеном атерогенеза, при котором активация Т-клеток опосредует атаку на атеросклеротические бляшки. Т-клетки фиксированы в эндотелии сосуда и в зоне скопления лимфоцитов в интиме липопротеидов низкой плотности [28]. Доказана роль Т-хелперов 1-го типа при развитии и прогрессировании атеросклероза, до конца не ясна роль Т-хелперов 2-го типа. Таким образом, у пациентов со 2–3 степенью хронической артериальной ишемии по Фонтейну – Покровскому регистрируется снижение субпопуляций лимфоцитов средней степени тяжести. Иммунодефицит характерен для Т-клеточного звена иммунитета и активации гуморального звена [29, 30].

## **ЛАБОРАТОРНЫЕ МАРКЕРЫ РАЗВИТИЯ И ПРОГРЕССИРОВАНИЯ АТЕРОСКЛЕРОЗА СОСУДОВ НИЖНИХ КОНЕЧНОСТЕЙ**

Лабораторными маркерами, ассоциированными с облитерирующим атеросклерозом сосудов нижних конечностей, являются медиаторы воспаления, показатели эндотелиальной дисфункции, факторы ангиогенеза, липопротеиды, регуляторы метаболических процессов, индикаторы оксидативного стресса, ишемического и реперфузионного повреждения, факторы коагуляции [31–36]. К идеальному биомаркеру предъявляются следующие требования: стабильность, относительная дешевизна, простота в измерении и наличие высокой диагностической или прогностической точности. Развитие технологического процесса, биоинженерии и биоинформатики ведет к быстрому прогрессу в поисках биомаркеров.

Еще в 1990-е гг. была доказана роль воспаления в развитии облитерирующих заболеваний артерий, что подтверждается изменениями в показателях медиаторов воспаления [37]. С-реактивный белок является предиктором сердечно-сосудистых заболеваний и смертности. Также используются следующие маркеры воспаления: провоспалительный цитокин интерлейкин-6, растворимые молекулы адгезии: внутриклеточная молекула адгезии-1, сосудистая молекула адгезии-1, Е-селектин [38, 39]. Основные функции интерлейкина-6 заключаются в активации дифференцировки моноцитов и макрофагов, регуляции экспрессии генов острофазных белков, стимуляции продукции ФНО-альфа и пролиферации гладкомышечных клеток. Повышение продукции интерлейкина-6 регистрируется при повышении физической нагрузки у пациентов облитерирующим атеросклерозом, при этом чаще встречается гомозиготный генотип гена интерлейкина-6 и свободный цитокин в плазме крови. Интерлейкин-6 является независимым предиктором артериальной гипертонии и заболеваний, ассоциированных с атеросклерозом [40–43].

Реализация действия ФНО-альфа проходит через два основных рецептора клеточной мембраны TNFR1 и TNFR2. ФНО-альфа является посредником между эндотелиальными клетками и лейкоцитами, улучшая процесс адгезии и миграции. Молекулы адгезии формируют образование атеросклеротических бляшек и участвуют в их разрыве. Первичную адгезию лейкоцитов усиливают селектины как участники воспалительного процесса [44–47].

Прогрессирующее течение облитерирующих заболеваний обусловлено высоким риском тромбообразования, поэтому исследованию системы гемостаза уделяется приоритетное значение. Оцениваются факторы коагуляции, такие как фибриноген, D-димер, фактор фон Виллебранда и тканевый активатор плазминогена. Важно учитывать концентрацию содержания фибриногена в плазме крови, что обусловлено его влиянием на активность воспаления и гиперкоагуляцию. Накопление фибрина происходит вследствие повышения уровня ингибитора активатора плазминогена, фактора, ассоциированного с развитием атеротромбоза [48].

Компенсация хронической артериальной ишемии происходит благодаря развитию коллатерального ангиогенеза, что, в свою очередь, определяет клиническую картину заболевания. Проангиогенные факторы и ингибиторы ангиогенеза регулируют коллатеральный ангиогенез и

определяют локальный статус пораженной конечности. Значимая роль отводится фактору роста сосудистого эндотелия А (VEGF-A), действие которого реализуется через рецепторы 1-го типа (VEGFR-1) и косвенно через рецепторы 2-го типа (Tie2) [49–52].

Изоформа VEGF165 – основной эндотелиальный фактор роста в человеческих тканях, который стимулирует ангиогенез при гипоксии и увеличивает сосудистую проницаемость. Различные концентрации факторов ангиогенеза и их рецепторов могут служить маркерами периферической артериальной недостаточности и степени ее тяжести. У пациентов с периферическим атеросклерозом достоверно выше концентрация в плазме крови ангиопоэтина-2, VEGF и растворимого Tie2 по сравнению с контрольной группой, причем по уровню VEGF можно отличить пациентов с критической ишемией конечности от больных с перемежающейся хромотой [53, 54].

Приведенные выше маркеры являются предикторами развития генерализованного атеросклероза и не обладают специфичностью по отношению к периферическому атеросклерозу сосудов нижних конечностей. Известно, что эндотелий-зависимая вазодилатация в коронарных артериях отличается от процессов в артериях нижних конечностей, поэтому необходим поиск специфических маркеров атеросклероза сосудов нижних конечностей. Последние исследования выявили селективный предиктор развития периферического атеросклероза – бета-2-микроглобулин. Повышение уровня бета-2-микроглобулина при атеросклерозе сосудов нижних конечностей объясняется его ролью в воспалительном и иммунном ответе [55].

Последние исследования выявили селективный предиктор развития периферического атеросклероза и степени тяжести заболевания – бета-2-микроглобулин. Повышение уровня бета-2-микроглобулина при атеросклерозе объясняется его ролью в воспалительном и иммунном ответе [55].

Фактором риска развития кальциноза интимы при облитерирующем атеросклерозе является значительное повышение остеопротегерина (OPG) в сыворотке крови. К основным белкам, контролирующим резорбцию костной ткани, относятся активатор остеокластов (RANKL) и рецептор-стимулятор резорбции остеокластов (OK). Взаимодействие между OPG и лигандом рецептора-активатора ядерного фактора каппа-В является связующим звеном определения повышенной резорбции костной ткани, дифференцировки и активности клеток костной ткани [56].

Соотношение вышеперечисленных белков-активаторов определяет характер ремоделирования костной ткани, таким образом система OPG/RANKL играет важную роль в процессе кальцификации артерий и локальной остеопении. Выявлено, что с возрастом у 37% пациентов определяется обызвествление стенок артерии. Отмечается корреляция между уровнем холестерина, триглицеридов и OPG, что позволяет определять дислипидемию как фактор риска формирования кальцификации внутренней оболочки артерий нижних конечностей [57, 58].

Таким образом, существующие на сегодняшний день лабораторные и инструментальные методы являются не строго специфичными для периферического атеросклероза, а ассоциированными с кардиоваскулярными заболеваниями в целом.

## КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

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

## ИСТОЧНИК ФИНАНСИРОВАНИЯ

Авторы заявляют об отсутствии финансирования при проведении исследования.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Назарова Е.С., Марченко А.В. Отдаленные результаты консервативного лечения больных с облитерирующим атеросклерозом артерий нижних конечностей // *Вестник хирургии им. И.И. Грекова*. 2006; 165 (4): 74–76.
2. Винник Ю.С., Дунаевская С.С., Подрезенко Е.С. Качество жизни пациентов с облитерирующим атеросклерозом сосудов нижних конечностей по данным опросника SF-36 // *Фундаментальные исследования*. 2015; 1–3: 467–469.
3. Каде А.Х., Занин С.А., Губарева Е.А., Туровая А.Ю., Богданова Ю.А., Апсалямова С.О., Мерзлякова С.Н. Физиологические функции сосудистого эндотелия // *Фундаментальные исследования*. 2011; 11–3: 611–617.
4. Мартынов А.И., Аветяк Н.Г., Акатова Е.В., Гороховская Т.Н., Романовская Г.А. Эндотелиальная дисфункция и методы ее определения // *Российский кардиологический журнал*. 2005; 4 (54): 94–98.
5. Ющук Е.Н., Васюк Ю.А., Хадзегова А.Б., Филиппов П.Г., Иванова С.В., Школьник Е.Л., Куликов К.Г., Дударенко О.П. Эндотелиальная дисфункция при заболеваниях сердечно-сосудистой системы и методы ее коррекции // *Клиническая фармакология и терапия*. 2005; 14 (3): 85–88.
6. Титов В.С., Лазаренко В.А., Бобровская Е.А. Адгезионная дисфункция эндотелия у больных облитерирующим атеросклерозом до и после оперативного вмешательства // *Известия Юго-Западного государ-*

- ственного университета. Серия: Управление, вычислительная техника, информатика. Медицинское приборостроение. 2015; 1(14): 79–85.
7. Cho Y.I., Cho D.J., Rosenson R.S. Endothelial shear stress and blood viscosity in peripheral arterial disease // *Current Atherosclerosis Reports*. 2014; 16 (4): 404–410.
  8. Инжутова А.И., Петрова М.М. Роль эндотелиальной дисфункции в формировании и прогрессировании сердечно-сосудистой патологии // *Проблемы женского здоровья*. 2011; 6 (1): 59–66.
  9. Wassal C.L., Berardi C., Pankow J.S. Soluble P-selectin predicts lower extremity peripheral artery disease incidence and change in the ankle brachial index: The Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis (MESA) // *Atherosclerosis*. 2015; 239 (2): 405–411.
  10. Лагутчев В.В., Щупакова А.Н. Взаимосвязь SVCAM-1 антител к Chlamydia pneumoniae, Helicobacter pylori, Virus herpes simplex и степени атеросклероза артерий нижних конечностей // *Иммунопатология, аллергология, инфектология*. 2010; 4: 12–18.
  11. Kashyap V.S., Lakin R.O., Feiten L.E. In vivo assessment of endothelial function in human lower extremity arteries // *Journal of Vascular Surgery*. 2013; 58 (5): 1259–1266.
  12. Никитина В.В., Захарова Н.Б., Гладилин Г.П. Влияние концентрации оксида азота и активности оксиданта на развитие воспалительных изменений сосудистой стенки // *Клиническая лабораторная диагностика*. 2014; 59 (5): 11–13.
  13. Fehérvári M., Krepuska M., Széplaki G. The level of complement C3 is associated with the severity of atherosclerosis but not with arterial calcification in peripheral artery disease // *International Angiology*. 2014; 33 (1): 35–41.
  14. Gliemann L., Nyberg M., Hellsten Y. Nitric oxide and reactive oxygen species in limb vascular function: What is the effect of physical activity? // *Free Radical Research*. 2014; 48 (1): 71–83.
  15. Швальб П.Г., Калинин Р.Е. Некоторые биохимические изменения в крови больных облитерирующим атеросклерозом артерий нижних конечностей до и после оперативного лечения // *Ангиология и сосудистая хирургия*. 2007; 13 (3): 34–36.
  16. Лебедев П.А., Калакутский Л.И., Бубнова М.Г., Аронов Д.М. Стратификация сердечно-сосудистого риска на основе определения вазорегулирующей функции сосудистого эндотелия // *Кардиосоматика*. 2011; 1: 71–71.
  17. Марков Х.М. Оксид азота и атеросклероз. Оксид азота, дисфункция сосудистого эндотелия и патогенез атеросклероза // *Кардиология*. 2009; 49 (11): 64–74.
  18. Титов В.Н. Анатомические и функциональные основы эндотелий-зависимой вазодилатации, оксид азота и эндотелин // *Российский кардиологический журнал*. 2008; 1 (69): 71–85.
  19. Голухова Е.З., Алиева А.М., Какучая Т.Т., Аракелян Г.Г., Булаева Н.И. Эндотелин – современный биомаркер сердечно-сосудистых заболеваний // *Креативная кардиология*. 2011; 2: 97–103.
  20. Ложкин А.П., Биктагиров Т.Б., Зеленихин П.В., Абдулянов В.А., Хайрулин Р.Н. Определение окислительного стресса методом ЭПР-спектроскопии у пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями // *Ученые записки Казанского университета. Серия: Естественные науки*. 2014; 156 (2): 62–73.
  21. Окуневич И.В., Сапронов Н.С. Антиоксиданты: эффективность природных и синтетических соединений в комплексной терапии сердечно-сосудистых заболеваний // *Обзоры по клинической фармакологии и лекарственной терапии*. 2004; 3 (3): 2–17.
  22. Осипчук Д.В., Донской Б.В., Чернышев В.П. Активация толл-подобных рецепторов в полноценном иммунном ответе // *Перинатология и педиатрия*. 2014; 1 (57): 68.
  23. Аршинов А.В., Маслова И.Г. Роль инфекции и воспаления в развитии атеросклероза (обзор литературы) // *Ангиология и сосудистая хирургия*. 2011; 17 (1): 35–41.
  24. Бобрышев Ю.В., Лорд С.А., Нагорнев В.А. Дендритные клетки и их роль в атеросклерозе // *Медицинский академический журнал*. 2009; 9 (2): 11–24.
  25. Хайбуллина З.Р., Абдулаева С.Д., Собиров Ж.Г. Сравнительная оценка уровня факторов воспаления при периферическом и коронарном атеросклерозе // *Вестник Новосибирского государственного педагогического университета*. 2015; 4 (26): 68–76.
  26. Юрьева Э.А., Сухоруков В.С., Воздвиженская Е.С., Новикова Н.Н. Атеросклероз: гипотезы и теории // *Российский вестник перинатологии и педиатрии*. 2014; 59 (3): 6–16.
  27. Алуханян О.А., Абрамов Ю.Г., Корочанская С.П. Показатели антиоксидантной системы крови в дифференциальной диагностике облитерирующего атеросклероза и облитерирующего тромбангиита нижних конечностей // *Ангиология и сосудистая терапия*. 2007; 13(1): 25–30.
  28. Лукашова А.В. Влияние методов озонотерапии на иммунометаболические показатели у пациентов с облитерирующим атеросклерозом артерий нижних конечностей II стадии // *Аспирантский вестник Поволжья*. 2014; 1–2: 169–171.
  29. Щупакова А.Н., Лагутчев В.В. Оценка взаимосвязи иммунного статуса и холестерина профиля у пациентов с облитерирующим атеросклерозом артерий нижних конечностей // *Вестник Витебского государственного медицинского университета*. 2011; 10(1): 69.
  30. Козлов В.А. Клетки-супрессоры – основа иммунопатогенеза атеросклероза // *Атеросклероз*. 2015; 11 (2): 37–42.
  31. Кузнецов М.Р. Облитерирующий атеросклероз артерий нижних конечностей: основные принципы диагностики и лечения // *Врач*. 2006; 1: 43–46.
  32. Андожская Ю.С., Солнцев В.Н. Состояние липидного обмена у больных с атеросклерозом в зависимости от фокальности поражения и тяжести ишемии нижних конечностей // *Вестник Санкт-Петербургского университета. Серия 11: Медицина*. 2011; 3: 85–90.

33. Арзамасцев Д.Д., Карпенко А.А., Костюченко Г.И. Воспаление сосудистой стенки и гипергомоцистеинемия у больных с облитерирующим атеросклерозом артерий нижних конечностей // *Ангиология и сосудистая хирургия*. 2012; 18 (1): 27–30.
34. Подрезенко Е.С., Дунаевская С.С. Особенности показателя липидного профиля у больных облитерирующим атеросклерозом сосудов нижних конечностей // *Врач-аспирант*. 2014; 5 (66): 96–100.
35. Colley K.J., Wolfert R.L., Cobble M.E. Липопротеин-асоциированная фосфолипаза А2: роль в развитии атеросклероза и пригодность для использования в качестве биомаркера риска сердечно-сосудистых заболеваний // *Атеросклероз и дислипидемии*. 2011. № 3. С. 30–39.
36. Дрожжин Е.В., Сидоркина О.Н., Никитина Ю.В. Изменение показателей системы гемостаза на фоне озонотерапии и пайлер-света в лечении больных с синдромом критической ишемии нижних конечностей // *Современные проблемы науки и образования*. 2013; 1: 11.
37. Иоскевич Н.Н. Активность перекисного окисления липидов крови при хирургическом лечении атеросклеротических поражений артерий нижних конечностей // *Журнал Гродненского государственного медицинского университета*. 2003; 3 (3): 27–30.
38. Ребров А.П., Сажина Е.Ю., Тома М.И. Эндотелиальная дисфункция и особенности изменения уровня цитокинов и С-реактивного белка у больных хронической сердечной недостаточностью // *Российский кардиологический журнал*. 2005; 2 (52): 26–31.
39. Барабаш О.А., Коломыцева И.С., Усольцева Е.Н., Волькова М.А., Шибанова И.А., Сизова И.Н., Кашталап В.В., Барбаш Л.С. Взаимосвязь динамики некоронарного атеросклероза с концентрацией С-реактивного белка в течение года после инфаркта миокарда // *Сердце: журнал для практикующих врачей*. 2013; 12 (5 (73)): 287–294.
40. Костюченко Г.И., Никитин Ю.П., Арзамасцев Д.Д., Ананьев Д.А., Цалихин Д.А., Костюченко Л.А. Атеротромбоз, роль хронического сосудистого воспаления // *Атеросклероз*. 2011; 7 (2): 49–56.
41. Ребров А.П., Воскобой И.В. Роль воспалительных и инфекционных факторов в развитии атеросклероза // *Терапевтический архив*. 2004; 76 (1): 78–82.
42. Кузник Б.И., Линькова Н.С., Тарновская С.И., Хавинсон В.Х. Цитокины и регуляторные пептиды: возрастные изменения, развитие атеросклероза и тромботических заболеваний (обзор литературы и собственных данных) // *Успехи геронтологии*. 2013; 26 (1): 038–051.
43. Чернова С., Аверин Е., Зборовская М. Взаимосвязь воспалительных медиаторов и тяжести депрессии с атеросклеротическими поражениями при артериальной гипертензии // *Врач*. 2010; 5: 75–76.
44. Ершова О.Б., Белова К.Ю., Новикова И.В., Баранов А.А., Назарова А.В., Романова М.А. Роль цитокинов в развитии сердечно-сосудистых заболеваний и остеопороза // *Остеопороз и остеопатии*. 2011; 3: 33–35.
45. Шишкина В.С., Челомбитько М.А., Ефремова Ю.Е., Федоров А.В., Ильинская О.П., Тарарак Э.М. Цитокины про- и противовоспалительной субпопуляций макрофагов и их значение в формировании и стабилизации атеросклеротических бляшек в сонных артериях человека // *Кардиологический вестник*. 2014; 9 (4): 62–70.
46. Аршинов А.В., Гончарова Ю.А., Маслова И.Г. Значение инфекции и воспаления в развитии атеросклероза. История проблемы, механизмы прогрессирования // *Тромбоз, гемостаз и реология*. 2015; 1 (61): 7–12.
47. Сергеева Е.Г. Провоспалительные цитокины у больных ишемической болезнью сердца в зависимости от степени распространенности атеросклероза и их динамика на фоне терапии медиостатином // *Регионарное кровообращение и микроциркуляция*. 2002; 1 (4): 40–43.
48. Манвелов Л.С., Кадыков А.В. Антиагрегантная терапия в комплексном лечении пациентов с сосудистыми заболеваниями головного мозга // *Неврология и ревматология*. Приложение к журналу Consilium Medicum. 2015; 2: 18–21.
49. Малинин В.В., Дурнова А.О., Полякова В.О. Факторы роста и молекулы адгезии эндотелия сосудов как молекулярные мишени для создания пептидных лекарственных препаратов против атеросклероза // *Молекулярная медицина*. 2013; 3: 53–55.
50. Пашков Д.В., Покровский М.В., Колесник И.М., Артюшкова Е.Б., Цоколаева З.И., Орлова А.Ю. Оценка неоангиогенного эффекта L-аргинина и его сочетания с плазмидами гена VEGF при экспериментальной ишемии конечности // *Кубанский научный медицинский вестник*. 2009; 5: 102–106.
51. Li X., Eriksson U. Novel VEGF family members: VEGF-B, VEGF-C and VEGF-D // *The International Journal of Biochemistry and Cell Biology*. 2001; 33 (4): 421–426.
52. Brekken R.A., Thorpe P.E. VEGF- VEGF receptor complexes as markers of tumor vascular endothelium // *Journal of Controlled Release*. 2001; 74 (1–3): 173–181.
53. Matsunaga Y., Yamazaki Y., Morita T., Suzuki H. VEGF-A and VEGF-F evoke distinct changes in vascular ultrastructure // *Biochemical and Biophysical Research Communications*. 2009; 379 (4): 872–875.
54. Xu D., Lawrence R., Esko J.D., Fuster M.M. Heparan sulfate regulates VEGF-165 and VEGF-121 mediated vascular hyperpermeability // *Journal of Biological Chemistry*. 2011; 289 (1): 737–745.
55. Zhang T., Liu H.-Y., Zhang X.-M. Relationship between serum  $\beta$ 2-microglobulin and lower extremity atherosclerotic occlusive disease // *National Medical Journal of China*. 2013; 93 (31): 2450–2453.
56. Ярославцева М.В., Ульянова И.Н., Галстян Г.Р. Система остеопротегерин (OPG) – лиганд рецептора активатора ядерного фактора КАППА-В (RANKL) у пациентов с сахарным диабетом, медиакальцинозом и облитерирующим атеросклерозом артерий нижних конечностей // *Сахарный диабет*. 2009; 1: 25–28.

57. Niu Y., Zhang W., Yang Z. Association of plasma osteoprotegerin levels with the severity of lower extremity arterial disease in patients with type 2 diabetes (Article) // *BMC Cardiovascular Disorders*. 2015; 15 (1): 86–88.
58. Сагаловски С., Рихтер Т. Кальцификация сосудов и остеопороз: от понимания единства клеточно-молекулярных механизмов к поиску молекул как потенциальных мишеней терапии // *Украинский кардиологический журнал*. 2016; 1: 81–92.

Поступила в редакцию 06.09.2016

Утверждена к печати 19.12.2016

Дунаевская Светлана Сергеевна, д-р мед. наук, доцент, профессор кафедры общей хирургии им. проф. М.И. Гульмана, КрасГМУ им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого, г. Красноярск.

Винник Юрий Семенович, д-р мед. наук, профессор, зав. кафедрой общей хирургии им. проф. М.И. Гульмана, КрасГМУ им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого, г. Красноярск.

✉ Дунаевская Светлана Сергеевна, e-mail: Vikto-potapenk@yandex.ru

УДК 616.13-004.6-002.18-037:617.58

DOI 10.20538/1682-0363-2017-1-108–118

For citation: Dunaevskaya S.S., Vinnik Yu.S. Development of endothelial dysfunction at an obliterating atherosclerosis of vessels of the lower extremities and markers of prediction of a course of a disease. *Bulletin of Siberian Medicine*. 2017; 16 (1): 108–118

## Development of endothelial dysfunction at an obliterating atherosclerosis of vessels of the lower extremities and markers of prediction of a course of a disease

Dunaevskaya S.S., Vinnik Yu.S.

*Krasnoyarsk State Medical University named after prof. V.F. Voyno-Jaseneckiy*  
1, Str. Partizana Zsheleznyaka, Krasnoyarsk, 660022, Russian Federation

### ABSTRACT

In this review questions of development of endothelial dysfunction and its influence on progressing of a disease at an obliterating atherosclerosis of vessels of the lower extremities are considered. The role of selektin in adhesion of leukocytes on the endothelial cells leading to inflammatory reaction of a vascular wall is defined. In researches influence of the infectious agent on risk of development of a disease is noted. Decrease in dilatiruyushchy function of an endothelium happens due to deficiency of synthesis of nitrogen oxide. Development of an oxidizing stress and development of the fissile forms of oxygen exerts negative impact on an endothelium. The indicators associated with an atherosclerosis are inflammation mediators, markers of endothelial dysfunction and an angiogenesis, a lipide profile and factors of coagulation.

**Key words:** obliterating atherosclerosis, endothelial dysfunction.

### REFERENCES

- Nazarova E.S., Marchenko A.V. Otdalennyye rezul'taty konservativnogo lecheniya bol'nyh s obliterirujushhim aterosklerozom arterij nizhnih konechnostej [The remote results of conservative treatment of patients with an obliterating atherosclerosis of arteries of the lower extremities] // *Vestnik birurgii im. I.I. Grekova - The messenger of surgery of I. I. Grekov*. 2006; 4 (165): 74–76 (in Russian).
- Vinnik Ju.S., Dunaevskaja S.S., Podrezenko E.S. Kachestvo zhizni pacientov s obliterirujushhim aterosklerozom sudov nizhnih konechnostej po dannym oprosnika SF-36 [Quality of life of patients with an obliterating atherosclerosis of vessels of the lower extremities according to SF-36 questionnaire] // *Fundamental'nye issledovaniya – Fundamental research*. 2015; 1–3: 467–469 (in Russian).
- Kade A.H., Zanin S.A., Gubareva E.A., Turovaja A.Ju., Bogdanova Ju.A., Apsaljamova S.O., Merzljakova S.N.

- Fiziologicheskie funkcii sosudistogo jendotelija [Physiological functions of a vascular endothelium] // *Fundamental'nye issledovanija – Fundamental research*. 2011; 11(3): 611–617 (in Russian).
4. Martynov A.I., Avetjak N.G., Akatova E.V., Gorohovskaja T.N., Romanovskaja G.A. Jendotelial'naja disfunkcija i metody ee opredelenija [Endothelial dysfunction and methods of its definition] // *Rossijskij kardiologičeskij žurnal – Russian cardiological magazine*. 2005; 4 (54): 94–98 (in Russian).
  5. Jushhuk E.N., Vasjuk Ju.A., Hadzegova A.B., Filippov P.G., Ivanova S.V., Shkol'nik E.L., Kulikov K.G., Dudarenko O.P. Jendotelial'naja disfunkcija pri zaboľevanijah serdečno-sosudistoj sistemy i metody ee korekcii [Endothelial dysfunction at diseases of cardiovascular system and methods of its correction] // *Kliničeskaja farmakologija i terapija – Clinical pharmacology and therapy*. 2005; 3 (14): 85–88 (in Russian).
  6. Titov V.S., Lazarenko V.A., Bobrovskaja E.A. Adgezionnaja disfunkcija jendotelija u bol'nyh obliterirujushhim aterosklerozom do i posle operativnogo vmeshatel'stva [The adhesion dysfunction of an endothelium at patients with an obliterating atherosclerosis before an operative measure] // *Izvestija Jugo-Zapadnogo gosudarstvennogo universiteta. Serija: Upravlenie, vychislitel'naja tehnika, informatika. Medicinskoje priborostroenie – News of Southwest state university. Series: Management, computer facilities, informatics. Medical instrument making*. 2015; 1 (14): 79–85 (in Russian).
  7. Cho Y.I., Cho D.J., Rosenson R.S. Endothelial shear stress and blood viscosity in peripheral arterial disease // *Current Atherosclerosis Reports*. 2014; 4 (16): 404–410.
  8. Inzhutova A.I., Petrova M.M. Rol' jendotelial'noj disfunkcii v formirovanii i progressirovanii serdečno-sosudistoj patologii [Role of endothelial dysfunction in formation and progressing of cardiovascular pathology] // *Problemy ženskogo zdorov'ja – Problems of female health*. 2011; 1 (6): 59–66 (in Russian).
  9. Wassel C.L., Berardi C., Pankow J.S. Soluble P-selectin predicts lower extremity peripheral artery disease incidence and change in the ankle brachial index: The Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis (MESA) // *Atherosclerosis*. 2015; 2 (2390): 405–411.
  10. Lagutchev V.V., Shhupakova A.N. Vzaimosvjaz' SV-CAM-1 antitel k Chlamydia pneumoniae, Helicobacter pylori, Virus herpes simplex i stepeni ateroskleroza arterij nizhnih konechnostej [Interrelation of SV-CAM-1 of antibodies to Chlamydia pneumoniae, Helicobacter pylori, Virus herpes simplex and degree of an atherosclerosis of arteries of the lower extremities] // *Immunopatologija, allergologija, infektologija – Immunopathology, allergology, infektologija*. 2010; 4: 12–18 (in Russian).
  11. Kashyap V.S., Lakin R.O., Feiten L.E. In vivo assessment of endothelial function in human lower extremity arteries // *Journal of Vascular Surgery*. 2013; 5 (58): 1259–1266.
  12. Nikitina V.V., Zaharova N.B., Gladilin G.P. Vlijanie koncentracii oksida azota i aktivnosti oksistata na razvitie vospalitel'nyh izmenenij sosudistoj stenki [Influence of concentration of nitrogen oxide and activity of an oxidant on development of inflammatory changes of a vascular wall] // *Kliničeskaja laboratornaja diagnostika – Clinical laboratory diagnostics*. 2014; 5 (59): 11–13 (in Russian).
  13. Fehjrvöri M., Krepuska M., Szöplaki G. The level of complement C3 is associated with the severity of atherosclerosis but not with arterial calcification in peripheral artery disease // *International Angiology*. 2014; 1 (33): 35–41.
  14. Gliemann L., Nyberg M., Hellsten Y. Nitric oxide and reactive oxygen species in limb vascular function: What is the effect of physical activity? // *Free Radical Research*. 2014; 1 (48): 71–83.
  15. Shval'b P.G., Kalinin R.E. Nekotorye biohimicheskie izmenenija v krovi bol'nyh obliterirujushhim aterosklerozom arterij nizhnih konechnostej do i posle operativnogo lechenija [Some biochemical changes in blood of patients with an obliterating atherosclerosis of arteries of the lower extremities before expeditious treatment] // *Angiologija i sosudistaja hirurgija – Angiology and vascular surgery*. 2007; 3 (13): 34–36 (in Russian).
  16. Lebedev P.A., Kalakutskij L.I., Bubnova M.G., Aronov D.M. Stratifikacija serdečno-sosudistogo riska na osnove opredelenija vazoregulirujushhej funkcii sosudistogo jendotelija [Stratification of cardiovascular risk on the basis of definition of vazoreguliruyushchy function of a vascular endothelium] // *Cardiosomatika – Cardiosomatika*. 2011; 1: 71 (in Russian).
  17. Markov H.M. Oksid azota i ateroskleroz. Oksid azota, disfunkcija sosudistogo jendotelija i patogeneza ateroskleroza [Nitrogen oxide and atherosclerosis. Nitrogen oxide, dysfunction of a vascular endothelium and pathogenesis of an atherosclerosis] // *Kardiologija – Cardiology*. 2009; 11 (49): 64–74 (in Russian).
  18. Titov V.N. Anatomicheskie i funkcional'nye osnovy jendotelij-zavisimoj vazodilatacii, oksid azota i jendotelin [Anatomic and functional bases an endothelium – a dependent vazodilatation, nitrogen oxide and endothelin] // *Rossijskij kardiologičeskij žurnal – Russian cardiological magazine*. 2008; 1 (69): 71–85 (in Russian).
  19. Goluhova E.Z., Alieva A.M., Kakuchaja T.T., Arakeljan G.G., Bulaeva N.I. Jendotelin – sovremennij biomarker serdečno-sosudistyh zaboľevanij [Endothelin – the modern biomarker of cardiovascular diseases] // *Kreativnaja kardiologija – Creative cardiology*. 2011; 2: 97–103 (in Russian).
  20. Lozhkin A.P., Biktagirov T.B., Zelenihin P.V., Abdul'janov V.A., Hajrulin R.N. Opredelenie oksislitel'nogo stressa metodom JePR-spektometrii u pacientov s serdečno-sosudistymi zaboľevanijami [Definition of an oxidizing stress by EPR-spektometrija's method at patients with

- cardiovascular diseases] // *Uchenye zapiski Kazanskogo universiteta. Serija: Estestvennye nauki – Scientific notes of the Kazan university. Series: Natural sciences.* 2014; 2 (156): 62–73 (in Russian).
21. Okunevich I.V., Sapronov N.S. Antioksidanty: jeffektivnost' prirodnyh i sinteticheskikh soedinenij v kompleksnoj terapii serdechno-sosudistyh zabolevanij [Antioxidants: effectiveness of natural and synthetic connections in complex therapy of cardiovascular diseases] // *Obzory po klinicheskoj farmakologii i lekarstvennoj terapii – Reviews on clinical pharmacology and medicinal therapy.* 2004; 3 (3): 2–17 (in Russian).
  22. Osipchuk D.V., Donskoj B.V., Chernyshev V.P. Aktivacija toll-podobnyh receptorov v polnocennom immunnom otvete [Activation of toll-like receptors in the full immune answer] // *Perinatologija i pediatrija – Perinatology and pediatrics.* 2014; 1 (57): 68 (in Russian).
  23. Arshinov A.V., Maslova I.G. Rol' infekcii i vospaleniya v razvitii ateroskleroza (obzor literatury) [Role of an infection and inflammation in development of an atherosclerosis (the review of literature)] // *Angiologija i sosudistaja hirurgija – Angiology and vascular surgery.* 2011; 1 (17): 35–41 (in Russian).
  24. Bobryshev Ju.V., Lord S.A., Nagornev V.A. Dendritnye kletki i ih rol' v ateroskleroze [Dendritic cages and their role in an atherosclerosis] // *Medicinskij akademicheskij zbornal – Medical academic magazine.* 2009; 2 (9): 11–24 (in Russian).
  25. Hajbullina Z.R., Abdulaeva S.D., Sobirov Zh.G. Sravnitel'naja ocenka urovnja faktorov vospaleniya pri perifericheskom i koronarnom ateroskleroze [Comparative assessment of level of factors of an inflammation at a peripheral and coronary atherosclerosis] // *Vestnik Novosibirskogo gosudarstvennogo pedagogičeskogo universiteta – Bulletin of the Novosibirsk state pedagogical university.* 2015; 4 (26): 68–76 (in Russian).
  26. Jur'eva Je.A., Suhorukov V.S., Vozdvizhenskaja E.S., Novikova N.N. Ateroskleroz: gipotezy i teorii [Atherosclerosis: hypotheses and theories] // *Rossijskij vestnik perinatologii i pediatrii – Russian messenger of perinatology and pediatrics.* 2014; 3 (59): 6–16 (in Russian).
  27. Aluhanjan O.A., Abramov Ju.G., Korochanskaja S.P. Pokazateli antioksidantnoj sistemy krovi v differencial'noj diagnostike obliterirujushhego ateroskleroza i obliterirujushhego trombangiita nizhnih konechnostej [Indexes of antioxidant system of blood in differential diagnosis of obliterating atherosclerosis and an obliterating thromboangitis of the lower extremities] // *Angiologija i sosudistaja terapija – Angiology and vascular therapy.* 2007; 1 (13): 25–30 (in Russian).
  28. Lukashova A.V. Vlijanie metodov ozonoterapii na immunometabolicheskie pokazateli u pacientov s obliterirujushhim ateroskleroza arterij nizhnih konechnostej II stadii [Influence of methods of ozonotherapy on immunometabolic indicators at patients with an obliterating atherosclerosis of arteries of the lower extremities of the
  - II stage] // *Aspirantskij vestnik Povolzb'ja – Postgraduate bulletin of the Volga region.* 2014; 1–2: 169–171 (in Russian).
  29. Shhupakova A.N., Lagutchev V.V. Ocenka vzaimosvjazi immunnogo statusa i holesterinovogo profilja u pacientov s obliterirujushhim ateroskleroza arterij nizhnih konechnostej [Assessment of interrelation of the immune status and cholesteric profile at patients with an obliterating atherosclerosis of arteries of the lower extremities] // *Vestnik Vitebskogo gosudarstvennogo medicinskogo universiteta – Bulletin of the Vitebsk state medical university.* 2011; 1 (10): 69 (in Russian).
  30. Kozlov V.A. Kletki-supressory – osnova immunopatogeneza ateroskleroza [Kletki-supressory – an atherosclerosis immunopathogenesis basis] // *Ateroskleroz – Atherosclerosis.* 2015; 2 (11): 37–42 (in Russian).
  31. Kuznecov M.R. Obliterirujushhij ateroskleroz arterij nizhnih konechnostej: osnovnye principy diagnostiki i lechenija [Obliterating atherosclerosis of arteries of the lower extremities: philosophy of diagnostics and treatment] // *Vrach – Doctor.* 2006; 1: 43–46 (in Russian).
  32. Andozhskaja Ju.S., Solncev V.N. Sostojanie lipidnogo obmena u bol'nyh s ateroskleroza v zavisimosti ot fokal'nosti porazhenija i tjazhesti ishemii nizhnih konechnostej [Condition of lipide exchange at patients with an atherosclerosis depending on a fokalnost of defeat and weight of an ischemia of the lower extremities] // *Vestnik Sankt-Peterburskogo universiteta. Serija 11: Medicina – Bulletin of Sankt-Peterbursky university. Series 11: Medicine.* 2011; 3: 85–90 (in Russian).
  33. Arzamascev D.D., Karpenko A.A., Kostjuchenko G.I. Vospalenie sosudistoj stenki i gipergomocisteinemiya u bol'nyh s obliterirujushhim ateroskleroza arterij nizhnih konechnostej [Inflammation of a vascular wall and gipergomotsisteinemiya at patients with an obliterating atherosclerosis of arteries of the lower extremities] // *Angiologija i sosudistaja hirurgija – Angiology and vascular surgery.* 2012; 1 (18): 27–30 (in Russian).
  34. Podrezenko E.S., Dunaevskaja S.S. Osobennosti pokazatelej lipidnogo profilja u bol'nyh obliterirujushhim ateroskleroza osudov nizhnih konechnostej [Features of indexes of a lipide profile at patients with an obliterating atherosclerosis of vessels of the lower extremities] // *Vrach-aspirant – Doctor graduate student.* 2014; 5 (66): 96–100 (in Russian).
  35. Colley K.J., Wolfert R.L., Cobble M.E. Lipoprotein-associirovannaja fosfolipaza A2: rol' v razvitii ateroskleroza i prigodnost' dlja ispol'zovanija v kachestve biomarkera riska serdechnososudistyh zabolevanij [The lipoprotein-associated A2 phospholipase: a role in development of an atherosclerosis and suitability for use as a biomarker of risk of cardiovascular diseases] // *Ateroskleroz i dislipidemii – The Atherosclerosis and dislipidemiya.* 2011; 3: 30–39 (in Russian).
  36. Drozhzhin E.V., Sidorkina O.N., Nikitina Ju.V. Izmenenie pokazatelej sistemy gemostaza na fone ozonoterapii i pa-

- ljer-sveta v lechenii bol'nyh s sindromom kriticheskoj ish-emii nizhnih konechnostej [Change of indexes of system of a hemostasis against the background of ozonotherapy and a piler light in treatment of patients with a syndrome of a critical ischemia of the lower extremities] // *Sovremennye problemy nauki i obrazovanija – The modern problems of science and education*. 2013; 1: 11 (in Russian).
37. Ioskevich N.N. Aktivnost' perekisnogo okislenija lipidov krovi pri hirurgicheskom lechenii ateroskleroticheskikh porazhenij arterij nizhnih konechnostej [Activity of peroxide oxidation of lipids of blood at surgical treatment of atherosclerotic damages of arteries of the lower extremities] // *Zhurnal Grodnenskogo gosudarstvennogo medicinskogo universiteta – Magazine of the Grodno state medical university*. 2003; 3 (3): 27–30 (in Russian).
  38. Rebrov A.P., Sazhina E.Ju., Toma M.I. Jendotelial'naja disfunkcija i osobennosti izmenenija urovnja citokinov i S-reaktivnogo belka u bol'nyh hronicheskoj serdečnoj nedostatočnost'ju [Endothelial dysfunction and features of change of level of cytokines and S-jet protein at patients with a chronic heart failure] // *Rossijskij kardiologičeskij zhurnal – Russian cardiological magazine*. 2005; 2 (52): 26–31 (in Russian).
  39. Barabash O.L., Kolomyceva I.S., Usol'ceva E.N., Volykova M.A., Shibanova I.A., Sizova I.N., Kashtalap V.V., Barbash L.S. Vzaimosvjaz' dinamiki nekoronarnogo ateroskleroza s koncentraciej S-reaktivnogo belka v tečenie goda posle infarkta miokarda [Interrelation of dynamics of not coronary atherosclerosis with concentration of S-jet protein within a year after a myocardial infarction] // *Serdce: zhurnal dlja praktikujuščih vrachej – Heart: the magazine for the practicing doctors*. 2013; 5 (73): 287–294 (in Russian).
  40. Kostjučenko G.I., Nikitin Ju.P., Arzamascev D.D., Anan'ev D.A., Calihin D.A., Kostjučenko L.A. Aterotromboz, rol' hroničeskogo sosudistogo vospalenija [Aterotromboz, role of a chronic vascular inflammation] // *Ateroskleroz – Atherosclerosis*. 2011; 2 (7): 49–56 (in Russian).
  41. Rebrov A.P., Voskoboj I.V. Rol' vospalitel'nyh i infekcionnyh faktorov v razvitii ateroskleroza [Role of inflammatory and infectious factors in development of an atherosclerosis] // *Terapevtičeskij arhiv – Therapeutic archive*. 2004; 1 (76): 78–82 (in Russian).
  42. Kuznik B.I., Lin'kova N.S., Tarnovskaja S.I., Havinson V.H. Citokiny i reguljatornye peptidy: vozrastnye izmenenija, razvitie ateroskleroza i trombotičeskikh zabolevanij (obzor literatury i sobstvennyh dannyh) [Cytokines and regulatory peptides: age changes, development of an atherosclerosis and trombotičeskikh diseases (review of literature and characteristic data)] // *Uspehi gerontologii – Achievements of gerontology*. 2013; 1 (26): 038–051 (in Russian).
  43. Chernova S., Averin E., Zborovskaja M. Vzaimosvjaz' vospalitel'nyh mediatorov i tjazhesti depressii s aterosk-lerotičeskimi porazhenijami pri arterial'noj gipertenzii [Interrelation of inflammatory mediators and weight of a depression with atherosclerotic defeats at arterial hypertension] // *Vrach – Doctor*. 2010; 5: 75–76 (in Russian).
  44. Ershova O.B., Belova K.Ju., Novikova I.V., Baranov A.A., Nazarova A.V., Romanova M.A. Rol' citokinov v razvitii serdečno-sosudistyh zabolevanij i osteoporoza [Role of cytokines in development of cardiovascular diseases and osteoporosis] // *Osteoporoz i osteopatii – Osteoporosis and osteopathies*. 2011; 3: 33–35 (in Russian).
  45. Shishkina V.S., Chelombit'ko M.A., Efremova Ju.E., Fedorov A.V., Il'inskaja O.P., Tararak Je.M. Citokiny pro- i antivospalitel'noj subpopulacij makrofagov i ih značenie v formirovanii i stabilizacii aterosklerotičeskikh bljashek v sonnyh arterijah čeloveka [Cytokines about - and anti-inflammatory subpopulations of macrophages and their value in formation and stabilization of atherosclerotic plaques in carotids of the person] // *Kardiologičeskij vestnik – Cardiological messenger*. 2014; 4 (9): 62–70 (in Russian).
  46. Arshinov A.V., Goncharova Ju.A., Maslova I.G. Znache-nie infekcii i vospalenija v razvitii ateroskleroza. Istorija problemy, mehanizmy progressirovanija [Value of an infection and inflammation in development of an atherosclerosis. Problem history, progressing mechanisms] // *Tromboz, gemostaz i reologija – Thrombosis, hemostasis and rheology*. 2015; 1 (61): 7–12 (in Russian).
  47. Sergeeva E.G. Provospalitel'nye citokiny u bol'nyh ish-emičeskoj bolezni'ju serdca v zavisimosti ot stepeni rasprostranennosti ateroskleroza i ih dinamika na fone terapii mediostatynom [Pro-inflammatory cytokines at patients with coronary heart disease depending on degree of abundance of an atherosclerosis and their loudspeaker against the background of therapy mediostatiny] // *Regionarnoe krovoobrašhenie i mikrocirkuljacija – Regionalny blood circulation and microcirculation*. 2002; 4 (1): 40–43 (in Russian).
  48. Manvelov L.S., Kadykov A.V. Antiagregantnaja tera-pija v kompleksnom lechenii pacientov s sosudistymi zabolevanijami golovnogogo mozga [Antiagregantny therapy in complex treatment of patients with vascular diseases of a brain] // *Nevrologija i revmatologija. Prilozhenie k zhurnalu Consilium Medicum – Neurology and rheumatology. Annex to the Consilium Medicum magazine*. 2015; 2: 18–21 (in Russian).
  49. Malinin V.V., Durnova A.O., Poljakova V.O. Faktory rosta i molekuly adgezii jendotelija sosudov kak molekularnye mišeni dlja sozdanija peptidnyh lekarstvennyh preparatov protiv ateroskleroza [Factors of body height and molecule of adhesion of an endothelium of vessels as molecular targets for creation of peptide medicinal preparations against an atherosclerosis] // *Molekuljarnaja medicina – Molecular medicine*. 2013; 3: 53–55 (in Russian).
  50. Pashkov D.V., Pokrovskij M.V., Kolesnik I.M., Artjuškova E.B., Cokolaeva Z.I., Orlova A.Ju. Ocenka neoangio-

- gennogo jeffekta L-arginina i ego sochetanija s plazmidami gena VEGF pri jeksperimental'noj ishemii konechnosti [Assessment of neoangiogenic effect of a L-arginine and his combination to VEGF gene plasmids at the experimental ischemia of an extremity] // *Kubanskij nauchnyj medicinskij vestnik – Kuban scientific medical bulletin*. 2009; 5: 102–106 (in Russian).
51. Li X., Eriksson U. Novel VEGF family members: VEGF-B, VEGF-C and VEGF-D // *The International Journal of Biochemistry and Cell Biology*. 2001; 4 (33): 421–426.
52. Brekken R.A., Thorpe P.E. VEGF- VEGF receptor complexes as markers of tumor vascular endothelium // *Journal of Controlled Release*. 2001; 1-3 (74): 173–181.
53. Matsunaga Y., Yamazaki Y., Morita T., Suzuki H. VEGF-A and VEGF-F evoke distinct changes in vascular ultrastructure // *Biochemical and Biophysical Research Communications*. 2009; 4 (379): 872–875.
54. Xu D., Lawrence R., Esko J.D., Fuster M.M. Heparan sulfate regulates VEGF-165 and VEGF-121 mediated vascular hyperpermeability // *Journal of Biological Chemistry*. 2011; 1 (289): 737–745.
55. Zhang T., Liu H-Y., Zhang X-M. Relationship between serum  $\beta$ 2-microglobulin and lower extremity atherosclerotic occlusive disease // *National Medical Journal of China*. 2013; 31 (93): 2450–2453.
56. Jaroslavceva M.V., Ul'janova I.N., Galstjan G.R. Sistema osteoprotegerin (OPG) – ligand receptora aktivatora fdernogo faktora KAPPA-V (RANKL) u pacientov s saharnym diabetom, mediakal'cinohom i obliterirujushhim aterosklerozom arterij nizhnih konechnostej [System osteoprotegerin (OPG) – a ligand of a receptor of the activator of a fderny factor of KAPPA-V (RANKL) at patients with a diabetes mellitus, the mediakaltsinokh and an obliterating atherosclerosis of arteries of the lower extremities] // *Saharnyj diabet – Diabetes*. 2009; 1: 25–28 (in Russian).
57. Niu Y., Zhang W., Yang Z. Association of plasma osteoprotegerin levels with the severity of lower extremity arterial disease in patients with type 2 diabetes (Article) // *BMC Cardiovascular Disorders*. 2015; 1 (15): 86–88.
58. Sagalovski S., Rihter T. Kal'cifikacija sudov i osteoporoz: ot ponimanija edinstva kletочно-molekuljarnyh mehanizmov k poisku molekul kak potencial'nyh mishenej terapii [Calcereous infiltration of vessels and osteoporosis: from a comprehension of unity of cell-like and molecular mechanisms to searching of molecules as potential targets of therapy] // *Ukrainskij kardiologičeskij zurnal – Ukrainian cardiological magazine*. 2016; 1: 81–92 (in Russian).

Received September 06.2016

Accepted December 19.2016

**Dunaevskaya Svetlana S.**, DM, Professor of the General Surgery Department named after Prof. M.I. Gulman, Krasnoyarsk State Medical University named after prof. V.F. Voyno- Jaseneckiy, Krasnoyarsk, Russian Federation.

**Vinnik Yuriy S.**, DM, Professor, Head of the General Surgery Department named after Prof. M.I. Gulman, Krasnoyarsk State Medical University named after prof. V.F. Voyno- Jaseneckiy, Krasnoyarsk, Russian Federation.

(✉) **Dunaevskaya Svetlana S.**, e-mail: Vikto-potapenk@yandex.ru

УДК 617.7-089.87-089.844-089.28

DOI 10.20538/1682-0363-2017-1-119–131

Для цитирования: Запускалов И.В., Горбунова Е.А., Кривошеина О.И. Современные принципы профилактики анофтальмического синдрома: способы формирования опорно-двигательной культи, виды орбитальных имплантатов. *Бюллетень сибирской медицины*. 2017; 16 (1): 119–131

## Современные принципы профилактики анофтальмического синдрома: способы формирования опорно-двигательной культи, виды орбитальных имплантатов

Запускалов И.В., Горбунова Е.А., Кривошеина О.И.

Сибирский государственный медицинский университет (СибГМУ)  
Россия, 634050, г. Томск, Московский тракт, 2

### РЕЗЮМЕ

В статье анализируется современное состояние проблемы коррекции анофтальмического синдрома. Проводится оценка различных способов формирования опорно-двигательной культи после удаления глазного яблока, дается подробная характеристика различных видов материалов для изготовления орбитальных имплантатов. Отражены основные принципы профилактики осложнений.

**Ключевые слова:** анофтальмический синдром, опорно-двигательная культя, имплантаты, биологические и синтетические материалы.

### ВВЕДЕНИЕ

Современная офтальмология достигла значительных успехов в лечении глазных заболеваний, тем не менее тяжелая патология и травмы органа зрения нередко приводят к состояниям, которые требуют радикального хирургического вмешательства – удаления глазного яблока. Данный вид лечения в последнее время выполняется значительно реже, чем раньше, однако офтальмохирургия вряд ли сможет полностью отказаться от этой операции [1].

В случае потери зрения и глаза как органа пациенты нуждаются в косметической и социальной реабилитации. Возникающий после энуклеации косметический дефект оказывает негативное влияние на социальную активность пациентов [2–7]. Необходимо отметить, что до 75% энуклеаций и эвисцераций производится без формирования опорно-двигательной культи и имплантации орбитального вкладыша [2, 8], что приводит к развитию анофтальмического синдрома – комплекса косметических недостатков, вызванных отсут-

ствием глазного яблока или заменяющего его орбитального имплантата [2, 9–12].

На сегодняшний день в офтальмохирургической практике применяется множество способов удаления патологически измененного глазного яблока или его оболочек: энуклеация [8, 13, 14], эвисцерация [15–17], эвисцероэнуклеация [6, 18–22]. Согласно общепризнанному мнению, именно эвисцероэнуклеация с имплантацией орбитального вкладыша является наиболее оптимальной операцией, обеспечивающей наибольшую подвижность орбитальной культи и лучший косметический эффект [18, 21].

R.L. Anderson указывает, что для достижения хорошего косметического эффекта при протезировании имплантат должен адекватно возмещать объем содержимого орбиты, хорошо переноситься тканями, иметь низкий удельный вес, незначительную резорбционную способность, не обладать канцерогенными и аллергенными свойствами, обеспечивать высокую подвижность опорно-двигательной культи, являться хорошей основой для глазного протеза, иметь минимальные возможности к миграции и обнажению [23, 24]. Кроме того, имплантат должен быть прост в стерилизации,

✉ Горбунова Евгения Александровна, e-mail: ea.gorbunova@yandex.ru.

универсален в плане применения его как при первичной энуклеации и эвисцерации, так и при отсроченной имплантации, а также выгоден с экономической точки зрения [23, 24].

На сегодняшний день известны синтетические и биологические имплантаты для формирования опорно-двигательной культы. К биологическим материалам относятся реберный хрящ, подкожно-жировая клетчатка подошвы человека, «Аллоплант», коралловый гидроксипатит [25, 26], к синтетическим – искусственный гидроксипатит, пористый полиэтилен, углеродный войлок, политетрафторэтилен и др. [27–29]. Однако биологические имплантаты имеют свойство рассасываться со временем, методы их забора представляют определенную сложность, необходимо наличие банка подобных материалов, что связано со значительными финансовыми и трудовыми затратами [30–32]. Недостатками же имплантации синтетических материалов являются обнажение и отторжение имплантатов (4–83%), их деформация, а в ряде случаев – высокая цена [6, 33–35].

## ХАРАКТЕРИСТИКА ИМПЛАНТАТОВ ИЗ БИОЛОГИЧЕСКИХ МАТЕРИАЛОВ

Среди биологических материалов в нашей стране широкое распространение для формирования орбитальной культы получил гомохрящ. Первые работы по использованию данного материала в качестве имплантата принадлежат Д.Г. Свердлову [36], А.П. Беликовой, Н.М. Михельсону [37]. Авторы отмечают большое количество положительных качеств консервированного хряща: доступность, низкий удельный вес, легкость стерилизации, удобство моделирования, имплантации и фиксации в ходе операции, хорошая переносимость тканями [25]. Согласно результатам морфологических исследований, хрящевой имплантат даже при длительном пребывании в орбите практически не подвергается резорбции, лишь частично замещаясь соединительной тканью. Многие офтальмохирурги на сегодняшний день считают гомохрящ одним из лучших материалов для имплантации в орбитальную полость с целью создания мобильной опорно-двигательной культы [25].

Несмотря на все положительные свойства хряща в качестве имплантата, имеется ряд сообщений о неудовлетворительных результатах его применения. Так, по данным И.И. Калачёва, хрящ с течением времени подвергается резорбции и подвижность культы у многих пациентов значительно уменьшается, что, по всей видимости, связано с нарушением хирургической техники. Профессор Р.А. Гундорова также указывает,

что при использовании хрящевых имплантатов со временем наблюдается уменьшение объема орбитальной культы, снижающее косметический и функциональный эффекты операции.

А.М. Цурова для формирования опорно-двигательной культы в качестве орбитального имплантата рекомендует использовать лиофилизированный костный имплантат «Лиопласт». Согласно клиническим наблюдениям, имплантация подобного вкладыша уменьшает вероятность развития выраженной воспалительной реакции и снижает риск обнажения и отторжения имплантата. Форма вкладыша легко моделируется в ходе операции, что в дальнейшем обеспечивает качественное глазное протезирование [38].

В Уфимском центре пластической хирургии под руководством профессора Э.Р. Мулдашева разработан подошвенный дермо-жировой лоскут для имплантации «Аллоплант». Подкожно-жировая клетчатка подошвы человека морфологически и функционально значительно отличается от клетчатки других областей организма. В плотной строме подошвы имеются ячейки округлой формы, содержащие жировые клетки, которые сохраняют первоначальный объем в различных функциональных условиях, не спадаясь даже при полном удалении из них жира. Кроме того, подкожно-жировая клетчатка подошвы обладает слабыми антигенными свойствами, так как обменные процессы в ней протекают с низкой интенсивностью [26, 39]. Установлено, что жировая структура «Аллопланта» стимулирует вращение фиброваскулярной ткани в имплантат, способствуя формированию стабильной опорно-двигательной культы [21].

Однако, несмотря на все положительные стороны применения данного материала при формировании орбитальной культы, имеется и отрицательный момент. По данным Е.С. Милюдина, у 50% пациентов, прооперированных с использованием «Аллопланта», через 2–3 года после оперативного вмешательства отмечается значительное уменьшение размера культы, что, вероятно, связано с рассасыванием имплантата [39]. Однако, несмотря на указанный недостаток, кожно-жировые вкладыши-имплантаты успешно применяются в современной хирургии орбиты [40, 41].

В 1985 г. А. Perry предложил использовать для формирования опорно-двигательной культы имплантат из гидроксипатита, получаемого путем гидротермальной обработки арагонита – скелета морских рифообразующих кораллов *Porites*. Коралловый имплантат представляет собой сферу диаметром 16–22 мм с сообщающимися порами диаметром 150–500 мкм, которые образуют ла-

биринтно-арочную сеть, напоминающую систему гаверсовых каналов компактной кости человека [42]. Благодаря уникальным особенностям строения сосуда и соединительная ткань быстро прорастают всю его толщу и формируют интегрированный имплантат [43].

Благодаря высокой биосовместимости коралловый имплантат стал широко применяться в качестве основного материала для реконструктивной хирургии анофтальмического синдрома в США [43]. За период 1989–1995 гг. объем применения гидроксиапатита в качестве имплантата в пластической хирургии вырос с 1 до 56%.

В настоящее время гидроксиапатит успешно применяют при первичной, отсроченной и вторичной имплантации, а также в педиатрической практике, несмотря на довольно сложную технику его имплантации. Благодаря быстрой интеграции кораллового гидроксиапатита с окружающими тканями перестали встречаться такие распространенные в прошлом осложнения, как миграция и отторжение имплантата [43]. Также накоплен достаточно большой опыт применения гидроксиапатита при оперативном лечении внутриглазных новообразований.

Внедрение в клиническую практику гидроксиапатита возродило идею погружных имплантатов на принципиально новом уровне. При этом по окончании оперативного вмешательства при анофтальме устанавливается полиметилметакрилатная ножка, максимально полно передающая движения культи на косметический протез [10].

## ХАРАКТЕРИСТИКА ИМПЛАНТАТОВ ИЗ СИНТЕТИЧЕСКИХ МАТЕРИАЛОВ

С развитием химии полимеров и пластмасс в пластической офтальмохирургии стал активно применяться целый ряд синтетических материалов: полиэтилен, поливиол, полиметилметакрилат, супрамид, тефлон, пенополистирол, капрон, лавсан, силикон, пенополиуретан, корундовая керамика [44]. Однако, согласно литературным данным, после использования синтетических материалов в качестве орбитального имплантата возможно развитие осложнений в различные сроки после оперативного вмешательства. Так, при использовании поливинилалкогольной (капроновой) губки у 12 из 35 прооперированных пациентов произошло отторжение имплантата [44].

Профессор Р.А. Гундорова и соавторы для формирования опорно-двигательной культи при энуклеации предлагают применять имплантаты, изготовленные из углеродных материалов: монокристаллический углерод, синтетическая углеродная пена,

карботекстим (углеродный войлок), углеродный текстиль. Данные небиологические материалы имеют пористую пространственную структуру и способны к биоинтеграции с окружающими орбитальными тканями. Углеродные материалы хорошо переносятся тканями, и это позволяет использовать их в самых сложных клинических случаях – при возможной орбитальной инфекции, одномоментном формировании орбитальной культи и пластике конъюнктивальной полости при ее деформации [45], сопутствующей деформации стенок орбиты [13].

Углеродные композиты соответствуют биохимическим и технологическим требованиям, предъявляемым к имплантатам: отсутствие токсичности и канцерогенности, отсутствие коррозионных явлений при контакте с живыми тканями, химическая совместимость, механическая прочность, способность стимулировать рост заместительных тканей, легкая и быстрая стерилизация, структурная целостность, легкость и радиологическая прозрачность [28].

По мнению И.А. Филатовой [28], наиболее удачным из углеродных композитов является углеродный войлок «Карботекстим». Так, при изучении в эксперименте реакции тканей орбиты на имплантацию «Карботекстима» автором отмечено наличие воспалительной реакции только на 1-й нед после операции. Через 1 мес после имплантации выявлено постепенное замещение углеродного войлока соединительной тканью. Через 3–6 мес в имплантате начинает преобладать процесс макрофагальной резорбтивной реакции, нарастает число новообразованных сосудов, через 12 мес отмечается выраженная фрагментация частиц углеродного войлока, вокруг имплантата формируется соединительнотканная капсула. В результате вкладыш постепенно замещается соединительной тканью, которая по своим размерам, объему и форме полностью повторяет первоначальный имплантат [28].

Однако описаны отдельные случаи отторжения «Карботекстима» [46], а также формирование в отдаленном послеоперационном периоде опорно-двигательной культи недостаточного объема и формы [47].

В последнее десятилетие в качестве орбитального имплантата широко используются пористый полиэтилен, обладающий большой механической прочностью, гидрофобен, который нерастворим в большинстве органических растворителей, щелочах и слабых кислотах. Материал лишен антигенных свойств, устойчив к инфекции, так как имеет большой отрицательный поверхностный заряд.

При имплантации в орбитальные ткани пористый полиэтилен вызывает менее выраженное перифокальное воспаление, чем гидроксиапатит [29]. Благодаря наличию высокой пористости (85% пор имеют диаметр свыше 150 мкм), полимер достаточно легко прорастает фиброваскулярной тканью [24, 48]. Однако в ходе исследований установлено, что прорастание пористого полиэтилена соединительной тканью при имплантации в орбитальную полость составляет не более 60% за 24–48 нед [17].

В эксперименте изучена возможность использования имплантата из пористого полиэтилена, в центр которого через 2 мес после энуклеации устанавливается титановая «ножка» [49]. Согласно представленным результатам, в течение 6 мес наблюдений не выявлено ни одного осложнения.

С 1985 г. пористый полиэтилен допущен к клиническому применению в США. Первые сферические орбитальные имплантаты данного материала появились на рынке в середине 1991 г. Имплантаты выпускаются американской фирмой Rogex и в настоящее время широко применяются при различных видах имплантации в орбитальную полость [50, 51].

Пористый полиэтилен является серьезным конкурентом кораллового гидроксиапатита [52]. К несомненным его достоинствам относят возможность ручной обработки, шовную фиксацию мышц непосредственно к имплантату, относительную легкость имплантации (пористый полиэтилен имеет не столь шершавую поверхность в отличие от гидроксиапатита), меньшую стоимость материала [53].

Весьма перспективным материалом для орбитальной имплантации является пористый политетрафторэтилен. Благодаря своей большой молекулярной массе, отсутствию сложноэфирных связей и углеродных соединений материал устойчив ко всем известным способам биодеструкции [54, 55]. В ходе экспериментальных исследований после помещения в орбиту имплантата из данного материала отмечено интенсивное врастание фиброваскулярной ткани на глубину 500 мкм при полном отсутствии случаев инфицирования, отторжения и обнажения имплантата в течение 6 нед после операции.

Необходимо отметить, что физико-механические свойства пористого политетрафторэтилена позволяют достаточно легко моделировать форму имплантата с помощью микрохирургических инструментов, фиксировать к нему глазодвигательные мышцы. Имплантат свободно помеща-

ется в орбиту за счет относительно гладкой поверхности. Таким образом, политетрафторэтилен обладает очевидными преимуществами перед коралловым гидроксиапатитом и пористым полиэтиленом [56].

В России на протяжении 15 лет имплантаты из пористого политетрафторэтилена выпускает Санкт-Петербургский научно-производственный комплекс «Экофлон». Интраорбитальный вкладыш «Экофлон» широко используется при задней эквисцерации у больных с посттравматической субатрофией глазного яблока. В послеоперационном периоде подвижность опорно-двигательной культи практически соответствует объему движений здорового глаза, отсутствуют миграция, обнажение и отторжение имплантата [57].

### **СПЛАВЫ ИЗ НИКЕЛИДА ТИТАНА – ПЕРСПЕКТИВНЫЕ ИМПЛАНТАЦИОННЫЕ МАТЕРИАЛЫ В ОФТАЛЬМОХИРУРГИИ**

С 1980 г. в России в клинической медицине эффективно применяются сверхэластичные сплавы на основе никелида титана, которые при температуре тела проявляют свойства, близкие к свойствам тканей организма [58, 59]. После имплантации в организм конструкция из никелида титана в соответствии с закономерностями эластичного поведения тканей организма изменяет форму, благодаря чему создается гармоничное функционирование всей системы по типу «ткань – имплантат».

При подробном изучении фармакодинамических и противомикробных свойств никелида титана, его коррозионной стойкости, особенностей дезинфекции, стерилизации, канцерогенности, токсикологии выявлено полное соответствие данного сплава медико-техническим требованиям для применения в качестве имплантационного материала [60].

Коррозионные свойства имплантата являются важнейшим показателем биохимической совместимости [60, 61]. Наличие на поверхности имплантатов из никелида титана оксидной пленки обеспечивает высокую устойчивость сплава к коррозии в различных средах организма. В то время как многие материалы, содержащие титан, подвергаются коррозии после деформации в пределах 0,3–0,5%, сплав из никелида титана выдерживает деформацию 4–8% без разрушения оксидной пленки [59, 62, 63].

Имплантаты из никелида титана характеризуются прочностью и пластичностью, способны длительное время находиться в организме без развития реакции отторжения.

В настоящее время сплавы из никелида титана широко применяются в различных областях медицины – стоматологии, травматологии, торако-абдоминальной и сердечно-сосудистой хирургии [61, 64]. Перспективным направлением применения имплантатов из никелида титана является офтальмохирургия [58].

В офтальмологической практике активно применяются кератопротезы и интраокулярные линзы, опорные элементы которых выполнены из никелида титана. Дренажи из данного сплава используются в хирургии рефрактерных видов глаукомы [65, 66]. Разработаны методы реконструкции стенок орбиты с помощью имплантатов из никелида титана [67].

В настоящее время данный сплав используется и для формирования орбитальной культи. Имплантат имеет вид полушара, на сферической и плоской сторонах которого сделаны пазы, развернутые под углом 45°. Вдоль оси имплантата выполнены сквозные отверстия. После эвизцеронуклеации охлажденный имплантат из никелида титана помещается в склеральную полость. Благодаря эффекту «памяти формы» имплантат вследствие изменения температуры принимает изначально заданную форму и надежно фиксируется, плотно прилегая к склере.

## ОСЛОЖНЕНИЯ ОРБИТАЛЬНОЙ ИМПЛАНТАЦИИ И МЕТОДЫ ИХ ЛЕЧЕНИЯ

Обнажение орбитального имплантата – одно из самых серьезных и частых осложнений при формировании опорно-двигательной культи. По данным ряда авторов, частота обнажения орбитальных имплантатов варьирует в 4–38% случаев [31, 34, 35]. Основными причинами данного осложнения являются расхождение швов конъюнктивы, погрешности хирургической техники, рубцовая деформация конъюнктивальной полости и век, большой размер имплантата. Факторами риска обнажения пористых имплантатов являются: наличие синтетического покрытия орбитальных имплантатов, развитие воспалительной реакции конъюнктивы, множественные операции на придаточном аппарате глазного яблока в анамнезе [35, 68, 69].

Для предотвращения развития указанного осложнения и укрепления орбитальной культи в настоящее время разработаны различные способы [27, 34, 68, 70–74]: с использованием свободных кожных лоскутов, лоскутов слизистой оболочки, кожно-жирового лоскута, широкой фасции бедра, фасции прямой мышцы живота, лоскута мышцы Мюллера [68, 75–80]. Также применяют-

ся донорская склера и твердая мозговая оболочка, аутосклера, бычий перикард, амниотическая мембрана, ацеллюлярный дермальный аллотрансплантат Alloderm, синтетические сетчатые материалы – викриловая сетка, нейлон, мерсилен и др. [27, 68, 70, 72–74, 81–85].

Однако применение указанных материалов для укрепления орбитальной культи имеет и ряд недостатков: покрытие имплантата тем или иным материалом может препятствовать васкуляризации, быстрое рассасывание покрытия – формированию зрелой соединительной ткани, обеспечивающей стабильность имплантата; увеличиваются продолжительность операции и риск инфицирования реципиента [68, 75, 86].

S. Kamal с соавт. в раннем послеоперационном периоде при расхождении швов и некрозе конъюнктивы над поверхностью имплантата рекомендуют инстилляцию аутологичной сыворотки крови. Согласно клиническим наблюдениям, полное заживление раны наступает уже через 2 нед после начала лечения, что устраняет необходимость повторного оперативного вмешательства [87].

И.А. Филатова, А.Х. Харб для укрепления орбитальной культи и снижения риска обнажения имплантата используют полиэфирное полотно, пропитанное доксициклином и панаксолом, применение которого способствует быстрому и неосложненному заживлению операционной раны [68].

H.G. Cui изучены перспективы применения фактора роста фибробластов (FGF) при лечении обнажения орбитальных имплантатов [76]. Установлено, что при местном применении FGF индуцирует неоваскуляризацию и ускоряет миграцию и пролиферацию эпителиальных клеток конъюнктивы в пористые имплантаты. Однако, данный способ эффективен лишь при небольших (< 5 мм) дефектах конъюнктивы. При больших по площади обнажениях имплантата необходима комбинация с хирургическим вмешательством [76].

Таким образом, на современном этапе используются различные материалы для орбитальной имплантации после удаления глазного яблока, однако большинство из них не удовлетворяет жестким биохимическим и технологическим требованиям, предъявляемым к имплантируемым в орбиту материалам, что существенно затрудняет и ограничивает выбор имплантата при создании орбитальной культи.

В связи с вышеизложенным поиск новых биологически совместимых синтетических пористых материалов является в настоящее время одной из актуальных медицинских и социально-экономических задач.

## КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

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

## ИСТОЧНИК ФИНАНСИРОВАНИЯ

Авторы заявляют об отсутствии финансирования при проведении исследования.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Душин Н.В., Иванов В.Ю., Шклярчук В.В. Проблемы формирования опорно-двигательной культуры при удалении глазного яблока // *Вестник офтальмологии*. 2006; 2: 36–42.
2. Гундорова Р.А., Вериго Е.Н., Харлампыди М.П. и др. Вопросы эпидемиологии и реабилитации лиц с анофтальмом на территории Российской Федерации // *Вестник офтальмологии*. 2007; 3: 42–46.
3. Гундорова Р.А., Лазук П.В. Значение психологической подготовки больного при показаниях к удалению глазного яблока. Восстановительное лечение при последствиях особо тяжелых повреждений органа зрения, полученных в чрезвычайных ситуациях: матер. науч.-практ. конф. Москва, 2002: 5–6.
4. Ибрагимзаде Г.Т. Формирование опорно-двигательной культуры при спаечно-рубцовом процессе конъюнктивальной полости: автореф. дис. ... канд. мед. наук. Москва, 2012: 25.
5. Мошетьева Л.К., Бенделик Е.К., Алексеев И.Б. и др. Контузии глаза, клиническая характеристика и исходы // *Вестник офтальмологии*. 1999; 3: 10–13.
6. Лузянина В.В., Егоров В.В., Смолякова Г.П. Изучение свойств имплантатов для пластики опорно-двигательной глазной культуры // *Вестник Оренбургского государственного университета*. 2009; 12: 84–87.
7. Nunery W. Psychological aspects of enucleation surgery // *J. Ophthalmic Prosthetics*. 2002; 7: 1–8.
8. Харлампыди М.П. Разработка оптимальных способов энуклеации для улучшения косметических показателей глазного протезирования: автореф. дис. ... канд. мед. наук. Москва, 2002: 24.
9. Друянова Ю.С., Валеева Р.Г., Гудкова Е.В. Формирование культуры после энуклеации // *Вестник офтальмологии*. 1990; 6: 28–29.
10. Николаенко В.П., Астахов Ю.С. Современные пористые материалы для изготовления орбитальных имплантатов // *Офтальмологические ведомости*. 2008; 1 (2): 35–40.
11. Тихонов С.Г. Медико-социальные аспекты анофтальма: автореф. ... канд. мед. наук. Красноярск, 2003: 26.
12. Филатова И.А. Современный подход к хирургической реабилитации пациентов с анофтальмическим синдромом // *Офтальмохирургия*. 2002; 1: 49–53.
13. Катаев М.Г., Филатова И.А. Особенности энуклеации глаза в современных условиях. Восстановительное лечение при последствиях особо тяжелых повреждений органа зрения, полученных в чрезвычайных ситуациях: матер. науч.-практ. конф. Москва, 2002: 59–60.
14. Custer P.L., Kennedy R.H., Woog J.J. et al. Orbital implants in enucleation surgery: a report by the American Academy of Ophthalmology // *Ophthalmology*. 2003; 110 (10): 2054–2061.
15. Даниленко А.С. Эвисцерация глаза с использованием вкладыша из керамического гидроксипатита и мембран «Тугопласт». VIII съезд офтальмологов России: тез. докл. Москва, 2005: 644–645.
16. Филатова И.А., Катаев М.Г., Харлампыди М.П. Сравнительный анализ результатов удаления глазного яблока различными способами: матер. науч.-практич. конф. «Современные технологии в диагностике и хирургическом лечении осколочных ранений глаза и орбиты». Москва, 2001: 141–143.
17. Dresner S.C., Karesh J.W. Primary implant placement with evisceration in patients with endophthalmitis // *Ophthalmology*. 2000; 107 (9): 1661–1664.
18. Красильникова В.А. Медико-социальная реабилитация пациентов с анофтальмом с помощью композиционного офтальмологического имплантата (клинико-экспериментальное исследование): автореф. дис. ... д-ра мед. наук. СПб, 2007: 41.
19. Сосновский С.В., Куликов А.Н., Шамрей Д.В. Новый способ формирования опорно-двигательной культуры глазного яблока для косметической реабилитации пациентов в исходе тяжелой травмы глаза // *Практическая медицина*. 2012; 2(4): 208–213.
20. Чеглаков П.Ю. Формирование опорно-двигательной культуры при эвисцероэнуклеации и эндопротезировании с применением имплантата для повышения подвижности глазного протеза: автореф. дис. ... канд. мед. наук. Москва, 2005: 12.
21. Шляхтов М.И., Тахчиди Х.П. Способ задней эвисцеро-энуклеации с сохранением переднего отрезка фиброзной капсулы глаза // 2-я Евро-Азиатская конференция по офтальмохирургии: сб. науч. тр. Екатеринбург, 2001: 281–282.
22. Шляхтов М.И. Способ создания опорно-двигательной культуры методом эвисцерации с резекцией заднего полюса при буфтальме // Российский симпозиум по рефракционной и пластической хирургии: сб. науч. ст. Москва, 2002: 251–253.
23. Anderson R.L., Yen M.T. Capsular calcification of alloplastic orbital implants // *Am. J. Ophthalmol.* 2002; 133: 289–290.
24. Anderson R.L., Yen M.T., Lucci L.M. The quasi-integrated porous polyethylene orbital implant // *Ophthal. Plast. Reconstr. Surg.* 2002; 18: 50–55.
25. Грачев Н.Н., Васильева С.Ф. Новые возможности повышения косметического эффекта протезирования после энуклеации // Глазное протезирование и пластическая хирургия в области орбиты: сб. науч. тр. Москва, 1987: 56–58.

26. Мулдашев Э.Р., Муслимов С.А., Салихов А.Ю. Аллотрансплантаты для офтальмохирургии. Уфа: Гилем, 1987: 30.
27. Филатова И.А. Анофтальм. Патология и лечение. Москва: МНЦ, 2007: 213.
28. Филатова И.А. Особенности имплантации материала «Карботекстима-М» в пластической офтальмохирургии // *Клиническая офтальмология*. 2001; 2 (3): 107–110.
29. Rubin P.A. D., Popham J.K., Shore J.W. A new enucleation implant: conical shape with superior sulcus support: abstract book of 13-th meeting of ESOPRS. Rostock; Venue, 1995: 114–115.
30. Давыдов Д.В. Медико-биологические аспекты комплексного использования биоматериалов у пациентов с анофтальмом: автореф. дис. ... д-ра мед. наук. Москва, 2000: 46.
31. Suter A.J., Molteno A.C., Bevin T.H. et al. Long term follow up of bone derived hydroxyapatite orbital implants // *Br. J. Ophthalmol.* 2002; 86: 1287–1292.
32. Retout A., De Bokay E. Treatment of the deep superior eyelid sulcus in the anophthalmic socket: abstract book of 13th Meeting of ESOPRS. Rostock, 1995: 112.
33. Груша Я.О., Федоров А.А., Бакаева Т.В. Сравнительное экспериментальное исследование современных имплантационных материалов, применяемых в хирургии орбиты // *Вестник офтальмологии*. 2012; 128 (2): 27–33.
34. Custer P.L., Trinkaus K.M. Porous implant exposure: incidence, management and morbidity // *Ophthalm. Plast. And Reconstr. Surg.* 2007; 23 (1): 1–7.
35. Karcioglu Z.A., Al-Mesfer S.A., Mullaney P.B. Extrusion of porous polyethylene implant in recurrent retinoblastoma // *Ophthalm. Plast. Reconstr. Surg.* 1998; 14 (1): 37–44.
36. Свердлов Д.Г. Новый метод образования культи после энуклеации путем пересадки в тенонову капсулу трупного хряща // *Вестник офтальмологии*. 1941; 19 (5–6): 46–50.
37. Михельсон Е.М. Трупный хрящ как материал для свободной пластики // *Хирургия*. 1939; 10: 29–34.
38. Цурова Л.М., Милюдин Е.С. Сравнительный анализ использования различных орбитальных имплантатов для формирования постэнуклеационной опорно-двигательной культи // *Вестник Оренбургского государственного университета*. 2014; 12: 334–337.
39. Сироткина И.А. Возможности прогнозирования результатов глазного протезирования при проведении органонесущих операций // *Вестник Оренбургского государственного университета*. 2011; 14 (133): 331–336.
40. Красильникова В.А. Анализ трансплантационных материалов, используемых для создания опорно-двигательной культи глазного протеза при анофтальме // *Вестник Витебского государственного медицинского университета*. 2005; 4: 5–11.
41. Aryasit O., Preechawai P. Indications and results in anophthalmic socket reconstruction using dermis – fat graft // *Clin. Ophthalmol.* 2015; 9: 795–799.
42. Груша Я.О., Федоров А.А., Баранов П.Ю. и др. Исследование пространственной структуры и биоинтегративных характеристик орбитальных пористых имплантационных материалов // *Вестник офтальмологии*. 2010; 126 (5): 9–13.
43. Jordan D.R., Gilberg S., Bawazeer A. Coralline hydroxyapatite orbital implant (bio-eye) : experience with 158 patients // *Ophthalm. Plast. Reconstr. Surg.* 2004; 20 (1): 69–74.
44. Груша О.В. Применение капроновой ткани при операциях на веках и при энуклеации // *Вестник офтальмологии*. 1960; 1: 27–33.
45. Филатова И.А., Катаев М.Г. Одномоментное выполнение энуклеации и пластики полости при ее деформации // *Актуальные проблемы офтальмологии*. 1999; 3: 451–452.
46. Бессонова Л.А., Полтанова Т.И. Клиническое наблюдение отторжения имплантата «Карботекстим-М» в отдаленном послеоперационном периоде // *Точка зрения. Восток – Запад*: мат. юбил. науч.-практ. конф., посвященной 15-летию Кировской клинич. офтальм. больницы «Добрые соседи». Киров, 2014; 2: 21–22.
47. Иволгина И.В. Особенности применения различных имплантатов при формировании опорно-двигательной культи после энуклеации // *Вестник Тамбовского университета*. Серия: Естественные и технические науки. 2015; 20 (3): 577–579.
48. Chuo J.Y., Dolman P.J., Ng T.L. et al. Clinical and histopathologic review of 18 explanted porous polyethylene orbital implants // *Ophthalmology*. 2009; 116 (2): 349–354.
49. Choi J.C., Iwamoto M.A., Bstandig S. et al. Medpor motility coupling post: a rabbit model // *Ophthalm. Plast. Reconstr. Surg.* 1999; 15: 190–201.
50. Naik M.N., Murthy R.K., Honavar S.G. Comparison of vascularization of Medpor and Medpor-Plus orbital implants: a prospective, randomized study // *Ophthalm. Plast. Reconstr. Surg.* 2007; 23 (6): 463–467.
51. Blaydon S. M., Shepler T.R., Neuhaus R. W. et al. The porous polyethylene (Medpor) spherical orbital implant: a retrospective study of 136 cases // *Ophthalm. Plast. Reconstr. Surg.* 2003; 19: 364–371.
52. Sadiq S.A., Mengher L.S., Lowry J. et al. Integrated orbital implants - a comparison of hydroxyapatite and porous polyethylene implants // *Orbit*. 2008; 27 (1): 37–40.
53. Chen Y.H., Cui H.G. High density porous polyethylene material (Medpor) as an unwrapped orbital implant // *J. Zhejiang Univ. Sci. B*. 2006; 7 (8): 679–682.
54. Розанова И.Б. Биосовместимость. Москва: ИЦВНИИ геосистем, 1999: 352.
55. Шехтер А.Б., Розанова И.Б. Тканевая реакция на имплантат. Москва: ИЦВНИИ геосистем, 1999: 174.
56. Соколов В.А., Севостьянов А.Е., Петрова М.С. и др. Первый опыт применения политетрафторэтиленовых имплантатов в глазном протезировании в Рязанской клинике // *Восток – Запад. Точка зрения*. 2014; 1: 261–262.

57. Сердюк В.Н., Волок С.И. Модифицированная методика задней эквисцерации с имплантацией интраорбитального вкладыша из политетрафторэтилена «Экофлон» // *Восток – Запад. Точка зрения*. 2014; 1: 260–261.
58. Березовская А.А. Использование имплантатов на основе никелида титана при лечении тяжелых отслоек сетчатки: автореф. дис. ... канд. мед. наук. Красноярск, 2001: 24.
59. Гюнтер В.Э. Закономерности деформационного поведения металлических медицинских материалов и имплантатов: сборник трудов международной конференции «Материалы и имплантаты с памятью формы в медицине». Томск. НПП МИЦ, 2014: 7–16.
60. Итин В.И., Прибытков Г.А., Хлусов И.А. и др. Имплантат – носитель клеточного материала из пористого проницаемого титана // *Клеточная трансплантология и тканевая инженерия*. 2006; 5 (3): 59–63.
61. Гюнтер В.Э., Ходоренко В.Н., Чекалкин Т.А. Медицинские материалы с памятью формы. Медицинские материалы и имплантаты с памятью формы. Томск: НПП МИЦ, 2011; 1: 534.
62. Гюнтер В.Э. Методологические особенности деформационного поведения металлических медицинских материалов и имплантатов: методическое пособие. Томск: Изд-во МИЦ, 2013: 32.
63. Гюнтер В.Э. Проблемы металловедения в медицине и особенности деформационного поведения сверхэластичных материалов и имплантатов с памятью формы // *Имплантаты с памятью формы*. 2012; 1–2: 98–109.
64. Дамбаев Г.Ц., Гюнтер В.Э., Радионченко А.А. и др. Пористые проницаемые сверхэластичные имплантаты в хирургии. Томск: Изд-во ТПУ, 1996: 174.
65. Яковчук В.В., Курочкин В.Н., Сахнов С.Н. и др. Некоторые аспекты применения сплавов никелида титана в офтальмохирургии // *Имплантаты с памятью формы*. 1991; 3: 15–16.
66. Яковчук В.В., Стеблюк А.Н. Имплантация пористого никелида титана при повторных антиглаукоматозных операциях // *Имплантаты с памятью формы*. 1994; 1: 22–24.
67. Медведев Ю.А., Шаманаев С.В., Шаманаева Л.С. и др. Тактика хирургического лечения травматических повреждений средней зоны лица на основе применения имплантатов из сетчатого никелида титана // *Тихоокеанский медицинский журнал*. 2003; 1: 78–79.
68. Филатова И.А., Катаев М.Г., Харб А.Х. Обнажение орбитальных имплантатов: причины и лечение // *Вестник офтальмологии*. 2008; 124 (3): 36–41.
69. Sundelin K.C., Dafgard Kopp E.M. Complications associated with secondary orbital implantations [Electronic resource] // *Acta Ophthalmol*. 2015. URL: <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/aos.12818/full>.
70. Груша Я.О., Федоров А.А., Дземешкевич В.В., Блинова И.В. Клинико-морфологические особенности использования ксеноперикарда при пластике век и орбиты // *Вестник офтальмологии*. 2004; 5: 19–21.
71. Филатова И.А. Современные аспекты хирургического лечения при анофтальме // *Вестник офтальмологии*. 2002; 1: 20–25.
72. Arat Y.O., Shetlar D.J., Boniuk M. Bovine pericardium versus homologous sclera as a wrapping for hydroxyapatite orbital implants // *Ophthalm. Plast. Reconstr. Surg*. 2003; 19 (3): 189–193.
73. Gayre G.S. Bovine pericardium as a wrapping for orbital implants // *Ophthalm. Plast. Reconstr. Surg*. 2001; 17 (5): 381–387.
74. Inkster C.F., Ng S.G., Leatherbarrow B., Primary banked scleral patch graft in the prevention of exposure of hydroxyapatite orbital implants // *Ophthalmology*. 2002; 109 (2): 389–392.
75. Tambe K., Pushpoth S., Mudhar H.S. et al. A histopathologic study of orbital implant vascularization // *Orbit*. 2009; 28 (1): 50–57.
76. Cui H.G., Li H.Y. Effect of basic fibroblast growth factor (bFGF) on the treatment of exposure of the orbital implants // *J. Zhejiang Univ. Sci. B*. 2007; 8 (9): 620–625.
77. Elabjer B. Kuzmanovic, Busic M., Bosnar D. et al. Our experience with dermofat graft in reconstruction of anophthalmic socket // *Orbit*. 2010; 29 (4): 209–212.
78. Delmas J., Adenis J.P., Robert P.Y. et al. Repair of orbital implant exposure using Müller's muscle flap // *J. Fr. Ophthalmol*. 2014; 37 (8): 618–622.
79. Turner L.D., Haridas A.S., Sullivan T.J. The versatility of the temporoparietalfascial graft (TPFG) in orbital implant exposure // *Orbit*. 2014; 33 (5): 352–355.
80. Vagefi, M.R., McMullan T.F., Burroughs J.R. et al. Autologous dermis graft at the time of enucleation // *Br. J. Ophthalmol*. 2007; 91 (11): 1528–1531.
81. Милюдин Е.С., Золотарев А.В. Амниопластика в современной офтальмологии: VIII Всеросс. науч.-практич. конф. «Федоровские чтения – 2009». Москва, 2009: 508–509.
82. Полянская Н.К. Трансплантация амниотической мембраны в офтальмологии // *Вестник офтальмологии*. 2008; 2: 60–62.
83. Chen Y. H., Cui H. G. Amniotic membrane transplantation for porous sphere orbital implant exposure // *J. Zhejiang Univ. Sci. B*. 2007; 8 (9): 616–619.
84. Jordan D.R., Klapper S.R., Gilberg S.M. The use of vicryl mesh in 200 porous orbital implants: a technique with few exposures // *Ophthalm. Plast. Reconstr. Surg*. 2003; 19 (1): 53–61.
85. Viswanathan P., Sagoo M.S., Olver J.M. UK national survey of enucleation, evisceration and orbital implant trends // *Br. J. Ophthalmol*. 2007; 91 (5): 616–619.
86. Бакаева Т.В., Груша Я.О. Материалы, применяемые в хирургии орбиты // *Вестник офтальмологии*. 2010; 2: 46–50.
87. Kamal S., Kumar S., Goel R. Autologous serum for anterior tissue necrosis after porous orbital implant // *Middle East Afr. J. Ophthalmol*. 2014; 21 (2): 193–195.

Поступила в редакцию 24.10.2016

Утверждена к печати 19.12.2016

Запускалов Игорь Викторович, д-р мед. наук, профессор, зав. кафедрой офтальмологии, СибГМУ, г. Томск.

Горбунова Евгения Александровна, ассистент кафедры офтальмологии, врач ординатор офтальмологической клиники, СибГМУ, г. Томск.

Кривошеина Ольга Ивановна, д-р мед. наук, профессор, кафедра офтальмологии, СибГМУ, г. Томск.

(✉) Горбунова Евгения Александровна, e-mail: ea.gorbunova@yandex.ru

УДК 617.7-089.87-089.844-089.28

DOI 10.20538/1682-0363-2017-1-119-131

For citation: Zapuskalov I.V., Gorbunova E.A., Krivosheina O.I. Modern principles of prevention of anophthalmic syndrome: formation of the locomotor stump, the types of orbital implants. *Bulletin of Siberian Medicine*. 2017; 16 (1): 119–131

## Modern principles of prevention of anophthalmic syndrome: formation of the locomotor stump, the types of orbital implants

Zapuskalov I.V., Gorbunova E.A., Krivosheina O.I.

Siberian State Medical University (SSMU)  
2, Moscow Trakt, Tomsk, 634050, Russian Federation

### ABSTRACT

This article analyzes the current state of the problem of the correction of anophthalmic syndrome. Evaluated various methods of formation of the locomotor stump after removal of the eyeball, gave a detailed description of different types of materials for the fabrication of orbital implant, as well as reflect the basic principles of prevention of complications.

**Key words:** anophthalmic syndrom, locomotor stump, implants, biological and synthetic materials.

### REFERENCES

1. Dushin N.V., Ivanov V.YU., SHklyaruk V.V. Problemy formirovaniya oporno-dvigatel'noy kul'ti pri udalenii glaznogo yabloka [Problems of formation of musculoskeletal stump when removing the eyeball] // *Vestnik oftal'mologii – Annals of Ophthalmolog.* 2006; 2: 36–42 (in Russian).
2. Gundorova R.A., Verigo E.N., KHarlampidi M.P. i dr. Voprosy epidemiologii i reabilitatsii lits s anoftal'mom na territorii Rossiyskoy Federatsii [Questions of Epidemiology and rehabilitation of persons with anophthalmia in the Russian Federation] // *Vestnik oftal'mologii – Annals of Ophthalmology.* 2007; 3: 42–46 (in Russian).
3. Gundorova R.A., Lazuk P.V. Znachenije psikhologicheskoy podgotovki bol'nogo pri pokazaniyakh k udalenyu glaznogo yabloka. Vosstanovitel'noye lecheniye pri posledstviyakh osobo tyazhelykh povrezhdeniy organa zreniya, poluchennykh v chrezvychaynykh situatsiyakh: mater. nauch.-prakt [The value of psychological preparation of the patient when the indications for removing the eyeball: abstracts of conference «The value of psychological preparation of the patient when the indications for removing the eyeball»]. Moscow, 2002: 5–6 (in Russian).
4. Ibragimzade G.T. Formirovaniye oporno-dvigatel'noy kul'ti pri spayecho-rubtsovom protsesse kon'yunktival'noy polosti: avtoref. dis. kand. med. nauk [Formation of the locomotor stump with adhesions and scars during conjunctival cavity: dis. cand. med. sci.]. Moscow, 2012: 25 (in Russian).
5. Moshetova L.K., Bendelik E.K., Alekseyev I.B. I dr. Kontuzii glaza, klinicheskaya kharakteristika I iskhody [Contusion eye, clinical characteristics and outcomes] // *Vestnik oftal'mologii – Annals of Ophthalmology.* 1999; 3: 10–13 (in Russian).
6. Luz'yanina V.V., Egorov V.V., Smolyakova G.P. Izucheniye svoystv implantatov dlya plastiki oporno – dvigatel'noy glaznoy kul'ti [The study of the properties of implants for plastic supporting - motor ocular stump] // *Vestnik Orenburgskogo gosudarstvennogo universiteta.* 2009; 12: 84–87 (in Russian).

7. Nunery W. Psychological aspects of enucleation surgery // *J. Ophthalmic Prosthetics*. 2002; 7: 1–8.
8. Kharlampidi M.P. Razrabotka optimal'nykh sposobov enukleatsii dlya uluchsheniya kosmeticheskikh pokazateley glaznogo protezirovaniya: avtoref. dis. kand. med. nauk [Development of optimal methods of enucleation to improve the cosmetic indicators of ocular prosthetics: dis. kand. med. sci.]. Moscow, 2002: 24 (in Russian).
9. Druyanova YU. S., Valeyeva R. G., Gudkova E.V. Formirovaniye kul'ti posle enukleatsii [Formation of the stump after enucleation] // *Vestnik oftal'mologii – Annals of Ophthalmology*. 1990; 6: 28–29 (in Russian).
10. Nikolayenko V.P., Astakhov Yu.S. Sovremennyye poristyye materialy dlya izgotovleniya orbital'nykh implantatov [Modern materials for the manufacture of porous orbital implants] // *Oftal'mologicheskoye vedomosti – Ophthalmology journal*. 2008; 1 (2): 35–40 (in Russian).
11. Tikhonov S.G. Mediko-sotsial'nyye aspekty anoftal'ma: avtoref. ... kand. med. nauk [Health and social aspects of anophthalmos: dis. cand. med. sci.]. Krasnoyarsk, 2003: 26 (in Russian).
12. Filatova I.A. Sovremennyy podkhod k khirurgicheskoy reabilitatsii patsiyentov s anoftal'micheskim sindromom [Modern approach to surgical rehabilitation of patients with anophthalmic syndrome] // *Oftal'mokhirurgiya – The Fyodorov Journal of Ophthalmic Surgery*. 2002; 1: 49–53 (in Russian).
13. Katayev M.G., Filatova I.A. Osobennosti enukleatsii glaza v sovremennykh usloviyakh. Vosstanovitel'noye lecheniye pri posledstviyakh osobo tyazhelykh povrezhdeniy organa zreniya, poluchennykh v chrezvychaynykh situatsiyakh: mater. nauch.-prakt. konf. [Especially the enucleation of the eye in modern conditions. Restorative treatment the consequences of severe damage to the organ of vision obtained in emergency situations]. Moscow, 2002: 59–60 (in Russian).
14. Custer P.L., Kennedy R.H., Woog J.J. et al. Orbital implants in enucleation surgery: a report by the American Academy of Ophthalmology // *Ophthalmology*. 2003; 110 (10): 2054–2061.
15. Danilenko A.S. Evistsratsiya glaza s ispol'zovaniyem vkladysha iz keramicheskogo gidroksiapatita i membran «Tutoplast». VIII s"yezd oftal'mologov Rossii: tez. dokl. [Evisceration of the eye, using the liner from a ceramic hydroxyapatite and membranes "Tutoplast". VIII Congress of ophthalmologists of Russia]. Moscow, 2005: 644–645 (in Russian).
16. Filatova I.A., Katayev M.G., Kharlampidi M.P. Sravnitel'nyy analiz rezul'tatov udaleniya glaznogo yabloka razlichnymi sposobami: mater. nauch.-praktich. konf. «Sovremennyye tekhnologii v diagnostike i khirurgicheskoy lechenii oskolochnykh raneniy glaza i orbity» [Comparative analysis of the results of removal of the eyeball in various ways: abstracts of conference «Modern technologies in diagnostics and surgical treatment of shrapnel wounds of eye and orbit» Moscow, 2001: 141–143 (in Russian).
17. Dresner S.C., Karesh J.W. Primary implant placement with evisceration in patients with endophthalmitis // *Ophthalmology*. 2000; 107 (9): 1661–1664.
18. Krasil'nikova V.L. Mediko-sotsial'naya reabilitatsiya patsiyentov s anoftal'mom s pomoshch'yu kompozitsionnogo oftal'mologicheskogo implantata (kliniko-eksperimental'noye issledovaniye): avtoref. dis. dokt. med. nauk [Medico-social rehabilitation of patients with anophthalmia using composite ophthalmic implant (clinical and experimental study): dis. dr. med. sci.]. Saint Petersburg, 2007: 41 (in Russian).
19. Sosnovskiy S.V., Kulikov A.N., Shamrey D.V. Novyy sposob formirovaniya oporno-dvigatel'noy kul'ti glaznogo yabloka dlya kosmeticheskoy reabilitatsii patsiyentov v iskhode tyazheloy travmy glaza [New method of formation of musculoskeletal stump of the eyeball for cosmetic rehabilitation of patients in outcome of serious eye injuries] // *Prakticheskaya meditsina – Practical medicine*. 2012; 2(4): 208–213 (in Russian).
20. Cheglakov P.YU. Formirovaniye oporno-dvigatel'noy kul'ti pri evistseroenukleatsii i endoprotezirovanii s primeneniym implantata dlya povysheniya podvizhnosti glaznogo proteza: avtoref. dis. kand. med. nauk [The formation of the musculoskeletal stump when visceromegaly and arthroplasty with the use of the implant to increase the mobility of eye prosthesis. Dis. ... kand. med. sci.]. Moscow, 2005: 12 (in Russian).
21. Shlyakhtov M.I., Takhchidi Kh.P. Sposob zadney evistseroenukleatsii s sokhraneniym perednego otrezka fibroznoy kapsuly glaza. 2-ya Evro-aziatskaya konferentsiya po oftal'mokhirurgii: sb. nauch. tr. [Way back eviscero-enucleation with preservation of the anterior segment of the fibrous capsule of the eye. 2nd Euro-Asian conference on ophthalmosurgery]. Ekaterinburg, 2001: 281–282 (in Russian).
22. Shlyakhtov M.I. Sposob sozdaniya oporno-dvigatel'noy kul'ti metodom evistseratsii s rezektsiyey zadnego polyusa pri buftal'me. Rossiyskiy simpozium po refraktsionnoy i plasticheskoy khirurgii: sb. nauch. st. [The process of creating the locomotor stump by evisceration with resection of the posterior pole with buphthalmos. Russian symposium on refractive and cosmetic surgery]. Moscow, 2002: 251–253 (in Russian).
23. Anderson R.L., Yen M.T. Capsular calcification of alloplastic orbital implants // *Am. J. Ophthalmol.* 2002; 133: 289–290.
24. Anderson R.L., Yen M.T., Lucci L.M. The quasi-integrated porous polyethylene orbital implant // *Ophtal. Plast. Reconstr. Surg.* 2002; 18: 50–55.
25. Grachev N.N., Vasil'yeva S.F., Novyye vozmozhnosti povysheniya kosmeticheskogo effekta protezirovaniya posle enukleatsii. Glaznoye protezirovaniye i plasticheskaya khirurgiya v oblastiorbity: sb. nauch. tr. [New features enhance the cosmetic effect of prosthesis after

- enucleation. Ocular prosthetics and plastic surgery of the orbit.]. Moscow, 1987: 56–58 (in Russian).
26. Muldashev E.R., Muslimov S.A., Salikhov A.YU. Allografts for ophthalmic surgery [Allografts for ophthalmic surgery]. Ufa, Gilem Publ., 1987: 30.
  27. Filatova I.A. Anofthal'm. Patologiya i lecheniye [The anophthalmos. Pathology and treatment]. Moscow, MNTS Publ., 2007: 213 (in Russian).
  28. Filatova I.A. Osobennosti implantatsii materiala Karbotekstima-M v plasticheskoy oftal'mokhirurgii [Features implant material Karbotekstima-M in plastic ophthalmic surgery] // *Klinicheskaya oftal'mologiya*. 2001; 2 (3): 107–110 (in Russian).
  29. Rubin P.A. D., Popham J.K., Shore J.W. A new enucleation implant: conical shape with superior sulcus support // Abstract book of 13-th meeting of ESOPRS. Rostock; Venue, 1995: 114–115.
  30. Davydov D.V. Mediko-biologicheskiye aspekty kompleksnogo ispol'zovaniya biomaterialov u patsiyentov s anofthal'mom: avtoref. dis. dokt. med. nauk [Medical and biological aspects of the integrated use of biomaterials in patients with anophthalmia. dis. dr. med. sci.]. Moscow, 2000: 46 (in Russian).
  31. Suter A.J., Molteno A.C., Bevin T.H. et al. Long term follow up of bone derived hydroxyapatite orbital implants // *Br. J. Ophthalmol.* 2002; 86: 1287–1292.
  32. Retout A., De Bokay E. Treatment of the deep superior eyelid sulcus in the anophthalmic socket: abstract book of 13th Meeting of ESOPRS. Rostock, 1995: 112.
  33. Grusha YA.O., Fedorov A.A., Bakayeva T.V. Sravnitel'noye eksperimental'noye issledovaniye sovremennykh implantatsionnykh materialov, primenyayemykh v khirurgii orbity [Comparative experimental study of modern implant materials used in surgery of the orbit] // *Vestnik oftal'mologii – Annals of Ophthalmology*. 2012; 128 (2): 27–33 (in Russian).
  34. Custer P.L., Trinka K.M. Porous implant exposure: incidence, management and morbidity // *Ophthalm. Plast. And Reconst. Surg.* 2007; 23 (1): 1–7.
  35. Karcioglu Z.A., Al-Mesfer S.A., Mullaney P.B. Extrusion of porous polyethylene implant in recurrent retinoblastoma // *Ophthalm. Plast. Reconst. Surg.* 1998; 14 (1): 37–44.
  36. Sverdlov D.G. Novyy metod obrazovaniya kul'ti posle enukleatsii putem peresadki v tenonovu kapsulu trupnogo khryashcha [A new method for the formation of the stump after enucleation by transplanting into the Tenon's capsule cadaveric cartilage] // *Vestnik oftal'mologii – Annals of Ophthalmology*. 1941; 19 (5–6): 46–50 (in Russian).
  37. Mikhel'son E.M. Trupnyy khryashch kak material dlya svobodnoy plastiki [Corpse as a material for cartilage-free plastic] // *Khirurgiya*. 1939; 10: 29–34 (in Russian).
  38. Turova L.M., Milyudin E.S. Sravnitel'nyy analiz ispol'zovaniya razlichnykh orbital'nykh implantatov dlya formirovaniya post-enukleatsionnoy oporno – dvigatel'noy kul'ti [Comparative analysis of the use of various orbital implants postinoculation for the formation of the locomotor stump] // *Vestnik Orenburgskogo gosudarstvennogo universiteta*. 2014; 12: 334–337 (in Russian).
  39. Sirotkina I.A. Vozmozhnosti prognozirovaniya rezul'tatov glaznogo protezirovaniya pri provedenii organounosyashchikh operatsiy [Possibilities of forecasting the results of the ocular prosthesis when conducting organolead operations] // *Vestnik Orenburgskogo gosudarstvennogo universiteta*. 2011; 14 (133): 331–336 (in Russian).
  40. Krasil'nikova V.L. Analiz transplantatsionnykh materialov, ispol'zuyemykh dlya sozdaniya oporno-dvigatel'noy kul'ti glaznogo proteza pri anofthal'me [Analysis of graft materials used to create musculoskeletal limb prosthetic eye with anophthalmia] // *Vestnik Vitebskogo gosudarstvennogo meditsinskogo universiteta*. 2005; 4: 5–11 (in Russian).
  41. Aryasit O., Preechawai P. Indications and results in anophthalmic socket reconstruction using dermis - fat graft // *Clin. Ophthalmol.* 2015; 9: 795–799.
  42. Grusha YA.O., Fedorov A.A., Baranov P.YU. i dr. Issledovaniye prostranstvennoy struktury i biointegrativnykh kharakteristik orbital'nykh poristykh implantatsionnykh materialov [The study of the spatial structure and bio-integrativnykh orbital characteristics of porous implant materials] // *Vestnik oftal'mologii – Annals of Ophthalmology*. 2010; 126 (5): 9–13 (in Russian).
  43. Jordan D.R., Gilberg S., Bawazeer A. Coralline hydroxyapatite orbital implant (bio-eye) : experience with 158 patients // *Ophthalm. Plast. Reconst. Surg.* 2004; 20 (1): 69–74.
  44. Grusha O.V., Primeneniye kapronovoy tkani pri operatsiyakh na vekakh i pri enukleatsii [The use of nylon fabric with operations on the eyelids and enucleation] // *Vestnik oftal'mologii – Annals of Ophthalmology*. 1960; 1: 27–33 (in Russian).
  45. Filatova I.A., Katayev M.G. Odnomomentnoye vypolneniye enukleatsii i plastiki polosti pri eye deformatsii [Simultaneously performing enucleation and plastic cavity in its deformation] // *Aktual'nyye problemy oftal'mologii – Vital problems of ophthalmology*. 1999; 3: 451–452 (in Russian).
  46. Bessonova L.A., Poltanova T.I. Klinicheskoye nablyudeniye ottorzheniya implantata «Karbotekstim-M» v otdalennom posleoperatsionnom periode. Tochka Zreniya. Vostok – Zapad: mat-lyubil. nauch.-prakt. konf., posvyashchennoy 15-letiyu Kirovskoyklinich. oftal'm. bol'nitsy «Dobryye sosedi» [Clinical observation of rejection of the implant “Karbotekstim-M” in the late postoperative period. «East West» Proceedings of the International Scientific Meeting]. Kirov, 2014; 2: 21–22 (in Russian).
  47. Ivolgina I.V. Osobennosti primeneniya razlichnykh implantatov pri formirovanii oporno-dvigatel'noy kul'ti posle enukleatsii [Features of the application of different

- implants in the formation of the locomotor stump after enucleation] // *Vestnik Tambovskogo universiteta. Seriya: Estestvennyye i tekhnicheskiye nauki – Tambov University Reports. Series: Natural and Technical Sciences.* 2015; 20 (3): 577–579 (in Russian).
48. Chuo J.Y., Dolman P.J., Ng T.L. et al. Clinical and histopathologic review of 18 explanted porous polyethylene orbital implants // *Ophthalmology.* 2009; 116 (2): 349–354.
  49. Choi J.C., Iwamoto M.A., Bstandig S. et al. Medpor motility coupling post: a rabbit model // *Ophthalm. Plast. Reconstr. Surg.* 1999; 15: 190–201.
  50. Naik M.N., Murthy R.K., Honavar S.G. Comparison of vascularization of Medpor and Medpor-Plus orbital implants: a prospective, randomized study // *Ophthalm. Plast. Reconstr. Surg.* 2007; 23 (6): 463–467.
  51. Blaydon S. M., Shepler T.R., Neuhaus R. W. et al. The porous polyethylene (Medpor) spherical orbital implant: a retrospective study of 136 cases // *Ophthalm. Plast. Reconstr. Surg.* 2003; 19: 364–371.
  52. Sadiq S.A., Mengher L.S., Lowry J. et al. Integrated orbital implants - a comparison of hydroxyapatite and porous polyethylene implants // *Orbit.* 2008; 27 (1): 37–40.
  53. Chen Y.H., Cui H.G. High density porous polyethylene material (Medpor) as an unwrapped orbital implant // *J. Zhejiang. Univ. Sci. B.* 2006; 7 (8): 679–682.
  54. Rozanova I.B. Biosovmestimost' [Biocompatibility]. Moscow, ITSVNIIgeosistem Publ., 1999: 352 (in Russian).
  55. Shekhter A.B., Rozanova I.B. *Tkanevaya reaktsiya na implantat* [Tissue reaction to the implant]. Moscow, ITSVNIIgeosistem Publ., 1999: 174 (in Russian).
  56. Sokolov V.A., Sevost'yanov A.E., Petrova M.S. i dr. Pervyy opyt primeneniya politetraftor·etilenovykh implantatov v glaznom protezirovanii v Ryazanskoj klinike [The first experience of using polytetrafluoroethylene implants ocular prosthesis clinic in Ryazan] // *Vostok – Zapad. Tochka zreniya - East – West. Point of view.* 2014; 1: 261–262 (in Russian).
  57. Serdyuk V.N., Volok S.I. Modifitsirovannaya metoda zadney evistseratsii s implantatsiyey intraorbital'nogo vkladysya iz politetraftor·etilena «Ekoflon» [The modified technique of evisceration with posterior intraorbital implantation liner PTFE “ECOFLON”] // *Vostok – Zapad. Tochka zreniya – East – West. Point of view.* 2014; 1: 260–261 (in Russian).
  58. Berezovskaya A.A. Ispol'zovaniye implantatov na osnove nikelida titana pri lechenii yzhelykh otsloyek setchatki. Avtoref. dis.kand. med. nauk [The use of implants on the basis of NiTi in the treatment of severe retinal detachments. Diss. kand. med. sci.]. Krasnoyarsk, 2001: 24 (in Russian).
  59. Gyunter V.E. Zakonomernosti deformatsionnogo povedeniya metallicheskih meditsinskikh materialov i implantatov: sbornik trudov mezhdunarodnoy konferentsii «Materialy i implantaty s pamyat'yu formy v meditsine» [The patterns of deformation behavior of metallic medicinal materials and implants. The materials and implants with shape memory in medicine]. Tomsk, 2014: 7–16 (in Russian).
  60. Itin V.I., Pribytkov G.A., Khlusov I.A. i dr. Implantat – nositel' kletochnogo materiala iz poristogo pronitsayemogo titana [Implant – carrier cellular material of porous permeable titanium] // *Kletochnaya transplantologiya i tkanevaya inzheneriya – Genes & Cells.* 2006; 5 (3): 59–63 (in Russian).
  61. Gyunter V.E., Khodorenko V.N., Chekalkin T.L. Meditsinskiye materialy s pamyat'yu formy. Meditsinskiye materialy i implantaty s pamyat'yu formy [Medical materials with shape memory. Medical Materials and Implants with Shape Memory]. Tomsk, NPP MITS Publ., 2011; 1: 534 (in Russian).
  62. Gyunter V.E. Metodologicheskiye osobennosti deformatsionnogo povedeniya metallicheskih meditsinskikh materialov i implantatov: metodicheskoye posobiye [Methodological features of the deformation behavior of metallic materials and medical implants]. Tomsk, MITS Publ., 2013: 32 (in Russian).
  63. Gyunter V.E. Problemy metallovedeniya v meditsine I osobennosti deformatsionnogo povedeniya sverkh·elastichnykh materialov i implantatov s pamyat'yu formy [Metallurgy problems in medicine and especially superelastic deformation behavior of materials and implants with shape memory] // *Implantaty s pamyat'yu formy.* 2012; 1–2: 98–109 (in Russian).
  64. Dambayev G.T.S., Gyunter V.E., Radionchenko A.A. i dr. Poristyye pronitsayemye sverkh·elastichnyye implantaty v khirurgii [The porous permeable superelastic implants surgery]. Tomsk, Izd-vo TPU Publ., 1996: 174 (in Russian).
  65. Yakovchuk V.V., Kurochkin V.N., Sakhnov S.N. i dr. Nekotoryye aspekty primeneniya splavov nikelida titana v oftal'mokhirurgii [Some aspects of the use of alloy NiTi in ophthalmic surgery] // *Implantaty s pamyat'yu formy.* 1991; 3: 15–16 (in Russian).
  66. Yakovchuk V.V., Steblyuk A.N. Implantatsiya poristogo nikelida titana pri povtornykh antiglaukomatoznykh operatsiyakh [Implantation of porous NiTi with repeated operations antiglaucomatoznych] // *Implantaty s pamyat'yu formy.* 1994; 1: 22–24 (in Russian).
  67. Medvedev Yu.A., Shamanayev S.V., Shamanayeva L.S. i dr. Taktika khirurgicheskogo lecheniya travmaticheskikh povrezhdeniy sredney zony litsa na osnove primeneniya implantatov iz setchatogo nikelida titana [Surgical treatment of traumatic injuries of the midface through the use of implants made of mesh titanium nickelide] // *Tikhoobookskiy meditsinskiy zhurnal – Pacific Medical Journal.* 2003; 1: 78–79 (in Russian).
  68. Filatova I.A., Katayev M.G., KHarb A.KH. Obnazheniye orbital'nykh implantatov : prichiny i lecheniye [Exposure of orbital implants: causes and treatment] // *Vestnik oftal'mologii – Annals of Ophthalmology.* 2008; 124 (3): 36–41 (in Russian).

69. Sundelin K.C., Dafgard Kopp E.M. Complications associated with secondary orbital implantations [Electronic resource] // *Acta Ophthalmol.* 2015. URL: <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/aos.12818/full>.
70. Grusha YA.O., Fedorov A.A., Dzemeshkevich V.V., Blinova I.V. Kliniko-morfologicheskiye osobennosti ispol'zovaniya ksenoperikarda pri plastike vek I orbity [Clinico-morphological features use ksenoperikarda when Eyelid and orbit] // *Vestnik oftal'mologii – Annals of Ophthalmology.* 2004; 5: 19–21 (in Russian).
71. Filatova I.A. Sovremennyye aspekty khirurgicheskogo lecheniya pri anoftal'me [Modern aspects of surgical treatment for anophthalmos] // *Vestnik oftal'mologii – Annals of Ophthalmology.* 2002; 1: 20–25 (in Russian).
72. Arat Y.O., Shetlar D.J., Boniuk M. Bovine pericardium versus homologous sclera as a wrapping for hydroxyapatite orbital implants // *Ophthalm. Plast. Reconstr. Surg.* 2003; 19 (3): 189–193.
73. Gayre G.S. Bovine pericardium as a wrapping for orbital implants // *Ophthalm. Plast. Reconstr. Surg.* 2001; 17 (5): 381–387.
74. Inkster C.F., Ng S.G., Leatherbarrow B., Primary banked scleral patch graft in the prevention of exposure of hydroxyapatite orbital implants // *Ophthalmology.* 2002; 109 (2): 389–392.
75. Tambe K., Pushpoth S., Mudhar H.S. et al. A histopathologic study of orbital implant vascularization // *Orbit.* 2009; 28 (1): 50–57.
76. Cui H.G., Li H.Y. Effect of basic fibroblast growth factor (bFGF) on the treatment of exposure of the orbital implants // *J. Zhejiang Univ. Sci. B.* 2007; 8 (9): 620–625.
77. Elabjer B. Kuzmanovic, Busic M., Bosnar D. et al. Our experience with dermofat graft in reconstruction of anophthalmic socket // *Orbit.* 2010; 29 (4): 209–212.
78. Delmas J., Adenis J.P., Robert P.Y. et al. Repair of orbital implant exposure using Müller's muscle flap // *J. Fr. Ophthalmol.* 2014; 37 (8): 618–622.
79. Turner L.D, Haridas A.S., Sullivan T.J. The versatility of the temporoparietalfascial graft (TPFG) in orbital implant exposure // *Orbit.* 2014; 33 (5): 352–355.
80. Vagefi, M.R., McMullan T.F., Burroughs J.R. et al. Autologous dermis graft at the time of evisceration or enucleation // *Br. J. Ophthalmol.* 2007; 91 (11): 1528–1531.
81. Milyudin E.S., Zolotarev A.V. Amnioplastika v sovremennoy oftal'mologii [Amnioplastika in modern ophthalmology. VIII Vseross. nauch.-praktich. konf. «Fedorovskiye chteniya – 2009» [VIII All-Russia. scientific-practical. Conf. “Fyodorov Readings - 2009”]. Moscow, 2009: 508–509 (in Russian).
82. Polyanskaya N.K. Transplantatsiya amnioticheskoy membrany v oftal'mologii [Amniotic membrane transplantation in ophthalmology] // *Vestnik oftal'mologii – Annals of Ophthalmology.* 2008; 2: 60–62 (in Russian).
83. Chen Y. H., Cui H. G. Amniotic membrane transplantation for porous sphere orbital implant exposure // *J. Zhejiang Univ. Sci. B.* 2007; 8 (9): 616–619.
84. Jordan D.R., Klapper S.R., Gilberg S.M. The use of vicryl mesh in 200 porous orbital implants: a technique with few exposures // *Ophthalm. Plast. Reconstr. Surg.* 2003; 19 (1): 53–61.
85. Viswanathan P., Sagoo M.S., Olver J.M. UK national survey of enucleation, evisceration and orbital implant trends // *Br. J. Ophthalmol.* 2007; 91 (5): 616–619.
86. Bakayeva T.V., Grusha YA.O. Materialy, primenyayemye v khirurgii orbity [Materials used in surgery orbit] // *Vestnik oftal'mologii – Annals of Ophthalmology.* 2010; 2: 46–50 (in Russian).
87. Kamal S., Kumar S., Goel R. Autologous serum for anterior tissue necrosis after porous orbital implant // *Middle East Afr. J. Ophthalmol.* 2014; 21 (2): 193–195.

Received October 24.2016  
Accepted December 19.2016

Zapuskalov Igor V., DM, Professor, Head of the Department of Ophthalmology, SSMU, Tomsk, Russian Federation.  
Gorbunova Evgeniya A., Assistant of the Department of Ophthalmology, SSMU, Tomsk, Russian Federation.  
Krivosheina Olga I., DM, Professor, Department of Ophthalmology, SSMU, Tomsk, Russian Federation.

(✉) Gorbunova Evgeniya A., e-mail: ea.gorbunova@yandex.ru

УДК 616.13-089.844:617.58:616.1-77

DOI 10.20538/1682-0363-2017-1-132-139

Для цитирования: Ивченко А.О., Шведов А.Н., Ивченко О.А. Сосудистые протезы, используемые при реконструктивных операциях на магистральных артериях нижних конечностей. *Бюллетень сибирской медицины*. 2017; 16 (1): 132–139

## Сосудистые протезы, используемые при реконструктивных операциях на магистральных артериях нижних конечностей

Ивченко А.О., Шведов А.Н., Ивченко О.А.

Сибирский государственный медицинский университет (СибГМУ)  
Россия, 634050, г. Томск, Московский тракт, 2

### РЕЗЮМЕ

Лечение пациентов с окклюзионными заболеваниями магистральных артерий является одним из наиболее актуальных разделов сосудистой хирургии. До 65% всех случаев поражается бедренно-подколенный сегмент нижних конечностей. Распространенность атеросклеротического поражения аорты и магистральных артерий способствует росту количества выполняемых реконструктивных операций. Основную роль в лечении облитерирующих заболеваний артерий нижних конечностей занимает хирургическая реваскуляризация. Представлен обзор современных сосудистых протезов, используемых в реконструктивной хирургии магистральных артерий нижних конечностей, приведена их классификация, проанализированы преимущества и недостатки, изложены перспективы развития сосудистых графтов.

Рассмотрены некоторые аспекты эволюции сосудистого протезирования. В реконструктивной хирургии магистральных артерий нижних конечностей чаще всего используются аутовена, ксенографты и синтетические протезы. Аутовена считается протезом выбора и является наиболее распространенным графтом, используемым при реконструкциях. К сожалению, в 30% случаев нет возможности использовать аутовену по причине ее недостаточного диаметра, длины или варикозной трансформации. Несмотря на технические достижения, еще не разработан идеальный сосудистый протез. Таким образом, существует необходимость поиска новых материалов и модификаций имеющихся с целью создания протеза, по свойствам приближенного к идеальному. С этой точки зрения вызывает интерес децеллюляризованные ксеношунты, сохраняющие свойства живых тканей. Работы, направленные на их усовершенствование и устранение недостатков, являются перспективными.

**Ключевые слова:** ксенопротез, сосудистые протезы, синтетический протез, аутовена, аутоаутоплантат, сосудистые графты.

### ВВЕДЕНИЕ

Лечение пациентов с облитерирующими заболеваниями артерий нижних конечностей (ОЗАНК) является одним из наиболее исследуемых и актуальных разделов сосудистой хирургии. Согласно статистическим данным, общая распространенность заболеваний периферических артерий варьирует в пределах 3–10% населения в возрасте

40–59 лет, а у людей старше 70 лет – до 15–20% [1, 2]. У преобладающего большинства пациентов (75–90%) основной причиной развития облитерирующих заболеваний артерий нижних конечностей является атеросклеротическое поражение сосудистого русла [3, 4]. В 65% всех случаев поражается бедренно-подколенный сегмент (БПС) [5].

Неуклонный рост продолжительности жизни, а также распространенности атеросклеротического поражения аорты и магистральных артерий способствует росту количества выполняемых

✉ Шведов Андрей Николаевич, e-mail: doc.shvedov@gmail.com.

реконструктивных операций и, соответственно, количества послеоперационных осложнений.

Основную роль в лечении ОЗАНК, особенно при окклюзионном поражении сосудистого русла, занимает хирургическая реваскуляризация. Всего в России за 2014 г. было выполнено 57 105 артериальных реконструкций, что на 1 028 сосудистых операций больше, чем в 2013 г. (56 077 операций). Эти данные свидетельствуют о неуклонном росте количества выполняемых реваскуляризаций в Российской Федерации. Реконструкции бедренно-подколенно-берцового сегмента занимают 2 место (13 508 операций), уступая только операциям при поражении брахиоцефальных артерий (20 458), включая рентгенэндоваскулярные вмешательства [6]. Помимо вышеуказанных методов используются различные способы эндартерэктомии, поясничная симпатэктомия и операция реваскуляризирующей остеотрепанации.

Первопроходцем в области сосудистого протезирования является T. Gluck, который впервые выполнил экспериментальную трансплантацию венозного кондуита в сонную артерию собаки в 1898 г. [7]. Однако его работы не получили столь широкой огласки, как аналогичные исследования A. Carrel, который использовал венозные графты для трансплантации в различные отделы артериального русла [8]. За свои исследования A. Carrel был удостоен Нобелевской премии в области медицины и физиологии в 1912 г. В этой же работе отмечено, что венозный протез в артериальном русле претерпевает значительные изменения: стенки его гипертрофируются, происходит «артериализация» протеза. Несмотря на то что в тот момент и не было речи об аневризматической трансформации протеза, это наблюдение является первым задокументированным случаем дилатации графта кровеносного сосуда. В последующем было разработано множество вариантов сосудистых протезов, из которых на сегодняшний день чаще всего используются аутографты, ксенографты и синтетические протезы.

К сожалению, в настоящее время не разработан идеальный сосудистый протез. Идеальный сосудистый протез должен обладать следующими свойствами: иметь повышенную прочность, длительный срок функционирования; быть нетромбогенным, биосовместимым, устойчивым к инфицированию, гибким, эластичным как артериальная стенка, инертным по отношению к окружающим тканям; не окклюзироваться при сгибании. Должна отсутствовать физическая или химическая дегенерация стенки протеза, протез не должен повреждать клетки крови [9].

## КЛАССИФИКАЦИЯ СОСУДИСТЫХ ПРОТЕЗОВ

1. Артериальные аллографты.
2. Артериальные аутографты – внутренняя грудная артерия, лучевая артерия, внутренняя подвздошная артерия.
3. Артериальные ксенографты – сонная артерия свиньи, внутренняя грудная артерия крупного рогатого скота.
4. Венозные аутографты – большая подкожная вена (БПВ), малая подкожная вена (МПВ), латеральная и медиальная подкожные вены рук.
5. Венозные аллографты – пупочная вена.
6. Синтетические графты:
  - а) плетеные протезы – полиуретан (дакрон);
  - б) неплетеные полимерные графты – политетрафторэтилен (ПТФЭ).
7. Композитные графты.

### АРТЕРИАЛЬНЫЕ АЛЛОГРАФТЫ

Аллотрансплантаты представляют собой ткани, взятые от другого представителя того же вида, и, как правило, являются трупным материалом. Эндотелиальный слой артериальных аллографтов быстро повреждается с формированием тромбоцитарно-фибриновых сгустков, что в большинстве случаев приводит к тромбозу протеза [9]. Помимо этого, использование артериальных аллографтов сопряжено с риском образования аневризм протеза и передачи вирусов или прионных заболеваний. В связи с этим на сегодняшний день артериальные аллографты практически не используются, за исключением единичных случаев [10, 11].

### АРТЕРИАЛЬНЫЕ АУТОГРАФТЫ

Артериальные аутопротезы наиболее приближены к идеальным протезам по своим свойствам, они более устойчивы к инфицированию, растут вместе с организмом и менее всех остальных протезов подвержены дегенеративным изменениям. В то же время они редко используются в хирургии периферических артерий в связи с риском ишемических осложнений донорской области. Чаще всего их используют при операциях, когда польза превышает риски, например при аортокоронарном шунтировании и реконструкции почечной артерии в педиатрической практике [12].

### АРТЕРИАЛЬНЫЕ КСЕНОГРАФТЫ

Ксенографты представляют собой ткани, взятые от представителя другого вида, чаще всего от свиньи или крупного рогатого скота и обработанные растворами ферментов либо поверхностно

активных веществ с целью удаления клеточного компонента и сохранения соединительнотканного каркаса [13, 14]. Исторически ксенографты не приобрели большой популярности в качестве протеза кровеносных сосудов при реконструктивных операциях на магистральных артериях в силу высокой частоты инфицирования графта и развития аневризм протеза в послеоперационном периоде, каждое из указанных осложнений встречалось примерно в 6% случаев [9]. Однако современные технические достижения в производстве протезов позволили снизить долю инфицирований до 1,9% и развития аневризм до 4,1% [15].

Также оптимистичные результаты получили Р. Kennealeу и соавт. в своем недавнем исследовании, где они провели сравнение функционирования ксенографта в качестве постоянного доступа для гемодиализа с графтом из политетрафторэтилена. Спустя 1 год наблюдалась статистически значимая разница в частоте проходимости протезов. Так, частота проходимости у ксенографтов составила 60,5% по сравнению с 10,1% проходимости у ПТФЭ [16]. Аналогичные данные получили М. Narglander-Locke с соавт., которые при использовании децеллюляризованных сонных артерий свиней в качестве доступа для гемодиализа через 18 мес наблюдали проходимость в 73,3% случаев [17].

На сегодняшний день ксенографты представляют повышенный интерес для исследователей [18, 19], поскольку в последнее время в медицине стало активно развиваться новое направление – тканевая инженерия, основанная на восстановлении тканей и органов за счет использования стволовых клеток (СК). Методом выбора служит специальный коллагеновый матрикс, повторяющий форму восстанавливаемой ткани, в который трансплантируются аутологичные СК. Учитывая, что на сегодняшний день создать искусственную объемную конструкцию из коллагена пока технически сложно, некоторые исследователи пошли по пути децеллюляризации готовых органов и тканей с последующей обработкой тканей клеточными культурами. Таким образом, в будущем ксенографты могут быть использованы для обработки человеческими эндотелиальными клетками для формирования полноценного биосовместимого сосудистого протеза [20–22]. Но несмотря на все вышесказанное, использование ксенографтов на сегодняшний день ограничено вследствие частого развития аневризм.

## ВЕНОЗНЫЕ АУТОГРАФТЫ

С момента первой успешной операции бедренно-подколенного шунтирования, которую

выполнил J. Kunlin, используя реверсированную аутовену, в 1949 г., и по настоящее время большая подкожная вена считается протезом выбора и является наиболее распространенным графтом, используемым при реконструктивных операциях на магистральных артериях [23]. Как было упомянуто выше, еще в начале XX в. Carrel отметил, что венозный графт в условиях артериального русла претерпевает изменения в виде гипертрофирования стенок протеза, происходит, как выразился ученый, «артериализация» протеза [8]. Эти изменения способствуют адаптации протеза к большим гемодинамическим нагрузкам. Свое преимущество по сравнению с синтетическими протезами аутовена показала в Кокрейновском систематическом обзоре 2010 г., где были изучены различные протезы для бедренно-подколенного шунтирования [24]. Эти данные подтверждают многочисленные обзоры и рандомизированные исследования [25, 26]. К сожалению, примерно в 30% случаев нет возможности использовать аутовену в силу ее недостаточного диаметра, длины или варикозной трансформации [9]. Аутовена может использоваться как в реверсированном, так и в неревверсированном варианте при разрушении клапанов вальвулотомом. В неревверсированном варианте вена может находиться *in situ* в качестве альтернативного варианта при бедренно-трифуркационном шунтировании [12]. Малая подкожная вена может выступать в качестве альтернативы БПВ при невозможности использования последней. Однако, в силу меньших размеров МПВ используется гораздо реже [27].

Вены верхних конечностей (*v. cephalica et v. basilica*), активно используемые в прошлом [28], на данный момент в широкой практике не применяются в силу высокой частоты тромбозов (до 50%) [29].

## ВЕНОЗНЫЕ АЛЛОГРАФТЫ

Аналогично артериальным, использование венозных аллографтов ассоциировано с риском образования аневризм протеза и передачи вирусов или прионных заболеваний. К этой категории относится и пупочная вена человека. Для ликвидации возможности антигенного ответа алловену обрабатывают глутаральдегидом, что еще больше приводит к вероятности ее аневризматического поражения. Имеются работы по армированию децеллюляризованной пупочной вены сеткой из полиэфирного волокна. Так, в своем исследовании Dardik и соавт. имплантировали бабуинам армированную полиэстровой сеткой бесклеточную

вену в арто-подвздошную позицию конец-в-бок. По прошествии 9 мес исследователи не отметили образование аневризм в послеоперационном периоде [30].

## СИНТЕТИЧЕСКИЕ ГРАФТЫ

С момента, как А.В. Voorhees с коллегами разработали нейлоновый сосудистый протез «Виньон N» в 1952 г., было предложено множество вариантов синтетических графтов. Однако наибольшее распространение получили протезы из полиуретана (дакрон®) и политетрафторэтилена. Полиуретановые протезы могут быть тканые и вязаные. Тканые протезы имеют меньшие промежутки между волокнами и тем самым обладают меньшей пористостью, что определяет жесткость таких графтов. Как следствие, интраоперационное использование таких протезов значительно усложняется [31]. Вязаные протезы имеют большую пористость, что в свою очередь упрощает обращение с этим типом графтов. Большинство вязаных протезов необходимо промывать кровью перед использованием для формирования микротромбов в промежутках между волокнами. В иностранной литературе используется термин *preclotting* (*pre* – прежде, *clot* – тромб), который отражает сущность процедуры [32]. Исключения составляют современные вязаные протезы, покрытые коллагеном. При их использовании нет необходимости предварительной обработки графта кровью [33]. В силу своей нетканной структуры ПТФЭ также не нуждается в предварительном промывании кровью. Графты из ПТФЭ изготавливаются путем прессования полимера и за счет молекул фтора образуют отрицательный заряд на внутренней поверхности, что играет важную роль в профилактике тромбоза [33–35]. Впервые протез из ПТФЭ в сосудистой хирургии использовал Т. Soyer в 1972 г., и на сегодняшний день эти графты являются одними из наиболее используемых. Как уже было сказано, синтетические протезы по своим свойствам уступают аутовене. Однако в зарубежной литературе при невозможности использования аутоvenes протезами второй линии считаются синтетические графты.

Долгое время эффективность протезов из ПТФЭ и полиуретана считалась одинаковой [36, 37]. В последние годы появляется все больше доказательств преимуществ дакронных протезов по сравнению с ПТФЭ. Так, в упомянутом систематическом Кокрейновском обзоре авторы при шунтирующих операциях выше коленного сустава рекомендуют использовать именно дакрон-

ные графты в качестве протезов второй линии. Стоит отметить, что в том же обзоре авторы не обнаружили доказательств в поддержку использования синтетических графтов при шунтировании ниже коленного сустава [24]. Схожие результаты получили I. J. Rychlik с коллегами в своем мета-анализе восьми рандомизированных контролируемых исследований, в которых выполнялись шунтирующие операции выше коленного сустава. Общее количество пациентов составило 1 192 человек. У 601 больного использовали дакронный протез, а у 591 использовали протез из ПТФЭ. Результаты показали, что проходимость протезов через 1 год исследования была одинаковой в обеих группах, однако двух-, трех- и пятилетняя проходимость была выше у дакронных протезов [38].

## КОМПОЗИТНЫЕ ГРАФТЫ

Как уже упоминалось, примерно в одной трети всех случаев нет возможности использовать аутовену по причине недостаточности ее длины, калибра или качества. Длинные синтетические протезы имеют большую частоту тромбозов по сравнению с короткими в связи с длительным контактом с поверхностью графта и сниженной скоростью кровотока в протезе. С целью уменьшить длину синтетического графта используют композитные шунты посредством анастомозирования вены и протеза конец-в-конец или конец-в-бок. На данный момент имеется крайне мало исследований по сравнению цельных протезов с композитными графтами.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Несмотря на наличие достаточного количества графтов в клинической практике при реконструктивных операциях на магистральных артериях нижних конечностей в основном используются аутовена, дакронный и политетрафторэтиленовый протезы. Однако не всегда есть возможность использовать аутовену. А при шунтирующих операциях ниже коленного сустава результаты использования синтетических графтов оставляют желать лучшего.

Таким образом, существует необходимость поиска новых материалов и модификаций имеющих с целью создания протеза, приближенного к идеальному. С этой точки зрения интерес вызывает децеллюляризированные ксенопротезы, сохраняющие большинство свойств живых тканей. Работы, направленные на их усовершенствование и устранение недостатков, в частности – развития аневризм, внушают оптимизм.

## КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

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

## ИСТОЧНИК ФИНАНСИРОВАНИЯ

Авторы заявляют об отсутствии финансирования при проведении исследования.

## ЛИТЕРАТУРА

- Шойхет Я. Н., Хорев Н. Г. Ангиология и сосудистая хирургия. Барнаул: Принтэкспресс, 2009: 448.
- Diehm, Kareem, Lawall. Epidemiology of peripheral arterial disease // *Vasa*. 2004; 33 (4): 183–189. DOI:10.1024/0301-1526.33.4.183.
- Покровский А. В. Клиническая ангиология. М.: Медицина, 2004. Т. 1.
- Бокерия Л.А., Спиридонов А.А., Абалмасов К.Г., Морозов К.М. Микрохирургия при поражении артерий дистального русла нижней конечности. М.: НЦССХ им. АН Бакулева РАМН, 2004: 55.
- Haimovici's Vascular Surgery / Ed. E. Ascher. Oxford, UK: Wiley-Blackwell, 2012: 1317.
- Покровский А.В., Гонтаренко В.Н. Состояние сосудистой хирургии в России в 2014 году. М.: Российское общество ангиологов и сосудистых хирургов, 2015: 99.
- Gluck T. Die moderne Chirurgie des Circulation sarrapates // *Berl. Klin. Wschr.* 1898; 70: 1–29.
- Carrel A. The surgery of blood vessels etc. // *Johns Hopkins Hospital Bulletin*. 1907; 18(190): 18–28.
- M Sriram B. SRB's Surgical Operations: Text and Atlas. Jaypee Brothers Medical Publishers (P) Ltd., 2014: 1340.
- Kwon H., Hong J.P., Han Y., Park H., Song G.-W., Kwon T.-W., Cho Y.-P. Use of cryopreserved cadaveric arterial allograft as a vascular conduit for peripheral arterial graft infection // *Annals of Surgical Treatment and Research*. 2015; 89 (1): 51. DOI: 10.4174/ astr.2015.89.1.51.
- Castier Y., Francis F., Cerceau P., Besnard M., Albertin J., Fouilhe L., Cerceau O., Albaladejo P., Lesiche G. Cryopreserved arterial allograft reconstruction for peripheral graft infection // *Journal of Vascular Surgery*. 2005; 41 (1): 30–37. DOI: 10.1016/j.jvs.2004.09.025.
- Ward A.S., Cormier J.M. Operative Techniques in Arterial Surgery. Dordrecht: Springer Netherlands, 1986: 412.
- Пальцев М.А. Биология стволовых клеток и клеточные технологии. М.: Медицина, 2009.
- Eschenhagen T. Engineering Myocardial Tissue // *Circulation Research*. 2005; 97(12): 1220–1231. DOI: 10.1161/01.RES.0000196562.73231.7d.
- Барбараш Л.С., Иванов С.В., Журавлева И.Ю., Ануфриев А.И., Казачек Я.В., Кудрявцева Ю.А., Зинец М.Г. 12-летний опыт использования биопротезов для замещения инфраингвинальных артерий // *Ангиология и сосудистая хирургия*. 2006; 12 (3): 91–97.
- Kennealey P.T., Elias N., Hertl M., Ko D.S.C., Saidi R.F., Markmann J.F., Smoot E.E., Schoenfeld D.A., Kawai T. A prospective, randomized comparison of bovine carotid artery and expanded polytetrafluoroethylene for permanent hemodialysis vascular access // *Journal of Vascular Surgery*. 2011; 53 (6): 1640–1648. DOI: 10.1016/j.jvs.2011.02.008.
- Harlander-Locke M., Jimenez J.C., Lawrence P.F., Gelabert H.A., Derubertis B.G., Rigberg D.A., Farley S.M. Bovine Carotid Artery (Artegraft) as a Hemodialysis Access Conduit in Patients Who Are Poor Candidates for Native Arteriovenous Fistulae // *Vascular and Endovascular Surgery*. 2014; 48(7–8): 497–502. DOI: 10.1177/1538574414561231.
- Lu T., Anaya-Ayala J.E., Reardon M.J., Peden E.K., Davies M.G. Right Brachial to Atrial Xenograft Conduit for Hemodialysis Access: A Case Report // *Annals of Vascular Surgery*. 2015; 29 (8): 1662.e13–1662.e18. DOI: 10.1016/j.avsg.2015.05.036.
- Boccafroschi F., Botta M., Fusaro L., Copes F., Ramella M., Cannas M. Decellularized biological matrices: an interesting approach for cardiovascular tissue repair and regeneration // *Journal of Tissue Engineering and Regenerative Medicine*. 2015; P. n/a-n/a. DOI: 10.1002/term.2103.
- Зорин В.А., Зорина А.И., Черкасов В.Р. Анализ зарубежного рынка регенеративной медицины // *Клеточная трансплантология и тканевая инженерия*. 2009; 4 (3): 68–78.
- Ахмедов Ш.Д., Афанасьев С.А., Егорова М.В., Андреев С.А., Иванов А.В., Роговская Ю.В., Усов В.Ю., Шведов А.Н., Steinhoff G. Использование бесклеточного коллагенового матрикса в качестве платформы для изготовления кровеносных сосудов в сердечно-сосудистой хирургии // *Ангиология и сосудистая хирургия*. 2012; 18 (2): 7–12.
- Ахмедов Ш.Д., Афанасьев С.А., Егорова М.В., Андреев С.А., Иванов А.В., Роговская Ю.В., Усов В.Ю., Шведов А.Н., Steinhoff G. Тканевая инженерия в экспериментальной сердечно-сосудистой хирургии: технология получения бесклеточных коллагеновых матриксов сосудов животных и человека // *Клеточная трансплантология и тканевая инженерия*. 2011; 6 (1): 69–72.
- Fichelle J.-M., Cormier F., Franco G., Luizy F. Sur quels arguments un segment veineux est-il utilisable pour un pontage ? Revue générale // *Journal des Maladies Vasculaires*. 2010; 35(3): 155–161 DOI: 10.1016/j.jmv.2010.01.076.
- Twine C.P., McLain A.D. Graft type for femoro-popliteal bypass surgery / Ed. C.P. Twine, Chichester. UK: John Wiley & Sons Ltd., 2010.
- Klinkert P., Post P., Breslau P., Bockel J. Saphenous Vein Versus PTFE for Above-Knee Femoropopliteal Bypass. A Review of the Literature // *European Journal of Vascular and Endovascular Surgery*. 2004; 27 (4): 357–362 DOI: 10.1016/j.ejvs.2003.12.027.

26. Donker J.M.W., Ho G.H., Slaa A. te, Groot H.G.W. de, Waal J.C.H. van der, Veen E.J., Laan L. v. d. Midterm Results of Autologous Saphenous Vein and ePTFE Pre-Cuffed Bypass Surgery in Peripheral Arterial Occlusive Disease // *Vascular and Endovascular Surgery*. 2011; 45 (7): 598–603 DOI: 10.1177/1538574411414923.
27. Sarwar U., Chetty G., Sarkar P. The short saphenous vein: A viable alternative conduit for coronary artery bypass grafts harvested using a novel technical approach // *Journal of Surgical Technique and Case Report*. 2012; 4 (1): 61 DOI: 10.4103/2006-8808.100359.
28. Harris R.W., Andros G., Dulawa L.B., Oblath R.W., Salles-Cunha S.X., Apyan R. Successful long-term limb salvage using cephalic vein bypass grafts // *Annals of surgery*. 1984; 200 (6): 785–792 DOI: 10.1097/0000658-198412000-00019.
29. Purohit M., Dunning J. Do coronary artery bypass grafts using cephalic veins have a satisfactory patency? // *Interactive CardioVascular and Thoracic Surgery*. 2006; 6 (2): 251–254. DOI: 10.1510/icvts.2006.149104.
30. Dardik A., Dardik H. Umbilical Vein Grafts for Lower Limb Revascularization. London: Springer London, 2011: 189–198.
31. McMonagle M., Stephenson M. Vascular and endovascular surgery at a glance. Wiley-Blackwell, 2014: 160.
32. Sheehan S.J., Rajah S.M., Kester R.C. Effect of pre-clotting on the porosity and thrombogenicity of knitted Dacron® grafts // *Biomaterials*. 1989; 10(2): 75–79 DOI:10.1016/0142-9612(89)90034-3.
33. Zelt D.T., Abbott W.M. Vascular prostheses // *Oxford Textbook of Surgery*. Ed. P.J. Morris, R.A. Malt. Oxford University Press, 1994: 349–353.
34. Advances in cardiovascular engineering / Ed. M.R.T. Hwang, H.C. Ned, Turitto, T. Vincent Yen. Springer US, 1992: 443.
35. Ravi S., Qu Z., Chaikof E.L. Polymeric Materials for Tissue Engineering of Arterial Substitutes // *Vascular*. 2009; 17(Supplement 1): S45–S54 DOI: 10.2310/6670.2008.00084.
36. Takagi H., Goto S., Matsui M., Manabe H., Umemoto T. A contemporary meta-analysis of Dacron versus polytetrafluoroethylene grafts for femoropopliteal bypass grafting // *Journal of Vascular Surgery*. 2010; 52(1): 232–236 DOI: 10.1016/j.jvs.2010.02.010.
37. Roll S., Мьллер-Nordhorn J., Keil T., Scholz H., Eidt D., Greiner W., Willich S.N. Dacron® vs. PTFE as bypass materials in peripheral vascular surgery – systematic review and meta-analysis // *BMC Surgery*. 2008; 8 (1): 22 DOI: 10.1186/1471-2482-8-22.
38. Rychlik I.J., Davey P., Murphy J., O'Donnell M.E. A meta-analysis to compare Dacron versus polytetrafluoroethylene grafts for above-knee femoropopliteal artery bypass // *Journal of Vascular Surgery*. 2014; 60 (2): 506–515 DOI: 10.1016/j.jvs.2014.05.049.

Поступила в редакцию 12.10.2016

Утверждена к печати 19.12.2016

Ивченко Андрей Олегович, д-р мед. наук, зав. кафедрой факультетской хирургии, СибГМУ г. Томск.

Шведов Андрей Николаевич, врач-хирург, аспирант кафедры факультетской хирургии, СибГМУ, г. Томск.

Ивченко Олег Алексеевич, д-р мед. наук, профессор кафедры факультетской хирургии, СибГМУ, г. Томск.

(✉) Шведов Андрей Николаевич, e-mail: doc.shvedov@gmail.com

УДК 616.13-089.844:617.58:616.1-77

DOI 10.20538/1682-0363-2017-1-132–139

For citation: Ivchenko A.O., Shvedov A.N., Ivchenko O.A. Vascular prostheses used in infrainguinal arterial reconstruction. *Bulletin of Siberian Medicine*. 2017; 16 (1): 132–139

## Vascular prostheses used in infrainguinal arterial reconstruction

Ivchenko A.O., Shvedov A.N., Ivchenko O.A.

*Siberian State Medical University (SSMU)*

2, Moskow Trakt, Tomsk, 634050, Russian Federation

### ABSTRACT

The aim of this article to discuss about modern vascular prostheses which used in reconstructive surgery. The treatment of patients with peripheral arterial disease is one of the most relevant sections of vascular surgery. Up to 65% of all cases, affected femoropopliteal segment. Surgical revascularization plays a center role in

the treatment of peripheral artery disease. This article provides a classification of vascular grafts, analyzed their shortcomings and advantages, describes the prospects for their development. Unfortunately, despite the technical advances, has not yet developed an ideal vascular prosthesis. Thus there is a need of search for new materials and modifications of available materials, with the goal of creating a prosthesis for properties close to ideal.

**Key words:** xenograft, vascular grafts, synthetic prosthesis, autologous vein, autograft.

## REFERENCES

- Shoyhet Y. N., Horev N. G. *Angiologiya i sosudistaya hirurgiya* [Angiology and vascular surgery]. Barnaul: Printehkspress Publ., 2009: 448 (in Russian).
- Diehm, Kareem, Lawall. Epidemiology of peripheral arterial disease // *Vasa*. 2004; 33 (4): 183–189 DOI:10.1024/0301-1526.33.4.183.
- Pokrovskiy A. V. *Klinicheskaya angiologiya* [Clinical angiology]. M.: Medicina Publ., 2004: 1 (in Russian).
- Bokeriya L. A., Spiridonov A. A., Abalmasov K. G., Morozov K. M. *Mikrohirurgiya pri porazhenii arteriy distalnogo rusla nizhney konechnosti* [Microsurgery in peripheral artery disease]. M.: NCSSKH im AN Bakuleva RAMN Publ., 2004: 55 (in Russian).
- Haimovici's *Vascular Surgery* / Ed. E. Ascher. Oxford, UK: Wiley-Blackwell, 2012: 1317.
- Pokrovskiy A. V., Gontarenko V. N. *Sostoyanie sosudistoy hirurgii v Rossii v 2014 godu* [State of vascular surgery in Russia in 2014]. M.: Rossiyskoe obshchestvo angiologov i sosudistyh hirurov Publ., 2015: 99 (in Russian).
- Gluck T. Die moderne Chirurgie des Circulation sappates // *Berl. Klin. Wschr.* 1898; 70: 1–29.
- Carrel A. The surgery of blood vessels etc. // *Johns Hopkins Hospital Bulletin*. 1907; 18(190): 18–28.
- M Sriram B. *SRB's Surgical Operations: Text and Atlas*. Jaypee Brothers Medical Publishers (P) Ltd., 2014: 1340.
- Kwon H., Hong J.P., Han Y., Park H., Song G.-W., Kwon T.-W., Cho Y.-P. Use of cryopreserved cadaveric arterial allograft as a vascular conduit for peripheral arterial graft infection // *Annals of Surgical Treatment and Research*. 2015; 89 (1): 51. DOI: 10.4174/ astr.2015.89.1.51.
- Castier Y., Francis F., Cerceau P., Besnard M., Albertin J., Fouilhe L., Cerceau O., Albaladejo P., Lesuche G. Cryopreserved arterial allograft reconstruction for peripheral graft infection // *Journal of Vascular Surgery*. 2005; 41 (1): 30–37. DOI: 10.1016/j.jvs.2004.09.025.
- Ward A.S., Cormier J.M. *Operative Techniques in Arterial Surgery*. Dordrecht: Springer Netherlands, 1986: 412.
- Palcev M. A. *Biologiya stvolovyh kletok i kletochnye tekhnologii* [Biology of stem cells and biotechnology]. M.: Medicina Publ., 2009 (in Russian).
- Eschenhagen T. *Engineering Myocardial Tissue* // *Circulation Research*. 2005; 97(12): 1220–1231. DOI: 10.1161/01.RES.0000196562.73231.7d.
- Barbarash L.S., Ivanov S.V., Zhuravleva I. Y., Anufriev A.I., Kazachek Y.V., Kudryavceva Y.A., Zinec M.G. 12-letniy opyt ispolzovaniya bioprotezov dlya zameshcheniya infraingvinalnyh arteriy [12 years of experience in the use of bioprosthesis for replacing of infrainguinal arteries] // *Angiologiya i sosudistaya hirurgiya – Angiology and vascular surgery*. 2006; 12 (3): 91–97 (in Russian).
- Kennealey P.T., Elias N., Hertl M., Ko D.S.C., Saidi R.F., Markmann J.F., Smoot E.E., Schoenfeld D.A., Kawai T. A prospective, randomized comparison of bovine carotid artery and expanded polytetrafluoroethylene for permanent hemodialysis vascular access // *Journal of Vascular Surgery*. 2011; 53 (6): 1640–1648. DOI: 10.1016/j.jvs.2011.02.008.
- Harlander-Locke M., Jimenez J.C., Lawrence P.F., Gelabert H.A., Derubertis B.G., Rigberg D.A., Farley S.M. Bovine Carotid Artery (Artegraft) as a Hemodialysis Access Conduit in Patients Who Are Poor Candidates for Native Arteriovenous Fistulae // *Vascular and Endovascular Surgery*. 2014; 48(7–8): 497–502. DOI: 10.1177/1538574414561231.
- Lu T., Anaya-Ayala J.E., Reardon M.J., Peden E.K., Davies M.G. Right Brachial to Atrial Xenograft Conduit for Hemodialysis Access: A Case Report // *Annals of Vascular Surgery*. 2015; 29 (8): 1662.e13-1662.e18. DOI: 10.1016/j.avsg.2015.05.036.
- Boccafroschi F., Botta M., Fusaro L., Copes F., Ramella M., Cannas M. Decellularized biological matrices: an interesting approach for cardiovascular tissue repair and regeneration // *Journal of Tissue Engineering and Regenerative Medicine*. 2015; P. n/a-n/a. DOI: 10.1002/term.2103.
- Zorin V.L., Zorina A.I., Cherkasov V.R. Analiz zarubezhnogo rynka regenerativnoy mediciny [Analysis of a foreign market of regenerative medicine] // *Kletochnaya transplantologiya i tkanevaya inzheneriya – Cells transplantation and tissue engineering*. 2009; 4 (3): 68–78 (in Russian).
- Ahmedov S. D., Afanasev S. A., Egorova M. V., Andreev S. L., Ivanov A. V., Rogovskaya Y. V., Usov V. Y., SHvedov A. N., Steinhoff G. Ispolzovanie beskletchnogo kollagenovogo matriksa v kachestve platformy dlya izgotovleniya krovenosnyh sosudov v serdechno-sosudistoy hirurgii [Cell-free collagen-based scaffolds used for making blood vessels in cardiovascular surgery] // *Angiologiya i sosudistaya hirurgiya – Angiology and vascular surgery*. 2012; 18 (2): 7–12 (in Russian).

22. Ahmedov S.D., Afanasev S.A., Egorova M.V., Andreev S.L., Ivanov A.V., Rogovskaya Y.V., Usov V.Y., Shvedov A.N., Steinhoff G. Tkanevaya inzheneriya v ehksperimentalnoy serdechno-sosudistoy hirurgii tekhnologiya polucheniya beskletochnyh kollagenovyh matriksov osudov zhivotnyh i cheloveka [Tissue engineering in experimental cardio-vascular surgery: technology of preparation of acellular collagen matrix of animal and human vessels] // *Kletochnaya transplantologiya i tkanevaya inzheneriya – Cells transplantology and tissue engineering*. 2011; 6 (1): 69–72 (in Russian).
23. Fichelle J.-M., Cormier F., Franco G., Luizy F. Sur quels arguments un segment veineux est-il utilisable pour un pontage ? Revue générale // *Journal des Maladies Vasculaires*. 2010; 35(3): 155–161 DOI: 10.1016/j.jmv.2010.01.076.
24. Twine C.P., McLain A.D. Graft type for femoro-popliteal bypass surgery / Ed. C.P. Twine, Chichester. UK: John Wiley & Sons Ltd., 2010.
25. Klinkert P., Post P., Breslau P., Bockel J. Saphenous Vein Versus PTFE for Above-Knee Femoropopliteal Bypass. A Review of the Literature // *European Journal of Vascular and Endovascular Surgery*. 2004; 27 (4): 357–362 DOI: 10.1016/j.ejvs.2003.12.027.
26. Donker J.M.W., Ho G.H., Slaa A. te, Groot H.G.W. de, Waal J.C.H. van der, Veen E.J., Laan L. v. d. Midterm Results of Autologous Saphenous Vein and ePTFE Pre-Cuffed Bypass Surgery in Peripheral Arterial Occlusive Disease // *Vascular and Endovascular Surgery*. 2011; 45 (7): 598–603 DOI: 10.1177/1538574411414923.
27. Sarwar U., Chetty G., Sarkar P. The short saphenous vein: A viable alternative conduit for coronary artery bypass grafts harvested using a novel technical approach // *Journal of Surgical Technique and Case Report*. 2012; 4 (1): 61 DOI: 10.4103/2006-8808.100359.
28. Harris R.W., Andros G., Dulawa L.B., Oblath R.W., Salles-Cunha S.X., Apyan R. Successful long-term limb salvage using cephalic vein bypass grafts // *Annals of surgery*. 1984; 200 (6): 785–792 DOI: 10.1097/0000658-198412000-00019.
29. Purohit M., Dunning J. Do coronary artery bypass grafts using cephalic veins have a satisfactory patency? // *Interactive CardioVascular and Thoracic Surgery*. 2006; 6 (2): 251–254. DOI: 10.1510/icvts.2006.149104.
30. Dardik A., Dardik H. Umbilical Vein Grafts for Lower Limb Revascularization. London: Springer London, 2011: 189–198.
31. McMonagle M., Stephenson M. Vascular and endovascular surgery at a glance. Wiley-Blackwell, 2014: 160.
32. Sheehan S.J., Rajah S.M., Kester R.C. Effect of preclotting on the porosity and thrombogenicity of knitted Dacron® grafts // *Biomaterials*. 1989; 10(2): 75–79 DOI: 10.1016/0142-9612(89)90034-3.
33. Zelt D.T., Abbott W.M. Vascular prostheses // *Oxford Textbook of Surgery*. Ed. P.J. Morris, R.A. Malt. Oxford University Press, 1994: 349–353.
34. Advances in cardiovascular engineering / Ed. M.R.T. Hwang, H.C. Ned, Turitto, T. Vincent Yen. Springer US, 1992: 443.
35. Ravi S., Qu Z., Chaikof E.L. Polymeric Materials for Tissue Engineering of Arterial Substitutes // *Vascular*. 2009; 17(Supplement 1): S45–S54 DOI: 10.2310/6670.2008.00084.
36. Takagi H., Goto S., Matsui M., Manabe H., Umemoto T. A contemporary meta-analysis of Dacron versus polytetrafluoroethylene grafts for femoropopliteal bypass grafting // *Journal of Vascular Surgery*. 2010; 52(1): 232–236 DOI: 10.1016/j.jvs.2010.02.010.
37. Roll S., M ller-Nordhorn J., Keil T., Scholz H., Eidt D., Greiner W., Willich S.N. Dacron® vs. PTFE as bypass materials in peripheral vascular surgery – systematic review and meta-analysis // *BMC Surgery*. 2008; 8 (1): 22 DOI: 10.1186/1471-2482-8-22.
38. Rychlik I.J., Davey P., Murphy J., O'Donnell M.E. A meta-analysis to compare Dacron versus polytetrafluoroethylene grafts for above-knee femoropopliteal artery bypass // *Journal of Vascular Surgery*. 2014; 60 (2): 506–515 DOI: 10.1016/j.jvs.2014.05.049.

Received October 12.2016  
Accepted December 19.2016

Ivchenko Andrey O., DM, Head of the Department of Surgery, SSMU, Tomsk, Russian Federation.

Shvedov Andrey N., Postgraduate Student, SSMU, Tomsk, Russian Federation.

Ivchenko Oleg A., DM, Professor, Department of Surgery, SSMU, Tomsk, Russian Federation.

(✉) Shvedov Andrey N., e-mail: doc.shvedov@gmail.com

УДК 618.3-06:616.155.194.8

DOI 10.20538/1682-0363-2017-1-140–151

Для цитирования: Прохоренко Т.С., Зима А.П., Саприна Т.В., Мусина Н.Н., Шахманова Н.С., Новицкий В.В. К вопросу о дифференциальной диагностике анемического синдрома у беременных. *Бюллетень сибирской медицины*. 2017; 16 (1): 140–151

## К вопросу о дифференциальной диагностике анемического синдрома у беременных

Прохоренко Т.С.<sup>1</sup>, Зима А.П.<sup>1,2</sup>, Саприна Т.В.<sup>1</sup>, Мусина Н.Н.<sup>1</sup>, Шахманова Н.С.<sup>1</sup>, Новицкий В.В.<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Сибирский государственный медицинский университет (СибГМУ)  
Россия, 634050, г. Томск, ул. Московский тракт, 2

<sup>2</sup> Балтийский федеральный университет имени И. Канта  
Россия, 236041, г. Калининград, ул. А. Невского, 14А

### РЕЗЮМЕ

В обзоре раскрывается проблема дифференциальной диагностики микроцитарных гипохромных анемий у беременных с нарушением углеводного обмена при использовании существующего лабораторного алгоритма обследования. Приводятся данные о неоднородности структуры анемического синдрома у женщин с сахарным диабетом 1-го типа. Особое внимание уделяется описанию роли гепсидина в метаболизме железа и механизмов регуляции его продукции в норме и при патологии. Приводятся ссылки на результаты исследований, подтверждающих целесообразность включения гепсидина в алгоритмы дифференциальной диагностики различных видов анемического синдрома. Затрагивается вопрос терапии анемии хронических заболеваний.

**Ключевые слова:** беременность, анемия хронических заболеваний, диабет, гепсидин.

### ВВЕДЕНИЕ

Диагностика и терапевтическое сопровождение беременных с анемическим синдромом является важной задачей акушерской практики. Принято считать, что в структуре анемического синдрома у беременных преобладает железодефицитная анемия, вызванная возрастающими потребностями в железе развивающегося фетоплацентарного комплекса. В настоящее время врачам клинической практики доступен широкий спектр лабораторных маркеров, характеризующих метаболизм железа, однако основное их внимание концентрируется на параметрах содержания гемоглобина, концентрации железа и морфологии эритроцитов, что не дает возможности дифференцировать железодефицитную анемию с другими видами гипохромных анемий. Особенно актуален этот вопрос сре-

ди беременных, имеющих нарушение углеводного обмена (сахарный диабет 1 типа (СД1), гестационный сахарный диабет (ГСД)), поскольку в данной категории женщин велика доля лиц с резистентностью к препаратам железа ввиду наличия у них анемии хронических заболеваний. С целью улучшения процесса дифференциальной диагностики анемического синдрома у беременных с наиболее распространенной экстрагенитальной патологией (диабет) научным сообществом ведется работа по поиску новых маркеров феррокинетики и оптимизации существующего лабораторного диагностического алгоритма.

### АНЕМИЯ ХРОНИЧЕСКИХ ЗАБОЛЕВАНИЙ У БЕРЕМЕННЫХ

Согласно современным представлениям, изучение патогенеза анемического синдрома у беременных и поиск маркеров, четко указывающих на

✉ Прохоренко Татьяна Сергеевна, e-mail: mmikld.ssmu@gmail.com.

причину анемии, является важной задачей. В настоящее время известны различные механизмы, лежащие в основе развития анемии беременных. В соответствии с этим предпринимаются попытки идентификации комплекса маркеров, позволяющих, в частности, дифференцировать такие состояния, как железодефицитная анемия и анемия хронических заболеваний, используя показатели метаболизма железа.

Учеными и практикующими специалистами систематизируются и обобщаются сведения о роли маркеров обмена железа в развитии нарушений эритропоэза при беременности и анемии хронических заболеваний. Активно обсуждаются эффективность определения основных лабораторных показателей метаболизма железа и направления по профилактике и лечению анемии у беременных, имеющих хронические заболевания [1–3]. К числу наиболее часто встречающейся экстрагенитальной патологии у беременных помимо анемического синдрома относится нарушение углеводного обмена. Сахарный диабет как аутоиммунной этиологии (СД1), так и связанный с прогрессирующей инсулинорезистентностью (сахарный диабет 2 типа, ГСД) сопровождается развитием в организме хронического воспалительного процесса [4–7], что ставит беременных с данной патологией в группу риска развития анемии хронических заболеваний. В связи с этим верификация анемии хронических заболеваний и железодефицитной анемии у беременных с сахарным диабетом 1 и 2 типов, гестационным диабетом является вопросом особо актуальным, от решения которого зависит корректное назначение терапии и снижение риска развития акушерской патологии у данной категории лиц.

В ряде исследований показана неоднородность структуры анемического синдрома с преобладанием железодефицитной анемии и анемии хронических заболеваний у лиц с таким нарушением углеводного обмена, как сахарный диабет 1 типа (у беременных и небеременных больных) [8, 9]. Из этого следует вывод, что у беременных с нарушением углеводного обмена необходимо проведение четкого дифференцирования анемии хронических заболеваний и железодефицитной анемии.

К белкам, рекомендованным к использованию в алгоритмах диагностики анемического синдрома, относятся ферритин, трансферрин и растворимая форма его рецептора. В то же время отмечен ряд недостатков их определения у беременных. В первую очередь обращает на себя внимание отсутствие четких норм концентрации ферритина при беременности, где в качестве

референсных значений приводятся данные 15–150 нг/мл [10, 11], 10–68 нг/мл [12]. Для женщин в общем указываются нормальные концентрации 15–50 нг/мл [13], 15–150 нг/мл [10, 11], 40–100 мкг/л [14], а также 10–120 мкг/л [15] и 12–150 мкг/л [16]. Учитывая, что ферритин относится к числу белков острой фазы и его концентрация зависит не только от запасов железа в организме, но и от наличия сопутствующего воспалительного процесса, подобные различия в значении верхней границы нормы снижают информативность данного показателя при диагностике анемии хронических заболеваний. В исследованиях, опубликованных в последние годы, приводятся факты, указывающие на связь повышенного уровня ферритина с развитием инсулинорезистентности у больных сахарным диабетом 2 типа [17–19], а также у пациентов с метаболическим синдромом [20, 21], не имеющих в клинической картине анемического синдрома. Таким образом, становится затруднительной трактовка повышенных значений данного показателя и верификация анемии хронических заболеваний у беременных с нарушением углеводного обмена с помощью оценки концентрации ферритина сыворотки крови. Клиническая значимость выявления снижения содержания сывороточного ферритина с целью подтверждения истинной железодефицитной анемии остается неоспоримой при условии отсутствия сопутствующего воспаления [22].

К числу недостатков определения содержания в сыворотке крови трансферрина в качестве диагностического маркера анемии у беременных относят зависимость изменения концентрации данного белка от активации эритропоэза, поэтому целесообразность выполнения данного теста после 12 нед беременности сомнительна [2].

В настоящее время, наряду с традиционными маркерами нарушения эритропоэза и феррокинетики, большое внимание уделяется таким белкам, как гепсидин, прогепсидин двухвалентный транспортер железа, дуоденальный цитохром В, ферропортин, транспортер гемового железа и фактор высокого железа (HFE), железо-регуляторные белок (IRP) и элемент (IRE) и др. [23, 24]. Формируется доказательная база роли данных белков в обмене железа в норме и при патологии [25–30].

Но, несмотря на успехи экспериментальных исследований, раскрывающих функции белков-регуляторов гомеостаза железа, становится очевидным, что не все они подходят для диагностического процесса, поскольку реализуют свое действие на внутриклеточном уровне (энтероцитов,

макрофагов, гепатоцитов), и сыворотка крови не является подходящим объектом для определения их концентрации. Поэтому особое внимание уделяется гепсидину – неоспоримо признанному связующему звену анемии и иммунного ответа, медиатору развития анемии хронических заболеваний.

## ГЕПСИДИН КАК ПЕРСПЕКТИВНЫЙ ДИАГНОСТИЧЕСКИЙ МАРКЕР АНЕМИИ ХРОНИЧЕСКИХ ЗАБОЛЕВАНИЙ

Последние десятилетия ознаменовались значительным прорывом в понимании механизмов метаболизма железа в норме и нарушения его регуляции при патологии. В основе данного процесса лежит признание научным сообществом медиатора феррокинетики – гепсидина – как универсального отрицательного регулятора, блокирующего выход железа из различных клеток и тканей (в том числе энтероцитов, макрофагов и плаценты) в кровотоки [14, 31, 32]. Известно, что мишенью гепсидина является трансмембранный белок ферропортин, экспортирующий внутриклеточное железо [33]. Исследования, проведенные на различных экспериментальных моделях вслед за открытием гепсидина, доказали связь изменения его продукции с активацией иммунного ответа [34–36].

В настоящее время известен ряд стимулов и механизмов регуляции продукции гепсидина в печени. В физиологических условиях для поддержания гомеостаза железа в организме посредством модуляции транскрипции гена *HAMP*, кодирующего гепсидин, запускается BMP-SMAD-путь [37]. При этом в проведении сигнала к ядру клеток печени участвует комплекс белков BMP, SMAD, HJV, HFE, TMPRSS6, рецепторы к трансферрину 1-, 2-го типов и др. [38–41]. Однако тонкие молекулярные процессы взаимодействия между данными белками остаются неидентифицированными.

К факторам, угнетающим продукцию гепсидина, в первую очередь относится гипоксия. Связующими звеньями между эритропоэзом и изменением продукции гепсидина являются эритропоэтин [42, 43], белки-эритроидные регуляторы *gdf15* [44] и *TWSG1* [45], способные напрямую блокировать гепсидин, либо действовать косвенно, ингибируя BMP-SMAD-путь. На основе морфологического анализа костного мозга пациентов с различной степенью аплазии эритроидного ростка и сопоставления данных с концентрацией сывороточного гепсидина было выдвинуто пред-

положение, что подавляющий эффект эритропоэтина проявляется, начиная с этапа дифференцировки клеток в проэритробласт и проявлением на их поверхности рецепторов к трансферрину 1-го типа [46]. Как уже было отмечено ранее, при беременности происходит активация эритропоэза и повышается потребность организма в железе, что является фактором риска развития анемии.

В исследовании, проведенном на крысах, показано, что запасы железа резко снижались в период поздней беременности и лактации. Параллельно с этим значительно снижалась экспрессия гепсидина в печени и его концентрация в сыворотке крови, повышался уровень ферропортина и рецепторов к трансферрину 1-го типа. На основании этих данных сделано заключение о вовлечении гепсидина в регуляцию поступления депонированного железа в кровотоки для обеспечения возрастающих потребностей в нем матери и плода [47]. При гипоксии, с которой также связана активация эритропоэза, продуцируется гипоксия-индуцируемый фактор (HIF), предположительно связывающийся с промоторным участком *HAMP* [48] и угнетающий продукцию гепсидина. Помимо этого представлены доказательства модуляции звеньев BMP-SMAD-пути при гипоксии [49–51].

В условиях развития в организме патологических состояний, ассоциированных с воспалением, регуляция экспрессии гепсидина осуществляется через повышенную продукцию цитокинов с вовлечением JAK-STAT-пути. Доказано, что промоторный участок гена *HAMP* содержит сайт для связывания STAT3 [52], а самым сильным активатором продукции гепсидина является интерлейкин (IL) 6 [53, 54]. Для других провоспалительных цитокинов, в частности IL-1 и фактора некроза опухоли альфа, не выявлено прямой связи с активацией синтеза гепсидина [36, 55]. Предполагают, что их вклад в развитие анемии хронических заболеваний и нарушение метаболизма железа связан с влиянием на макрофаги, клетки-предшественники эритроцитов и продукцию эритропоэтина [56, 57]. Известно, что к числу патологий, характеризующихся высоким уровнем маркеров воспаления (в том числе цитокинов), относится ожирение. Поскольку ожирение и диабет часто сопутствуют друг другу, способствуя развитию в организме субклинического воспаления и, как следствие, нарушению обмена железа, можно считать данную категорию пациентов, особенно беременных с избыточной массой тела и нарушением углеводного обмена, группой повышенного риска развития анемии хронических заболеваний.

Доказано, что адипоциты являются одними из клеток-продуцентов гепсидина, а у пациентов с ожирением экспрессия мРНК и продукция самого белка повышаются и положительно коррелируют с уровнем IL-6 и С-реактивного белка [58–60]. В работах, раскрывающих механизмы нарушения метаболизма железа при ожирении, сообщается о значимой роли в данном процессе лептина и адипонектина [61, 62], активации JAK2-STAT3- и SMAD-путей [63, 64]. В целом анализ механизмов регуляции продукции гепсидина указывает на тесное переплетение различных сигнальных путей как в норме, так и при патологии.

Данные исследования во многом объяснили патогенез анемии, развивающейся на фоне хронического воспаления. В отечественных и зарубежных научных изданиях представлены публикации, посвященные изучению изменения концентрации гепсидина в сыворотке крови при анемических состояниях [37, 65], в том числе у пациентов с сопутствующими заболеваниями различной этиологии: ревматоидным артритом [66–69], воспалением кишечника [70, 71], нейропатологией [72, 73], онкопатологией [74–77] и др. Результаты проведенных исследований в большинстве своем указывают на целесообразность включения гепсидина в алгоритмы дифференциальной диагностики различных видов анемического синдрома. Это, в свою очередь, ставит перед здравоохранением новые задачи по оценке референсных пределов концентрации конкретной изоформы гепсидина, пороговых значений его содержания в крови у различных категорий пациентов для принятия клинических решений, валидации лабораторного диагностического теста [78].

Отдельного внимания заслуживает вопрос терапии анемии хронических заболеваний, поскольку до настоящего времени он является дискуссионным. Указывается, что в ряде случаев для коррекции анемического состояния достаточно лечения основного заболевания либо назначения рекомбинантного эритропоэтина [79]. Для категории пациентов с тяжелыми, прогрессирующими заболеваниями обосновывается целесообразность разработки новых лекарственных препаратов, блокирующих непосредственно гепсидин либо ключевые молекулы его сигнального пути [80–85].

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Диагностика анемического синдрома у беременных (в том числе имеющих нарушение углеводного обмена) является актуальной задачей российского здравоохранения, которая в настоящее

время дополняется потребностью комплексного клиничко-лабораторного обследования пациентов с гипохромными, микроцитарными анемиями ввиду сложности дифференцирования железодефицитной анемии и анемии хронических заболеваний. С целью решения указанной проблемы приоритетным направлением исследований является выявление комплекса маркеров обмена железа, дающего дополнительную информацию для верификации определенных видов анемического синдрома. В настоящее время ведущим маркером-кандидатом для внедрения в клиническую практику является гепсидин. В перспективе создание обновленного алгоритма дифференциальной диагностики различных видов анемического синдрома у беременных с экстрагенитальной патологией (в том числе с диабетом) неминуемо повлечет за собой качественное улучшение тактики терапевтического сопровождения данных пациентов, а именно назначение патогенетически обоснованной терапии анемического синдрома.

## КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

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

## ИСТОЧНИК ФИНАНСИРОВАНИЯ

Работа выполнена в рамках реализации гранта Президента РФ для поддержки молодых ученых (договор № 14.W01.16.5249-МК).

## ЛИТЕРАТУРА

1. Никифорович И.И., Литвинов А.В., Иванян А.Н. Роль гепсидина в развитии анемии у беременных // *Российский вестник акушера-гинеколога*. 2010; 10 (1): 11–14.
2. Репина М.А., Бобров С.А. Анемический синдром у беременных: вопросы патогенеза, диагноза и лечения // *Журнал акушерства и женских болезней*. 2010; 2: 3–11.
3. Цалихин А.Д., Бувеч Е.И. К проблеме анемии беременных // *Сибирский медицинский журнал*. 2010; (1): 74–76.
4. Саприна Т.В., Лазаренко Ф.Э., Прохоренко Т.С., Рязанцева Н.В., Ворожцова И.Н. Роль Th1/Th2 дисбаланса иммунного ответа в детерминации клинических особенностей аутоиммунного сахарного диабета взрослых // *Сахарный диабет*. 2011; 14 (2): 12–17. DOI: 10.14341/2072-0351-5628.
5. Саприна Т.В., Лазаренко Ф.Э., Прохоренко Т.С., Рязанцева Н.В., Ворожцова И.Н. Особенности продукции цитокинов Th1/Th2-профиля у пациентов с различными клиническими вариантами аутоиммунного сахарного диабета // *Цитокины и воспаление*. 2012; 11 (2): 51–57.

6. Кологривова И.В., Суслова Т.Е., Кошельская О.А., Винницкая И.В., Журавлева О.А., Никонова Е.С. Функционирование эффекторных и регуляторных Т-лимфоцитов при нарушении толерантности к углеводам и сахарном диабете 2-го типа, ассоциированных с артериальной гипертензией // *Цитокины и воспаление*. 2012; 11 (2): 38–43.
7. Кологривова И.В., Суслова Т.Е., Кошельская О.А., Винницкая И.В., Трубачева О.А. Система матриксных металлопротеиназ и секреция цитокинов при сахарном диабете 2-го типа и нарушении толерантности к углеводам, ассоциированных с артериальной гипертензией // *Бюллетень экспериментальной биологии и медицины*. 2013; 156 (11): 578–581. DOI: 10.1007/s10517-014-2413-4.
8. Куфелкина Т.Ю., Валеева Ф.В. Анемия у больных сахарным диабетом 1 типа // *Сахарный диабет*. 2010; 13 (4): 49–53. DOI: 10.14341/2072-0351-6057.
9. Абакумова А.А., Куфелкина Т.Ю. Структура анемического синдрома у больных сахарным диабетом 1 типа на фоне беременности // *Практическая медицина*. 2011; 55 (7): 35–38.
10. ABC of Clinical Haematology / ed. D. Provan. 3rd ed. London: BMJ Books, 2007: 112.
11. Mehta A., Hoffbrand V. Haematology at a Glance. 3rd ed. N.-Y.: Wiley–Blackwell, 2009: 128.
12. Pitkin J., Peattie A., Magowan B. Obstetrics and Gynecology. 1st.ed. Philadelphia: Churchill Livingstone, 2003: 172.
13. Huch R., Breymann C. Anaemia in pregnancy and the puerperium. 2nd ed. Bremen: Uni-Med, 2005: 96.
14. Ganz T. Heparin, a key regulator of iron metabolism and mediator of anemia of inflammation // *Blood*. 2003. 102 (3): 783–788.
15. Рязанцева Н.В., Новицкий В.В., Жукова О.Б., Уразова О.И., Радзивил Т.Т., Кулагина И.В., Ковалева Н.П. Современные технологии лабораторной медицины. Томск: Печатная мануфактура, 2008: 360.
16. Долгов В.В., Луговская С.А., Почтарь М.Е., Федорова М.М. Лабораторная диагностика нарушений обмена железа. М.–Тверь: Издательство «Триада», 2014: 72.
17. Alam F., Fatima F., Orakzai S., Iqbal N., Fatima S.S. Elevated levels of ferritin and hs-CRP in type 2 diabetes // *J. Pak. Med. Assoc.* 2014; 64 (12): 1389–1391.
18. Huang J., Karnchanasorn R., Ou H.Y., Feng W., Chuang L.M., Chiu K.C., Samoa R. Association of insulin resistance with serum ferritin and aminotransferases-iron hypothesis // *World J. Exp. Med.* 2015; 5 (4): 232–243. DOI: 10.5493/wjem.v5.i4.232.
19. Huth C., Beuerle S., Zierer A., Heier M., Herder C., Kaiser T., Koenig W., Kronenberg F., Oexle K., Rathmann W., Roden M., Schwab S., Seissler J., Stuckel D., Meisinger C., Peters A., Thorand B. Biomarkers of iron metabolism are independently associated with impaired glucose metabolism and type 2 diabetes: the KORA F4 study // *Eur. J. Endocrinol.* 2015; 173 (5): 643–653. DOI: 10.1530/EJE-15-0631.
20. Liu B.W., Xuan X.M., Liu J.R., Li F.N., Yin F.Z. The Relationship between Serum Ferritin and Insulin Resistance in Different Glucose Metabolism in Nonobese Han Adults // *Int. J. Endocrinol.* 2015; 642194. DOI: 10.1155/2015/642194.
21. Wei D., Chen T., Li J., Gao Y., Ren Y., Zhang X., Yu H., Tian H. Association of Serum Gamma-Glutamyl Transferase and Ferritin with the Metabolic Syndrome // *J. Diabetes. Res.* 2015; 741–731. DOI: 10.1155/2015/741731.
22. Pasricha S.R., Drakesmith H. Iron Deficiency Anemia: Problems in Diagnosis and Prevention at the Population Level // *Hematol. Oncol. Clin. North. Am.* 2016; 30 (2): 309–325. DOI: 10.1016/j.hoc.2015.11.003.
23. Цветаева Н.В., Левина А.А., Мамукова Ю.И. Основы регуляции обмена железа // *Клиническая онкогематология. Фундаментальные исследования и клиническая практика*. 2010; 3 (3): 278–283.
24. Лукина Е.А., Деженкова А.В. Метаболизм железа в норме и при патологии. Основы регуляции обмена железа // *Клиническая онкогематология. Фундаментальные исследования и клиническая практика*. 2015; 8 (4): 355–361.
25. Schaer C.A., Vallelian F., Imhof A., Schoedon G., Scherer D.J. Heme carrier protein (HCP-1) spatially interacts with the CD163 hemoglobin uptake pathway and is a target of inflammatory macrophage activation // *J. Leukoc. Biol.* 2008; 83 (2): 325–333.
26. Canavesi E., Alfieri C., Pelusi S., Valenti L. Heparin and HFE protein: Iron metabolism as a target for the anemia of chronic kidney disease // *World J. Nephrol.* 2012; 1 (6): 166–176. DOI: 10.5527/wjn.v1.i6.166.
27. Deschemin J.C., Vaulont S. Role of hepcidin in the setting of hypoferrremia during acute inflammation // *PLoS One.* 2013; 8 (4): e61050. DOI: 10.1371/journal.pone.0061050.
28. Wilkinson N., Pantopoulos K. The IRP/IRE system in vivo: insights from mouse models // *Front Pharmacol.* 2014; 5 (176): 00176. DOI: 10.3389/fphar.2014.00176.
29. Fraenkel P.G. Understanding anemia of chronic disease // *Hematology Am. Soc. Hematol. Educ. Program.* 2015; 1: 14–18. DOI: 10.1182/asheducation-2015.1.14.
30. Li S., Liu Y., Wang Y., Qi P., Wang D. The role of serum hepcidin and ferroportin1 in placenta on iron transfer from mother to fetus // *Zhonghua Xue Ye Xue Za Zhi.* 2015; 36 (4): 307–311. DOI: 10.3760/cma.j.isn.0253-2727.2015.04.010
31. Martin M.E., Nicolas G., Hetet G., Vaulont S., Grandchamp B., Beaumont C. Transferrin receptor 1 mRNA is downregulated in placenta of hepcidin transgenic embryos // *FEBS Lett.* 2004; 574 (1-3): 187–191.
32. Ikuta K. Iron dysregulation and anemias // *Rinsho Ketsusueki.* 2015; 56 (10): 1903–1913. DOI: 10.11406/rinketsu.56.1903.
33. Nemeth E., Tuttle M.S., Powelson J., Vaughn M.B., Donovan A., Ward D.M., Ganz T., Kaplan J. Heparin reg-

- ulates cellular iron efflux by binding to ferroportin and inducing its internalization // *Science*. 2004; 306 (5704): 2090–2093. DOI: 10.1126/science.1104742.
34. Fleming R.E., Sly W.S. Ferroprotein mutation in autosomal dominant hemochromatosis: loss of function, gain in understanding // *J. Clin. Inv.* 2001; 108 (4): 521–522. DOI: 10.1172/JCI13739.
  35. Weinstein D.A., Roy C.N., Fleming M.D., Loda M.F., Wolfsdorf J.I., Andrews N.C. Inappropriate expression of hepcidin is associated with iron refractory anemia: implications for the anemia of chronic disease // *Blood*. 2002; 100 (10): 3776–3781. DOI: 10.1182/blood-2002-04-1260.
  36. Nemeth E., Rivera S., Gabajan V., Keller C., Taudorf S., Pedersen B.K., Ganz T. IL-6 mediates hypoferrremia inducing the synthesis of the iron regulatory hormone hepcidin // *J. Clin. Inv.* 2004; 113 (9): 1271–1276. DOI: 10.1172/JCI20945.
  37. Rishi G., Wallace D.F., Subramaniam V.N. Hepcidin: regulation of the master iron regulator // *Bioscience Reports*. 2015; 35 (3): e00192. DOI:10.1042/BSR20150014.
  38. Babitt J.L., Huang F.W., Wrighting D.M., Xia Y., Sidis Y., Samad T.A., Campagna J.A., Chung R.T., Schneyer A.L., Woolf C.J., Andrews N.C., Lin H.Y. Bone morphogenetic protein signaling by hemojuvelin regulates hepcidin expression // *Nat. Genet.* 2006; 38 (5): 531–539.
  39. D'Alessio F., Hentze M.W., Muckenthaler M.U. The hemochromatosis proteins HFE, TfR2, and HJV form a membrane-associated protein complex for hepcidin regulation // *J. Hepatol.* 2012; 57 (5): 1052–1060. DOI: 10.1016/j.jhep.2012.06.015
  40. Parrow N.L., Fleming R.E. Bone morphogenetic proteins as regulators of iron metabolism // *Annu. Rev. Nutr.* 2014; 34: 77–94. DOI: 10.1146/annurev-nutr-071813-105646.
  41. Zhao N., Nizzi C.P., Anderson S.A., Wang J., Ueno A., Tsukamoto H., Eisenstein R.S., Enns C.A., Zhang A.S. Low intracellular iron increases the stability of matrilipin-2 // *J. Biol. Chem.* 2015; 290 (7): 4432–4446. DOI: 10.1074/jbc.M114.611913.
  42. Ashby D.R., Gale D.P., Busbridge M., Murphy K.G., Duncan N.D., Cairns T.D., Taube D.H., Bloom S.R., Tam F.W., Chapman R., Maxwell P.H., Choi P. Erythropoietin administration in humans causes a marked and prolonged reduction in circulating hepcidin // *Haematologica*. 2010; 95 (3): 505–508. DOI: 10.3324/haematol.2009.013136.
  43. Kautz L., Jung G., Valore E.V., Rivella S., Nemeth E., Ganz T. Identification of erythroferrone as an erythroid regulator of iron metabolism // *Nat. Genet.* 2014; 46 (7): 678–684. DOI: 10.1038/ng.2996.
  44. Tanno T., Bhanu N.V., Oneal P.A., Goh S.H., Staker P., Lee Y.T., Moroney J.W., Reed C.H., Luban N.L., Wang R.H., Eling T.E., Childs R., Ganz T., Leitman S.F., Fucharoen S., Miller J.L. High levels of GDF15 in thalassemia suppress expression of the iron regulatory protein hepcidin // *Nat. Med.* 2007; 13 (9): 1096–1101. DOI: 10.1038/nm1629.
  45. Tanno T., Porayette P., Sripichai O., Noh S.J., Byrnes C., Bhupatiraju A., Lee Y.T., Goodnough J.B., Harandi O., Ganz T., Paulson R.F., Miller J.L. Identification of TWSG1 as a second novel erythroid regulator of hepcidin expression in murine and human cells // *Blood*. 2009; 114 (1): 181–186. DOI: 10.1182/blood-2008-12-195503.
  46. Keela S.B., Dotya R., Liub L., Nemeth E., Cheriand S., Ganz T., Abkowitz J.L. Evidence that the expression of transferrin receptor 1 on erythroid marrow cells mediates hepcidin suppression in the liver // *Exp. Hematol.* 2015; 43 (6): 469–748. DOI: 10.1016/j.exphem.2015.03.001.
  47. Gao G., Liu S.Y., Wang H.J., Zhang T.W., Yu P., Duan X.L., Zhao S.E., Chang Y.Z. Effects of Pregnancy and Lactation on Iron Metabolism in Rats // *BioMed Research International*. 2015; 105325.
  48. Peyssonnaud C., Zinkernagel A.S., Schuepbach R.A., Rankin E., Vaulont S., Haase V.H., Nizet V., Johnson R.S. Regulation of iron homeostasis by the hypoxia-inducible transcription factors (HIFs) // *J. Clin. Invest.* 2007; 117 (7): 1926–1932. DOI: 10.1172/JCI31370.
  49. Silvestri L., Pagani A., Camaschella C. Furin-mediated release of soluble hemojuvelin: a new link between hypoxia and iron homeostasis // *Blood*. 2008; 111 (2): 924–931.
  50. Lakhal S., Schodel J., Townsend A.R., Pugh C.W., Ratcliffe P.J., Mole D.R. Regulation of type II transmembrane serine proteinase TMPRSS6 by hypoxia-inducible factors: new link between hypoxia signaling and iron homeostasis // *J. Biol. Chem.* 2011; 286 (6): 4090–4097. DOI: 10.1074/jbc.M110.173096.
  51. Mastrogiannaki M., Matak P., Mathieu J.R., Delga S., Mayeux P., Vaulont S., Peyssonnaud C. Hepatic hypoxia-inducible factor-2 down-regulates hepcidin expression in mice through an erythropoietin-mediated increase in erythropoiesis // *Haematologica*. 2012; 97 (6): 827–834. DOI: 10.3324/haematol.2011.056119.
  52. Verga Falzacappa M.V., Vujic Spasic M., Kessler R., Stolte J., Hentze M.W., Muckenthaler M.U. STAT3 mediates hepatic hepcidin expression and its inflammatory stimulation // *Blood*. 2007; 109 (1): 353–358. DOI: 10.1182/blood-2006-07-033969.
  53. Pietrangelo A., Dierssen U., Valli L., Garuti C., Rump A., Corradini E., Ernst M., Klein C., Trautwein C. STAT3 is required for IL-6-gp130-dependent activation of hepcidin in vivo // *Gastroenterology*. 2007; 132 (1): 294–300. DOI: 10.1053/j.gastro.2006.10.018.
  54. Yu H., Lee H., Herrmann A., Buettner R., Jove R. Revisiting STAT3 signalling in cancer: new and unexpected biological functions // *Nat. Rev. Cancer*. 2014; 14 (11): 736–746. DOI: 10.1038/nrc3818.
  55. Nemeth E., Valore E.V., Territo M., Schiller G., Lichtenstein A., Ganz T. Hepcidin, a putative mediator of anemia of inflammation, is a type II acute-phase protein // *Blood*. 2003; 101 (7): 2461–2463. DOI: 10.1182/blood-2002-10-3235.
  56. Nairz M., Haschka D., Demetz E., Weiss G. Iron at the interface of immunity and infection // *Front Pharmacol.* 2014; 5 (152): 00152. DOI: 10.3389/fphar.2014.00152.

57. Nemeth E., Ganz T. Anemia of inflammation // *Hematol. Oncol. Clin. North. Am.* 2014; 28 (4): 671–781. DOI: 10.1016/j.hoc.2014.04.005.
58. Bekri S., Gual P., Anty R., Luciani N., Dahman M., Ramesh B., Iannelli A., Staccini-Myx A., Casanova D., Ben Amor I., Saint-Paul M.C., Huet P.M. Sadoul J.L., Gugenheim J., Srai S.K., Tran A., Le Marchand-Brustel Y. Increased adipose tissue expression of hepcidin in severe obesity is independent from diabetes and NASH // *Gastroenterology.* 2006; 131 (3): 788–796. DOI: 10.1053/j.gastro.2006.07.007.
59. Coimbra S., Catarino C., Santos-Silva A. The role of adipocytes in the modulation of iron metabolism in obesity // *Obes. Rev.* 2013; 14 (10): 771–779. DOI: 10.1111/obr.12057.
60. Vuppalanchi R., Troutt J.S., Konrad R.J., Ghabril M., Saxena R., Bell L.N., Kowdley K.V., Chalasani N. Serum hepcidin levels are associated with obesity but not liver disease // *Obesity (Silver Spring).* 2014; 22 (3): 836–841. DOI: 10.1002/oby.20403.
61. Chung B., Matak P., McKie A.T., Sharp P. Leptin increases the expression of the iron regulatory hormone hepcidin in HuH7 human hepatoma cells // *J. Nutr.* 2007; 137 (11): 2366–2370.
62. Gabrielsen J.S., Gao Y., Simcox J.A., Huang J., Thorup D., Jones D., Cooksey R.C., Gabrielsen D., Adams T.D., Hunt S.C., Hopkins P.N., Cefalu W.T., McClain D.A. Adipocyte iron regulates adiponectin and insulin sensitivity // *J. Clin. Invest.* 2012; 122 (10): 3529–3540. DOI: 10.1172/JCI44421.
63. Besson-Fournier C., Latour C., Kautz L., Bertrand J., Ganz T., Roth M.P., Coppin H. Induction of activin B by inflammatory stimuli up-regulates expression of the iron regulatory peptide hepcidin through Smad1/5/8 signaling // *Blood.* 2012; 120 (2): 431–439. DOI: 10.1182/blood-2012-02-411470.
64. Meli R., Mattace Raso G., Irace C., Simeoli R., Di Pascale A., Paciello O., Pagano T.B., Calignano A., Colonna A., Santamaria R. High fat diet induces liver steatosis and early dysregulation of iron metabolism in rats // *PLoS One.* 2013; 8 (6): e66570. DOI: 10.1371/journal.pone.0066570.
65. Блиндарь В.Н., Зубрихина Г.Н., Матвеева И.И. Анемический синдром и основные метаболиты феррокинетики (ферритин, растворимый рецептор трансферрина, прогепсидин, гепсидин-25 и эндогенный эритропоэтин) // *Медицинский алфавит.* 2015; 2 (8): 16–19.
66. Jayarane S., Sthaneshwar P., Sokkalingam S. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18972320> Serum prohepcidin concentrations in rheumatoid arthritis // *Pathology.* 2009; 41 (2): 178–182. DOI: 10.1080/00313020802436840
67. Галушко Е.А., Беленький Д.А., Александрова Е.Н., Кашникова Л.Н. Роль гепсидина в развитии анемии у больных ревматоидным артритом // *Научно-практическая ревматология.* 2012; 52 (3): 19–24.
68. Swellam M., Gabal K.M., Youssef S.S. Interleukin-1 receptor antagonist gene polymorphism and hepcidin in rheumatoid arthritis: Correlations with clinical and laboratory indices of disease activity // *IUBMB Life.* 2013; 65 (10): 883–888. DOI: 10.1002/iub.1205
69. Галушко Е.А. Клиническое значение определения гепсидина при анемии у больных ревматоидным артритом // *Клиническая медицина.* 2014; 92 (6): 21–27.
70. Дроздов В.Н., Лищинская А.А., Парфенов А.И., Носкова К.К., Ручкина И.Н., Варванина Г.Г., Ткаченко Е.В. Клинико-патогенетические варианты анемии у больных с воспалительными заболеваниями кишечника // *Терапевтический архив.* 2012; 84 (2): 36–41.
71. Kaitha S., Bashir M., Ali T. Iron deficiency anemia in inflammatory bowel disease // *World J Gastrointest Pathophysiol.* 2015; 6 (3): 62–72. DOI: 10.4291/wjgp.v6.i3.62
72. Cherry J.D., Olschowka J.A., O'Banion M.K. Neuroinflammation and M2 microglia: the good, the bad, and the inflamed // *J. Neuroinflammation.* 2014; 11 (98). DOI: 10.1186/1742-2094-11-98.
73. McCarthy R.C., Kosman D.J. Mechanisms and regulation of iron trafficking across the capillary endothelial cells of the blood-brain barrier // *Frontiers in Molecular Neuroscience.* 2015; 8 (31). DOI: 10.3389/fnmol.2015.00031.
74. Макешова А.Б., Левина А.А., Мамукова Ю.И., Савченко В.Г. Регуляторные механизмы обмена железа у больных острыми лейкозами // *Терапевтический архив.* 2009; 81 (7): 16–20.
75. Тарасова Н.Е., Теплякова Е.Д., Шестопапов А.В., Сависько А.А., Асланян К.С. Особенности метаболизма железа у детей с острым лимфобластным лейкозом // *Современные проблемы науки и образования.* 2012; 1: 31.
76. Maccio A., Madeddu C., Gramignano G., Mulas C., Tanca L., Cherchi M.C., Floris C., Omoto I., Barracca A., Ganz T. The role of inflammation, iron, and nutritional status in cancer-related anemia: results of a large, prospective, observational study // *Haematologica.* 2015; 100 (1): 124–132. DOI: 10.3324/haematol.2014.112813.
77. Bordini J., Bertilaccio M.T., Ponzoni M., Fermo I., Chesi M., Bergsagel P.L., Camaschella C., Campanella A. Erythroblast apoptosis and microenvironmental iron restriction trigger anemia in the VK\*MYC model of multiple myeloma // *Haematologica.* 2015; 100 (6): 834–841. DOI: 10.3324/haematol.2014.118000
78. Girelli D., Nemeth E., Swinkels D.W. Heparin in the diagnosis of iron disorders // *Blood.* 2016; 127 (23): 2809–1283. DOI: 10.1182/blood-2015-12-639112
79. Андреичев Н.А., Балеева Л.В. Анемия хронических заболеваний // *Российский медицинский журнал.* 2014; 2: 50–55.
80. Babitt J.L., Huang F.W., Xia Y., Sidis Y., Andrews N.C., Lin H.Y. Modulation of bone morphogenetic protein signaling in vivo regulates systemic iron balance // *J. Clin. Invest.* 2007; 117 (7): 1933–1939. DOI:10.1172/JCI13142.

81. Yu P.B., Hong C.C., Sachidanandan C., Babitt J.L., Deng D.Y., Hoyng S.A., Lin H.Y., Bloch K.D., Peterson R.T. Dorsomorphin inhibits BMP signals required for embryogenesis and iron metabolism // *Nat. Chem. Biol.* 2008; 4 (1): 33–41. DOI: 10.1038/nchembio.2007.54.
82. Pinto J.P., Ribeiro S., Pontes H., Thowfeequ S., Tosh D., Carvalho F., Porto G. Erythropoietin mediates hepcidin expression in hepatocytes through EPOR signaling and regulation of C/EBPalpha // *Blood.* 2008; 111 (12): 5727–5733. DOI: 10.1182/blood-2007-08-106195.
83. Sasu B.J., Cooke K.S., Arvedson T.L., Plewa C., Ellison A.R., Sheng J., Winters A., Juan T., Li H., Begley C.G., Molineux G. Antihepcidin antibody treatment modulates iron metabolism and is effective in a mouse model of inflammation-induced anemia // *Blood.* 2010; 115 (17): 3616–3624. DOI: 10.1182/blood-2009-09-245977.
84. Canavesi E., Alfieri C., Pelusi S., Valenti L. Hepcidin and HFE protein: Iron metabolism as a target for the anemia of chronic kidney disease? // *World J Nephrol.* 2012; 1 (6): 166–176. DOI: 10.5527/wjn.v1.i6.166.
85. Sebastiani G., Wilkinson N., Pantopoulos K. Pharmacological Targeting of the Hepcidin/Ferroportin Axis // *Front Pharmacol.* 2016; 7: 160. DOI: 10.3389/fphar.2016.00160.

Поступила в редакцию 01.12.2016

Утверждена к печати 19.12.2016

**Прохоренко Татьяна Сергеевна**, канд. мед. наук, научный сотрудник центральной научно-исследовательской лаборатории (ЦНИЛ), СибГМУ, г. Томск.

**Зима Анастасия Павловна**, д-р мед. наук, гл. научный сотрудник ЦНИЛ, профессор кафедры патофизиологии, СибГМУ, г. Томск; ст. научный сотрудник лаборатории иммунологии и клеточных биотехнологий, БФУ имени И. Канта, г. Калининград.

**Саприна Татьяна Владимировна**, д-р мед. наук, доцент, профессор кафедры эндокринологии и диабетологии, СибГМУ, г. Томск.

**Мусина Надежда Нурлановна**, ординатор кафедры эндокринологии и диабетологии, СибГМУ, г. Томск.

**Шахманова Наталья Сергеевна**, интерн кафедры биохимии и молекулярной биологии с курсом клинической лабораторной диагностики, СибГМУ, г. Томск.

**Новицкий Вячеслав Викторович**, д-р мед. наук, профессор, академик РАН, заслуженный деятель науки РФ, зав. кафедрой патофизиологии, СибГМУ, г. Томск.

(✉) Прохоренко Татьяна Сергеевна, e-mail: mmikld.ssmu@gmail.com

УДК 618.3-06:616.155.194.8

DOI 10.20538/1682-0363-2017-1-140–151

For citation: Prokhorenko T.S., Zima A.P., Saprina T.V., Musina N.N., Shakhmanova N.S., Novitsky V.V. Differential diagnosis of anemia in pregnant women. *Bulletin of Siberian Medicine.* 2017; 16 (1): 140–151

## Differential diagnosis of anemia in pregnant women

Prokhorenko T.S.<sup>1</sup>, Zima A.P.<sup>1,2</sup>, Saprina T.V.<sup>1</sup>, Musina N.N.<sup>1</sup>, Shakhmanova N.S.<sup>1</sup>, Novitsky V.V.<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Siberian State Medical University

2, Moskow Trakt, Tomsk, 634050, Russian Federation

<sup>2</sup> Immanuel Kant Baltic Federal University, Kaliningrad, Russian Federation

14A, Nevsky Str., Kaliningrad, 236041, Russian Federation

### ABSTRACT

The review is dedicated to the diagnostics of hypochromic microcytic anemia among pregnant women with carbohydrate metabolism disorders by means of existing laboratory algorithm of examination. We give some data on the anemic syndrome in women with diabetes mellitus type 1. These data demonstrate an equal occurrence of anemia of chronic disorder and iron-deficiency anemia in this group of patients. Special attention is paid to the role of hepcidin in iron metabolism as well as to the mechanisms of regulation of hepcidin production under normal and pathological conditions. The review cites researches, which demonstrate the effectiveness of hepcidin measurement for differential diagnostics of anemic syndrome. We also touch upon the problem concerning treatment of anemia of chronic disorder.

**Key words:** pregnancy, anemia of chronic disease, diabetes, hepcidin.

## REFERENCES

- Nikiforovich I.I., Litvinov A.V., Ivanyan A.N. Rol' gepcidina v razvitiy anemii u beremennykh [The role of hepcidin in the development of anemia in pregnant women] // *Rossiyskiy vestnik akusbera-ginekologa – Russian Bulletin of Obstetrician-Gynecologist*. 2010; 10 (1): 11–14 (in Russian).
- Repina M.A., Bobrov S.A. Anemicheskiy sindrom u beremennykh: voprosy patogeneza, diagnoza i lecheniya [Anemic syndrome in pregnancy: pathogenesis issues, diagnosis and treatment] // *Zhurnal akusberstva i zhenskikh bolezney – Journal of Obstetrics and Woman Disease*. 2010; 2: 3–11 (in Russian).
- Tsalikhin A.D., Buyevich E.I. Probleme anemii beremennykh [On the problem of pregnant women anemia] // *Sibirskiy meditsinskiy zhurnal – Siberian Medical Journal*. 2010; (1): 74–76 (in Russian).
- Saprina T.V., Lazarenko F.E., Prokhorenko T.S., Ryazantseva N.V., Vorozhtsova I.N. Rol' Th1/Th2 disbalansa immunnogo otveta v determinatsii klinicheskikh osobennostey autoimmunnogo sakharnogo diabeta vzroslykh [The role of Th1/Th2 immune response imbalance determination in clinical features of autoimmune diabetes adult] // *Sakharnyy diabet – Diabetes Mellitus*. 2011; 14 (2): 12–17. DOI: 10.14341/2072-0351-5628 (in Russian).
- Saprina T.V., Lazarenko, F.E., Prokhorenko T.S., Ryazantseva N.V., Vorozhtsova I.N. Osobennosti produktsii tsitokinov Th1/Th2-profilya u patsiyentov s razlichnymi klinicheskimi variantami autoimmunnogo sakharnogo diabeta [Features of cytokine production by Th1/Th2-profile in patients with different clinical variants autoimmune diabetes] // *Tsitokiny i vospaleniye – Cytokines and Inflammation*. 2012; 11 (2): 51–57 (in Russian).
- Kologrivova I.V., Suslova T.E., Koshel'skaya O.A., Vinnitskaya I.V., ZHuravleva O.A., Nikonova E.S. Funktsionirovaniye effektornykh i regulatorynykh T-limfotsitov pri narushenii tolerantnosti k uglevodam i sakharnom diabete 2-go tipa, assotsirovannykh s arterial'noy gipertenziyey [Functioning of effector and regulatory T lymphocytes in case of violation of carbohydrate tolerance and type 2 diabetes associated with hypertension] // *Tsitokiny i vospaleniye – Cytokines and Inflammation*. 2012; 11 (2): 38–43 (in Russian).
- Kologrivova I.V., Suslova T.E., Koshel'skaya O.A., Vinnitskaya I.V., Trubacheva O.A. Sistema matriksnykh metalloproteinaz i sekretiya tsitokinov pri sakharnom diabete 2-go tipa i narushenii tolerantnosti k uglevodam, assotsirovannykh s arterial'noy gipertenziyey [System of matrix metalloproteinases and cytokine secretion in type 2 diabetes mellitus and impaired carbohydrate tolerance associated with arterial hypertension] // *Byulleten' eksperimental'noy biologii i meditsiny – Bulletin of Experimental Biology and Medicine*. 2013; 156 (11): 578–581. DOI: 10.1007/s10517-014-2413-4 (in Russian).
- Kufelkina T.YU., Valeyeva F.V. Anemiya u bol'nykh sakharnym diabatom 1 tipa [Anemia in patients with type 1 diabetes] // *Sakharnyy diabet – Diabetes Mellitus*. 2010; 13 (4): 49–53. DOI: 10.14341/2072-0351-6057 (in Russian).
- Abakumova A.A., Kufelkina T.YU. Struktura anemicheskogo sindroma u bol'nykh sakharnym diabatom 1 tipa na fone beremennosti [Structure of anemia in patients with type 1 diabetes on a background of pregnancy] // *Prakticheskaya meditsina – Practical medicine*. 2011; 55 (7): 35–38 (in Russian).
- ABC of Clinical Haematology / ed. D. Provan. 3rd ed. London: BMJ Books, 2007: 112.
- Mehta A., Hoffbrand V. Haematology at a Glance. 3rd ed. N.-Y.: Wiley-Blackwell, 2009: 128.
- Pitkin J., Peattie A., Magowan B. Obstetrics and Gynecology. 1st.ed. Philadelphia: Churchill Livingstone, 2003:172.
- Huch R., Breymann C. Anaemia in pregnancy and the puerperium. 2nd ed. Bremen: Uni-Med, 2005: 96.
- Ganz T. Hepcidin, a key regulator of iron metabolism and mediator of anemia of inflammation // *Blood*. 2003. 102 (3): 783–788.
- Ryazantseva N.V., Novitskiy V.V., Zhukova O.B., Urazova O.I., Radzivil T.T., Kulagina I.V., Kovaleva N.P. Sovremennyy tekhnologii laboratornoy meditsiny [Modern laboratory medicine technology]. Tomsk: Pechatnaya manufaktura Publ., 2008: 360 (in Russian).
- Dolgov V.V., Lugovskaya S.A., Pochtar' M.E., Fedorova M.M. Laboratornaya diagnostika narushenii obmena zheleza [Laboratory diagnosis of disorders of iron metabolism]. M-Tver, Izdatel'stvo «Triada» Publ., 2014: 72 (in Russian).
- Alam F., Fatima F., Orakzai S., Iqbal N., Fatima S.S. Elevated levels of ferritin and hs-CRP in type 2 diabetes // *J. Pak. Med. Assoc.* 2014; 64 (12): 1389–1391.
- Huang J., Karnchanasorn R., Ou H.Y., Feng W., Chuang L.M., Chiu K.C., Samoa R. Association of insulin resistance with serum ferritin and aminotransferases-iron hypothesis // *World J. Exp. Med.* 2015; 5 (4): 232–243. DOI: 10.5493/wjem.v5.i4.232.
- Huth C., Beuerle S., Zierer A., Heier M., Herder C., Kaiser T., Koenig W., Kronenberg F., Oexle K., Rathmann W., Roden M., Schwab S., Seissler J., Stuckel D., Meisinger C., Peters A., Thorand B. Biomarkers of iron metabolism are independently associated with impaired glucose metabolism and type 2 diabetes: the KORA F4 study // *Eur. J. Endocrinol.* 2015; 173 (5): 643–653. DOI: 10.1530/EJE-15-0631.
- Liu B.W., Xuan X.M., Liu J.R., Li F.N., Yin F.Z. The Relationship between Serum Ferritin and Insulin Resistance in Different Glucose Metabolism in Nonobese Han Adults // *Int. J. Endocrinol.* 2015; 642194. DOI: 10.1155/2015/642194.
- Wei D., Chen T., Li J., Gao Y., Ren Y., Zhang X., Yu H., Tian H. Association of Serum Gamma-Glutamyl Transferase and Ferritin with the Metabolic Syndrome // *J. Diabetes. Res.* 2015; 741–731. DOI: 10.1155/2015/741731.
- Pasricha S.R., Drakesmith H. Iron Deficiency Anemia: Problems in Diagnosis and Prevention at the Population Level // *Hematol. Oncol. Clin. North. Am.* 2016; 30 (2): 309–325. DOI: 10.1016/j.hoc.2015.11.003.

25. Tsvetayeva N.V., Levina A.A., Mamukova YU.I. Osnovy regulyatsii obmena zheleza [Basics of the regulation of iron metabolism] // *Klinicheskaya onkogematologiya. Fundamental'nyye issledovaniya i klinicheskaya praktika – Clinical Oncohematology. Basic Research and Clinical Practice*. 2010; 3 (3): 278–283 (in Russian).
24. Lukina E.A., Dezhenkova A.V. Metabolizm zheleza v norme i pri patologii. Osnovy regulyatsii obmena zheleza [Iron metabolism in health and disease. Basics of the regulation of iron metabolism] // *Klinicheskaya onkogematologiya. Fundamental'nyye issledovaniya i klinicheskaya praktika – Clinical Oncohematology. Basic Research and Clinical Practice*. 2015; 8 (4): 355–361 (in Russian).
25. Schaer C.A., Vallelian F., Imhof A., Schoedon G., Schaefer D.J. Heme carrier protein (HCP-1) spatially interacts with the CD163 hemoglobin uptake pathway and is a target of inflammatory macrophage activation // *J. Leukoc. Biol.* 2008; 83 (2): 325–333.
26. Canavesi E., Alfieri C., Pelusi S., Valenti L. Heparin and HFE protein: Iron metabolism as a target for the anemia of chronic kidney disease // *World J. Nephrol.* 2012; 1 (6): 166–176. DOI: 10.5527/wjn.v1.i6.166.
27. Deschemin J.C., Vaulont S. Role of hepcidin in the setting of hypoferrremia during acute inflammation // *PLoS One*. 2013; 8 (4): e61050. DOI: 10.1371/journal.pone.0061050.
28. Wilkinson N., Pantopoulos K. The IRP/IRE system in vivo: insights from mouse models // *Front Pharmacol.* 2014; 5 (176): 00176. DOI: 10.3389/fphar.2014.00176.
29. Fraenkel P.G. Understanding anemia of chronic disease // *Hematology Am. Soc. Hematol. Educ. Program*. 2015; 1: 14–18. DOI: 10.1182/asheducation-2015.1.14.
30. Li S., Liu Y., Wang Y., Qi P., Wang D. The role of serum hepcidin and ferroportin1 in placenta on iron transfer from mother to fetus // *Zhonghua Xue Ye Xue Za Zhi*. 2015; 36 (4): 307–311. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0253-2727.2015.04.010
31. Martin M.E., Nicolas G., Hetet G., Vaulont S., Grandchamp B., Beaumont C. Transferrin receptor 1 mRNA is downregulated in placenta of hepcidin transgenic embryos // *FEBS Lett.* 2004; 574 (1-3): 187–191.
32. Ikuta K. Iron dysregulation and anemias // *Rinsho Ketsueki*. 2015; 56 (10): 1903–1913. DOI: 10.11406/rinketsu.56.1903.
33. Nemeth E., Tuttle M.S., Powelson J., Vaughn M.B., Donovan A., Ward D.M., Ganz T., Kaplan J. Heparin regulates cellular iron efflux by binding to ferroportin and inducing its internalization // *Science*. 2004; 306 (5704): 2090–2093. DOI: 10.1126/science.1104742.
34. Fleming R.E., Sly W.S. Ferroprotein mutation in autosomal dominant hemochromatosis: loss of function, gain in understanding // *J. Clin. Inv.* 2001; 108 (4): 521–522. DOI: 10.1172/JCI13739.
35. Weinstein D.A., Roy C.N., Fleming M.D., Loda M.F., Wolfson J.J., Andrews N.C. Inappropriate expression of hepcidin is associated with iron refractory anemia: implications for the anemia of chronic disease // *Blood*. 2002; 100 (10): 3776–3781. DOI: 10.1182/blood-2002-04-1260.
36. Nemeth E., Rivera S., Gabajan V., Keller C., Taudorf S., Pedersen B.K., Ganz T. IL-6 mediates hypoferrremia inducing the synthesis of the iron regulatory hormone hepcidin // *J. Clin. Inv.* 2004; 113 (9): 1271–1276. DOI: 10.1172/JCI20945.
37. Rishi G., Wallace D.F., Subramaniam V.N. Heparin: regulation of the master iron regulator // *Bioscience Reports*. 2015; 35 (3): e00192. DOI:10.1042/BSR20150014.
38. Babitt J.L., Huang F.W., Wrighting D.M., Xia Y., Sidis Y., Samad T.A., Campagna J.A., Chung R.T., Schneyer A.L., Woolf C.J., Andrews N.C., Lin H.Y. Bone morphogenetic protein signaling by hepcidin regulates hepcidin expression // *Nat. Genet.* 2006; 38 (5): 531–539.
39. D'Alessio F., Hentze M.W., Muckenthaler M.U. The hemochromatosis proteins HFE, TfR2, and HJV form a membrane-associated protein complex for hepcidin regulation // *J. Hepatol.* 2012; 57 (5): 1052–1060. DOI: 10.1016/j.jhep.2012.06.015
40. Parrow N.L., Fleming R.E. Bone morphogenetic proteins as regulators of iron metabolism // *Annu. Rev. Nutr.* 2014; 34: 77–94. DOI: 10.1146/annurev-nutr-071813-105646.
41. Zhao N., Nizzi C.P., Anderson S.A., Wang J., Ueno A., Tsukamoto H., Eisenstein R.S., Enns C.A., Zhang A.S. Low intracellular iron increases the stability of matrilysin-2 // *J. Biol. Chem.* 2015; 290 (7): 4432–4446. DOI: 10.1074/jbc.M114.611913.
42. Ashby D.R., Gale D.P., Busbridge M., Murphy K.G., Duncan N.D., Cairns T.D., Taube D.H., Bloom S.R., Tam F.W., Chapman R., Maxwell P.H., Choi P. Erythropoietin administration in humans causes a marked and prolonged reduction in circulating hepcidin // *Haematologica*. 2010; 95 (3): 505–508. DOI: 10.3324/haematol.2009.013136.
43. Kautz L., Jung G., Valore E.V., Rivella S., Nemeth E., Ganz T. Identification of erythroferrone as an erythroid regulator of iron metabolism // *Nat. Genet.* 2014; 46 (7): 678–684. DOI: 10.1038/ng.2996.
44. Tanno T., Bhanu N.V., Oneal P.A., Goh S.H., Staker P., Lee Y.T., Moroney J.W., Reed C.H., Luban N.L., Wang R.H., Eling T.E., Childs R., Ganz T., Leitman S.F., Fucharoen S., Miller J.L. High levels of GDF15 in thalassemia suppress expression of the iron regulatory protein hepcidin // *Nat. Med.* 2007; 13 (9): 1096–1101. DOI: 10.1038/nm1629.
45. Tanno T., Porayette P., Sripichai O., Noh S.J., Byrnes C., Bhupatiraju A., Lee Y.T., Goodnough J.B., Harandi O., Ganz T., Paulson R.F., Miller J.L. Identification of TWSG1 as a second novel erythroid regulator of hepcidin expression in murine and human cells // *Blood*. 2009; 114 (1): 181–186. DOI: 10.1182/blood-2008-12-195503.
46. Keela S.B., Dotya R., Liub L., Nemeth E., Cheriand S., Ganz T., Abkowitz J.L. Evidence that the expression of transferrin receptor 1 on erythroid marrow cells mediates hepcidin suppression in the liver // *Exp. Hematol.* 2015; 43 (6): 469–748. DOI: 10.1016/j.exphem.2015.03.001.
47. Gao G., Liu S.Y., Wang H.J., Zhang T.W., Yu P., Duan X.L., Zhao S.E., Chang Y.Z. Effects of Pregnancy and Lactation

- on Iron Metabolism in Rats // *BioMed Research International*. 2015; 105325.
48. Peyssonnaud C., Zinkernagel A.S., Schuepbach R.A., Rankin E., Vaulont S., Haase V.H., Nizet V., Johnson R.S. Regulation of iron homeostasis by the hypoxia-inducible transcription factors (HIFs) // *J. Clin. Invest.* 2007; 117 (7): 1926–1932. DOI: 10.1172/JCI31370.
  49. Silvestri L., Pagani A., Camaschella C. Furin-mediated release of soluble hemojuvelin: a new link between hypoxia and iron homeostasis // *Blood*. 2008; 111 (2): 924–931.
  50. Lakhal S., Schodel J., Townsend A.R., Pugh C.W., Ratcliffe P.J., Mole D.R. Regulation of type II transmembrane serine proteinase TMPRSS6 by hypoxia-inducible factors: new link between hypoxia signaling and iron homeostasis // *J. Biol. Chem.* 2011; 286 (6): 4090–4097. DOI: 10.1074/jbc.M110.173096.
  51. Mastrogiannaki M., Matak P., Mathieu J.R., Delga S., Mayeux P., Vaulont S., Peyssonnaud C. Hepatic hypoxia-inducible factor-2 down-regulates hepcidin expression in mice through an erythropoietin-mediated increase in erythropoiesis // *Haematologica*. 2012; 97 (6): 827–834. DOI: 10.3324/haematol.2011.056119.
  52. Verga Falzacappa M.V., Vujic Spasic M., Kessler R., Stolte J., Hentze M.W., Muckenthaler M.U. STAT3 mediates hepatic hepcidin expression and its inflammatory stimulation // *Blood*. 2007; 109 (1): 353–358. DOI: 10.1182/blood-2006-07-033969.
  53. Pietrangelo A., Dierssen U., Valli L., Garuti C., Rump A., Corradini E., Ernst M., Klein C., Trautwein C. STAT3 is required for IL-6-gp130-dependent activation of hepcidin in vivo // *Gastroenterology*. 2007; 132 (1): 294–300. DOI: 10.1053/j.gastro.2006.10.018.
  54. Yu H., Lee H., Herrmann A., Buettner R., Jove R. Revisiting STAT3 signalling in cancer: new and unexpected biological functions // *Nat. Rev. Cancer*. 2014; 14 (11): 736–746. DOI: 10.1038/nrc3818.
  55. Nemeth E., Valore E.V., Territo M., Schiller G., Lichtenstein A., Ganz T. Hepcidin, a putative mediator of anemia of inflammation, is a type II acute-phase protein // *Blood*. 2003; 101 (7): 2461–2463. DOI: 10.1182/blood-2002-10-3235.
  56. Nairz M., Haschka D., Demetz E., Weiss G. Iron at the interface of immunity and infection // *Front Pharmacol.* 2014; 5 (152): 00152. DOI: 10.3389/fphar.2014.00152.
  57. Nemeth E., Ganz T. Anemia of inflammation // *Hematol. Oncol. Clin. North Am.* 2014; 28 (4): 671–781. DOI: 10.1016/j.hoc.2014.04.005.
  58. Bekri S., Gual P., Anty R., Luciani N., Dahman M., Ramesh B., Iannelli A., Staccini-Myx A., Casanova D., Ben Amor I., Saint-Paul M.C., Huet P.M., Sadoul J.L., Gugenheim J., Srai S.K., Tran A., Le Marchand-Brustel Y. Increased adipose tissue expression of hepcidin in severe obesity is independent from diabetes and NASH // *Gastroenterology*. 2006; 131 (3): 788–796. DOI: 10.1053/j.gastro.2006.07.007.
  59. Coimbra S., Catarino C., Santos-Silva A. The role of adipocytes in the modulation of iron metabolism in obesity // *Obes Rev.* 2013; 14 (10): 771–779. DOI: 10.1111/obr.12057.
  60. Vuppalachari R., Troutt J.S., Konrad R.J., Ghabril M., Saxena R., Bell L.N., Kowdley K.V., Chalasani N. Serum hepcidin levels are associated with obesity but not liver disease // *Obesity (Silver Spring)*. 2014; 22 (3): 836–841. DOI: 10.1002/oby.20403.
  61. Chung B., Matak P., McKie A.T., Sharp P. Leptin increases the expression of the iron regulatory hormone hepcidin in HuH7 human hepatoma cells // *J. Nutr.* 2007; 137 (11): 2366–2370.
  62. Gabrielsen J.S., Gao Y., Simcox J.A., Huang J., Thorup D., Jones D., Cooksey R.C., Gabrielsen D., Adams T.D., Hunt S.C., Hopkins P.N., Cefalu W.T., McClain D.A. Adipocyte iron regulates adiponectin and insulin sensitivity // *J. Clin. Invest.* 2012; 122 (10): 3529–3540. DOI: 10.1172/JCI44421.
  63. Besson-Fournier C., Latour C., Kautz L., Bertrand J., Ganz T., Roth M.P., Coppin H. Induction of activin B by inflammatory stimuli up-regulates expression of the iron regulatory peptide hepcidin through Smad1/5/8 signaling // *Blood*. 2012; 120 (2): 431–439. DOI: 10.1182/blood-2012-02-411470.
  64. Meli R., Mattace Raso G., Irace C., Simeoli R., Di Pascuale A., Paciello O., Pagano T.B., Calignano A., Colonna A., Santamaria R. High fat diet induces liver steatosis and early dysregulation of iron metabolism in rats // *PLoS One*. 2013; 8 (6): e66570. DOI: 10.1371/journal.pone.0066570.
  65. Blindar' V.N., Zubrikhina G.N., Matveyeva I.I. Anemicheskii sindrom i osnovnyye metabolity ferrokinetiki (ferritin, rastvorimyy retseptor transferrina, progepsidin, gepsidin-25 i endogennyy eritropoetin) [Anemic syndrome and major metabolites ferrokinetiki (ferritin, soluble transferrin receptor progepsidin, hepcidin-25 and endogenous erythropoietin)] // *Meditinskiiy alfavit – Medical Alphabet*. 2015; 2 (8): 16–19 (in Russian).
  66. Jayarane S., Sthaneshwar P., Sakkalingam S. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18972320> Serum prohepcidin concentrations in rheumatoid arthritis // *Pathology*. 2009; 41 (2): 178–182. DOI: 10.1080/00313020802436840
  67. Galushko E.A., Belen'kiy D.A., Aleksandrova E.N., Kashnikova L.N. Rol' gepsidina v razvitii anemii u bol'nykh revmatoidnym artritom [The role of hepcidin in the development of anemia in patients with rheumatoid arthritis] // *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya – Rheumatology Science and Practice*. 2012; 52 (3): 19–24 (in Russian).
  68. Swellam M., Gabal K.M., Youssef S.S. Interleukin-1 receptor antagonist gene polymorphism and hepcidin in rheumatoid arthritis: Correlations with clinical and laboratory indices of disease activity // *IUBMB Life*. 2013; 65 (10): 883–888. DOI: 10.1002/iub.1205
  69. Galushko E.A. Klinicheskoye znacheniyе opredeleniya gepsidina pri anemii u bol'nykh revmatoidnym artritom

- [The clinical significance of determination of hepcidin in anemia in patients with rheumatoid arthritis] // *Klinicheskaya meditsina – Clinical Medicine*. 2014; 92 (6): 21–27 (in Russian).
70. Drozdov V.N., Lishchinskaya A.A., Parfenov A.I., Noskova K.K., Ruchkina I.N., Varvanina G.G., Tkachenko E.V. Kliniko-patogeneticheskiye varianty anemii u bol'nykh s vospalitel'nymi zabolevaniyami kishchnika [Clinico-pathogenetic variants of anemia in patients with inflammatory bowel disease] // *Terapevticheskiy arkhiv – Therapeutic archive*. 2012; 84 (2): 36–41 (in Russian).
  71. Kaitha S., Bashir M., Ali T. Iron deficiency anemia in inflammatory bowel disease // *World J Gastrointest Pathophysiol*. 2015; 6 (3): 62–72. DOI: 10.4291/wjgp.v6.i3.62
  72. Cherry J.D., Olschowka J.A., O'Banion M.K. Neuroinflammation and M2 microglia: the good, the bad, and the inflamed // *J. Neuroinflammation*. 2014; 11 (98). DOI: 10.1186/1742-2094-11-98.
  73. McCarthy R.C., Kosman D.J. Mechanisms and regulation of iron trafficking across the capillary endothelial cells of the blood-brain barrier // *Frontiers in Molecular Neuroscience*. 2015; 8 (31). DOI: 10.3389/fnmol.2015.00031.
  74. Makeshova A.B., Levina A.A., Mamukova YU.I., Savchenko V.G. Regulyatornyye mekhanizmy obmena zheleza u bol'nykh ostrymi leykozami [The regulatory mechanisms of iron metabolism in patients with acute leukemia] // *Terapevticheskiy arkhiv – Therapeutic archive*. 2009; 81 (7): 16–20 (in Russian).
  75. Tarasova N.E., Teplyakova E.D., SHestopalov A.V., Savis'ko A.A., Aslanyan K.S. Osobennosti metabolizma zheleza u detey s ostrym limfoblastnym leykozom [Features of iron metabolism in children with acute lymphoblastic leukemia] // *Sovremennyye problemy nauki i obrazovaniya – Modern problems of science and education*. 2012; 1: 31 (in Russian).
  76. Maccio A., Madeddu C., Gramignano G., Mulas C., Tanca L., Cherchi M.C., Floris C., Omoto I., Barracca A., Ganz T. The role of inflammation, iron, and nutritional status in cancer-related anemia: results of a large, prospective, observational study // *Haematologica*. 2015; 100 (1): 124–132. DOI: 10.3324/haematol.2014.112813.
  77. Bordini J., Bertilaccio M.T., Ponzoni M., Fermo I., Chesi M., Bergsagel P.L., Camaschella C., Campanella A. Erythroblast apoptosis and microenvironmental iron restriction trigger anemia in the VK\*MYC model of multiple myeloma // *Haematologica*. 2015; 100 (6): 834–841. DOI: 10.3324/haematol.2014.118000
  78. Girelli D., Nemeth E., Swinkels D.W. Hepcidin in the diagnosis of iron disorders // *Blood*. 2016; 127 (23): 2809–1283. DOI: 10.1182/blood-2015-12-639112
  79. Andreichev N.A., Baleyeva L.V. Anemiya khronicheskikh zabolevaniy [Anemia of chronic disease] // *Rossiyskiy meditsinskiy zhurnal – Medical Journal of the Russian Federation*. 2014; 2: 50–55 (in Russian).
  80. Babitt J.L., Huang F.W., Xia Y., Sidis Y., Andrews N.C., Lin H.Y. Modulation of bone morphogenetic protein signaling in vivo regulates systemic iron balance // *J. Clin. Invest*. 2007; 117 (7): 1933–1939. DOI: 10.1172/JCI31342.
  81. Yu P.B., Hong C.C., Sachidanandan C., Babitt J.L., Deng D.Y., Hoyng S.A., Lin H.Y., Bloch K.D., Peterson R.T. Dorsomorphin inhibits BMP signals required for embryogenesis and iron metabolism // *Nat. Chem. Biol*. 2008; 4 (1): 33–41. DOI: 10.1038/nchembio.2007.54.
  82. Pinto J.P., Ribeiro S., Pontes H., Thowfeequ S., Tosh D., Carvalho F., Porto G. Erythropoietin mediates hepcidin expression in hepatocytes through EPOR signaling and regulation of C/EBPalpha // *Blood*. 2008; 111 (12): 5727–5733. DOI: 10.1182/blood-2007-08-106195.
  83. Sasu B.J., Cooke K.S., Arvedson T.L., Plewa C., Ellison A.R., Sheng J., Winters A., Juan T., Li H., Begley C.G., Molineux G. Antihepcidin antibody treatment modulates iron metabolism and is effective in a mouse model of inflammation-induced anemia // *Blood*. 2010; 115 (17): 3616–3624. DOI: 10.1182/blood-2009-09-245977.
  84. Canavesi E., Alfieri C., Pelusi S., Valenti L. Hepcidin and HFE protein: Iron metabolism as a target for the anemia of chronic kidney disease? // *World J Nephrol*. 2012; 1 (6): 166–176. DOI: 10.5527/wjn.v1.i6.166.
  85. Sebastiani G., Wilkinson N., Pantopoulos K. Pharmacological Targeting of the Hepcidin/Ferroportin Axis // *Front Pharmacol*. 2016; 7: 160. DOI: 10.3389/fphar.2016.00160.

Received December 01.2016

Accepted December 19.2016

**Prokhorenko Tatiana S.**, PhD, Researcher, Central Research Laboratory, SSMU, Tomsk, Russian Federation.

**Zima Anastasia P.**, DM, Chief Researcher, Central Research Laboratory, Professor of the Department of Pathophysiology, SSMU, Tomsk; Senior Researcher, Laboratory of Immunology and Cell Biotechnology, Immanuel Kant Baltic Federal University, Kaliningrad, Russian Federation.

**Saprina Tatiana V.**, DM, Professor of the Department of Endocrinology and Diabetology, SSMU, Tomsk, Russian Federation.

**Musina Nadezhda N.**, Ordinator of the Department of Endocrinology and Diabetology, SSMU, Tomsk, Russian Federation.

**Shakhmanova Natalia S.**, Intern in the Department of Biochemistry and Molecular Biology with a Course of Clinical Laboratory Diagnostics, SSMU, Tomsk, Russian Federation.

**Novitsky Viacheslav V.**, DM, Professor, Academician of RAS, Head of the Department of Pathophysiology, SSMU, Tomsk, Russian Federation.

(✉) Prokhorenko Tatiana S., e-mail: mmikld.ssmu@gmail.com

УДК 614.253.8

DOI 10.20538/1682-0363-2017-1-152-161

Для цитирования: Садовой М.А., Кобякова О.С., Деев И.А., Куликов Е.С., Табакаев Н.А., Тюфилин Д.С., Воробьева О.О. Удовлетворенность качеством медицинской помощи: «всем не угодить» или «пациент всегда прав»? *Бюллетень сибирской медицины*. 2017; 16 (1): 152–161

## Удовлетворенность качеством медицинской помощи: «всем не угодить» или «пациент всегда прав»?

Садовой М.А.<sup>1</sup>, Кобякова О.С.<sup>2</sup>, Деев И.А.<sup>2</sup>, Куликов Е.С.<sup>2</sup>,  
Табакаев Н.А.<sup>2</sup>, Тюфилин Д.С.<sup>2</sup>, Воробьева О.О.<sup>3</sup>

<sup>1</sup> Новосибирский НИИ травматологии и ортопедии (ННИИТО) им. Я.Л. Цивьяна  
Россия, 630091, г. Новосибирск, ул. Фрунзе, 17

<sup>2</sup> Сибирский государственный медицинский университет (СибГМУ)  
Россия, 634050, г. Томск, Московский тракт, 2

<sup>3</sup> Новый сибирский институт  
Россия, 630027, г. Новосибирск, ул. Объединения, 82/2

### РЕЗЮМЕ

В рамках реализации концепции пациент-ориентированного здравоохранения все большее значение приобретает оценка качества услуг медицинских организаций с позиции пациента. С этой целью используется комплексный показатель удовлетворенности пациентов качеством медицинской помощи, который отражает степень соответствия реальных условий оказания медицинской помощи ожиданиям пациента, сформированным под влиянием социокультурных, экономических факторов, а также личного опыта каждого потребителя медицинских услуг. Показатель удовлетворенности является субъективным, при этом степень удовлетворенности не связана непосредственно с качеством медицинской помощи. Кроме того, необходимо всегда учитывать особенности пациента, его социально-культурный и экономический статус, которые могут оказывать влияние на отношение потребителя к полученным услугам.

В данной статье был проведен обзор публикаций, посвященных вопросу факторов, оказывающих влияние на уровень удовлетворенности населения медицинской помощью. В ходе работы были проанализированы данные научных коллективов разных стран с участием различных групп населения.

На основании обзора был сделан ряд выводов о том, что факторы, определяющие удовлетворенность пациентов, могут быть разделены на две группы. В первую группу входят факторы, являющиеся характеристиками непосредственно пациентов, такие как пол, возраст, этнические и культурные особенности. При этом исследователи в разных странах выявляют различную значимость факторов данной группы для конкретных групп населения и медицинских организаций. Вторую группу составляют факторы, относящиеся к процессу оказания медицинской помощи, ее организации и образуют группу модифицируемых факторов. Кроме того, отмечено, что изменение удовлетворенности пациентов носит волнообразный характер с подъемами и спадами, по этой причине целесообразно проводить политику поддержания определенного уровня удовлетворенности наравне с его увеличением. С этой целью необходимо осуществлять мониторинг уровня удовлетворенности пациентов, для чего требуется разработка нового или адаптация существующего опросника по оценке удовлетворенности, который был бы унифицированным для всех медицинских организаций Российской Федерации.

**Ключевые слова:** удовлетворенность пациентов, детерминанты удовлетворенности, пациент-ориентированное здравоохранение, качество медицинской помощи.

✉ Табакаев Николай Александрович, e-mail: tabakaev.na@ssmu.ru.

## ВВЕДЕНИЕ

Формирование системы оценки качества услуг в медицинской организации является обязательным условием выстраивания клиент-ориентированного сервиса в сфере здравоохранения. Измерение стандартных медицинских статистических показателей не в полной мере отвечает требованиям стремительно развивающегося современного здравоохранения, при котором важная роль отводится социальной компоненте оценки качества медицинской помощи, позволяющей рассмотреть актуальность принимаемых мер через призму отношения конечного потребителя – пациента.

Для оценки меры соответствия качества полученных услуг ожиданиям больного, основаным на его социальном статусе и накопленном опыте как пациента, используется комплексный показатель удовлетворенности. Данный параметр отражает адекватность не только самих лечебно-профилактических мероприятий, отсутствие жалоб на проведение консультаций или качество оказания медицинской помощи при госпитализации, но и сервисную компоненту деятельности лечебных учреждений – соответствие представлениям о чистоте и комфорте, культуре и этике оказания медицинских услуг. Инструменты оценки удовлетворенности пациентов рассмотрены в предыдущей статье настоящих авторов [1].

В англоязычных публикациях по результатам исследований, посвященных изучению удовлетворенности пациентов, используется понятие *satisfaction* (от *satis* – достаточно), что соответствует определению удовлетворенности: то, что в полной мере соответствует ожиданиям и потребностям пациента, не оставляет возможности для жалобы [2]. Из этого определения следует два вывода. Во-первых, чувство удовлетворенности медицинским сервисом означает не его превосходное качество, а достижение уровня, соответствующего ожиданиям больного, которые в свою очередь зависят от социально-демографических параметров и опыта пациента. Во-вторых, удовлетворенность качеством медицинской помощи может быть измерена только с позиции ожиданий, необходимости или желания пациента. Таким образом, нельзя оставлять без внимания особенности самого пациента, его социальное положение, статус, уровень образования и доход, от которых зависят интерпретация и обоснованность данных опроса. Некоторые из указанных характеристик пациентов могут являться предикторами определенных ожиданий и, соответственно, уровня удовлетворенности, что продемонстрировано во многих зарубежных работах.

## УДОВЛЕТВОРЕННОСТЬ КАЧЕСТВОМ МЕДИЦИНСКОЙ ПОМОЩИ И СОЦИАЛЬНО-ДЕМОГРАФИЧЕСКИЙ СТАТУС

Исследование, проведенное С.К. Jaipur и G.E. Rosenthal (2003) в США с использованием пяти шкал и опросника «Суждение пациента о качестве больницы» (Patient Judgments of Hospital Quality (PJHQ)), описывающих работу врача, сестринский уход, информированность, рекомендации при выписке, организованность работы и оценку пациентом общего уровня качества помощи в данной клинике, показало корреляцию возраста пациента с удовлетворенностью медицинской помощью [3]. Согласно результатам исследования, наблюдалась тенденция к повышению уровня удовлетворенности в возрастных группах до 65 лет включительно с последующим снижением ( $n = 64\ 000$ ;  $p < 0,001$ ; где  $n$  – количество респондентов,  $p$  – уровень значимости).

Эти данные подтверждает работа, проведенная L. Moret et al. (2007) [4]. Однако результаты, полученные M.W. Morgan et al. (2015) в США, показывают, что возраст старше 65 лет является основным предиктором высокого уровня удовлетворенности медицинской помощью ( $n = 20\ 940$ ; ОШ = 1,36; 95%ДИ 1,23–1,49; где ОШ – отношение шансов, ДИ – доверительный интервал). Подобные результаты получены и в других исследованиях с меньшим количеством респондентов [5–12].

В исследовании M.W. Morgan et al. выявлено, что женщины более удовлетворены медицинской помощью, чем мужчины (ОШ = 0,88; 95%ДИ 0,83–0,93). Такие же данные получили J.H. Ku et al. в 2014 г., используя для расчетов методы множественной регрессии ( $n = 573$ ;  $\beta = 7,51$ ; 95%ДИ 6,16–8,86, где  $\beta$  – регрессионный бета-коэффициент). Однако стоит обратить внимание на исследование, свидетельствующие об обратной ситуации, когда наблюдался более высокий уровень удовлетворенности качеством медицинской помощи среди мужчин, что отмечено в работе S.E. Woods и Z. Heidari (2003) ( $n = 5857$ ;  $p < 0,05$ ) с использованием опроса по телефону, а также другими авторами на небольших выборках [11–16].

## КОРРЕЛЯЦИЯ МЕЖДУ УРОВНЕМ УДОВЛЕТВОРЕННОСТИ МЕДИЦИНСКОЙ ПОМОЩЬЮ И СОЦИАЛЬНО-ЭКОНОМИЧЕСКИМ, СОЦИАЛЬНО-КУЛЬТУРНЫМ СТАТУСОМ

Обратная зависимость между уровнем удовлетворенности медицинской помощью и уровнем образования продемонстрирована в исследовании

M. Ali et al. (2014) ( $n = 1\ 101$ ;  $r = 0,81$ ;  $p < 0,05$ , где  $r$  – коэффициент корреляции) [9]. Результаты, свидетельствующие о прямой зависимости между удовлетворенностью пациентов и социально-экономическим статусом, получены N.G. Myburgh et al. (2006) в ЮАР ( $n = 3\ 820$ ; ОШ = 3,40; 95%ДИ 2,68–4,31). Кроме того, в этом исследовании выявлена связь более высокой удовлетворенности среди пациентов европеоидной расы относительно негроидной (ОШ = 1,55; 95%ДИ 1,13–2,13). В других работах были определены ассоциативные связи удовлетворенности с этнической принадлежностью, отличающиеся в зависимости от государства, в котором проводилось исследование [5, 17–19].

Изучение духовной составляющей социально-культурного статуса пациента выполнено M.R. Benjamins (2006) в США с использованием данных в Health and Retirement study («Исследование здоровья в пенсионном возрасте»), участники которого отвечали на вопросы о важности религии в их жизни, а также об общей оценке удовлетворенности стоимостью, качеством и доступностью медицинской помощи. В данном исследовании показана прямая взаимосвязь между религиозностью пациентов и уровнем удовлетворенности медицинской помощью ( $n = 14\ 557$ ; ОШ = 1,22;  $p < 0,01$ ), а также ассоциация высокого уровня удовлетворенности со старшим возрастом (ОШ = 1,07;  $p < 0,01$ ), состоянием в браке (ОШ = 1,34;  $p < 0,01$ ) и наличием высшего образования (ОШ = 1,08;  $p < 0,01$ ) [20].

### **СВЯЗЬ УРОВНЯ УДОВЛЕТВОРЕННОСТИ КАЧЕСТВОМ МЕДИЦИНСКОЙ ПОМОЩИ И ПСИХОСОЦИАЛЬНЫХ ПАРАМЕТРОВ ПАЦИЕНТА**

M. Vachon et al. (2007) в Канаде ( $n = 47$ ) провели исследование связи психосоциальных параметров пациентов, страдающих сахарным диабетом первого типа, с уровнем их удовлетворенности качеством медицинской помощи, используя инструмент – шкалу психологической адаптации к болезни для самостоятельного заполнения (Psychological Adjustment to Illness Scale Self-Report (PAIS-SR)) – для оценки удовлетворенности пациентов, а также индекс психологических расстройств опроса о здоровье в Квебеке (Psychological Distress Index of the Health Quebec Survey (PDHQ)). Дисперсионный анализ показал, что пациенты с высоким уровнем удовлетворенности меньше подвержены психическим отклонениям ( $p = 0,03$ ), когнитивным нарушениям ( $p = 0,01$ ), являются менее раздражительными ( $p = 0,01$ ) [21].

Таким образом, наиболее существенными характеристиками пациентов, ассоциированными с высоким уровнем удовлетворенности качеством медицинской помощи, можно считать пожилую возраст, низкий социально-экономический статус, нахождение в браке, религиозность, а также отсутствие психологических проблем и отклонений у пациента.

Социально-демографические характеристики пациента (пол, возраст, уровень образования, социальный статус, уровень дохода и т.д.) являются предикторами определенного уровня ожиданий пациентов в вопросе качества услуг и должны учитываться при оценке удовлетворенности. Разнообразные условия оказания медицинской помощи влияют на соответствие данным ожиданиям, что продемонстрировано в диссертационной работе S.L. Schrop (2011), посвященной проблеме взаимосвязи социально-экономического статуса пациента и уровня удовлетворенности. Результаты исследования также показали, что при пациент-ориентированном взаимодействии (степень ориентированности оценивалась по специальным шкалам) уровень удовлетворенности был выше ( $p < 0,05$ ), чем при врач-ориентированном. При этом отмечено, что чем дороже была страховка, тем больше общение с врачом соответствовало его интересам ( $p < 0,05$ ) [22].

### **ЗАВИСИМОСТЬ УРОВНЯ УДОВЛЕТВОРЕННОСТИ КАЧЕСТВОМ МЕДИЦИНСКОЙ ПОМОЩИ ОТ ИНФРАСТРУКТУРЫ, РАБОЧЕГО ПРОЦЕССА И МЕНЕДЖМЕНТА В ДАННОЙ МЕДИЦИНСКОЙ ОРГАНИЗАЦИИ**

Исследовательский коллектив K.L. Tekwani et al. (2013) изучал взаимосвязь заполняемости отделений неотложной помощи больниц штата Иллинойс (отношение общего количества принятых пациентов к количеству коек), их загруженности, измеренную при помощи индекса работы отделений неотложной помощи (Emergency Department Work Index (EDWIN)) и удовлетворенности пациентов, оцениваемое по опроснику Press Ganey. EDWIN учитывает количество дежурного персонала, поток больных и тяжесть их состояния. Параметры измеряли в течение восьмичасовых смен. В результате исследования выявлено, что несоответствие ожиданиям пациента связано с высоким уровнем заполняемости приемного отделения ( $n = 1591$ ; ОШ = 0,32; 95%ДИ 0,17–0,59) и большими значениями EDWIN (ОШ = 0,05; 95%ДИ 0,004–0,55). Стоит отметить,

что помощь оказывалась в полном объеме, а при состоянии полного заполнения и перенаправлении пациентов в другие больницы снижение их удовлетворенности не было статистически значимым (ОШ = 0,62, 95%ДИ 0,36–1,05) [23].

В исследовании Z.S. Nezenga et al. (2013), проведенном в 11 центрах здоровья и одной больнице района Zidama (Южная Эфиопия) с помощью кросс-культурной адаптации опросника по удовлетворенности пациентов (Patient Satisfaction Questionnaire (PSQ-18)), а также шкалы приверженности Моринского (Morinsky Adherence Scale) для оценки комплаентности, выявлено, что на фоне высокой доли пациентов с недостаточным уровнем приверженности к лечению (26%) наличие благоприятных факторов оказания медицинской помощи данным пациентам коррелировало с высоким уровнем удовлетворенности (выше среднего у 90% пациентов с высокой приверженностью) и комплаентности. Их уровень повышался при непродолжительном времени ожидания приема (ОШ = 1,022; 95%ДИ 1,009–1,0035), зависел от фазы лечения (ОШ = 0,295, 95%ДИ 0,172–0,507). Статистически значимое влияние на удовлетворенность и комплаентность имели: доступность медицинской помощи, продолжительность приема у врача, а также его профессиональные качества ( $p < 0,05$ ) [24].

В другой работе, проведенной V.S. Fan et al. (2004) с использованием сизтловского опросника для оценки удовлетворенности амбулаторных пациентов (Seattle Outpatient Satisfaction (SOSQ)), установлено, что пациенты, регулярно посещавшие одного и того же врача, более удовлетворены, чем те, кто приходил на прием к разным докторам (79,4 vs 58,1;  $p < 0,0001$  по гуманистической шкале; 69,7 vs 49,5;  $p < 0,0001$  по организационной шкале). Таким образом, продемонстрирована прямо пропорциональная зависимость между преемственностью лечения и удовлетворенностью медицинской помощью [25].

Во многих исследованиях показаны ассоциативные связи уровня некоторых компетентностных характеристик врача и уровня удовлетворенности пациентов. В результате проведенного в 2014 г. J.M. Kelley et al. мета-анализа 13 рандомизированных клинических исследований выявлено, что такие коммуникационные подходы врача, как использование открытых вопросов, воздержание от прерывания ответа пациента, идентификация и устранение его страхов, а также проверка усвоения пациентом содержания диагноза и лечения, обладают небольшим, но статистически значимым влиянием на исход лечения. Предположительно

это связано с более высокой комплаентностью удовлетворенных пациентов ( $p < 0,02$ ) [26]. Стоит отметить, что на взаимодействие врача и пациента оказывают влияние не только сам стиль общения, но и, в первую очередь, развитие эмпатии со стороны врача к пациенту, потеря которой является на сегодняшний день очень актуальной проблемой для профессионалов здравоохранения [27].

Влияние продолжительности и длительности ожидания амбулаторного приема на удовлетворенность пациентов качеством медицинской помощи продемонстрировано в исследовании P. Bower et al. (2002). При помощи опроса для оценки в общей практике (General Practice Assessment survey (GPAS)) изучали корреляцию между существующими стандартами оказания медицинской помощи в части доступности, продолжительности и ожиданиями пациентов. Авторами выявлено, что некоторые стандарты, например время от обращения до встречи с доктором, не удовлетворяют ожиданиям пациентов, и данное несоответствие ассоциировано с уровнем удовлетворенности [28].

Научный коллектив A. Kutnee-Lee et al. провел в 2009 г. в 430 клиниках США ( $n = 20\ 984$ ) исследование связи показателей сизтловского опросника для оценки удовлетворенности амбулаторных пациентов (Seattle Outpatient Satisfaction (SOSQ)). Установлена прямая связь меньшей нагрузки медицинских сестер (числа пациентов, приходящегося на одну медсестру) и высокого уровня условий труда медицинских сестер с большей удовлетворенностью пациентов медицинской помощью ( $p = 0,03$  и  $p < 0,001$  соответственно), а также с большей частотой намерения советовать данную клинику родственникам и друзьям ( $p < 0,001$  и  $p = 0,01$ ). Подобные взаимосвязи также установлены в отношении контроля боли и скорости получения помощи. При оценке исходов лечения выявлено, что отсутствие избыточной нагрузки на медицинских сестер связано с более благоприятными исходами пребывания в клинике ( $p = 0,09$ ) [29].

Совершенно иной подход к поиску предикторов уровня удовлетворенности демонстрирует работа M. Faezipour и S. Ferreira (2013), в которой применен системный метод для создания модели, обобщающей различные исследования причинно-следственных связей между макроэкономическими процессами на рынке медицинских услуг и уровнем удовлетворенности качеством медицинской помощи у населения (рис.) [30]. Данная модель показывает, что степень удовлетворенности качеством медицинской помощи на системном уровне имеет обратно пропорциональную зависимость с ценой медицинских

услуг, а также прямую связь с уровнем благополучия пациентов и доступностью медицинской помощи. При этом высокий уровень удовлетворенности приводит к увеличению спроса на медицинские услуги, что является причиной снижения их доступности и в конечном счете ведет к снижению уровня удовлетворенности пациентов. Данная модель также учитывает такой

параметр, как количество квалифицированных работников в сфере здравоохранения, при увеличении которого, с одной стороны, повышается уровень благополучия пациентов, а с другой, – увеличивается цена медицинских услуг, что отражается соответствующим образом на уровне удовлетворенности пациентов качеством медицинской помощи.

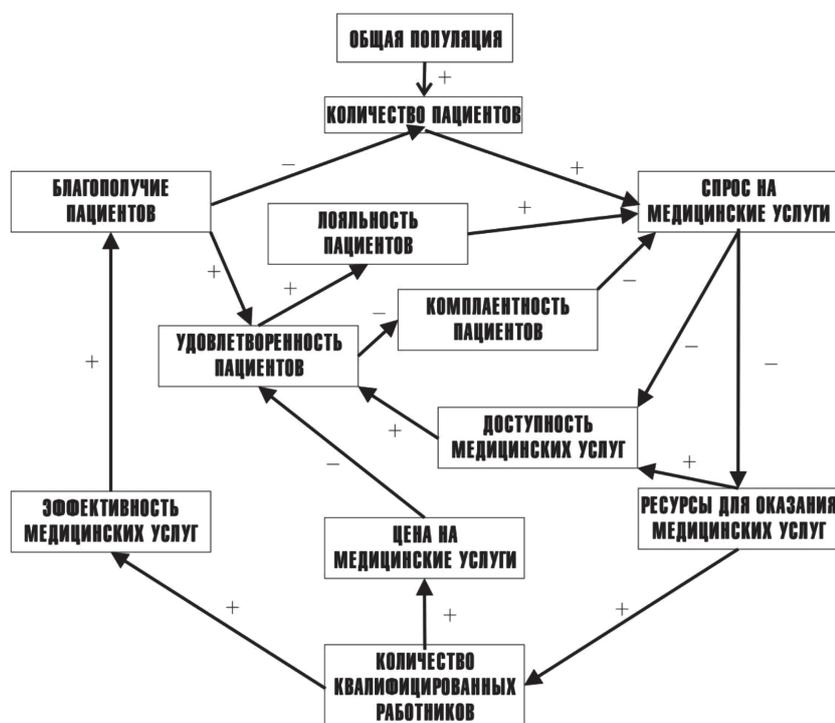


Рисунок. Причинно-следственная модель формирования удовлетворенности качеством медицинской помощи, по данным Faezirour and Ferreira (2013)

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Проведенный анализ исследований, посвященных поиску детерминант удовлетворенности пациентов качеством медицинской помощи, показывает, что факторы, оказывающие на нее влияние, могут быть разделены на две группы. К первой отнесены характеристики самого пациента, представляющие собой неизменяемые, или социально-культурные особенности, среди которых статистически значимыми являются: возраст, имеющий максимальное влияние до 65 лет, а также религиозность пациентов. Противоречивые данные представлены в исследованиях, проведенных в разных странах, посвященных поиску взаимосвязи уровня удовлетворенности медицинской помощью с полом, возрастом, социально-экономическим статусом и этнической принадлежностью пациентов.

Факторы второй группы относятся к так называемым больничным детерминантам и демонстрируют инфраструктуру, процесс и менеджмент

оказания медицинской помощи в данной медицинской организации. При этом среди них статистически значимым влиянием обладают: ориентированность процесса оказания медицинской помощи на интересы пациента и его родственников; загруженность отделений учреждения (например, приемного отделения); преобладание процесса оказания медицинской помощи; время от обращения до встречи с врачом; длительность приема у врача, его высокие компетентностные характеристики; а также взаимодействие с медсестрами и остальным персоналом медицинского учреждения. Стоит отметить, что данные факторы, которые можно отнести к изменяемым (модифицируемым), входят в структуру опросников для измерения уровня удовлетворенности качеством медицинской помощи, что позволяет оценить их изолированное влияние на данный параметр и является необходимым условием для определения «слабых» мест в функционировании конкретной медицинской организации.

Таким образом, удовлетворенность пациентов качеством медицинской помощи, являясь важным параметром оценки действий организаторов здравоохранения, зависит от ряда условий оказания медицинской помощи, на которые можно и нужно воздействовать, а также от социально-культурных особенностей пациентов, которые влияют на обоснованность и интерпретируемость уровня удовлетворенности. Важно отметить, что несмотря на принимаемые меры по увеличению удовлетворенности пациентов, данный показатель изменяется во времени с подъемами и спадами, вызванными мероприятиями по модернизации оказания медицинских услуг и среды их предоставления. Наиболее значимым является поддержание определенного «плато» удовлетворенности качеством медицинской помощи среди потребителей услуг, что также является индикатором эффективной политики руководства медицинской организации.

Вышесказанное позволяет обозначить актуальность разработки опросника специально для Российской Федерации с учетом всех социально-культурных особенностей ее жителей, а также базового уровня удовлетворенности. В качестве одного из вариантов решения данной проблемы возможно проведение адаптации одного из применяемых за рубежом опросников. Разработка комплексного унифицированного инструмента оценки удовлетворенности пациентов медицинской помощью на территории Российской Федерации позволит решать большой круг проблем с оценкой результативности применения тех или иных мер по улучшению качества оказания медицинской помощи.

## КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

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

## ИСТОЧНИК ФИНАНСИРОВАНИЯ

Авторы заявляют об отсутствии финансирования при проведении исследования.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Кобякова О.С., Деев И.А., Тюфилин Д.С., Куликов Е.С., Табакаев Н.А., Воробьева О.О. Удовлетворенность медицинской помощью: как измерить и сравнить? // *Социальные аспекты здоровья населения*. 2016; 49 (3). DOI: 10.21045/2071-5021-2016-49-3-5.
2. Online etymology dictionary [данных измерения] [обращение 3 сентября 2016]. Доступно по ссылке: [http://www.etymonline.com/index.php?term=satisfy&allowed\\_in\\_frame=0](http://www.etymonline.com/index.php?term=satisfy&allowed_in_frame=0)
3. Jaipaul C.K., Rosenth. Are older patients more satisfied with hospital care than younger patients? // *J. Gen Intern Med*. 2003; Jan., 18 (1): 23–30. doi:10.1046/j.1525-1497.2003.20114.x.
4. Moret L., Nguyen J.-M. Evidence of a non-linear influence of patient age on satisfaction with hospital care // *Int. J. Qual. Health Care*. 2007; Sept., 19 (6): 382–389. doi: 10.1093/intqhc/mzm041.
5. Morgan M.W., Salzman J.G., LeFevre R.C., Thomas A.J., Isenberger K.M. Demographic, operational and healthcare utilization factors associated with emergency department patient satisfaction // *West J. Emerg. Med*. 2015; Sept., 16 (4): 516–526. doi: 10.5811/westjem.2015.4.25074.
6. Ku J.H., Danve A., Panq H., Choi D., Rosenbaum J.T. Determinants of patient satisfaction in an academic rheumatology practice // *J. Clin. Rheumatol*. 2015; Aug., 21 (5): 256–262. doi: 10.1097/RHU.0000000000000263.
7. Bible J.E. What patient characteristics could potentially affect patient satisfaction scores during Spine Clinic? *Spine (Phila Pa 1976)*. 2015; Jul., 40 (13): 1039–1044. doi: 10.1097/BRS.0000000000000912.
8. Sebo P., Hermann F.R., Bovier P., Haller D.M. What Are Patients' Expectations about the Organization of Their Primary Care Physicians' Practices? // *BMC Health Serv. Res.* [Internet]. 2015 Aug [cited 2016 Sept 03]; 15: 328. doi: 10.1186/s12913-015-0985-y.
9. Ali M., Qazi M.S., Seuc A. Seeking what matters: determinants of clients' satisfaction in obstetric care services in Pakistan // *J. Ayub. Med Coll. Abbottabad*. 2014; Oct.–Dec., 26 (4): 481–487.
10. Zondjidian X.Y., Auquier P., Lancon C., Loundou A., Parola N., Fauqere M., Boyer L. Determinants of patient satisfaction with hospital health care in psychiatry: results based on the SATISPSY-22 questionnaire // *Patient Prefer Adherence*. 2014; Oct.; 24 (8): 1457–1464. doi: 10.2147/PPA.S67641.
11. Nguyen Thi P.L., Briançon S., Empereur F., Guillemin F. Factors determining inpatient satisfaction with care // *Soc.Sci. Med*. 2002; Feb., 54 (4): 493–504.
12. Rahmqvist M. Patient satisfaction in relation to age, health status and other background factors: a model for comparisons of care units // *Int. J. Qual. Health Care*. 2001; Oct., 13 (5): 385–390.
13. Mohamed EY, Sami W, Alotaibi A, Akfarag A, Almutairi A, Alanzi F. Patients' Satisfaction with Primary Health Care Centers' Services, Majmaah, Kingdom of Saudi of Saudi Arabia // *Int. J. Health Sci. (Qassim)*. 2015; Apr., 9 (2): 163–170.
14. Quintana J.M., Gonzalez N., Bilbao A., Aizpuru F., Escobar A., Esteban C. et al. Predictors of patient satisfaction with hospital health care // *BMC Health Serv. Res.* [Internet]. 2006; Aug [cited 2016 Sept 03], 6: 102. PMC. Web. 22 Sept. 2015. doi: 10.1186/1472-6963-6-102.
15. Woods S.E., Heidari Z. The influence of gender on patient satisfaction // *J. Gend. Specif. Med*. 2003; 6 (4): 30–35.

16. Foss C. Gender bias in nursing care? Gender-related differences in patient satisfaction with the quality of nursing care // *Scand. J. Caring Sci.* 2002; Mar., 16 (1): 19–26.
17. Myburgh N.G., Solanki G.C., Smith M.J., Lalloo R. Patient satisfaction with health care providers in South Africa: the influences of race and socioeconomic status. International // *Journal for Quality in Health Care.* 2005; Dec., 17 (6): 473–477. doi: 10.1093/intqhc/mzi062.
18. Goldwag R., Berq A., Yuvai D., Benbassat J. Predictors of patient dissatisfaction with emergency care // *Isr. Med. Assoc. J.* 2002; Aug., 4 (8): 603–606.
19. Young G.J., Meterko M., Desai K.R. Patient satisfaction with hospital care: effects of demographic and institutional characteristics // *Med. Care.* 2000; Mar., 38(3): 325–334.
20. Benjamins M.R. Does religion influence patient satisfaction? // *Am. J. Health Behav.* 2006; Jan.–Feb., 30 (1): 85–91.
21. Vachon M., Achille M., Barama A. Psychosocial characteristics and satisfaction with healthcare following transplantation // *Dialysis & Transplantation.* 2007; Dec., 36(12): 637–647.
22. Schrop S.L. The relationship between patient socioeconomic status and patient satisfaction: Does patient-physician communication matter? Kent, USA: Kent State University, 2011: 257.
23. Tekwani K.L., Kerem Y., Mistry C.D., Sayqer B.M., Kulstad E.B. Emergency department crowding is associated with reduced satisfaction scores in patients discharged from the emergency department // *West J. Emerg. Med.* 2013; Feb., 14 (1):11–15. doi: 10.5811/westjem.2011.11.11456.
24. Nezenga Z.S., Gacho Y.H., Tafere T.E. Patient satisfaction on tuberculosis treatment service and adherence to treatment in public health facilities of Sidama zone, South Ethiopia // *BMC Health Serv. Res.* [Internet] 2013; Mar. [cited 2016 Sept 03]; 13: 110. doi: 10.1186/1472-6963-13-110.
25. Fan V.S., Burman M., McDonell M.B., Fihn S.D. Continuity of care and other determinants of patient satisfaction with primary care // *J. Gen. Intern. Med.* 2005; Mar., 20 (3): 226–233. doi: 10.1111/j.1525-1497.2005.40135.x.
26. Kelley J.M., Kraft-Todd G., Schapira L., Kossowsky J., Riess H. The influence of the patient-clinician relationship on healthcare outcomes: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials // *PLoS One* [Internet]. 2014; Apr. [cited 2016 Sept 03], 9 (4). doi: 10.1371/journal.pone.0094207.
27. Гоулман Д. Фокус. О внимании, рассеянности и жизненном успехе. Москва: АСТ, CORPUS, 2016: 384.
28. Bower P., Poland M., Campbell J., Mead N. Setting standards based on patients' views on access and continuity: secondary analysis of data from the general practice assessment survey // *BMJ.* 2003; Feb., 326 (1).
29. Kutnee-Lee A., McHugh M.D., Sloane D.M., Ciniotti J.P., Flynn L., Neff D.F. et al. Nursing: a key to patient satisfaction // *Health Aff (Millwood).* 2009; Jun., 28 (4): 669–677. doi: 10.1377/hlthaff.28.4.w669.
30. Faezipour M., Ferreira S. A system dynamics perspective of patient satisfaction in healthcare // *Procedia Computer Science.* 2013; 16: 148–156. doi:10.1016/j.procs.2013.01.016.

Поступила в редакцию 16.11.2016

Утверждена к печати 19.12.2016

**Садовой Михаил Анатольевич**, д-р мед. наук, профессор, директор ННИИТО им. Я.А. Цивьяна, г. Новосибирск.

**Кобякова Ольга Сергеевна**, д-р мед. наук, профессор, зав. кафедрой общей врачебной практики и поликлинической терапии, СибГМУ, г. Томск. [orcid.org/0000-0003-0098-1403](http://orcid.org/0000-0003-0098-1403)

**Деев Иван Анатольевич**, д-р мед. наук, профессор, кафедра факультетской педиатрии с курсом детских болезней лечебного факультета, проректор по развитию – первый проректор; СибГМУ, г. Томск. [orcid.org/0000-0002-4449-4810](http://orcid.org/0000-0002-4449-4810)

**Куликов Евгений Сергеевич**, д-р мед. наук, доцент кафедры общей врачебной практики и поликлинической терапии, начальник научного управления, СибГМУ, г. Томск. [orcid.org/0000-0002-0088-9204](http://orcid.org/0000-0002-0088-9204)

**Табакаев Николай Александрович**, интерн кафедры госпитальной терапии с курсом физической реабилитации и спортивной медицины, менеджер управления проектов и программ, СибГМУ, г. Томск. [orcid.org/0000-0002-4090-3664](http://orcid.org/0000-0002-4090-3664)

**Тюфиллин Денис Сергеевич**, ординатор кафедры оториноларингологии, менеджер управления проектов и программ, СибГМУ, г. Томск. [orcid.org/0000-0002-9174-6419](http://orcid.org/0000-0002-9174-6419)

**Воробьева Олеся Олеговна**, аспирант кафедры социологии и менеджмента, Новый сибирский институт, г. Новосибирск. [orcid.org/0000-0003-1691-4344](http://orcid.org/0000-0003-1691-4344)

(✉) Табакаев Николай Александрович, e-mail: [tabakaev.na@ssmu.ru](mailto:tabakaev.na@ssmu.ru)

УДК 614.253.8

DOI 10.20538/1682-0363-2017-1-152-161

For citation: Sadovoy M.A., Kobayakova O.S., Deev I.A., Kulikov E.S., Tabakaev N.A., Tyufilin D.S., Vorobyeva O.O. Patient satisfaction with medical care. *Bulletin of Siberian Medicine*. 2017; 16 (1): 152–161

## Patient satisfaction with medical care

Sadovoy M.A.<sup>1</sup>, Kobayakova O.S.<sup>2</sup>, Deev I.A.<sup>2</sup>, Kulikov E.S.<sup>2</sup>,  
Tabakaev N.A.<sup>2</sup>, Tyufilin D.S.<sup>2</sup>, Vorobyeva O.O.<sup>3</sup>

<sup>1</sup> Tsiv'yan Novosibirsk Research Institute of Traumatology and Orthopedics  
17, Frunze Str., Novosibirsk, 630091, Russian Federation

<sup>2</sup> Siberian State Medical University (SSMU)  
2, Moskow Trakt, Tomsk, 634050, Russian Federation

<sup>3</sup> New Siberian Institute  
82/2, Obyedineniya Str., Novosibirsk, 630027, Russian Federation

### ABSTRACT

Patients' evaluation of medical care is becoming more and more important due to expanding patient-centered care. For this purpose a complex index of patient satisfaction with healthcare is used. This parameter reflects the correspondence of actual healthcare services to patient's expectations that were formed under the influence of cultural, social, economic factors, and personal experience of each patient. Satisfaction is a subjective parameter, thus, a grade of satisfaction is barely connected with quality of healthcare services itself. Moreover, medical organizations should always take into account specific features of each patient, since they can have an influence on customer attitude to medical services.

This article comprises the review of publications studying determinants of patient satisfaction. In the course of the study, we analyzed data received by research teams from different countries.

According to the review, we made some conclusions. First, determinants of patient satisfaction with healthcare can be divided in two groups. The first group of factors includes patients' characteristics such as age, gender, ethnical and cultural features. However, researches from different countries revealed that there is a difference in the importance of factors belonging to this group and their influence on satisfaction of certain patient cohorts. The second group includes factors that belong to the process of healthcare services delivery and its organization. Moreover, it was found that patient satisfaction level is changing in a waveform. Thus, medical organization should not only try to increase patient satisfaction level but also maintain it. As a result, it necessary to monitor patient satisfaction with healthcare services. That is why there is a distinct need for the development of a new tool or adaptation of existing instrument of satisfaction measurement, which would be unitized for all medical organizations in the Russian Federation

**Key words:** patient satisfaction; determinants of patient satisfaction; satisfaction surveys; satisfaction questionnaire; patient-centered care; quality of healthcare.

### REFERENCES

1. Kobayakova O.S., Deev I.A., Tyufilin D.S., Kulikov E.S., Tabakaev N.A., Vorobyeva O.O. Udovletvorennost medicinskoj pomoch'yu: kak izmerit' i sravnit'?[Satisfaction with health care: how to measure and compare? ] // Social'nye aspekty zdorov'ya naseleniya –Social Aspects of Population Health. 2016; 49 (3) (in Russian). DOI: 10.21045/2071-5021-2016-49-3-5.
2. Online etymology dictionary [данных измерения] [обращение 3 сентября 2016]. Доступно по ссылке: [http://www.etymonline.com/index.php?term=satisfy&allowed\\_in\\_frame=0](http://www.etymonline.com/index.php?term=satisfy&allowed_in_frame=0)
3. Jaipaul C.K., Rosenth. Are older patients more satisfied with hospital care than younger patients? // *J. Gen Intern Med*. 2003; Jan., 18 (1): 23–30 doi:10.1046/j.1525-1497.2003.20114.x.
4. Moret L., Nguyen J.-M. Evidence of a non-linear influence of patient age on satisfaction with hospital care // *Int. J. Qual. Health Care*. 2007; Sept., 19 (6): 382–389 doi:10.1093/intqhc/mzm041.

5. Morgan M.W., Salzman J.G., LeFevre R.C., Thomas A.J., Isenberger K.M. Demographic, operational and healthcare utilization factors associated with emergency department patient satisfaction // *West J. Emerg. Med.* 2015; Sept., 16 (4): 516–526. doi: 10.5811/westjem.2015.4.25074.
6. Ku J.H., Danve A., Panq H., Choi D., Rosenbaum J.T. Determinants of patient satisfaction in an academic rheumatology practice // *J. Clin. Rheumatol.* 2015; Aug., 21 (5): 256–262. doi: 10.1097/RHU.0000000000000263.
7. Bible J.E. What patient characteristics could potentially affect patient satisfaction scores during Spine Clinic? *Spine (Phila Pa 1976)*. 2015; Jul., 40 (13): 1039–1044. doi: 10.1097/BRS.0000000000000912.
8. Sebo P., Hermann F.R., Bovier P., Haller D.M. What Are Patients' Expectations about the Organization of Their Primary Care Physicians' Practices? // *BMC Health Serv. Res.* [Internet]. 2015 Aug [cited 2016 Sept 03]; 15: 328. doi: 10.1186/s12913-015-0985-y.
9. Ali M, Qazi MS, Seuc A. Seeking what matters: determinants of clients' satisfaction in obstetric care services in Pakistan // *J. Ayub. Med Coll. Abbottabad*. 2014; Oct.–Dec., 26 (4):481–487.
10. Zendjidian X.Y., Auquier P., Lancon C., Loundou A., Parola N., Fauqere M., Boyer L. Determinants of patient satisfaction with hospital health care in psychiatry: results based on the SATISPSY-22 questionnaire // *Patient Prefer Adherence*. 2014; Oct.; 24 (8): 1457–1464. doi: 10.2147/PPA.S67641.
11. Nguyen Thi P.L., Brianzon S., Empereur F., Guillemin F. Factors determining inpatient satisfaction with care // *Soc.Sci. Med.* 2002 Feb.; 54 (4): 493–504.
12. Rahmqvist M. Patient satisfaction in relation to age, health status and other background factors: a model for comparisons of care units // *Int. J. Qual. Health Care*. 2001; Oct., 13 (5): 385–390.
13. Mohamed E.Y., Sami W., Alotaibi A., Akfarag A., Almutairi A., Alanzi F. Patients' Satisfaction with Primary Health Care Centers' Services, Majmaah, Kingdom of Saudi of Saudi Arabia // *Int. J. Health Sci. (Qassim)*. 2015; Apr., 9 (2): 163–170.
14. Quintana J.M., Gonzalez N., Bilbao A., Aizpuru F., Escobar A., Esteban C. et al. Predictors of patient satisfaction with hospital health care // *BMC Health Serv. Res.* [Internet]. 2006; Aug [cited 2016 Sept 03], 6: 102. PMC. Web. 22 Sept. 2015. doi: 10.1186/1472-6963-6-102.
15. Woods S.E., Heidari Z. The influence of gender on patient satisfaction // *J. Gen. Specif. Med.* 2003; 6 (4): 30–35.
16. Foss C. Gender bias in nursing care? Gender-related differences in patient satisfaction with the quality of nursing care // *Scand. J. Caring Sci.* 2002; Mar., 16 (1): 19–26.
17. Myburgh N.G., Solanki G.C., Smith M.J., Lalloo R. Patient satisfaction with health care providers in South Africa: the influences of race and socioeconomic status. *International // Journal for Quality in Health Care*. 2005; Dec., 17 (6): 473–477. doi: 10.1093/intqhc/mzi062.
18. Goldwag R., Berq A., Yuvai D., Benbassat J. Predictors of patient dissatisfaction with emergency care // *Isr. Med. Assoc. J.* 2002; Aug., 4 (8): 603–606.
19. Young G.J., Meterko M., Desai K.R. Patient satisfaction with hospital care: effects of demographic and institutional characteristics // *Med. Care*. 2000; Mar., 38(3): 325–334.
20. Benjamins M.R. Does religion influence patient satisfaction? // *Am. J. Health Behav.* 2006; Jan.–Feb., 30 (1): 85–91.
21. Vachon M., Achille M., Barama A. Psychosocial characteristics and satisfaction with healthcare following transplantation // *Dialysis & Transplantation*. 2007; Dec., 36(12): 637–647.
22. Schrop S.L. The relationship between patient socioeconomic status and patient satisfaction: Does patient-physician communication matter? Kent, USA: Kent State University, 2011: 257.
23. Tekwani K.L., Kerem Y., Mistry C.D., Sayqer B.M., Kulstad E.B. Emergency department crowding is associated with reduced satisfaction scores in patients discharged from the emergency department // *West J. Emerg. Med.* 2013; Feb., 14 (1):11–15. doi: 10.5811/westjem.2011.11.11456
24. Nezenga Z.S., Gacho Y.H., Tafere T.E. Patient satisfaction on tuberculosis treatment service and adherence to treatment in public health facilities of Sidama zone, South Ethiopia // *BMC Health Serv. Res.* [Internet] 2013; Mar. [cited 2016 Sept 03]; 13: 110. doi: 10.1186/1472-6963-13-110.
25. Fan V.S., Burman M., McDonell M.B., Fihn S.D. Continuity of care and other determinants of patient satisfaction with primary care // *J. Gen. Intern. Med.* 2005; Mar., 20 (3): 226–233. doi: 10.1111/j.1525-1497.2005.40135.x.
26. Kelley J.M., Kraft-Todd G., Schapira L., Kossowsky J., Riess H. The influence of the patient-clinician relationship on healthcare outcomes: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials // *PLoS One* [Internet]. 2014; Apr.[cited 2016 Sept 03], 9 (4). doi: 10.1371/journal.pone.0094207.
27. Goleman D. Focus. О внимании, расseyunosti i zhiznennom uspehe [Focus: the hidden driver of excellence]. Moscow: AST CORPUS Publ., 2016: 384 (in Russian).
28. Bower P., Poland M., Campbell J., Mead N. Setting standards based on patients' views on access and continuity: secondary analysis of data from the general practice assessment survey // *BMJ*. 2003; Feb., 326 (1).
29. Kutnee-Lee A., McHugh M.D., Sloane D.M., Ciniotti J.P., Flynn L., Neff D.F. et al. Nursing: a key to patient satisfaction // *Health Aff (Millwood)*. 2009; Jun., 28 (4): 669–677. doi: 10.1377/hlthaff.28.4.w669.
30. Faezipour M., Ferreira S. A system dynamics perspective of patient satisfaction in healthcare // *Procedia Computer Science*. 2013; 16: 148–156. doi:10.1016/j.procs.2013.01.016.

Received November 16.2016

Accepted December 19.2016

**Sadovoy Mikhail A.**, DM, Professor, Director of Tsiv'yan Novosibirsk Research Institute of Traumatology and Orthopedics, Novosibirsk, Russian Federation.

**Kobyakova Olga S.**, DM, Professor, Rector, Head of the Department of General Medical Practice, SSMU, Tomsk, Russian Federation. [orcid.org/0000-0003-0098-1403](https://orcid.org/0000-0003-0098-1403)

**Deev Ivan A.**, DM, Professor, Department of Pediatrics, First Vice-rector – Vice-rector for Development, SSMU, Tomsk, Russian Federation. [orcid.org/0000-0002-4449-4810](https://orcid.org/0000-0002-4449-4810)

**Kulikov Evgeniy S.**, DM, Associate Professor of the Department of General Medical Practice, Head of Scientific Department, SSMU, Tomsk, Russian Federation. [orcid.org/0000-0002-0088-9204](https://orcid.org/0000-0002-0088-9204)

**Tabakaev Nikolay A.**, Resident Student of the Department of Internal Diseases with the Course of Rehabilitation and Sports Medicine, Project Manager, SSMU, Tomsk, Russian Federation. [orcid.org/0000-0002-4090-3664](https://orcid.org/0000-0002-4090-3664)

**Tyufilin Denis S.**, Resident Student of the Ear, Nose and Throat Diseases Department, Project Manager, SSMU, Tomsk, Russian Federation. [orcid.org/0000-0002-9174-6419](https://orcid.org/0000-0002-9174-6419)

**Vorobyeva Olesya O.**, Postgraduate Student of Sociology and Management Department, New Siberian Institute, Novosibirsk, Russian Federation. [orcid.org/0000-0003-1691-4344](https://orcid.org/0000-0003-1691-4344)

(✉) **Tabakaev Nikolay A.**, e-mail: [tabakaev.na@ssmu.ru](mailto:tabakaev.na@ssmu.ru)

УДК 616.12-008.46-06:616.13/.14-092

DOI 10.20538/1682-0363-2017-1-162-178

Для цитирования: Тепляков А.Т., Калюжин В.В., Калюжина Е.В., Черногорюк Г.Э., Рачковский М.И., Беспалова И.Д., Терентьева Н.Н., Лившиц И.К., Соловцов М.А., Чернявская Г.М. Патология периферического кровообращения при хронической сердечной недостаточности. *Бюллетень сибирской медицины*. 2017; 16 (1): 162–178

## Патология периферического кровообращения при хронической сердечной недостаточности

Тепляков А.Т.<sup>1</sup>, Калюжин В.В.<sup>2</sup>, Калюжина Е.В.<sup>2</sup>, Черногорюк Г.Э.<sup>2</sup>, Рачковский М.И.<sup>2</sup>, Беспалова И.Д.<sup>2</sup>, Терентьева Н.Н.<sup>3</sup>, Лившиц И.К.<sup>2</sup>, Соловцов М.А.<sup>4</sup>, Чернявская Г.М.<sup>2</sup>

<sup>1</sup> НИИ кардиологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр (ТНИМЦ) Российской академии наук (РАН)

Россия, 634012, г. Томск, ул. Киевская, 111а

<sup>2</sup> Сибирский государственный медицинский университет (СибГМУ)

Россия, 634050, г. Томск, Московский тракт, 2

<sup>3</sup> Сургутский государственный университет (СурГУ)

Россия, 628412, г. Сургут, пр. Ленина, 1

<sup>4</sup> Томская областная клиническая больница (ТОКБ)

Россия, 634063, г. Томск, ул. И. Черных, 96

### РЕЗЮМЕ

В механизмах развития хронической сердечной недостаточности (ХСН) ключевая роль традиционно отводится нарушению внутрисердечной гемодинамики. Так, в рекомендациях по оценке и лечению ХСН у взрослых эксперты Американской коллегии кардиологов и Американской ассоциации сердца (2001–2013 гг.) определяют ХСН как «сложный клинический синдром, который может быть вызван любым структурным или функциональным заболеванием сердца, нарушающим способность желудочка наполняться кровью или изгонять ее». Обычно справедливо полагают, что чем выраженнее инотропная и (или) lusитропная несостоятельность соответствующего желудочка у пациента с ХСН, тем в целом ниже у него качество жизни и хуже прогноз. Вместе с тем степень выраженности клинических проявлений ХСН, с одной стороны, и снижение уровня удовлетворенности жизнью – с другой, далеко не всегда зависят только от состояния внутрисердечной гемодинамики. Авторы обзора анализируют работы, опубликованные по проблеме патологии периферического кровообращения при ХСН. Последовательно рассматривается роль ремоделирования периферических сосудов и увеличения жесткости артерий, дисфункции эндотелия крупных и резистивных артерий, а также патологии микроциркуляции.

Показано, что развитие и прогрессирование ХСН сопровождается ухудшением периферического кровообращения за счет ремоделирования артерий мышечно-эластического типа и вен со снижением сосудистого дилатационного резерва, повышения как регионального сосудистого сопротивления, так и венозного тонуса, нарушения тканевого транскапиллярного обмена кислорода и активации прокоагулянтных свойств крови. Обсуждается значение вазоконстрикторных эффектов нейрогуморальных систем и воспаления в механизмах нарушения периферического кровообращения у пациентов с ХСН, особенно ассоциированной с метаболическим синдромом.

**Ключевые слова:** хроническая сердечная недостаточность, периферическое кровообращение, ремоделирование сосудов, дисфункция эндотелия, воспаление, гиперкоагуляция, патология микроциркуляции.

✉ Калюжин Вадим Витальевич, e-mail: kalyuzhinvv@mail.ru.

## ВВЕДЕНИЕ

В механизмах развития хронической сердечной недостаточности (ХСН) ключевая роль традиционно отводится нарушению внутрисердечной гемодинамики [1–7]. Так, в рекомендациях по оценке и лечению ХСН у взрослых эксперты Американской коллегии кардиологов и Американской ассоциации сердца (2001–2013 гг.) определяют ХСН как «сложный клинический синдром, который может быть вызван любым структурным или функциональным заболеванием сердца, нарушающим способность желудочка наполняться кровью или изгонять ее» [8]. Наиболее важным моментом представленного определения является указание на основные механизмы, определяющие в конечном итоге развитие ХСН, первопричиной которой является ухудшение способности сердца к заполнению или опорожнению (систолическая и (или) диастолическая дисфункция сердца) [4].

Обычно справедливо полагают, что чем выраженнее инотропная (inotropic, греч. *ínós* – сила и *trótos* – направление действия) и (или) луситропная (lusitropic, греч. *λύσις* – расслабление и *trótos* – направление действия) несостоятельность соответствующего желудочка у пациента с ХСН, тем в целом ниже у него качество жизни за счет эксплицированности симптомов и признаков декомпенсации сердечной деятельности и хуже прогноз [9–16]. Вместе с тем степень выраженности клинических проявлений ХСН, с одной стороны, и снижение уровня удовлетворенности жизнью – с другой, далеко не всегда зависят только от состояния внутрисердечной гемодинамики [17–18]. Клиницисты хорошо знакомы с довольно большой когортой больных (примерно половина от таковых со значением фракции выброса левого желудочка менее 40%), имеющих значительное увеличение размеров левого желудочка со всеми инструментальными признаками выраженной его систоло-диастолической дисфункции, но с минимальными проявлениями клиники ХСН. Встречается в клинической практике и обратная ситуация так называемого парадокса гемодинамики – манифестная ХСН у пациента с глобальной систолической и (или) диастолической дисфункцией левого желудочка умеренной выраженности [9, 19–21]. Наконец, наличие и выраженность некоторых имеющих высокую чувствительность симптомов и признаков ХСН, в частности утомляемости и снижения толерантности к физической нагрузке, вообще невозможно объяснить исключительно дисфункцией миокарда [22–24].

Результаты анализа взаимосвязи расстройств гемодинамики на различных уровнях (сердце и периферия) с толерантностью к физической нагрузке как основным объективным критерием качества жизни пациентов с ХСН со всей очевидностью демонстрируют, что выраженность и прогрессирование сердечной недостаточности не столь тесно связаны с состоянием насосной функции сердца [20, 25–30]. Установлено, что сердечный индекс лишь на ранних этапах развития ХСН (I–II функциональный класс) является основным показателем гемодинамики, определяющим функциональный статус пациентов. Прогрессирование сердечной недостаточности до III–IV функционального класса ассоциируется с уменьшением зависимости аэробной способности больных от состояния центральной гемодинамики и повышением роли расстройств периферического кровообращения в определении их физического статуса [21, 31–34]. Не случайно В.Х. Василенко в определении недостаточности кровообращения, которая является, по сути, синонимом сердечной недостаточности, фактически обозначил патологию периферической гемодинамики как ключевое звено данного патологического состояния, заключающегося в неспособности системы кровообращения доставлять органам и тканям необходимое для нормального функционирования количество крови [35].

Развитие и прогрессирование ХСН сопровождается ухудшением периферического кровообращения за счет ремоделирования артерий мышечно-эластического типа и вен со снижением сосудистого дилатационного резерва, повышением как регионального сосудистого сопротивления, так и венозного тонуса, нарушения тканевого транскапиллярного обмена кислорода и активации прокоагулянтных свойств крови. Настоящая работа представляет собой обзор данных литературы, касающихся патологии периферического кровообращения при ХСН.

## РЕМОДЕЛИРОВАНИЕ ПЕРИФЕРИЧЕСКИХ СОСУДОВ

Известно, что при возникновении дисфункции миокарда развиваются индуцированные вазоконстрикторные эффекты нейрогуморальных систем (симпато-адреналовая система, ренин-ангиотензин-альдостероновая система, вазопрессин, а также эндотелиальные факторы констрикции – эндотелины, тромбоксан  $A_2$ , асимметричный диметиларгинин, неприлизин), компенсаторные сдвиги гемодинамики, которые изначально направлены на повышение ударного объема и (или)

поддержание артериального давления при уменьшении сердечного выброса за счет механизма Анрепа (возрастание силы сокращения сердца при увеличении постнагрузки, то есть при росте периферического сосудистого сопротивления), но со временем начинают играть негативную роль [5, 20, 36–38].

Изучению роли изменений постнагрузки в становлении и прогрессировании ХСН посвящено достаточно много экспериментальных и клинических исследований [39–40]. И в течение длительного времени для объяснения избыточного роста периферического сопротивления и снижения регионального кровотока у больных ХСН использовали гипотезу увеличения жесткости сосудистой стенки вследствие повышения содержания натрия и воды в сосудистой стенке, приводящего к ее «водному набуханию» [4, 40]. Лишь к концу XX в. была выявлена важная роль ремоделирования периферических сосудов в определении неадекватно высокого уровня пред- и посленагрузки у больных с выраженной ХСН. Как стало известно позднее, эта функция реализовывалась, в том числе, за счет отклонения экспрессии в гладкомышечных и эндотелиальных клетках микроРНК: 1, 21, 34а, 126, 130а, 133, 143/145, 155, 204, 208а, 221/222, 423-5р, 499а, принимающих участие в транскрипционной и посттранскрипционной регуляции экспрессии соответствующих генов [25, 40–44].

Длительная артериальная и венозная вазоконстрикция со временем закономерно приводит к гипертрофии мышечной оболочки сосудов, что сопровождается утолщением стенки сосудов и изменением их геометрических характеристик. На поздних стадиях ХСН, когда функциональные расстройства, в частности, связанные с несостоятельностью механизмов барорецепторной регуляции кровообращения, закрепляются на морфологическом уровне, ремоделирование сосудов приводит к выраженному снижению кровотока на периферии, во многом определяя клинические проявления сердечной недостаточности [39, 40].

Структурно-геометрическому изменению при ХСН подвержены как венозные, так и артериальные сосуды (в первую очередь артерии мышечно-эластического типа). По некоторым данным [5], клиническая манифестация ХСН (функциональный класс) сопряжена с процессом ремоделирования плечевой артерии (площадь комплекса интима-медиа на поперечном срезе), на что указывает статистически значимая корреляционная взаимосвязь изучаемых показателей ( $r_s = 0,55$ ;  $p = 0,03$ , где  $r_s$  – коэффициент Спирмена,  $p$  – уровень значимости).

Прогрессирование ХСН сопровождается линейным нарастанием значений индексов относительной толщины стенки и относительной толщины меди сегментов большой подкожной вены нижних конечностей. Так, коэффициенты корреляционной зависимости функционального класса ХСН составляют 0,48 ( $p < 0,01$ ) и 0,49 ( $p < 0,01$ ) для индекса относительной толщины стенки и индекса относительной толщины меди большой подкожной вены соответственно [40]. При этом преимущественный вклад в общее утолщение стенки вены делает утолщение мышечной оболочки, хотя интима и адвентиция также могут быть вовлечены в процесс гипертрофии.

Данные морфологических исследований дают ключ к пониманию механизма роста периферического сопротивления и венозного тонуса у больных ХСН [25, 40]. Достаточно тесная статистически значимая корреляционная взаимосвязь показателей толщины стенки сосудов с показателями толщины стенок левого желудочка указывает на единый процесс гипертрофии, одновременно вовлекающий миокард и мышечную оболочку сосудов [40]. Так же как и при ремоделировании миокарда схему передачи сигнала, ведущего к развитию ремоделирования сосудов, можно представить в виде 5-членной формулы: триггеры (гемодинамические, нейрогормональные и другие сигналы) – внутриклеточные мессенджеры (киназы, фосфатазы) – транскрипционные факторы – промотеры (гены) – активация процессов ремоделирования [45, 46].

Результаты дальнейшего изучения частных механизмов ремоделирования периферических сосудов, возможно, будут способствовать развитию новых подходов ко вторичной профилактике сердечной недостаточности, призванных предупредить переход от состояния компенсации сердечной деятельности к манифестирующей ХСН [40]. В частности, в последние годы активно изучается роль воспаления в механизмах нарушения периферического кровообращения у пациентов с ХСН, особенно ассоциированной с метаболическим синдромом [47–51], а также разрабатываются подходы к коррекции провоспалительных и метаболических сдвигов у этих больных [52–54].

Следует подчеркнуть, что увеличение жесткости артерий, ассоциированное с их ремоделированием и атеросклеротической трансформацией, оказывает негативное влияние на наполнение желудочков [14, 55, 56]. Волна давления, генерируемая сердцем, распространяясь вдоль аорты, артерий, достигнув артериол, обладающих высоким сопротивлением (при ХСН оно становится

еще выше), в значительной степени (около 80%) отражается и возвращается в восходящую аорту. При этом форма пульсовой волны является результатом комбинации начальной (первичной) и отраженной волн.

При нормальной сопряженности функционирования составляющих системы «сердце – сосуды» феномен отраженной волны облегчает работу сердца и обеспечивает оптимизацию гемодинамики, необходимой для удовлетворения метаболических потребностей тканей. Отражение пульсовой волны у здорового человека так приурочено к фазовой структуре кардиоцикла, что, не приводя к возрастанию нагрузки на левый желудочек, оно увеличивает давление во время диастолы, способствуя тем самым эффективной коронарной перфузии. Однако такое благоприятное взаимодействие между желудочком и артериальной системой крайне зависит от скорости пульсовой волны (в норме 5–12 м/с) и средней скорости кровотока (0,2 м/с). При возрастании скорости кровотока, что наблюдается при увеличении сосудистой жесткости, отраженная волна сдвигается из периода диастолы в период систолы. Ранее возвращение отраженной волны, вызывая увеличение (так называемая аугментация) системного систолического артериального давления (на 40 мм рт. ст. и более) и нагрузки на желудочек, приводит к гипертрофии левого желудочка и предрасполагает к развитию его диастолической дисфункции. Суперпозиция прямой и отраженной пульсовых волн может ассоциироваться также со снижением центрального диастолического артериального давления и коронарной перфузии, что приводит к изменению «активных» (снижение скорости и полноты релаксации) и «пассивных» (интерстициальный фиброз, снижающий податливость) характеристик диастолы левого желудочка [14, 56–58].

Таким образом, изменения структуры и функции артериальных сосудов приобретают основное значение в понимании механизмов возникновения и прогрессирования нарушений диастолического наполнения желудочков. Следовательно, нормализация структурно-функционального состояния артерий должна рассматриваться как одна из важнейших задач терапии пациентов с ХСН. При этом, по-видимому, наиболее актуальным подходом к первичной и вторичной профилактике диастолической сердечной недостаточности в направлении коррекции нарушений сопряжения системы «сердце – сосуды» станет модификация кривой артериального давления и, особенно, отражения пульсовой волны.

## ДИСФУНКЦИЯ ЭНДОТЕЛИЯ АРТЕРИЙ

В последние десятилетия отмечается устойчиво возрастающий интерес к изучению роли дисфункции эндотелия крупных и резистивных артерий в патогенезе сердечно-сосудистых заболеваний [59–61]. Это связано с отчетливым пониманием значения эндотелиальной выстилки сосудов в паракринно-аутокринной модуляции сосудистого тонуса, митогенной активности, баланса про- и противовоспалительных факторов и локальных процессов гемостаза [62, 63].

Здоровый эндотелий артерий является важным паракринным органом, который вырабатывает множество биологически активных веществ, поддерживающих нормальную вазомоторную активность, контролирующих внутрисосудистое тромбообразование и агрегационную способность тромбоцитов [63–65]. Оптимальное функциональное состояние сосудов и циркулирующей в них крови обеспечивается противоположно действующими субстанциями, вырабатываемыми эндотелиоцитами. Дисбаланс между факторами, обеспечивающими указанные выше процессы, получил название «дисфункция эндотелия» [66, 67].

Патогенетической сущностью эндотелиальной дисфункции является истощение и извращение нормального ответа эндотелиальных клеток на внешние стимулы, когда преимущественной реакцией на обычные стимулы становятся вазоконстрикция и пролиферация [61, 67].

Наиболее важным звеном в патогенезе дисфункции эндотелия, по-видимому, является снижение базального и стимулированного синтеза оксида азота [68, 69]. Напомним, что оксид азота синтезируется из L-аргинина тремя основными изоформами NO-синтазы: двумя конститутивными, или конституциональными, (Ca<sup>2+</sup>-зависимыми) – нейрональной (1-й тип) и эндотелиальной (3-й тип) и одной индуцибельной (2-й тип) [70–72].

В экспериментальных и клинических исследованиях убедительно доказано, что дисфункция эндотелия обнаруживается еще на доклинической стадии атеросклероза коронарных артерий, и по мере ее прогрессирования нарастает тяжесть клинических проявлений заболевания [66]. Таким образом была сформулирована концепция эндотелиальной дисфункции как ключевого звена атерогенеза [73]. В то же время, по-видимому, эндотелий участвует в развитии значительного числа сердечно-сосудистых заболеваний, и роль дисфункции последнего в патогенезе многих из них продолжает интенсивно изучаться (например, участие в прогрессировании ХСН).

Возможность участия эндотелия в формировании дисфункции левого желудочка выглядит вполне реальной [59, 61]. Причин тому несколько. Во-первых, как уже отмечено выше, дисфункция эндотелия – это ключевое звено атерогенеза [63, 67, 74]. Естественно полагать, что, способствуя развитию коронарной недостаточности (острой и хронической), которая является самой частой причиной ХСН, функциональные сдвиги в эндотелии будут определять появление и прогрессирование дисфункции левого желудочка. Во-вторых, в настоящее время предполагается, что эндотелин-1, концентрация которого в крови прямо и тесно коррелирует с тяжестью ХСН, обладает способностью стимулировать гиперпродукцию кардиомиоцитов и активность фибробластов [70, 75, 76]. В-третьих, эндотелин-1, секреция которого эндотелием при сердечной недостаточности возрастает, способствует задержке соли в организме [77, 78], что позволяет признать его значение в клинической манифестации ХСН (отеочно-асцитический синдром). Наконец, дисфункция эндотелия при ХСН вносит, по-видимому, существенный вклад в региональное перераспределение сердечного выброса за счет стимулирования ремоделирования периферических сосудов и нарушения регуляции их вазомоторной активности [79], участвуя тем самым в развитии неадекватной адаптации к физической нагрузке. Настоящим коллективом авторов установлены статистически значимые корреляционные взаимосвязи между выраженностью эндотелийзависимой вазодилатации плечевой артерии, с одной стороны, и тяжестью ХСН ( $r_s = -0,57$ ;  $p < 0,01$ ), а также фракцией выброса левого желудочка ( $r = 0,67$ ;  $p < 0,01$ ) – с другой [5].

Основные механизмы участия эндотелиальной дисфункции в патогенезе ХСН можно суммировать следующим образом [61, 80]:

1. Повышение активности эндотелиального ангиотензинпревращающего фермента, сопровождающееся увеличением синтеза ангиотензина II и ускорением распада брадикинина.

2. Подавление экспрессии (инактивация) эндотелиальной NO-синтазы и снижение синтеза NO, обусловленные:

а) хроническим снижением кровотока и извращением реакции сосудов на «напряжение сдвига»;

б) повышением уровня провоспалительных цитокинов, подавляющих синтез NO;

в) увеличением концентрации свободных радикалов, инактивирующих эндотелиальные факторы релаксации (NO, эндотелиальный фактор гиперполяризации, простагландин и брадикинин);

г) повышением уровня циклооксигеназозависимых эндотелиальных факторов констрикции, «компенсирующих» дилатирующее влияние NO;

д) снижением чувствительности и регулирующего влияния мускариновых рецепторов.

3. Повышение уровня эндотелина-1, оказывающего собственное вазоконстрикторное и пролиферативное действие.

4. Активация симпатической нервной системы и ренин-ангиотензин-альдостероновой системы, сопряженная со стимуляцией определенных структур эндотелия и нарушением равновесия в синтезе эндотелиальных факторов констрикции и релаксации.

5. Увеличение разрушения эндотелий-продуцируемых факторов релаксации (в частности за счет повышения экспрессии неприлизина) и снижение чувствительности к оксиду азота.

6. Стимуляция прокоагулянтной активности клеток эндотелия (угнетение фибринолиза, увеличение уровня тромбомодулина, нарушение гликозилирования фибрина).

7. Увеличение экспрессии ингибитора активатора плазминогена.

Справедливость указанных выше положений подтверждается способностью замедлять прогрессирование проявлений дисфункции левого желудочка при направленной фармакологической коррекции нарушенной функции эндотелия (L-аргинин, антагонисты рецепторов эндотелина-1, двойные ингибиторы вазопептидаз) [78, 81–83].

Памятуя о значении эндотелиальной выстилки сосудов в регуляции процессов тромбообразования, была проверена связь между выраженностью ХСН, с одной стороны, и показателями гемокоагуляции, ретракции и спонтанного лизиса сгустка крови, полученных с помощью гемокоагулографа, – с другой. Определяя степень, с которой отклонения от нормы значений гемокоагулограммы у пациентов, перенесших инфаркт миокарда, пропорциональны клинической выраженности ХСН, выявлены статистически значимые коэффициенты ранговой корреляции между функциональным классом сердечной недостаточности, с одной стороны, и начальной вязкостью крови ( $r_s = 0,35$ ;  $p = 0,037$ ), интенсивностью агрегации тромбоцитов ( $r_s = 0,39$ ;  $p = 0,02$ ), временем наступления максимальной амплитуды гемовискозиграмм ( $r_s = -0,44$ ;  $p = 0,006$ ), ретрактивной способностью тромбоцитов ( $r_s = -0,39$ ;  $p = 0,019$ ), а также суммарной литической активностью крови ( $r_s = 0,61$ ;  $p = 0,01$ ) – с другой. Также установлена связь изучаемых

процессов гемокоагуляции с показателями глобальной систолической функции и параметрами диастолического наполнения левого желудочка. Так, фракция выброса левого желудочка находилась в обратной зависимости с интенсивностью агрегации тромбоцитов ( $r_s = -0,37$ ;  $p = 0,03$ ) и суммарной литической активностью крови ( $r_s = -0,57$ ;  $p = 0,019$ ). Значение отношения максимальной скорости трансмитрального кровотока в период быстрого наполнения к таковой во время систолы левого предсердия (E/A) было связано с начальной вязкостью цельной нестабилизированной крови ( $r_s = -0,86$ ;  $p < 0,001$ ), интенсивностью полимеризации тромбина ( $r_s = -0,61$ ;  $p = 0,002$ ) и максимальной (конечной) плотностью сгустка крови ( $r_s = -0,79$ ;  $p < 0,001$ ) [5]. Эти связи указывают на нарастание прокоагулянтных свойств крови с компенсаторной активацией ее фибринолитической активности по мере прогрессирования ХСН. Как подсказывает логика, за подобные прокоагулянтные сдвиги может отвечать патология эндотелиального гемостаза [84, 85]. Указанные данные позволяют сделать обоснованное предположение об обусловленном эндотелием повышении тромбогенного потенциала крови, сопряженном с выраженностью ХСН.

Концепция, обосновывающая значение эндотелиальной дисфункции в механизмах нарушения периферической гемоциркуляции при ХСН и клинической манифестации последней, имеет не только фундаментальное значение, но также открывает перспективы для разработки новых подходов к лечению. Поскольку сосудистый оксидативный стресс и воспаление (особенно выраженные у пациентов с метаболическим синдромом) являются основными факторами, определяющими функциональное состояние эндотелия [86–89], в настоящее время разрабатываются подходы к направленной коррекции с помощью препаратов с антиоксидантной и противовоспалительной активностью [62, 90, 91].

## ПАТОЛОГИЯ МИКРОЦИРКУЛЯЦИИ

Патология кровообращения в микроциркуляторном сегменте сосудистого русла при развитии ХСН хорошо объясняется как с позиции концепции антеградной (forward failure), так и ретроградной (backward failure) сердечной недостаточности [4, 34, 92]. Основой изменений микроциркуляции, возникающих при сердечно-сосудистых расстройствах, ассоциированных с ХСН, являются различные функциональные нарушения соотношений между состоянием гладких мышц артериол, а также пре- и посткапил-

лярных сфинктеров в сочетании с органическими нарушениями стенок микрососудов, в частности гемокапилляров, что может выражаться в расстройстве проницаемости и изменениях функции капиллярной стенки [93–95].

Оценка состояния трансапикалярного обмена у больных с ХСН представляет особый интерес [94, 96]. Это обусловлено рядом моментов. Во-первых, при указанном состоянии первично страдает сердечно-сосудистая система, в том числе мелкие сосуды, составляющие основу системы микроциркуляции [94]. Во-вторых, для ХСН характерно развитие различного рода гипоксически-дистрофических и некротически-склеротических процессов (в том числе миопатии, во многом определяющей снижение толерантности к физической нагрузке) вследствие нарушения кровоснабжения органов и тканей [20, 97, 98]. В-третьих, при ХСН происходят сдвиги активности ряда биологически активных веществ (ферментов и гормонов) крови и тканей, принимающих участие в регуляции проницаемости капилляров и обеспечивающих трофическую функцию капиллярно-соединительнотканых структур [20, 99, 100]. Без преувеличения можно сказать, что микроциркуляторное звено в сердечно-сосудистой системе является центральным, так как все другие звенья этой системы по существу призваны обеспечить основную функцию, выполняемую микроциркуляторным звеном, – трансапикалярный обмен [101].

Любой этап развития ХСН сопровождается перестройкой системы микроциркуляции, нарушениями транспорта и обмена кислорода на всех уровнях. При микроскопическом исследовании изменения резистивных сосудов у больных с сердечной недостаточностью носят, как правило, разнонаправленный характер: большая часть артериол оказываются резко спазмированными, часть – открытыми. Аналогичные различия прослеживаются и в функциональном состоянии прекапиллярных сфинктеров, что определяет пеструю картину кровенаполнения капиллярных сетей. Наряду с капиллярами, содержащими цельную кровь, встречаются плазматические и полностью спавшиеся капилляры. При этом возрастает количество магистральных (шунтирующих) гемокапилляров, а также артериоловенозных анастомозов [94, 99, 102]. Нарастающая редукция капиллярных сетей приводит к возникновению в тканях ишемических и гипоксических явлений и к прогрессирующему снижению активности метаболических процессов. Указанные гемодинамические и метаболические нарушения

у пациентов с ХСН трактуются как синдром капилляротрофической недостаточности системы гемомикроциркуляции [102].

Приспособительные изменения системы микроциркуляции в начальной стадии развития ХСН выражены слабо и проявляются в извилистости части капилляров, что приводит к увеличению диффузионной поверхности обменного звена микроциркуляторного русла и способствует замедлению кровотока, в совокупности обуславливая повышение эффективности транскапиллярного обмена. При наличии первых признаков и симптомов ХСН посткапилляры и собирательные вены извилисты, удлинены, полнокровны, что направлено на обеспечение адекватного уровня посткапиллярного сопротивления кровотоку в системе микроциркуляции и создание более благоприятных условий для транскапиллярного обмена. Однако прогрессирование сердечной недостаточности приводит к нарастающему снижению скорости кровотока по микроциркуляторному руслу [99, 102].

Гемореологические изменения (распространенная агрегация эритроцитов и тромбоцитов, локальные эритростызы, фрагментация кровотока, выраженное повышение вязкости крови), наблюдающиеся при ХСН, приводят к ослаблению перфузионных свойств крови, усугубляют расстройства периферической гемодинамики и способствуют нарастанию тканевой гипоксии [102]. Напомним, что раннее начало анаэробного метаболизма скелетной мускулатуры играет важную роль в патофизиологии сниженной толерантности к физической нагрузке у больных с хронической недостаточностью кровообращения [25].

Исследование тканевого (в коже) транскапиллярного обмена кислорода в группах больных с различной выраженностью ХСН, выполняемое полярографическим методом, позволило обнаружить напрямую зависящее от степени дисфункции левого желудочка ухудшение показателей тканевого транскапиллярного обмена кислорода, характеризующееся депрессией адаптивных возможностей функции проницаемости гемокapилляров, снижением резервных возможностей микроциркуляторного русла и доставки кислорода в ткани. Эти нарушения тканевого транскапиллярного обмена кислорода, вне всякого сомнения, являются существенным звеном патогенеза ХСН [94]. В связи с чем эффективная коррекция тканевого гипоксического синдрома может рассматриваться в качестве самостоятельного направления в лечении ХСН [5, 103, 104].

## КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

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

## ИСТОЧНИК ФИНАНСИРОВАНИЯ

Авторы заявляют об отсутствии финансирования при проведении исследования.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Tanai E., Frantz S. Pathophysiology of heart failure // *Compr. Physiol.* 2015; 6 (1): 187–214. doi: 10.1002/cphy.c140055.
2. Knudson J.D., Cabrera A.G. The pathophysiology of heart failure in children: the basics // *Curr. Cardiol. Rev.* 2016; 12 (2): 99–103. doi: 10.2174/1573403X12666151119164525.
3. Mazurek J.A., Jessup M. Understanding heart failure // *Card. Electrophysiol. Clin.* 2015; 7 (4): 557–575. doi: 10.1016/j.ccep.2015.08.001.
4. Калюжин В.В., Калюжин О.В., Тепляков А.Т., Караулов А.В. Хроническая сердечная недостаточность: вопросы этиологии, эпидемиологии, патогенеза (гемодинамические, нейрогуморальные, иммунные, генетические аспекты), диагностики и лечения. М.: Медицинское информационное агентство, 2006: 288.
5. Коронарная и сердечная недостаточность / под общей редакцией Р.С. Карпова. Томск: STT, 2005: 716.
6. Арутюнов Г.П., Беленков Ю.Н., Васюк Ю.А., Марев Ю.В., Ситникова М.Ю., Фомин И.В. Хроническая сердечная недостаточность: руководство. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2010: 336.
7. MacIver D.H., Dayer M.J., Harrison A.J. A general theory of acute and chronic heart failure // *Int. J. Cardiol.* 2013; 165 (1): 25–34. doi: 10.1016/j.ijcard.2012.03.093.
8. Yancy C.W., Jessup M., Bozkurt B., Butler J., Casey D.E. Jr, Drazner M.H., Fonarow G.C., Geraci S.A., Horwich T., Januzzi J.L., Johnson M.R., Kasper E.K., Levy W.C., Masoudi F.A., McBride P.E., McMurray J.J., Mitchell J.E., Peterson P.N., Riegel B., Sam F., Stevenson L.W., Tang W.H., Tsai E.J., Wilkoff B.L. 2013 ACCF/AHA guideline for the management of heart failure: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines // *J. Am. Coll. Cardiol.* 2013; 62 (16): e147–e239. doi: 10.1016/j.jacc.2013.05.019.
9. Nabati M., Salehi S., Bagheri B., Nouraei M. Abnormal left ventricular relaxation and symptoms of heart failure // *J. Echocardiogr.* 2016; 14 (3): 113–119. doi: 10.1007/s12574-016-0287-3.
10. Obokata M., Takeuchi M., Negishi K., Ohte N., Izumo M., Yamashita E., Ebato M., Yuda S., Kurabayashi M., Nakatani S. Relation between echocardiogram-based cardiac parameters and outcome in heart failure with preserved and reduced ejection fraction // *Am. J. Cardiol.* 2016; 118 (9): 1356–1362. doi: 10.1016/j.amjcard.2016.07.060.

11. Nagueh S.F., Smiseth O.A., Appleton C.P., Byrd B.F. 3rd, Dokainish H., Edvardsen T., Flachskampf F.A., Gilbert T.C., Klein A.L., Lancellotti P., Marino P., Oh J.K., Popescu B.A., Waggoner A.D. Recommendations for the evaluation of left ventricular diastolic function by echocardiography: an update from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging // *J. Am. Soc. Echocardiogr.* 2016; 29 (4): 277–314. doi: 10.1016/j.echo.2016.01.011.
12. Калюжин В.В., Тепляков А.Т., Соловцов М.А. Роль систолической и диастолической дисфункции левого желудочка в клинической манифестации хронической сердечной недостаточности у больных, перенесших инфаркт миокарда // *Терапевтический архив.* 2002; 74 (12): 15–18.
13. Калюжин В.В., Тепляков А.Т., Рязанцева Н.В., Беспалова И.Д., Камаев Д.Ю., Калюжина Е.В. Качество жизни больных ишемической болезнью сердца, ассоциированной с метаболическим синдромом: результаты факторного анализа // *Терапевтический архив.* 2012; 84 (12): 18–22.
14. Калюжин В.В., Тепляков А.Т., Рязанцева Н.В., Вечерский Ю.Ю., Хлапов А.П., Колесников Р.Н. Диастола сердца. Физиология и клиническая патофизиология. Томск: Национальный исследовательский Томский политехнический университет, 2007: 212.
15. Singh T.P., Blume E.D., Alexander P.M., Gauvreau K. Association of hemodynamic profiles with wait-list mortality in children listed for heart transplantation with idiopathic dilated cardiomyopathy // *Am. J. Cardiol.* 2015; 115 (2): 243–248. doi: 10.1016/j.amjcard.2014.10.030.
16. Gupte A.A., Hamilton D.J. Exercise intolerance in heart failure with preserved ejection fraction // *Methodist DeBakey Cardiovasc. J.* 2016; 12 (2): 105–109. doi: 10.14797/mdcj-12-2-105.
17. Spee R.F., Niemeijer V.M., Wessels B., Jansen J.P., Wijn P.F., Doevendans P.A., Kemps H.M. Characterization of exercise limitations by evaluating individual cardiac output patterns: a prospective cohort study in patients with chronic heart failure // *BMC Cardiovasc. Disord.* 2015; 15: 57. doi: 10.1186/s12872-015-0057-6.
18. Hasselberg N.E., Haugaa K.H., Sarvari S.I., Gullestad L., Andreassen A.K., Smiseth O.A., Edvardsen T. Left ventricular global longitudinal strain is associated with exercise capacity in failing hearts with preserved and reduced ejection fraction // *Eur. Heart J. Cardiovasc. Imaging.* 2015; 16 (2): 217–224. doi: 10.1093/ehjci/jeu277.
19. Sharpe N., Doughty R. Epidemiology of heart failure and ventricular dysfunction // *Lancet.* 1998; 352 (Suppl. 1): S13–S17.
20. Бойцов С.А. Центральные и периферические механизмы патогенеза хронической сердечной недостаточности // *Журнал сердечная недостаточность.* 2005; 6 (2): 78–83.
21. Nilsson K.R., Duscha B.D., Hranitzky P.M., Kraus W.E. Chronic heart failure and exercise intolerance: the hemodynamic paradox // *Curr. Cardiol. Rev.* 2008; 4 (2): 92–100. doi: 10.2174/157340308784245757.
22. Witte K.K., Clark A.L. Why does chronic heart failure cause breathlessness and fatigue? // *Prog. Cardiovasc. Dis.* 2007; 49 (5): 366–384. doi: 10.1016/j.pcad.2006.10.003.
23. Clark A.L. Origin of symptoms in chronic heart failure // *Heart.* 2006; 92 (1): 12–16. doi: 10.1136/hrt.2005.066886.
24. Johnson M.J., Clark A.L. The mechanisms of breathlessness in heart failure as the basis of therapy // *Curr. Opin. Support Palliat. Care.* 2016; 10 (1): 32–35. doi: 10.1097/SPC.0000000000000181.
25. Флоря В.Г., Мареев В.Ю., Беленков Ю.Н., Ачилов А.А. Сердце и периферия при недостаточности кровообращения. Связь с толерантностью к нагрузке // *Кардиология.* 1995; 35 (5): 37–42.
26. Clark A.L., Poole-Wilson P.A., Coats A.J. Exercise limitation in chronic heart failure: central role of the periphery // *J. Am. Coll. Cardiol.* 1996; 28: 1092–1102.
27. Cowley A.J., Fullwood L., Muller A.F., Stainer K., Skene A.M., Hampton J.R. Exercise capability in heart failure: is cardiac output important after all? // *Lancet.* 1991; 337 (8744): 771–773.
28. Coats A.J. Heart failure: what causes the symptoms of heart failure? // *Heart.* 2001; 86 (5): 574–578.
29. Upadhyya B., Haykowsky M.J., Eggebeen J., Kitzman D.W. Exercise intolerance in heart failure with preserved ejection fraction: more than a heart problem // *J. Geriatr. Cardiol.* 2015; 12 (3): 294–304. doi: 10.11909/j.issn.1671-5411.2015.03.013.
30. Kosmala W., Rojek A., Przewlocka-Kosmala M., Mysiak A., Karolko B., Marwick T.H. Contributions of nondiastolic factors to exercise intolerance in heart failure with preserved ejection fraction // *J. Am. Coll. Cardiol.* 2016; 67 (6): 659–670. doi: 10.1016/j.jacc.2015.10.096.
31. Hopkinson N.S., Dayer M.J., Antoine-Jonville S., Swallow E.B., Porcher R., Vazir A., Poole-Wilson P., Polkey M.I. Central and peripheral quadriceps fatigue in congestive heart failure // *Int. J. Cardiol.* 2013; 167 (6): 2594–2599. doi: 10.1016/j.ijcard.2012.06.064.
32. Witman M.A., Ives S.J., Trinity J.D., Groot H.J., Stehlik J., Richardson R.S. Heart failure and movement-induced hemodynamics: partitioning the impact of central and peripheral dysfunction // *Int. J. Cardiol.* 2015; 178: 232–238. doi: 10.1016/j.ijcard.2014.10.044.
33. Oliveira M.F., Arbex F.F., Alencar M.C., Souza A., Sperandio P.A., Medeiros W.M., Mazzuco A., Borghi-Silva A., Medina L.A., Santos R., Hirai D.M., Mancuso F., Almeida D., O'Donnell D.E., Neder J.A. Heart failure impairs muscle blood flow and endurance exercise tolerance in COPD // *COPD.* 2016; 13 (4): 407–415. doi: 10.3109/15412555.2015.1117435.
34. Lee J.F., Barrett-O'Keefe Z., Garten R.S., Nelson A.D., Ryan J.J., Nativi J.N., Richardson R.S., Wray D.W. Evidence of microvascular dysfunction in heart failure with preserved ejection fraction // *Heart.* 2016; 102 (4): 278–284. doi: 10.1136/heartjnl-2015-308403.

35. Василенко В.Х. Большая медицинская энциклопедия. Изд. 2-е. / под ред. А.Н. Бакулева. М.: Советская энциклопедия, 1960; 14: 543–604.
36. Cingolani H.E., Rínguez N.G., Cingolani O.H., Ennis I.L. The Anrep effect: 100 years later // *Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol.* 2013; 304 (2): H175–H182. doi: 10.1152/ajpheart.00508.2012.
37. Калюжин В.В., Тепляков А.Т., Вечерский Ю.Ю., Рязанцева Н.В., Хлапов А.П. Патогенез хронической сердечной недостаточности: изменение доминирующей парадигмы // *Бюллетень сибирской медицины.* 2007; 6 (4): 71–79.
38. Hartupée J., Mann D.L. Neurohormonal activation in heart failure with reduced ejection fraction // *Nat. Rev. Cardiol.* 2016; Oct 6. doi: 10.1038/nrcardio.2016.163 [Epub ahead of print].
39. Ольбинская Л.И. Пред- и посленагрузка на сердце при недостаточности кровообращения у больных постинфарктным кардиосклерозом // *Кардиология.* 1987; 27 (12): 5–7.
40. Флоря В.Г., Попович М.И., Костин С.И., Северин В.В., Мареев В.Ю., Беленков Ю.Н. Ремоделирование периферических сосудов сопровождается становлением хронической недостаточности кровообращения у больных ишемической болезнью сердца // *Кардиология.* 1998; 38 (4): 14–19.
41. Fang Y.C., Yeh C.H. Role of microRNAs in vascular remodeling // *Curr. Mol. Med.* 2015; 15 (8): 684–696. doi: 10.2174/1566524015666150921105031.
42. Wei Y., Schober A., Weber C. Pathogenic arterial remodeling: the good and bad of microRNAs // *Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol.* 2013; 304 (8): H1050–H1059. doi: 10.1152/ajpheart.00267.2012.
43. Santulli G. MicroRNAs and endothelial (dys) function // *J. Cell Physiol.* 2016; 231 (8): 1638–1644. doi: 10.1002/jcp.25276.
44. Кочетов А.Г., Лянг О.В., Гимадиев Р.Р., Абрамов А.А., Жиров И.В., Скворцов А.А., Засеева А.В., Босых Е.Г., Масенко В.П., Терещенко С.Н. Экспрессия циркулирующих микроРНК при развитии хронической сердечной недостаточности у больных с сердечно-сосудистыми заболеваниями // *Лабораторная служба.* 2016; 5 (1): 26–32. doi: 10.17116/labs20165126-32.
45. Беленков Ю.Н., Мареев В.Ю. Сердечно-сосудистый континуум // *Журнал сердечная недостаточность.* 2002; 3 (1): 7–11.
46. Калюжин В.В., Тепляков А.Т., Соловцов М.А., Калюжина Е.В., Беспалова И.Д., Терентьева Н.Н. Ремоделирование левого желудочка: один или несколько сценариев? // *Бюллетень сибирской медицины.* 2016; 15 (4): 120–139. doi: 10.20538/1682-0363-2016-4-120-139.
47. Kalogeropoulos A.P., Georgiopoulou V.V., Butler J. From risk factors to structural heart disease: the role of inflammation // *Heart Fail. Clin.* 2012; 8 (1): 113–123. doi: 10.1016/j.hfc.2011.08.002.
48. Wang M., Shah A.M. Age-associated pro-inflammatory remodeling and functional phenotype in the heart and large arteries // *J. Mol. Cell. Cardiol.* 2015; 83: 101–111. doi: 10.1016/j.yjmcc.2015.02.004.
49. Беспалова И.Д., Рязанцева Н.В., Калюжин В.В., Афанасьева Д.С., Мурашев Б.Ю., Осихов И.А. Системное воспаление в патогенезе метаболического синдрома и ассоциированных с ним заболеваний // *Сибирский медицинский журнал (Иркутск).* 2013; 117 (2): 5–9. doi: 10.1234/XXXX-XXXX-2013-2-5-9.
50. Martínez-Martínez E., Miana M., Jurado-López R., Bartolomé M.V., Souza Neto F.V., Salices M., López-Andrés N., Cachafeiro V. The potential role of leptin in the vascular remodeling associated with obesity // *Int. J. Obes. (Lond).* 2014; 38 (12): 1565–1572. doi: 10.1038/ijo.2014.37.
51. Руденко Т.Е., Кутырина И.М. Ожирение как фактор сосудистого ремоделирования // *Клиническая нефрология.* 2010; 3: 62–67.
52. Katsiki N., Doumas M., Mikhailidis D.P. Lipids, statins and heart failure: an update // *Curr. Pharm. Des.* 2016; 22 (31): 4796–4806. doi: 10.2174/1381612822666160701073452.
53. Беспалова И.Д., Рязанцева Н.В., Калюжин В.В., Мурашев Б.Ю., Осихов И.А., Медянцеv Ю.А. Влияние аторвастатина на провоспалительный статус (*in vivo* и *in vitro*) больных гипертонической болезнью с метаболическим синдромом // *Кардиология.* 2014; 54 (8): 37–43. doi: 10.18565/cardio.2014.8.37-43.
54. Athyros V.G., Katsiki N., Karagiannis A. Is Targeting microRNAs the philosopher’s stone for vascular disease? // *Curr. Vasc. Pharmacol.* 2016; 14 (1): 88–97. doi: 10.2174/1570161113666150401101603.
55. Namba T., Masaki N., Matsuo Y., Sato A., Kimura T., Horii S., Yasuda R., Yada H., Kawamura A., Takase B., Adachi T. Arterial stiffness is significantly associated with left ventricular diastolic dysfunction in patients with cardiovascular disease // *Int. Heart J.* 2016; 57 (6): 729–735. doi: 10.1536/ihj.16-112.
56. Драпкина О.М., Кабурова А.Н. Жесткость сосудов и диастолическая сердечная недостаточность // *Терапевтический архив.* 2013; 85 (11): 75–81.
57. Тепляков А.Т., Пушникова Е.Ю., Андриянова А.В., Калюжин В.В., Сулова Т.Е., Никонова Е.Н., Карпов Р.С. Миокардиальная и артериальная жесткость – важная детерминанта экспрессии N-концевого предшественника мозгового натрийуретического пептида при развитии сердечной недостаточности у пациентов, перенесших инфаркт миокарда // *Кардиология.* 2016; 56 (4): 42–48. doi: 10.18565/cardio.2016.4.42-48.
58. Zamani P., Lilly S.M., Segers P., Jacobs D.R.Jr, Bluemke D.A., Duprez D.A., Chirinos J.A. Pulsatile load components, resistive load and incident heart failure: The Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis (MESA) // *J. Card. Fail.* 2016; 22 (12): 988–995. doi: 10.1016/j.cardfail.2016.04.011.
59. Bauersachs J., Widder J.D. Endothelial dysfunction in heart failure // *Pharmacol. Rep.* 2008; 60 (1): 119–126.
60. Ольбинская Л.И., Сизова Ж.М., Ушакова А.В. Эндотелиальная дисфункция у больных ишемической бо-

- лезню сердца, осложненной хронической сердечной недостаточностью, и возможности коррекции изосорбид-5-мононитратом // *Кардиология*. 2001; 41 (3): 29–32.
61. Беленков Ю.Н., Мареев В.Ю., Агеев Ф.Т. Эндотелиальная дисфункция при сердечной недостаточности: возможности терапии ингибиторами ангиотензинпревращающего фермента // *Кардиология*. 2001; 41 (5): 100–104.
  62. Daiber A., Steven S., Weber A., Shuvaev V.V., Muzykantor V.R., Laher I., Li H., Lamas S., Mynzel T. Targeting vascular (endothelial) dysfunction // *Br. J. Pharmacol.* 2016 May 17. doi: 10.1111/bph.13517. [Epub ahead of print].
  63. Cahill P.A., Redmond E.M. Vascular endothelium – Gatekeeper of vessel health // *Atherosclerosis*. 2016; 248: 97–109. doi: 10.1016/j.atherosclerosis.2016.03.007.
  64. Аронов Д.М. Лечение и профилактика атеросклероза. М.: «Триада-Х», 2000: 412.
  65. Boulanger C.M. Endothelium // *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* 2016; 36 (4): e26–e31. doi: 10.1161/ATVBAHA.116.306940.
  66. Затеищиков Д.А., Минушкина Л.О., Кудряшова О.Ю., Баринов В.Г., Цимбалова Т.Е., Носенко Е.М. Седов В.П., Сидоренко Б.А. Функциональное состояние эндотелия у больных артериальной гипертензией и ишемической болезнью сердца // *Кардиология*. 2000; 40 (6): 14–17.
  67. Vanhoutte P.M., Shimokawa H., Feletou M., Tang E.H. Endothelial dysfunction and vascular disease – a 30th anniversary update // *Acta. Physiol. (Oxf)*. 2017; 219 (1): 22–96. doi: 10.1111/apha.
  68. Зотова И.В., Затеищиков Д.А., Сидоренко Б.А. Синтез оксида азота и развитие атеросклероза // *Кардиология*. 2002; 42 (4): 58–67.
  69. Treuer A.V., Gonzalez D.R. Nitric oxide synthases, S-nitrosylation and cardiovascular health: from molecular mechanisms to therapeutic opportunities (review) // *Mol. Med. Rep.* 2015; 11 (3): 1555–1565. doi: 10.3892/mmr.2014.2968.
  70. Cannon R.O. Role of nitric oxide in cardiovascular disease: focus on the endothelium // *Clin. Chem.* 1998; 44 (9): 1809–1819.
  71. Tsutsui M., Tanimoto A., Tamura M., Mukae H., Yanagihara N., Shimokawa H., Otsuji Y. Significance of nitric oxide synthases: lessons from triple nitric oxide synthases null mice // *J. Pharmacol. Sci.* 2015; 127 (1): 42–52. doi: 10.1016/j.jphs.2014.10.002.
  72. Treuer A.V., Gonzalez D.R. Nitric oxide synthases, S-nitrosylation and cardiovascular health: from molecular mechanisms to therapeutic opportunities (review) // *Mol. Med. Rep.* 2015; 11 (3): 1555–1565. doi: 10.3892/mmr.2014.2968.
  73. Brown R.A., Shantsila E., Varma C., Lip G.Y. Current understanding of atherogenesis // *Am. J. Med.* 2016 Nov 22. pii: S0002-9343(16)31196-2. doi: 10.1016/j.amjmed.2016.10.022. [Epub ahead of print].
  74. Gimbrone M.A. Jr, Garcia-Cardena G. Endothelial cell dysfunction and the pathobiology of atherosclerosis // *Circ Res.* 2016; 118 (4): 620–636. doi: 10.1161/CIRCRESAHA.115.306301.
  75. Leask A. Getting to the heart of the matter: new insights into cardiac fibrosis // *Circ. Res.* 2015; 116 (7): 1269–1276. doi: 10.1161/CIRCRESAHA.116.305381.
  76. Wang X., Guo Z., Ding Z., Khaidakov M., Lin J., Xu Z., Sharma S.G., Jiwan S., Mehta J.L. Endothelin-1 upregulation mediates aging-related cardiac fibrosis // *J. Mol. Cell. Cardiol.* 2015; 80: 101–109. doi: 10.1016/j.yjmcc.2015.01.001.
  77. Международное руководство по сердечной недостаточности / ред.: С.Дж. Болл, Р. В.Ф. Кемпбелл, Г.С. Френсис; пер. с англ. М.: МЕДИА СФЕРА, 1995: 89.
  78. Davenport A.P., Hyndman K.A., Dhaun N., Southan C., Kohan D.E., Pollock J.S., Pollock D.M., Webb D.J., Maguire J.J. Endothelin // *Pharmacol. Rev.* 2016; 68 (2): 357–418. doi: 10.1124/pr.115.011833.
  79. Визир В.А., Березин А.Е. Перспективы реверсии эндотелиальной дисфункции у больных с застойной сердечной недостаточностью // *Клиническая медицина*. 2000; 78 (7): 36–39.
  80. Обрезан А.Г., Вологодина И.В. Хроническая сердечная недостаточность. СПб.: Вита-Нова, 2002: 320.
  81. Maupoint J., Besnier M., Gomez E., Bouhzam N., Henry J.P., Boyer O., Nicol L., Mulder P., Martinet J., Richard V. Selective vascular endothelial protection reduces cardiac dysfunction in chronic heart failure // *Circ. Heart Fail.* 2016; 9 (4): e002895. doi: 10.1161/CIRCHEARTFAILURE.115.002895.
  82. Hirashiki A., Adachi S., Nakano Y., Kamimura Y., Shimokata S., Takeshita K., Murohara T., Kondo T. Effects of bosentan on peripheral endothelial function in patients with pulmonary arterial hypertension or chronic thromboembolic pulmonary hypertension // *Pulm. Circ.* 2016; 6 (2): 168–173. doi: 10.1086/685715.
  83. Jhund P.S., McMurray J.J. The neprilysin pathway in heart failure: a review and guide on the use of sacubitril/valsartan // *Heart.* 2016; 102 (17): 1342–1347. doi: 10.1136/heartjnl-2014-306775.
  84. Кудряшова О.Ю., Затеищиков Д.А., Сидоренко Б.А. Эндотелиальный гемостаз: система тромбомодулина и ее роль в развитии атеросклероза и его осложнений // *Кардиология*. 2000; 40 (8): 65–74.
  85. Reichman-Warmusz E., Domal-Kwiatkowska D., Matysiak N., Kurek J., Spinczyk D., Dudek D., Helewski K., Wojnicz R. Tissue factor is unregulated in microvascular endothelial cells of patients with heart failure // *J. Clin. Pathol.* 2016; 69 (3): 221–225. doi: 10.1136/jclinpath-2015-203172.
  86. Sun H.J., Hou B., Wang X., Zhu X.X., Li K.X., Qiu L.Y. Endothelial dysfunction and cardiometabolic diseases: Role of long non-coding RNAs // *Life Sci.* 2016; 167: 6–11. doi: 10.1016/j.lfs.2016.11.005.
  87. Калюжин В.В., Сибирева О.Ф., Беспалова И.Д., Калюжина Е.В., Ткалич Л.М., Милованова Т.А., Осихов И.А.,

- Мурашев Б.Ю. Протромботический статус у пациентов с метаболическим синдромом: связь с воспалением // *Терапевтический архив*. 2013; 85 (10): 29–33.
88. Jia G., Sowers J.R. Endothelial dysfunction potentially interacts with impaired glucose metabolism to increase cardiovascular risk // *Hypertension*. 2014; 64 (6): 1192–1193. doi: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.114.04348.
89. Ter Maaten J.M., Damman K., Verhaar M.C., Paulus W.J., Duncker D.J., Cheng C., van Heerebeek L., Hillege H.L., Lam C.S., Navis G., Voors A.A. Connecting heart failure with preserved ejection fraction and renal dysfunction: the role of endothelial dysfunction and inflammation // *Eur. J. Heart Fail.* 2016; 18 (6): 588–598. doi: 10.1002/ejhf.497.
90. Salvador B., Arranz A., Francisco S., Cyrdoba L., Punzyn C., Llamas M.B., Fresno M. Modulation of endothelial function by Toll like receptors // *Pharmacol Res.* 2016; 108: 46–56. doi: 10.1016/j.phrs.2016.03.038.
91. Costa S., Reina-Couto M., Albino-Teixeira A., Sousa T. Statins and oxidative stress in chronic heart failure // *Rev. Port. Cardiol.* 2016; 35 (1): 41–57. doi: 10.1016/j.repc.2015.09.006.
92. Giamouzis G., Schelbert E.B., Butler J. Growing evidence linking microvascular dysfunction with heart failure with preserved ejection fraction // *J. Am. Heart Assoc.* 2016; 5 (2): e003259. doi: 10.1161/JAHA.116.003259.
93. Волков В.С., Аникин В.В., Троцюк В.В. Состояние микроциркуляции у больных стенокардией (по данным конъюнктивной микроскопии) // *Кардиология*. 1977; 17 (5): 41–44.
94. Тепляков А.Т., Гарганеева А.А. Расстройства микроциркуляции при ишемической болезни сердца. Томск: Изд-во Том. ун-та, 2001: 344.
95. Houben A.J., Beljaars J.H., Hofstra L., Kroon A.A., De Leeuw P.W. Microvascular abnormalities in chronic heart failure: a cross-sectional analysis // *Microcirculation*. 2003; 10 (6): 471–478.
96. Dhakal B.P., Malhotra R., Murphy R.M., Pappagianopoulos P.P., Baggish A.L., Weiner R.B., Houstis N.E., Eisman A.S., Hough S.S., Lewis G.D. Mechanisms of exercise intolerance in heart failure with preserved ejection fraction: the role of abnormal peripheral oxygen extraction // *Circ. Heart Fail.* 2015; 8: 286–294. doi: 10.1161/CIRCHEARTFAILURE.114.001825.
97. Middlekauff H.R. Making the case for skeletal myopathy as the major limitation of exercise capacity in heart failure // *Circ. Heart Fail.* 2010; 3 (4): 537–546. doi: 10.1161/CIRCHEARTFAILURE.109.903773.
98. Kennel P.J., Mancini D.M., Schulze P.C. Skeletal muscle changes in chronic cardiac disease and failure // *Compr. Physiol.* 2015; 5 (4): 1947–1969. doi: 10.1002/cphy.c110003.
99. Малая А.Т., Микляев И.Ю., Кравчун П.Г. Микроциркуляция в кардиологии. Харьков: Вища школа, 1977: 232 с.
100. Copp S.W., Hirai D.M., Ferguson S.K., Holdsworth C.T., Musch T.I., Poole D.C. Effects of chronic heart failure on neuronal nitric oxide synthase-mediated control of microvascular O<sub>2</sub> pressure in contracting rat skeletal muscle // *J. Physiol.* 2012; 590 (15): 3585–3596. doi: 10.1113/jphysiol.2012.235929.
101. Чернух А.М., Александров П.Н., Алексеев О.В. Микроциркуляция. М.: Медицина, 1984: 432.
102. Николаева Т.Н., Кораблев А.В. Гемомикроциркуляция: патология при врожденных пороках сердца / под ред. Н.Е. Ярыгина. М.: Изд-во Рос. гос. мед. ун-та, 1996: 179.
103. Тепляков А.Т., Пушникова Е.Ю., Калюжин В.В., Беспалова И.Д., Калюжина Е.В., Калюжина М.И. Влияние амлодипина на транскапиллярный обмен кислорода при ишемической болезни сердца с инсулинорезистентностью // *Клиническая медицина*. 2013; 91 (4): 16–18.
104. Кукес В.Г., Прокофьев А.Б., Чеча О.А., Горощко О.А., Мазеркина И.А., Демченкова Е.Ю. Влияние антиоксидантов на напряжение кислорода в крови у пациентов с хронической сердечной недостаточностью // *Международный журнал прикладных и фундаментальных исследований*. 2016; 6–1: 56–58.

Поступила в редакцию 17.11.2016

Утверждена к печати 19.12.2016

**Тепляков Александр Трофимович**, д-р мед. наук, профессор, руководитель отделения сердечной недостаточности, НИИ кардиологии, ТНИМЦ РАН, г. Томск. ORCID iD 0000-0003-0721-0038

**Калюжин Вадим Витальевич**, д-р мед. наук, профессор, и.о. зав. кафедрой госпитальной терапии с курсом физической реабилитации и спортивной медицины, СибГМУ, г. Томск. ORCID iD 0000-0001-9640-2028

**Калюжина Елена Викторовна**, д-р мед. наук, профессор кафедры госпитальной терапии с курсом физической реабилитации и спортивной медицины, СибГМУ, г. Томск. ORCID iD 0000-0002-7978-5327

**Черногорюк Георгий Эдинович**, д-р мед. наук, профессор, кафедра госпитальной терапии с курсом физической реабилитации и спортивной медицины, СибГМУ, г. Томск. ORCID iD 0000-0001-5780-6660

**Рачковский Максим Иванович**, д-р мед. наук, профессор кафедры госпитальной терапии с курсом физической реабилитации и спортивной медицины, СибГМУ, г. Томск. ORCID iD 0000-0002-1977-9443

**Беспалова Инна Давидовна**, д-р. мед. наук, зав. кафедрой социальной работы, социальной и клинической психологии, СибГМУ, г. Томск. ORCID iD 0000-0002-4513-6329

**Терентьева Надежда Николаевна**, канд. мед. наук, доцент кафедры госпитальной терапии СурГУ, г. Сургут. ORCID iD 0000-0002-0462-3526

Лившиц Инна Клементьевна, канд. мед. наук, доцент кафедры госпитальной терапии с курсом физической реабилитации и спортивной медицины, СибГМУ, г. Томск. ORCID iD 0000-0003-2357-6910

Соловцов Михаил Анатольевич, врач отделения ультразвуковой диагностики, ТОКБ, г. Томск.

Чернявская Галина Михайловна, д-р мед. наук, профессор, кафедра госпитальной терапии с курсом физической реабилитации и спортивной медицины, СибГМУ, г. Томск. ORCID iD 0000-0003-0105-2307

(✉) Калюжин Вадим Витальевич, e-mail: kalyuzhinvv@mail.ru

УДК 616.12-008.46-06:616.13/.14-092

DOI 10.20538/1682-0363-2017-1-162-178

For citation: Teplyakov A.T., Kalyuzhin V.V., Kalyuzhina E.V., Chernogoryuk G.E., Rachkovsky M.I., Bespalova I.D., Terentyeva N.N., Livshits I.K., Solovtsov M.A., Chernjavskaia G.M. Pathology of the peripheral circulation in chronic heart failure. *Bulletin of Siberian Medicine*. 2017; 16 (1): 162-178

## Pathology of the peripheral circulation in chronic heart failure

Teplyakov A.T.<sup>1</sup>, Kalyuzhin V.V.<sup>2</sup>, Kalyuzhina E.V.<sup>2</sup>, Chernogoryuk G.E.<sup>2</sup>, Rachkovsky M.I.<sup>2</sup>, Bespalova I.D.<sup>2</sup>, Terentyeva N.N.<sup>4</sup>, Livshits I.K.<sup>2</sup>, Solovtsov M.A.<sup>3</sup>, Chernjavskaia G.M.<sup>2</sup>

<sup>1</sup> *Cardiology Research Institute, Tomsk National Research Medical Center (TNRMC), Russian Academy of Sciences (RAS) 111a, Kievskaya Str., Tomsk, 634012, Russian Federation*

<sup>2</sup> *Siberian State Medical University  
2, Moscow Trakt, Tomsk, 634050, Russian Federation*

<sup>3</sup> *Regional Clinical Hospital  
96/I, Chernub Str., Tomsk, 634063, Russian Federation*

<sup>4</sup> *Surgut State University  
1, Lenina Av., Surgut, 628412, Russian Federation*

### ABSTRACT

In the mechanisms of chronic heart failure (CHF) the key role traditionally given to a violation of intracardiac haemocirculation. Thus, in the guidelines for the evaluation and management of chronic heart failure in the adult, experts of the American College of Cardiology and the American Heart Association (2001-2013) define CHF as «a complex clinical syndrome that can result from any structural or functional cardiac disorder that impairs the ability of the ventricle to fill with or eject blood». Usually rightly believe that than the expression of inotropic and/or lusitropic failure of the appropriate ventricle in patients with CHF, the generally lower of him quality of life and a worse prognosis. However, the severity of the clinical manifestations of heart failure, on the one hand, and reducing the level of satisfaction with life - on the other, is not always depends only on the state of intracardiac hemodynamics. The authors of the review have analyzed papers published on the problem of the pathology of the peripheral circulation in CHF. Consistently examines the role of peripheral vascular remodeling and increased arterial stiffness, endothelial dysfunction of major and resistance arteries, as well as pathology of microcirculation. It has been shown that the development and progression of heart failure is accompanied by a deterioration in the peripheral circulation due to the remodeling of arteries muscular-elastic type and veins with a reduction in vascular dilatation reserve, increase of regional vascular resistance and venous tone, disturbances of tissue transcapillary exchange of oxygen and activate of procoagulant properties of blood. The significance of the effects of vasoconstrictor neurohormonal systems and inflammation in mechanisms of disorders of peripheral circulation in patients with CHF, particularly associated with the metabolic syndrome, have discussed.

**Key words:** chronic heart failure, peripheral circulation, vascular remodeling, arterial stiffness, endothelial dysfunction, inflammation, hypercoagulation, pathology of microcirculation.

## REFERENCES

1. Tanai E., Frantz S. Pathophysiology of heart failure // *Compr. Physiol.* 2015; 6 (1): 187–214. doi: 10.1002/cphy.c140055.
2. Knudson J.D., Cabrera A.G. The pathophysiology of heart failure in children: the basics // *Curr. Cardiol. Rev.* 2016; 12 (2): 99–103. doi: 10.2174/1573403X12666151119164525.
3. Mazurek J.A., Jessup M. Understanding heart failure // *Card. Electrophysiol. Clin.* 2015; 7 (4): 557–575. doi: 10.1016/j.ccep.2015.08.001.
4. Kalyuzhin V.V., Kalyuzhin O.V., Teplyakov A.T., Karaulov A.V. Hronicheskaja serdechnaja nedostatochnost' [Chronic heart failure]. Moscow: Medical information agency Publ., 2006: 288 (in Russian).
5. Koronarnaja i serdechnaja nedostatochnost': kollektivnaja monografija [Coronary and heart failure: a collective monograph] / ed. by R.S. Karpov, Tomsk: STT Publ., 2005: 716 (in Russian).
6. Arutjunov G.P., Belenkov Ju.N., Vasjuk Ju.A., Mareev Ju.V., Sitnikova M.Ju., Fomin I.V. Hronicheskaja serdechnaja nedostatochnost': rukovodstvo [Chronic heart failure: guide]. Moscow: GEOTAR-Media Publ., 2010: 336 (in Russian).
7. MacIver D.H., Dayer M.J., Harrison A.J. A general theory of acute and chronic heart failure // *Int. J. Cardiol.* 2013; 165 (1): 25–34. doi: 10.1016/j.ijcard.2012.03.093.
8. Yancy C.W., Jessup M., Bozkurt B., Butler J., Casey D.E. Jr, Drazner M.H., Fonarow G.C., Geraci S.A., Horwich T., Januzzi J.L., Johnson M.R., Kasper E.K., Levy W.C., Masoudi F.A., McBride P.E., McMurray J.J., Mitchell J.E., Peterson P.N., Riegel B., Sam F., Stevenson L.W., Tang W.H., Tsai E.J., Wilkoff B.L. 2013 ACCF/AHA guideline for the management of heart failure: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines // *J. Am. Coll. Cardiol.* 2013; 62 (16): e147–e239. doi: 10.1016/j.jacc.2013.05.019.
9. Nabati M., Salehi S., Bagheri B., Nouraei M. Abnormal left ventricular relaxation and symptoms of heart failure // *J. Echocardiogr.* 2016; 14 (3): 113–119. doi: 10.1007/s12574-016-0287-3.
10. Obokata M., Takeuchi M., Negishi K., Ohte N., Izumo M., Yamashita E., Ebato M., Yuda S., Kurabayashi M., Nakatani S. Relation between echocardiogram-based cardiac parameters and outcome in heart failure with preserved and reduced ejection fraction // *Am. J. Cardiol.* 2016; 118 (9): 1356–1362. doi: 10.1016/j.amjcard.2016.07.060.
11. Nagueh S.F., Smiseth O.A., Appleton C.P., Byrd B.F. 3rd, Dokainish H., Edvardsen T., Flachskampf F.A., Gilbert T.C., Klein A.L., Lancellotti P., Marino P., Oh J.K., Popescu B.A., Waggoner A.D. Recommendations for the evaluation of left ventricular diastolic function by echocardiography: an update from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging // *J. Am. Soc. Echocardiogr.* 2016; 29 (4): 277–314. doi: 10.1016/j.echo.2016.01.011.
12. Kalyuzhin V.V., Teplyakov A.T., Solovcov M.A. Rol' sistolicheskoy i diastolicheskoy disfunkcii levogo zheludochka v klinicheskoy manifestacii hronicheskoy serdechnoj nedostatochnosti u bol'nyh, perenessih infarkt miokarda [The role of systolic and diastolic left ventricular dysfunction in clinical manifestations of chronic heart failure in patients after myocardial infarction] // *Terapevticheskiy Arkhiv – Therapeutic archive.* 2002; 74 (12): 15–18 (in Russian).
13. Kalyuzhin V.V., Teplyakov A.T., Rjazanceva N.V., Bepalova I.D., Kamaev D.Ju., Kalyuzhina E.V. Kachestvo zhizni bol'nyh ishemicheskoy bolezn'ju serdca, associirovannoj s metaboli-cheskim sindromom: rezul'taty faktor-nogo analiza [Quality of life in patients with ischemic heart disease associated with metabolic syndrome: results of factor analysis] // *Terapevticheskiy Arkhiv – Therapeutic archive.* 2012; 84 (12): 18–22 (in Russian).
14. Kalyuzhin V.V., Teplyakov A.T., Ryazantseva N.V., Vechersky Y.Y., Khlapov A.P., Kolesnikov R.N. Diastola serdca. Fiziologija i klinicheskaja patofiziologija [Diastole of the heart. Physiology and clinical pathophysiology]. Tomsk: TPU Publ., 2007: 212 (in Russian).
15. Singh T.P., Blume E.D., Alexander P.M., Gauvreau K. Association of hemodynamic profiles with wait-list mortality in children listed for heart transplantation with idiopathic dilated cardiomyopathy // *Am. J. Cardiol.* 2015; 115 (2): 243–248. doi: 10.1016/j.amjcard.2014.10.030.
16. Gupte A.A., Hamilton D.J. Exercise intolerance in heart failure with preserved ejection fraction // *Methodist De-bakey Cardiovasc. J.* 2016; 12 (2): 105–109. doi: 10.14797/mdcj-12-2-105.
17. Spee R.F., Niemeijer V.M., Wessels B., Jansen J.P., Wijn P.F., Doevendans P.A., Kemps H.M. Characterization of exercise limitations by evaluating individual cardiac output patterns: a prospective cohort study in patients with chronic heart failure // *BMC Cardiovasc. Disord.* 2015; 15: 57. doi: 10.1186/s12872-015-0057-6.
18. Hasselberg N.E., Haugaa K.H., Sarvari S.I., Gullestad L., Andreassen A.K., Smiseth O.A., Edvardsen T. Left ventricular global longitudinal strain is associated with exercise capacity in failing hearts with preserved and reduced ejection fraction // *Eur. Heart J. Cardiovasc. Imaging.* 2015; 16 (2): 217–224. doi: 10.1093/ehjci/jeu277.
19. Sharpe N., Doughty R. Epidemiology of heart failure and ventricular dysfunction // *Lancet.* 1998; 352 (Suppl. 1): SI3–SI7.
20. Bojcov S.A. Central'nye i perifericheskie mehanizmy patogeneza hronicheskoy serdechnoj nedostatochnosti [Central and peripheral mechanisms of the pathogenesis of chronic heart failure] // *Zburnal serdechnaja nedostatochnost'.* 2005; 6 (2): 78–83 (in Russian).
21. Nilsson K.R., Duscha B.D., Hranitzky P.M., Kraus W.E. Chronic heart failure and exercise intolerance: the hemodynamic paradox // *Curr. Cardiol. Rev.* 2008; 4 (2): 92–100. doi: 10.2174/157340308784245757.
22. Witte K.K., Clark A.L. Why does chronic heart failure cause breathlessness and fatigue? // *Prog. Cardiovasc.*

- Dis.* 2007; 49 (5): 366–384. doi: 10.1016/j.pcad.2006.10.003
23. Clark A.L. Origin of symptoms in chronic heart failure // *Heart*. 2006; 92 (1): 12–16. doi: 10.1136/hrt.2005.066886.
  24. Johnson M.J., Clark A.L. The mechanisms of breathlessness in heart failure as the basis of therapy // *Curr. Opin. Support Palliat. Care*. 2016; 10 (1): 32–35. doi: 10.1097/SPC.0000000000000181.
  25. Florja V.G., Mareev V.Ju., Belenkov Ju.N., Achilov A.A. Serdce i periferija pri nedostatochnosti krovoobrashhenija. Svjaz' s tolerantnost'ju k nagruzke [Heart and periphery with circulatory failure. The relationship with exercise tolerance] // *Kardiologiya*. 1995; 35 (5): 37–42 (in Russian).
  26. Clark A.L., Poole-Wilson P.A., Coats A.J. Exercise limitation in chronic heart failure: central role of the periphery // *J. Am. Coll. Cardiol.* 1996; 28: 1092–1102.
  27. Cowley A.J., Fullwood L., Muller A.F., Stainer K., Skene A.M., Hampton J.R. Exercise capability in heart failure: is cardiac output important after all? // *Lancet*. 1991; 337 (8744): 771–773.
  28. Coats A.J. Heart failure: what causes the symptoms of heart failure? // *Heart*. 2001; 86 (5): 574–578.
  29. Upadhy B., Haykowsky M.J., Eggebeen J., Kitzman D.W. Exercise intolerance in heart failure with preserved ejection fraction: more than a heart problem // *J. Geriatr. Cardiol.* 2015; 12 (3): 294–304. doi: 10.11909/j.issn.1671-5411.2015.03.013.
  30. Kosmala W., Rojek A., Przewlocka-Kosmala M., Mysiak A., Karolko B., Marwick T.H. Contributions of nondiastolic factors to exercise intolerance in heart failure with preserved ejection fraction // *J. Am. Coll. Cardiol.* 2016; 67 (6): 659–670. doi: 10.1016/j.jacc.2015.10.096.
  31. Hopkinson N.S., Dayer M.J., Antoine-Jonville S., Swallow E.B., Porcher R., Vazir A., Poole-Wilson P., Polkey M.I. Central and peripheral quadriceps fatigue in congestive heart failure // *Int. J. Cardiol.* 2013; 167 (6): 2594–2599. doi: 10.1016/j.ijcard.2012.06.064.
  32. Witman M.A., Ives S.J., Trinity J.D., Groot H.J., Stehlik J., Richardson R.S. Heart failure and movement-induced hemodynamics: partitioning the impact of central and peripheral dysfunction // *Int. J. Cardiol.* 2015; 178: 232–238. doi: 10.1016/j.ijcard.2014.10.044.
  33. Oliveira M.F., Arbex F.F., Alencar M.C., Souza A., Sperandio P.A., Medeiros W.M., Mazzuco A., Borghi-Silva A., Medina L.A., Santos R., Hirai D.M., Mancuso F., Almeida D., O'Donnell D.E., Neder J.A. Heart failure impairs muscle blood flow and endurance exercise tolerance in COPD // *COPD*. 2016; 13 (4): 407–415. doi: 10.3109/15412555.2015.1117435.
  34. Lee J.F., Barrett-O'Keefe Z., Garten R.S., Nelson A.D., Ryan J.J., Nativi J.N., Richardson R.S., Wray D.W. Evidence of microvascular dysfunction in heart failure with preserved ejection fraction // *Heart*. 2016; 102 (4): 278–284. doi: 10.1136/heartjnl-2015-308403.
  35. Vasilenko V.H. Nedostatochnost' krovoobrashhenija [Circulatory failure] / Bol'shaja medicinskaja jenciklopedija [The big medical encyclopedia]; Ed. 2. / ed. by A.N. Bakulev, Moscow, Soviet encyclopedia Publ., 1960; 14: 543–604 (in Russian).
  36. Cingolani H.E., Pйrez N.G., Cingolani O.H., Ennis I.L. The Anrep effect: 100 years later // *Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol.* 2013; 304 (2): H175–H182. doi: 10.1152/ajpheart.00508.2012.
  37. Kalyuzhin V.V., Teplyakov A.T., Vecherskij Ju.Ju., Rjazanceva N.V., Hlapov A.P. Patogenez hronicheskoy serdechnoj nedostatochnosti: izmenenie dominirujushhej paradigmy [The pathogenesis of chronic heart failure: the change in the dominant paradigm] // *Byulleten' sibirskoy meditsiny – Bulletin of Siberian Medicine*. 2007; 6 (4): 71–79 (in Russian).
  38. Hartupee J., Mann D.L. Neurohormonal activation in heart failure with reduced ejection fraction // *Nat. Rev. Cardiol.* 2016; Oct 6. doi: 10.1038/nrcardio.2016.163 [Epub ahead of print].
  39. Ol'binskaja L.I. Pred- i poslenagruzka na serdce pri nedostatochnosti krovoobrashhenija u bol'nyh postinfarkt-nym kardiosklerozom [Pre- and afterload on the heart at circulatory failure in patients with post-infarction cardiosclerosis] // *Kardiologiya*. 1987; 27 (12): 5–7 (in Russian).
  40. Florja V.G., Popovich M.I., Kostin S.I., Severin V.V., Mareev V.Ju., Belenkov Ju.N. Remodelirovanie perifericheskikh sosudov soprovozhaet stanovlenie hronicheskoy nedostatochnosti krovoobrashhenija u bol'nyh ishemicheskoy bolezni serdca [Peripheral vascular remodeling is accompanied by the formation of chronic circulatory failure in patients with ischemic heart disease] // *Kardiologiya*. 1998; 38 (4): 14–19 (in Russian).
  41. Fang Y.C., Yeh C.H. Role of microRNAs in vascular remodeling // *Curr. Mol. Med.* 2015; 15 (8): 684–696. doi: 10.2174/1566524015666150921105031.
  42. Wei Y., Schober A., Weber C. Pathogenic arterial remodeling: the good and bad of microRNAs // *Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol.* 2013; 304 (8): H1050–H1059. doi: 10.1152/ajpheart.00267.2012.
  43. Santulli G. MicroRNAs and endothelial (dys) function // *J. Cell Physiol.* 2016; 231 (8): 1638–1644. doi: 10.1002/jcp.25276.
  44. Kochetov A.G., Lyang O.V., Gimadiev R.R., Abramov A.A., Zhirov I.V., Skvortsov A.A., Zaseeva A.V., Bosykh E.G., Masenko V.P., Tereshchenko S.N. Jekspressija cirkulirujushchih mikroRNK pri razvitii hronicheskoy serdechnoj nedostatochnosti u bol'nyh s serdechno-sosudistymi zabolevanijam [Expression of circulating microRNA in chronic heart failure in patients with cardiovascular pathologies] // *Laboratornaya sluzhba*. 2016; 5 (1): 26–32 (in Russian). doi: 10.17116/labs20165126-32.
  45. Belenkov Ju.N., Mareev V.Ju. Serdechno-sosudistyy kontinuum [The cardiovascular continuum] // *Zhurnal serdechnaja nedostatochnost'*. 2002; 3 (1): 7–11 (in Russian).
  46. Kalyuzhin V.V., Teplyakov A.T., Solovtsov M.A., Kalyuzhina E.V., Bepalova I.D., Terentyeva N.N. Remod-

- elirovanie levogo zheludochka: odin ili neskol'ko scenari-iev? [Remodeling of the left ventricle: one or several scenarios?] // *Byulleten' sibirskoy meditsiny – Bulletin of Siberian Medicine*. 2016; 15 (4): 120–139 (in Russian). doi: 10.20538/1682-0363-2016-4-120-139
47. Kalogeropoulos A.P., Georgiopoulou V.V., Butler J. From risk factors to structural heart disease: the role of inflammation // *Heart Fail. Clin.* 2012; 8 (1): 113–123. doi: 10.1016/j.hfc.2011.08.002.
48. Wang M., Shah A.M. Age-associated pro-inflammatory remodeling and functional phenotype in the heart and large arteries // *J. Mol. Cell. Cardiol.* 2015; 83: 101–111. doi: 10.1016/j.yjmcc.2015.02.004.
49. Беспалова И.Д., Рязанцева Н.В., Калюжин В.В., Афанасьева Д.С., Мурашев Б.Ю., Осихов И.А. Системное воспаление в патогенезе метаболического синдрома и ассоциированных с ним заболеваний // *Сибирский медицинский журнал (Иркутск)*. 2013; 117 (2): 5–9. doi: 10.1234/XXXX-XXXX-2013-2-5-9.
50. Martínez-Martínez E., Miana M., Jurado-López R., Bartolomé M.V., Souza Neto F.V., Salaices M., López-Andrés N., Cachafeiro V. The potential role of leptin in the vascular remodeling associated with obesity // *Int. J. Obes. (Lond)*. 2014; 38 (12): 1565–1572. doi: 10.1038/ijo.2014.37.
51. Rudenko T.E., Kutyrina I.M. Ozhirenie kak faktor sosudistogo remodelirovaniya [Obesity as a factor of vascular remodeling] // *Klinicheskaja nefrologija*. 2010; 3: 62–67 (in Russian).
52. Katsiki N., Doulas M., Mikhailidis D.P. Lipids, statins and heart failure: an update // *Curr. Pharm. Des.* 2016; 22 (31): 4796–4806. doi: 10.2174/1381612822666160701073452.
53. Bespalova I.D., Ryazantseva N.V., Kalyuzhin V.V., Murashev B.Yu., Osikhov I.A., Medyantsev Yu.A. Vlijanie atorvastatina na provospalitel'nyj status (in vivo i in vitro) bol'nyh gipertonicheskoj bolezni s metabolicheskim sindromom [Effect of atorvastatin on pro-inflammatory status (in vivo and in vitro) in patients with essential hypertension and metabolic syndrome] // *Kardiologiya*. 2014; 54 (8): 37–43 (in Russian). doi: 10.18565/cardio.2014.8.37-43.
54. Athyros V.G., Katsiki N., Karagiannis A. Is Targeting microRNAs the philosopher's stone for vascular disease? // *Curr. Vasc. Pharmacol.* 2016; 14 (1): 88–97. doi: 10.2174/1570161113666150401101603.
55. Namba T., Masaki N., Matsuo Y., Sato A., Kimura T., Horii S., Yasuda R., Yada H., Kawamura A., Takase B., Adachi T. Arterial stiffness is significantly associated with left ventricular diastolic dysfunction in patients with cardiovascular disease // *Int. Heart J.* 2016; 57 (6): 729–735. doi: 10.1536/ihj.16-112.
56. Drapkina O.M., Kaburova A.N. Zhestkost' sosudov i diastolicheskaja serdechnaja nedostatochnost' [Vascular stiffness and diastolic heart failure] // *Terapevticheskiy Arkhiv – Therapeutic Archive*. 2013; 85 (11): 75–81 (in Russian).
57. Teplyakov A.T., Pushnikova E.Ju., Andriyanova A.V., Kalyuzhin V.V., Suslova T.E., Nikonova E.N., Karpov R.S. Miokardial'naja i arterial'naja zhestkost' - vazhnaja determinanta jekspressii N-koncovogo predshestvennika mozgovogo natrijoreticheskogo peptida pri razvitanii serdechnoj nedostatochnosti u pacientov, perenesshih infarkt miokarda [Myocardial and arterial stiffness, an important determinant in the expression of N-terminal precursor of brain natriuretic peptide in the development of heart failure in patients with myocardial infarction] // *Kardiologiya*. 2016; 56 (4): 42–48 (in Russian). doi: 10.18565/cardio.2016.4.42-48.
58. Zamani P., Lilly S.M., Segers P., Jacobs D.R.Jr, Bluemke D.A., Duprez D.A., Chirinos J.A. Pulsatile load components, resistive load and incident heart failure: The Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis (MESA) // *J. Card. Fail.* 2016; 22 (12): 988–995. doi: 10.1016/j.cardfail.2016.04.011.
59. Bauersachs J., Widder J.D. Endothelial dysfunction in heart failure // *Pharmacol. Rep.* 2008; 60 (1): 119–126.
60. Olbinskaya L.I., Sizova Zh.M., Ushakova A.V. Jendotelial'naja disfunkcija u bol'nyh ishemicheskoj bolezni serdca, oslozhnennoj hronicheskoj serdechnoj nedostatochnost'ju, i vozmozhnosti korrekcii izosorbid-5-mononitratom [Endothelial dysfunction in patients with ischemic heart disease complicated by chronic heart failure and possibilities of its correction with isosorbide-5-mononitrate] // *Kardiologiya*. 2001; 41 (3): 29–32 (in Russian).
61. Belenkov Yu.N., Mareev V.Yu., Ageev F.T. Jendotelial'naja disfunkcija pri serdechnoj nedostatochnosti: vozmozhnosti terapii ingibitorami angiotenzinprevrashhajushhego fermenta [Endothelial dysfunction in heart failure: possibilities of therapy with angiotensin converting enzyme inhibitors] // *Kardiologiya*. 2001; 41 (5): 100–104 (in Russian).
62. Daiber A., Steven S., Weber A., Shuvaev V.V., Muzykantov V.R., Laher I., Li H., Lamas S., Mynzel T. Targeting vascular (endothelial) dysfunction // *Br. J. Pharmacol.* 2016 May 17. doi: 10.1111/bph.13517. [Epub ahead of print].
63. Cahill P.A., Redmond E.M. Vascular endothelium – Gatekeeper of vessel health // *Atherosclerosis*. 2016; 248: 97–109. doi: 10.1016/j.atherosclerosis.2016.03.007.
64. Aronov D.M. Lechenie i profilaktika ateroskleroza [Treatment and prevention of atherosclerosis]. Moscow: "Triada-H" Publ., 2000: 412 (in Russian).
65. Boulanger C.M. Endothelium // *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* 2016; 36 (4): e26–e31. doi: 10.1161/ATVBAHA.116.306940.
66. Zateyshchikov D.A., Minushkina L.O., Kudryashova O. Yu., Barinov V.G., Tsimbalova T.E., Nosenko E.M., Sedov V.P., Sidorenko B.A. Funkcional'noe sostojanie jendotelija u bol'nyh arterial'noj gipertoniej i ishemicheskoj bolezni serdca [Functional state of endothelium in patients with hypertension and ischemic heart disease] // *Kardiologiya*. 2000; 40 (6): 14–17 (in Russian).
67. Vanhoutte P.M., Shimokawa H., Feletou M., Tang E.H. Endothelial dysfunction and vascular disease – a 30th anniversary update // *Acta. Physiol. (Oxf)*. 2017; 219 (1): 22–96. doi: 10.1111/apha.

68. Zotova I.V., Zateyshchikov D.A., Sidorenko B.A. Sintez oksida azota i razvitie ateroskleroza [Synthesis of nitric oxide and development of atherosclerosis] // *Kardiologiya*. 2002; 42 (4): 58–67 (in Russian).
69. Treuer A.V., Gonzalez D.R. Nitric oxide synthases, S-nitrosylation and cardiovascular health: from molecular mechanisms to therapeutic opportunities (review) // *Mol. Med. Rep.* 2015; 11 (3): 1555–1565. doi: 10.3892/mmr.2014.2968.
70. Cannon R.O. Role of nitric oxide in cardiovascular disease: focus on the endothelium // *Clin. Chem.* 1998; 44 (9): 1809–1819.
71. Tsutsui M., Tanimoto A., Tamura M., Mukae H., Yanagihara N., Shimokawa H., Otsuji Y. Significance of nitric oxide synthases: lessons from triple nitric oxide synthases null mice // *J. Pharmacol. Sci.* 2015; 127 (1): 42–52. doi: 10.1016/j.jpshs.2014.10.002.
72. Treuer A.V., Gonzalez D.R. Nitric oxide synthases, S-nitrosylation and cardiovascular health: from molecular mechanisms to therapeutic opportunities (review) // *Mol. Med. Rep.* 2015; 11 (3): 1555–1565. doi: 10.3892/mmr.2014.2968.
73. Brown R.A., Shantsila E., Varma C., Lip G.Y. Current understanding of atherogenesis // *Am. J. Med.* 2016 Nov 22. pii: S0002-9343(16)31196-2. doi: 10.1016/j.amjmed.2016.10.022. [Epub ahead of print].
74. Gimbrone M.A. Jr, Garcia-Cardena G. Endothelial cell dysfunction and the pathobiology of atherosclerosis // *Circ Res.* 2016; 118 (4): 620–636. doi: 10.1161/CIRCRESAHA.115.306301.
75. Leask A. Getting to the heart of the matter: new insights into cardiac fibrosis // *Circ. Res.* 2015; 116 (7): 1269–1276. doi: 10.1161/CIRCRESAHA.116.305381.
76. Wang X., Guo Z., Ding Z., Khaidakov M., Lin J., Xu Z., Sharma S.G., Jiwani S., Mehta J.L. Endothelin-1 upregulation mediates aging-related cardiac fibrosis // *J. Mol. Cell. Cardiol.* 2015; 80: 101–109. doi: 10.1016/j.yjmcc.2015.01.001.
77. Mezhdunarodnoe rukovodstvo po serdechnoj nedostatochnosti [International guidelines on heart failure] / edited by S.G. Boll, R.V.F. Campbell, G.S. Francis; trans. from english. Moscow: MEDIA SFERA Publ., 1995: 89 (in Russian).
78. Davenport A.P., Hyndman K.A., Dhaun N., Southan C., Kohan D.E., Pollock J.S., Pollock D.M., Webb D.J., Maguire J.J. Endothelin // *Pharmacol. Rev.* 2016; 68 (2): 357–418. doi: 10.1124/pr.115.011833.
79. Vizir V.A., Berezin A.E. Perspektivy reversii jendotelial'noj disfunkcii u bol'nyh s zastojnoj serdechnoj nedostatochnost'ju [Prospects for the reversal of endothelial dysfunction in patients with congestive heart failure] // *Klinicheskaya meditsina – Clinical Medicine*. 2000; 78 (7): 36–39 (in Russian).
80. Obrezan A.G., Vologdina I.V. Hronicheskaja serdechnaja nedostatochnost' [Chronic heart failure]. St.-Petersburg, Vita-Nova Publ., 2002: 320 (in Russian).
81. Maupoint J., Besnier M., Gomez E., Bouhzam N., Henry J.P., Boyer O., Nicol L., Mulder P., Martinet J., Richard V. Selective vascular endothelial protection reduces cardiac dysfunction in chronic heart failure // *Circ. Heart Fail.* 2016; 9 (4): e002895. doi: 10.1161/CIRCHEARTFAILURE.115.002895.
82. Hirashiki A., Adachi S., Nakano Y., Kamimura Y., Shimokata S., Takeshita K., Murohara T., Kondo T. Effects of bosentan on peripheral endothelial function in patients with pulmonary arterial hypertension or chronic thromboembolic pulmonary hypertension // *Pulm. Circ.* 2016; 6 (2): 168–173. doi: 10.1086/685715.
83. Jhund P.S., McMurray J.J. The neprilysin pathway in heart failure: a review and guide on the use of sacubitril/valsartan // *Heart*. 2016; 102 (17): 1342–1347. doi: 10.1136/heartjnl-2014-306775.
84. Kudryashova O.Yu., Zateyshchikov D.A., Sidorenko B.A. Jendotelial'nyj gemostaz: sistema trombomodulina i ee rol' v razvitii ateroskleroza i ego oslozhnenij [Endothelial hemostasis: thrombomodulin system and its role in pathogenesis of atherosclerosis and its complications] // *Kardiologiya*. 2000; 40 (8): 65–74 (in Russian).
85. Reichman-Warmusz E., Domal-Kwiatkowska D., Matysiak N., Kurek J., Spinczyk D., Dudek D., Helewski K., Wojnicz R. Tissue factor is unregulated in microvascular endothelial cells of patients with heart failure // *J. Clin. Pathol.* 2016; 69 (3): 221–225. doi: 10.1136/jclinpath-2015-203172.
86. Sun H.J., Hou B., Wang X., Zhu X.X., Li K.X., Qiu L.Y. Endothelial dysfunction and cardiometabolic diseases: Role of long non-coding RNAs // *Life Sci.* 2016; 167: 6–11. doi: 10.1016/j.lfs.2016.11.005.
87. Kaliuzhin V.V., Sibireva O.F., Bespalova I.D., Kaliuzhina E.V., Tkalic L.M., Milovanova T.A., Osikhov I.A., Murashev B.Iu. Protromboticheskij status u pacientov s metabolicheskim sindromom: svjaz' s vospaleniem [Prothrombotic state in patients with metabolic syndrome: an association with inflammation] // *Terapevticheskij Arkhiv – Therapeutic archive*. 2013; 85 (10): 29–33 (in Russian).
88. Jia G., Sowers J.R. Endothelial dysfunction potentially interacts with impaired glucose metabolism to increase cardiovascular risk // *Hypertension*. 2014; 64 (6): 1192–1193. doi: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.114.04348.
89. Ter Maaten J.M., Damman K., Verhaar M.C., Paulus W.J., Duncker D.J., Cheng C., van Heerebeek L., Hillege H.L., Lam C.S., Navis G., Voors A.A. Connecting heart failure with preserved ejection fraction and renal dysfunction: the role of endothelial dysfunction and inflammation // *Eur. J. Heart Fail.* 2016; 18 (6): 588–598. doi: 10.1002/ejhf.497.
90. Salvador B., Arranz A., Francisco S., Cyrdoba L., Punzyn C., Llamas M.B., Fresno M. Modulation of endothelial function by Toll like receptors // *Pharmacol Res.* 2016; 108: 46–56. doi: 10.1016/j.phrs.2016.03.038.
91. Costa S., Reina-Couto M., Albino-Teixeira A., Sousa T. Statins and oxidative stress in chronic heart failure // *Rev. Port. Cardiol.* 2016; 35 (1): 41–57. doi: 10.1016/j.repc.2015.09.006.

92. Giamouzis G., Schelbert E.B., Butler J. Growing evidence linking microvascular dysfunction with heart failure with preserved ejection fraction // *J. Am. Heart Assoc.* 2016; 5 (2): e003259. doi: 10.1161/JAHA.116.003259.
93. Volkov V.S., Anikin V.V., Trocjuk V.V. Sostojanie mikrocirkuljacii u bol'nyh stenokardiej (po dannym kon'junktival'noj mikroskopii) [Condition of microcirculation in patients with angina pectoris (according conjunctival microscopy)] // *Kardiologiya.* 1977; 17 (5): 41–44 (in Russian).
94. Teplyako A.T., Garganeeva A.A. Rasstrojstva mikrocirkuljacii pri ishemichej bolezni serdca [Disorders of microcirculation in ischemic heart disease]. Tomsk: TGU Publ., 2001: 344 (in Russian).
95. Houben A.J., Beljaars J.H., Hofstra L., Kroon A.A., De Leeuw P.W. Microvascular abnormalities in chronic heart failure: a cross-sectional analysis // *Microcirculation.* 2003; 10 (6): 471–478.
96. Dhakal B.P., Malhotra R., Murphy R.M., Pappagianopoulos P.P., Baggish A.L., Weiner R.B., Houstis N.E., Eisman A.S., Hough S.S., Lewis G.D. Mechanisms of exercise intolerance in heart failure with preserved ejection fraction: the role of abnormal peripheral oxygen extraction // *Circ. Heart Fail.* 2015; 8: 286–294. doi: 10.1161/CIRCHEARTFAILURE.114.001825.
97. Middlekauff H.R. Making the case for skeletal myopathy as the major limitation of exercise capacity in heart failure // *Circ. Heart Fail.* 2010; 3 (4): 537–546. doi: 10.1161/CIRCHEARTFAILURE.109.903773.
98. Kennel P.J., Mancini D.M., Schulze P.C. Skeletal muscle changes in chronic cardiac disease and failure // *Compr. Physiol.* 2015; 5 (4): 1947–1969. doi: 10.1002/cphy.c110003.
99. Malaja L.T., Mikljaev I.Ju., Kravchun P.G. Mikrocirkuljacija v kardiologii [Microcirculation in cardiology]. Kharkiv, Vishha shkola Publ., 1977: 232 (in Russian).
100. Copp S.W., Hirai D.M., Ferguson S.K., Holdsworth C.T., Musch T.I., Poole D.C. Effects of chronic heart failure on neuronal nitric oxide synthase-mediated control of microvascular O<sub>2</sub> pressure in contracting rat skeletal muscle // *J. Physiol.* 2012; 590 (15): 3585–3596. doi: 10.1113/jphysiol.2012.235929.
101. Chernuh A.M., Aleksandrov P.N., Alekseev O.V. Mikrocirkuljacija [Microcirculation]. Moscow, Medicine Publ., 1984: 432 (in Russian).
102. Nikolaeva T.N., Korablev A.V. Gemomikrocirkuljacija: patologija pri vrozhdennyh porokah serdca [Hemomicrocirculation: pathology in congenital heart defects] / ed. by N.E. Yarygin. Moscow: Russian state medical University Publ., 1996: 179 (in Russian).
103. Teplyakov A.E., Pushnikova E.Yu., Kalyuzhin V.V., Besspalova I.D., Kalyuzhina E.V., Kalyuzhina M.I. Vlijanie amlodipina na transkapilljarnyj obmen kisloroda pri ishemichej bolezni serdca s insulinorezistentnost'ju xz [The influence of amlodipine on transcapillary metabolism of oxygen during coronary heart disease with insulin resistance] // *Klinicheskaja meditsina – Clinical Medicine.* 2013; 91 (4): 16–18 (in Russian).
104. Kukes V.G., Prokofiev A.B., Checha O.A., Goroshko O.A., Mazerkina I.A., Demchenkova E.Yu. Vlijanie antioksidantov na naprjazhenie kisloroda v krovi u pacientov s hronicheskoj serdečnoj nedostatočnost'ju [The effect of antioxidants on oxygen tension in the blood in patients with chronic heart failure] // *Mezhdunarodnyj zbornik prikladnyh i fundamental'nyh issledovanij.* 2016; 6-1: 56–58.

Received November 17.2016

Accepted December 19.2016

**Тепляков Александр Т.**, DM, Professor, Head of the Department of Heart Failure, Cardiology Research Institute, TNRMS, RAS, Tomsk, Russian Federation. ORCID iD 0000-0003-0721-0038

**Калюжин Vadim V.**, DM, Professor, Head of the Department of Hospital Therapy with a Course of Physical Rehabilitation and Sports Medicine, Siberian State Medical University, Tomsk, Russian Federation. ORCID iD 0000-0001-9640-2028

**Калюжина Елена V.**, DM, Professor of the Department of Hospital Therapy with a Course of Physical Rehabilitation and Sports Medicine, Siberian State Medical University, Tomsk, Russian Federation. ORCID iD 0000-0002-7978-5327

**Черногорыук Georgy E.**, DM, Professor of the Department of Hospital Therapy with a Course of Physical Rehabilitation and Sports Medicine, Siberian State Medical University, Tomsk, Russian Federation. ORCID iD 0000-0001-5780-6660

**Рачковский Maxim I.**, DM, Professor of the Department of Hospital Therapy with a Course of Physical Rehabilitation and Sports Medicine, Siberian State Medical University, Tomsk, Russian Federation. ORCID iD 0000-0002-1977-9443

**Беспалова Inna D.**, DM, Head of the Department of Social Work, Social and Clinical Psychology, Siberian State Medical University, Tomsk, Russian Federation. ORCID iD 0000-0002-4513-6329

**Терентьева Nadegda N.**, PhD, Associate Professor of the Department of Hospital Therapy, Surgut State University, Surgut, Russian Federation. ORCID iD 0000-0002-0462-3526

**Лившиц Inna K.**, PhD, Associate Professor of the Department of Hospital Therapy with a Course of Physical Rehabilitation and Sports Medicine, Siberian State Medical University, Tomsk, Russian Federation. ORCID iD 0000-0003-2357-6910

**Солотсов Michael A.**, Doctor of the Department of Ultrasonic Diagnostics, Regional Clinical Hospital, Tomsk, Russian Federation.

**Чернявская Galina M.**, DM, Professor of the Department of Hospital Therapy with a Course of Physical Rehabilitation and Sports Medicine, Siberian State Medical University, Tomsk, Russian Federation. ORCID iD 0000-0003-0105-2307

(✉) Kalyuzhin Vadim V., e-mail: kalyuzhinvv@mail.ru



УДК 616.892.32-036.88-091

DOI 10.20538/1682-0363-2017-1-179–185

Для цитирования: Вторушин С.В., Гребенюк О.В., Алифирова В.М., Христенко К.Ю., Васильченко Д.В., Валикова Т.А., Рязанцева А.А. Клинико-морфологический анализ случая летального исхода пациента с болезнью Бинсвангера. *Бюллетень сибирской медицины*. 2017; 16 (1): 179–185

## Клинико-морфологический анализ случая летального исхода пациента с болезнью Бинсвангера

Вторушин С.В., Гребенюк О.В., Алифирова В.М., Христенко К.Ю.,  
Васильченко Д.В., Валикова Т.А., Рязанцева А.А.

Сибирский государственный медицинский университет (СибГМУ)  
Россия, 634050, г. Томск, Московский тракт, 2

### РЕЗЮМЕ

Прогрессирующая сосудистая субкортикальная лейкоэнцефалопатия, развивающаяся вследствие гипертонической болезни, была выделена как отдельное заболевание Алоисом Альцгеймером и получила название «болезнь Бинсвангера» (ББ). До внедрения в клиническую практику методов нейровизуализации ББ относили к редким заболеваниям, диагностируемым в большинстве случаев при аутопсии. Более чем в 80% случаев ББ дебютирует на шестой – седьмой декаде жизни и характеризуется мягким, но неуклонно-прогрессирующим течением с эпизодами экстаза. На последнем этапе заболевания клиническая картина представлена слабоумием, нарушениями самообслуживания и функции тазовых органов.

В статье представлен пациент 42 лет в терминальной стадии васкулярной деменции Бинсвангеровского типа, верифицированной при посмертном гистологическом исследовании. Известно, что возраст является немодифицируемым фактором риска сердечно-сосудистых заболеваний. Однако, в последние десятилетия наблюдается «омоложение васкулярного риска» во всем мире, что требует разработки и совершенствования подходов к скринингу и диспансеризации этих больных. Представленный клинический случай демонстрирует трудности в диагностике данной патологии головного мозга и свидетельствует о необходимости включения ББ в дифференциально-диагностический ряд у пациентов с сосудистыми заболеваниями головного мозга. Кроме того, настоящий авторский коллектив считает, что скрининг деменций должен включать в себя медико-психологическое консультирование пациентов, находящихся в группе риска.

**Ключевые слова:** болезнь Бинсвангера, клинико-морфологический анализ, раннее начало васкулярной деменции.

### ВВЕДЕНИЕ

Прогрессирующая сосудистая субкортикальная лейкоэнцефалопатия, развивающаяся вследствие гипертонической болезни, впервые описана в 1894 г. немецким невропатологом и психиатром Отто Людвигом Бинсвангером, а в 1902 г. выделена как отдельное заболевание его учеником Алоисом Альцгеймером и получила назва-

ние «болезнь Бинсвангера» (ББ). Корреляция между нейрогистологической картиной, характеризующейся ишемической перивентрикулярной лейкоэнцефалопатией и прогрессирующими неврологическими расстройствами, связанными с поражением белого вещества полушарий головного мозга, была положена в основу клинико-морфологического симптомокомплекса этого варианта васкулярной деменции [1, 2].

До внедрения в клиническую практику методов нейровизуализации ББ относили к редким

✉ Рязанцева Анастасия Александровна, e-mail: Nervanastasia@mail.ru.

заболеваниям, диагностируемым в большинстве случаев при аутопсии. Интерес к ББ возрос с внедрением в клиническую практику методов компьютерной томографии (КТ) и магнитно-резонансной томографии (МРТ) головного мозга. Оказалось, что характерные для ББ нейрорадиологические изменения встречаются примерно у трети пожилых пациентов с васкулярной деменцией [3].

В 1990 г. D.A. Bennett предложил клинические критерии диагностики ББ, построенные на сочетании клинических и нейровизуализационных признаков [4].

ББ диагностируют при наличии у пациента:

1. Деменции (она должна выявляться при клиническом исследовании и подтверждаться нейropsychологическим исследованием).

2. Двух признаков из следующих:

а) сосудистые факторы риска или признаки системного сосудистого заболевания (например, артериальная гипертензия, сахарный диабет, инфаркт миокарда в анамнезе, аритмия, застойная сердечная недостаточность);

б) признаки сосудистого поражения головного мозга: инсульт в анамнезе или очаговая пирамидная или сенсорная неврологическая симптоматика;

в) «субкортикальные» неврологические расстройства (нарушения ходьбы паркинсонического характера, сенильная походка или «магнитная» походка; паратонии; недержание мочи при наличии «спастического» мочевого пузыря).

3. Двухстороннего лейкоареоза по данным КТ головного мозга или двухсторонних множественных или диффузных высокоинтенсивных участков в белом веществе полушарий головного мозга размером более 2 x 2 см при T2-взвешенной МРТ.

При этом в критериях подчеркивается, что у пациента должны отсутствовать множественные или двухсторонние корковые очаги по данным КТ и МРТ, тяжелая деменция. Наличие этих признаков исключает ББ (рис. 1).

Первый обзор литературы, систематизировавший знания о ББ, сделал Ержи Ольшевский (1965), который на основании результатов морфологических исследований предложил именовать ее субкортикальной артериосклеротической энцефалопатией. Патологические изменения белого вещества при ББ обусловлены склерозом мелких артерий головного мозга, сопровождающимся уменьшением просвета сосудов и увеличением толщины сосудистой стенки. Вследствие артериосклероза возникает изменение физиологической реактивности сосудов, ведущее к возникновению

феномена «сосудистого ремоделирования» с последующим снижением церебральной перфузии. Тотальное ухудшение кровоснабжения подкорковых областей вызывает диффузные изменения белого вещества атрофического характера. В нем появляются множественные кровоизлияния, кисты и мелкие очаги разрушения, плотность белого вещества снижается, оно уменьшается в объеме, возникает венрикуломегалия [5]. Необходимо заметить, что сходные морфологические изменения и их КТ- и МРТ-проявления встречаются не только при ББ, но и при нормотензивной гидроцефалии (триада Хакима – Адамса), а также у психически здоровых лиц старческого возраста [6].

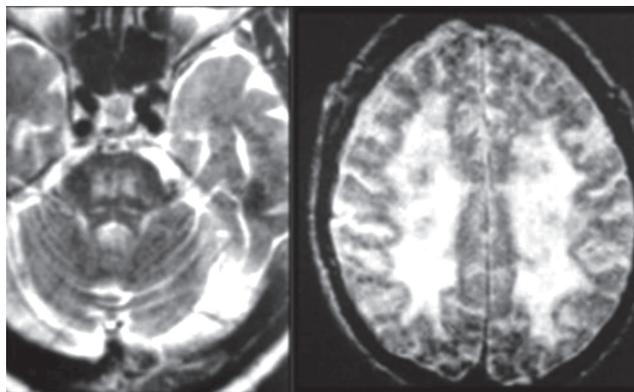


Рис.1. Перивентрикулярный лейкоареоз

Поэтому, несмотря на то что ББ представляет собой строго очерченный клинико-анатомический симптомокомплекс, ее прижизненная диагностика строится на длительном динамическом наблюдении за пациентом и оценке сопутствующих сосудистых нарушений [7].

Считается, что главным предрасполагающим условием для развития ББ в пожилом возрасте является длительная артериальная гипертония со значительными колебаниями давления при отсутствии изменений со стороны магистральных артерий головы. Напротив, раннее начало субкортикальной лейкодистрофии вне связи с сосудистыми факторами риска встречается спорадически и обычно обусловлено системными васкулопатиями, среди которых наиболее частыми являются амилоидная ангиопатия и церебральная аутосомно-доминантная артериопатия с субкортикальными инфарктами и лейкоэнцефалопатией (CADASIL). Последняя обусловлена мутацией гена, кодирующего NOTCH3-рецепторы гладкомышечных клеток стенки артериол. Прижизненно CADASIL диагностируют по раннему началу васкулярной деменции в сочетании с иммуногистохимическим

анализом кожных артерий [8]. При гистологическом исследовании CADASIL характеризуется значительным утолщением стенки лептоменингеальных и пенетрирующих артерий головного мозга, что происходит преимущественно за счет накопления экстрацеллюлярных матричных белков, включая различные типы коллагена и ламинина. Наличие гранулярных включений отличает данное заболевание от васкулопатии при ББ [9].

Более чем в 80% случаев ББ дебютирует на шестой – седьмой декаде жизни и характеризуется мягким, но неуклонно-прогрессирующим течением с эпизодами экстаза. На последнем этапе заболевания клиническая картина представлена слабоумием, нарушением самообслуживания и тазовых функций [10]. Продолжительность заболевания от начальных симптомов варьирует от 2 мес до 22 лет [11]. В последние десятилетия отмечается «омоложение» сосудистых заболеваний, что увеличивает риск раннего развития васкулярной деменции [7].

Клинический вариант раннего дебюта ББ описан в единичных наблюдениях, а характеристики прослеженных клиничко-морфологических случаев в относительно молодом возрасте в литературе нет.

В статье представлен пациент 42 лет в терминальной стадии васкулярной деменции Бинсвангеровского типа, верифицированной при посмертном гистологическом исследовании. Возраст начала, наличие сосудистого анамнеза и темп развития заболевания остались неуточненными, а нейро-радиологическая картина характеризовалась множественными очагами поражения белого вещества обеих гемисфер.

## КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ

Пациент С., 1972 г.р., находился в терапевтической клинике СибГМУ (г. Томск) с 07.12.2015 по 09.12.2015. Поступил в экстренном порядке. При первичном осмотре сбор жалоб и анамнеза был затруднен ввиду отсутствия продуктивного контакта с больным.

Анамнез заболевания: коллега, который вызвал бригаду скорой медицинской помощи, 1,5 мес назад отметил неадекватное поведение больного. Пациент фактически не работал. В начале декабря больной стал заторможенным. По данному поводу была вызвана бригада скорой медицинской помощи (СМП). Доставлен в МСЧ № 2 в экстренном порядке. Пациент приемное отделение покинул самовольно, документы (паспорт, полис) были утеряны.

Седьмого декабря 2015 г. был найден коллегой в мастерской на полу, без сознания. При по-

ступлении состояние пациента оценивалось как тяжелое. Бригада СМП транспортировала больного в Томскую областную клиническую больницу, где ему была проведена КТ головного мозга, по результатам которой предположительно было выявлено метастатическое поражение головного мозга. Осмотрен нейрохирургом. Показаний для оперативного лечения не обнаружено. В порядке скорой медицинской помощи направлен в дежурный стационар. Госпитализирован в терапевтическую клинику СибГМУ для обследования и получения соответствующего лечения.

Анамнез жизни: со слов коллеги пациент работал около пяти лет слесарем-сантехником, сварщиком. Много лет курил, алкоголем не злоупотреблял.

Неврологический статус при поступлении пациента в терапевтическую клинику СибГМУ: на момент осмотра больной в сопоре, декортикационная поза, совершает нецеленаправленные движения руками. На болевые раздражители реагирует гримасой боли, отмахивается руками. Лицо симметрично, зрачки сужены, на свет не реагируют. Парез взора вправо. Зрачки D = S. Грубый хоботковый рефлекс, положительный симптом Маринеску. Язык в полости рта, сухой. Кости черепа на ощупь целые. Гематома на лице. В руках и ногах тонус резко повышен по спастическому типу. Рефлексы с конечностей D = S, высокие. Патологические стопные и кистевые знаки отсутствуют. Менингеальные знаки отсутствуют. Неврологом было рекомендовано проведение МРТ головного мозга для исключения субкортикальной лейкоэнцефалопатии.

В терапевтической клинике проведено обследование: общий анализ крови от 07.12.2015 г. – без патологии, 08.12.2015 г. выявлены: тромбоцитопения, лейкоцитоз со сдвигом влево, повышение СОЭ до 43 мм/ч. Биохимический анализ крови от 08.12.2015: повышены коэффициент атерогенности до 5,2; тимоловая проба до 7,1 ммоль/л; мочевина до 9,5 ммоль/л; КФК до 770,0; КФК-МВ до 40,0; снижен уровень сывороточного железа до 5,0 ммоль/л; умеренный цитолиз; АСТ = 45. Свертывающая система крови: умеренные признаки гипокоагуляции. По результатам ЭКГ: резкое отклонение электрической оси сердца влево, синусовая аритмия, ЧСС 68–88 ударов в 1 мин, блокада передневерхней ветви левой ножки пучка Гиса, неполная блокада правой ножки пучка Гиса. Рентгенография органов грудной клетки: метатуберкулезные изменения в S1-S2 слева. Ультразвуковое исследование органов брюшной полости: выявлено очаговое образование печени

в S3 размером 28 x 19 мм, в S7 – 11 x 12 мм, признаки хронического холецистита. КТ-картина может быть характерна для метастатического поражения головного мозга (септические очаги?), отек вещества головного мозга.

Поставлен клинический диагноз: метастатическое поражение головного мозга, печени из неуточненного первичного очага. Осложнение: кома, отек головного мозга. Декортикация. Центральный спастический тетрапарез. Сопутствующий диагноз: хронический холецистит, ремиссия. Смерть пациента наступила 09.12.2015 г. Причиной явилось осложнение неврологического заболевания – отек головного мозга.

## ПАТОЛОГОАНАТОМИЧЕСКОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ

Макроскопическая характеристика головного мозга: масса составляет 1 010 г, вещество головного мозга дряблое, отечное, на миндалинах мозжечка определяется умеренно выраженная окклюзионная борозда. Граница между серым и белым веществом головного мозга дифференцируется отчетливо. В белом веществе головного мозга определяются множественные очаги размягчения без четких границ, сероватого цвета. Размеры очагов повреждения составляют: в правой лобной доле – 4 x 5 см; в области таламуса справа – 1,5 x 2 см; в правой затылочной доле – 2 x 2 см; слева в области таламуса – 1,5 x 1 см, в затылочной доле – 2 x 2,5 см, в лобной доле – 1 x 1 см. Мозжечок и ствол головного мозга обычного анатомического строения. На интима артерий основания головного мозга атеросклеротические бляшки II–III типа распространенностью 20%, со степенью стенозирования 10%. При гистологическом исследовании в ткани головного мозга определяется умеренный периваскулярный и перицеллюлярный отек. Во фрагментах из макроскопически измененных участков белого вещества определяются обширные участки некроза с перифокальной неравномерной лейко-лимфоцитарной и макрофагальной инфильтрацией (рис. 2, 3). В части фрагментов мозга определяются зоны глиоза, представленные пролиферацией астроцитов и олигодендроцитов. Во многих полях зрения (как в зонах некроза, так и вне их) в сосудах мелкого и среднего калибра отмечается выраженное утолщение стенки за счет пролиферации и склероза клеток меди, местами до полной облитерации просвета сосудов. Местами периваскулярно обнаруживается неравномерно выраженная преимущественно лимфоцитарная инфильтрация (рис. 4).

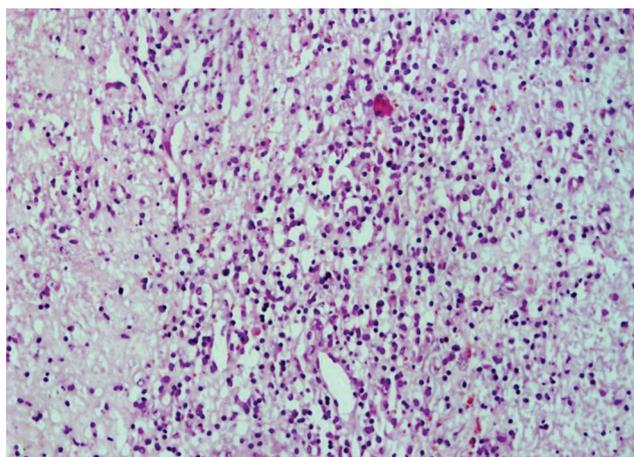


Рис. 2. Густая лейко-лимфоцитарная и макрофагальная инфильтрация белого вещества головного мозга. Окраска гематоксилином и эозином. Ув. 100

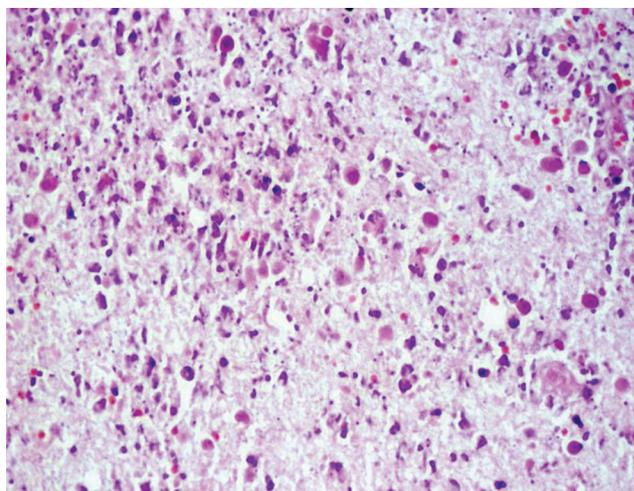


Рис. 3. Разряжение ткани белого вещества головного мозга с наличием макрофагальной и лейко-лимфоцитарной инфильтрацией, часть нейронов оксифильно окрашены с явлением ишемии. Окраска гематоксилином и эозином. Ув. 200

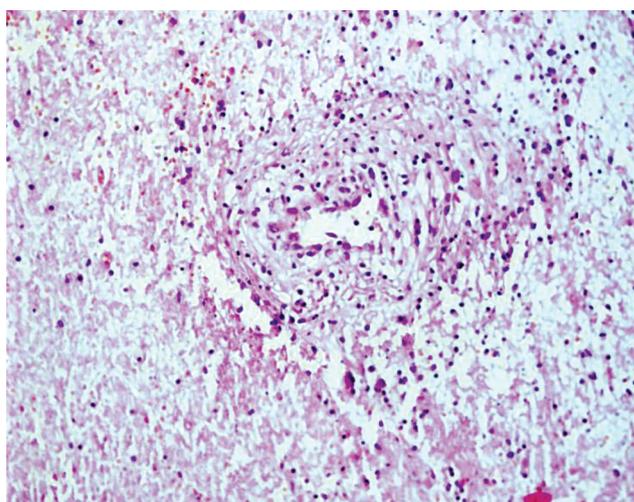


Рис. 4. Артерия среднего калибра с выраженным утолщением стенки за счет пролиферации и склероза клеток меди. Периваскулярная лимфоидная инфильтрация и разряжение ткани головного мозга. Окраска гематоксилином и эозином. Ув. 100

В некоторых фрагментах определяется выраженное полнокровие сосудов с диапедезным кровоизлиянием в белое вещество головного мозга.

Описанная морфологическая картина с учетом клинических данных полностью соответствует прогрессирующей сосудистой лейкоэнцефалопатии (см. рис. 2–4).

### Заключительный патологоанатомический диагноз

*Основное заболевание.* Прогрессирующая сосудистая лейкоэнцефалопатия с наличием множественных ишемических инфарктов в белом веществе обоих полушарий головного мозга и подкорковых ядер.

*Осложнения основного заболевания.* Отек головного мозга, центральный спастический тетрапарез. Кома I (по клиническим данным). Двусторонняя очаговая серозно-гнойная пневмония. Отек легких.

*Сопутствующие заболевания.* Хронический бронхит в стадии обострения. Атеросклероз сосудов основания мозга, бляшки II–III типов, стеноз 20%, распространенность 10%. Атеросклероз аорты: бляшки II–IV типов, распространенность 20%. Кавернозные гемангиомы правой и левой долей печени. Хронический простатит вне обострения.

### ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Настоящий случай ранней ББ был верифицирован при патоморфологическом исследовании, что существенно расширяет представления о возрастном коридоре васкулярных деменций. Известно, что в последние десятилетия наблюдается омоложение васкулярного возраста во всем мире, что требует разработки и совершенствования подходов к скринингу и диспансеризации этих континентов. Следует заметить, что пациент не состоял на диспансерном учете по соматической патологии, не наблюдался у нарколога или психиатра, поэтому этиология ББ осталась неустановленной.

Примечателен тот факт, что нарушения высшей нервной деятельности были скрыты до последней стадии заболевания и, вероятно, наиболее ранним их проявлением явилась семейная и профессиональная дезадаптация пациента. Представленный клинический случай демонстрирует трудности в диагностике данной патологии головного мозга и свидетельствует о необходимости включения рассматриваемого заболевания в дифференциально-диагностический ряд у пациентов с сосудистой патологией головного мозга.

Кроме того, коллектив автор считает, что скрининг васкулярных деменций должен включать в себя медико-психологическое консультирование пациентов, находящихся в группе риска.

### КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ И ВКЛАД АВТОРОВ

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

Вторушин С.В. – обоснование рукописи, окончательное утверждение для публикации рукописи. Гребенюк О.В. – разработка концепции и дизайна, проверка критически важного интеллектуального содержания, окончательное утверждение рукописи для публикации. Алифирова В.М. – обоснование рукописи, окончательное утверждение рукописи для публикации. Христенко К.Ю. – разработка концепции и дизайна. Васильченко Д.В. – разработка концепции и дизайна. Валикова Т.А. – разработка концепции и дизайна. Рязанцева А.А. – разработка концепции и дизайна.

### ИСТОЧНИК ФИНАНСИРОВАНИЯ

Авторы заявляют об отсутствии финансирования при проведении исследования.

### ЛИТЕРАТУРА

1. Никифоров А.С., Коновалов А.Н., Гусев Е.И. Клиническая неврология. В 3 томах. М.: Медицина, 2002: 552–555.
2. Мозолевский Ю.В., Голубева В.В., Захаров В.В., Климов Л.В. Болезнь Бинсвангера // *Клиническая геронтология*. 2002; 8 (6): 55–60.
3. Медведев А.В., Корсакова Н.К., Саватеева Н.Ю. О деменции при энцефалопатии Бинсвангера // *Клиническая геронтология*. 1996; 2: 27–32.
4. Bennett D.A., Wilson R.S., Gilley D.W., Fox J.H. Clinical diagnosis of Binswanger's disease // *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry*. 1990; 53: 961–965. <https://doi.org/10.1136/jnnp.53.11.961>.
5. Akiyuchi I., Tomimoto H., Suenaga T., Wakita H., Budka H. Alterations in glia and axons in the brains of Binswanger's disease patients // *Stroke*. 1997; 28: 1423–1429. <https://doi.org/10.1161/01.str.28.7.1423>.
6. Hachinski V. Binswanger's disease: neither Binswanger's nor a disease. // *Journal of the Neurological Sciences*. 1991; 103 (1): 1. [https://doi.org/10.1016/0022-510x\(91\)90274-b](https://doi.org/10.1016/0022-510x(91)90274-b).
7. Loeb C. Binswanger's disease is not a single entity // *Neurological Sciences*. 2000; 21 (6): 343–348. <https://doi.org/10.1007/s100720070048>.
8. Ueda M., Nakaguma R., Ando Y. Cerebral autosomal dominant arteriopathy with subcortical infarcts and leukoencephalopathy (CADASIL) // *Rinsbo Byori*. 2009; 57(3): 242–251.

9. Davous P. CADASIL: a review with proposed diagnostic criteria. // *European Journal of Neurology*. 1998; 5 (3): 219–233. <https://doi.org/10.1046/j.1468-1331.1998.530219.x>.
10. Яхно Н.Н. Когнитивные расстройства в неврологической клинике. // *Неврологический журнал*. 2006; 11 (1): 4–12.
11. Babikian V., Ropper A.H. Binswanger's disease: a review // *Stroke*. 1987; 18: 2–12. <http://dx.doi.org/10.1161/01.STR.18.1.2>.
12. Barton M., Husmann M., Meyer M.R. Accelerated Vascular Aging as a Paradigm for Hypertensive Vascular Disease: Prevention and Therapy // *Canadian Journal of Cardiology*. 2016; 32 (5): 680–686.e4. doi: 10.1016/j.cjca.2016.02.062.

Поступила в редакцию 28.11.2016

Утверждена к печати 19.12.2016

Вторушин Сергей Владимирович, д-р мед. наук, профессор кафедры патологической анатомии, СибГМУ, г. Томск.  
Гребенюк Олег Валерьевич, канд. мед. наук, доцент кафедры неврологии и нейрохирургии СибГМУ, г. Томск.  
Алифирова Валентина Михайловна, д-р мед. наук, профессор, зав. кафедрой неврологии и нейрохирургии, СибГМУ, г. Томск.

Христенко Ксения Юрьевна, канд. мед. наук, ассистент, кафедра патологической анатомии, СибГМУ, г. Томск.

Васильченко Дмитрий Владимирович, аспирант, кафедра патологической анатомии, СибГМУ, г. Томск.

Валикова Татьяна Андреевна, канд. мед. наук, доцент кафедры неврологии и нейрохирургии, СибГМУ, г. Томск.

Рязанцева Анастасия Александровна, канд. мед. наук, врач-невролог неврологической клиники, СибГМУ, г. Томск.

✉ Рязанцева Анастасия Александровна, e-mail: Nervanastasia@mail.ru.

УДК 616.892.32-036.88-091

DOI 10.20538/1682-0363-2017-1-177-183

For citation: Vtorushin S.V., Grebenyuk O.V., Alifirova V.M., Khristenko K.Yu., Vasilchenko D.V., Valikova T.A., Ryazantseva A.A. Clinical and morphological analysis of the case of lethal outcome in a patient with Binswanger's disease. *Bulletin of Siberian Medicine*. 2017; 16 (1): 177–183

## Clinical and morphological analysis of the case of lethal outcome in a patient with Binswanger's disease

Vtorushin S.V., Grebenyuk O.V., Alifirova V.M., Khristenko K.Yu., Vasilchenko D.V., Valikova T.A., Ryazantseva A.A.

Siberian State Medical University  
2, Moscow Trakt, Tomsk, 634050, Russian Federation

### ABSTRACT

Progressive subcortical vascular leukoencephalopathy caused by chronic hypertension was singled out as a separate disease by Alois Alzheimer and named "Binswanger's Disease"(BD). Before the introduction of neuroimaging techniques in clinical practice BD was considered as a rare disease and in most cases it was diagnosed during autopsy. More than 80% of BD's debuts occur on the sixth or seventh decade of life and are characterized by a mild but inexorably progressive course with episodes of exacerbation. At the last stage of the disease, clinical picture is presented by dementia, disorders of the self-service and the pelvic organs functions. The article presents a 42 years-old patient with the terminal stage of the BD's type vascular dementia verified by postmortem histological examination. It is known that age is an unmodified risk factor for cardiovascular disease. However, in recent decades there has been "vascular risk rejuvenation" of the world, which calls for the development and improvement of approaches to screening and clinical examination of these contingents. The presented case report demonstrates the difficulty in the diagnosis of this pathology of the brain and demonstrates the need for inclusion of the BD in a number of differential diagnostic in patients with cerebrovascular diseases. In addition, we believe that dementia screening should include medical and psychological counseling of patients at risk.

**Key words:** Binswanger's disease, clinical and morphological analysis, early onset of vascular dementia.

## REFERENCES

1. Nikiforov A.S., Konovalov A.N., Gusev E.I. Klinicheskaja nevrologija: V 3 tomah [Clinical neurology: In 3 volumes]. M.: Medicina Publ., 2002: 552–555 (in Russian).
2. Mozolevski U.V., Golubev V.V., Zakharov V.V., Klimov L.V. Bolezn' Binsvanger [Binswanger's disease] // *Clinical gerontology – Clinical gerontology*. 2002; 8 (6): 55–60 (in Russian).
3. Medvedev A.V., Korsakova N.K., Savateeva N.Y. O demencii pri jencefalopatii Binsvanger [About dementia encephalopathy Binswanger] // *Clinical gerontology – Clinical gerontology*. 1996; 2: 27–32 (in Russian).
4. Bennett D.A., Wilson R.S., Gilley D.W., Fox J.H. Clinical diagnosis of Binswanger's disease // *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry*. 1990; 53: 961–965. <https://doi.org/10.1136/jnnp.53.11.961>.
5. Akiguchi I., Tomimoto H., Suenaga T., Wakita H., Budka H. Alterations in glia and axons in the brains of Binswanger's disease patients // *Stroke*. 1997; 28: 1423–1429. <https://doi.org/10.1161/01.str.28.7.1423>.
6. Hachinski V. Binswanger's disease: neither Binswanger's nor a disease // *Journal of the Neurological Sciences*. 1991; 103 (1): 1. [https://doi.org/10.1016/0022-510x\(91\)90274-b](https://doi.org/10.1016/0022-510x(91)90274-b).
7. Loeb C. Binswanger's disease is not a single entity // *Neurological Sciences*. 2000; 21 (6): 343–348. <https://doi.org/10.1007/s100720070048>.
8. Ueda M., Nakaguma R., Ando Y. Cerebral autosomal dominant arteriopathy with subcortical infarcts and leukoencephalopathy (CADASIL) // *Rinsho Byori*. 2009; 57(3): 242–251.
9. Davous P. CADASIL: a review with proposed diagnostic criteria // *European Journal of Neurology*. 1998; 5 (3): 219–233. <https://doi.org/10.1046/j.1468-1331.1998.530219.x>.
10. Yahno N.N. Kognitivnye rasstrojstva v nevrologicheskoy klinike [Cognitive disorders in the neurological clinic] // *Nevrologicheskij zhurnal – Journal of Neurology*. 2006; 11 (1): 4–12 (in Russian).
11. Babikian V., Ropper A.H. Binswanger's disease: a review // *Stroke*. 1987; 18: 2–12. <http://dx.doi.org/10.1161/01.STR.18.1.2>.
12. Barton M., Husmann M., Meyer M.R. Accelerated Vascular Aging as a Paradigm for Hypertensive Vascular Disease: Prevention and Therapy // *Canadian Journal of Cardiology*. 2016; 32 (5): 680–686.e4. doi: 10.1016/j.cjca.2016.02.062.

Received November 28.2016

Accepted December 19.2016

Vtorushin Sergey V., DM, Professor of the Pathological Anatomy Department, Siberian State Medical University, Tomsk, Russian Federation.

Grebenyuk Oleg V., PhD, Associate Professor of the Neurology and Neurosurgery Department, Siberian State Medical University, Tomsk, Russian Federation.

Alifirova Valentina M., DM, Professor, Head of the Neurology and Neurosurgery Department, Siberian State Medical University, Tomsk, Russian Federation.

Khristenko Ksenia Yu., PhD, Assistant of the Pathological Anatomy Department, Siberian State Medical University, Tomsk, Russian Federation.

Vasilchenko Dmitry V., Graduate Student of the Pathological Anatomy Department, Siberian State Medical University, Tomsk, Russian Federation.

Valikova Tatyana A., PhD, Associate Professor of the Neurology and Neurosurgery Department, Siberian State Medical University, Tomsk, Russian Federation.

Ryazantseva Anastasia A., PhD, Neurologist of the Neurological Clinic, Siberian State Medical University, Tomsk, Russian Federation.

(✉) Ryazantseva Anastasia A., e-mail: Nervanastasia@mail.ru.

УДК 616-092(092)

## Член-корреспондент РАН Ольга Ивановна Уразова

Некрылов С.А.

*Национальный исследовательский Томский государственный университет (НИ ТГУ)  
Россия, 634050, г. Томск, пр. Ленина, 36*

### РЕЗЮМЕ

Представлена биография доктора медицинских наук, профессора кафедры патофизиологии Сибирского государственного медицинского университета, члена-корреспондента РАН Уразовой Ольги Ивановны. Отражены основные направления ее научной, учебной и общественной деятельности.

**Ключевые слова:** О.И. Уразова, патофизиология, гематология, инфекционные заболевания, Российская академия наук, история медицины.

## Corresponding Member of RAS Olga Ivanovna Urazova

Necrylov S.A.

*National Research Tomsk State University  
36, Lenina Str., Tomsk, 634050, Russian Federation*

### ABSTRACT

The biography of doctor of medical sciences, Professor of the Pathophysiology Department of Siberian State Medical University, Corresponding Member of Russian Academy of Sciences, has been presented. The main directions of scientific educational and public activity of the scientist are shown.

**Key words:** O.I. Urazova, pathophysiology, gematology, infections disease, Russian Academy of Sciences, history of medicine.



Ольга Ивановна Уразова родилась 22 марта 1972 г. в Томске. После окончания средней школы № 23 г. Томска в 1989 г. поступила на медико-биологический факультет в Томский медицинский институт (в настоящее время – Сибирский государственный медицинский университет (СибГМУ)). Окончила его в 1995 г. по специальности «медицинская биофизика» с квалификацией «врач-биофизик», защитив дипломную работу «Гемоглобинсинтетическая функция эритрона у детей, больных острым лимфобластным лейкозом, до и в процессе противоопухолевой терапии» (научные руководители: д-р мед. наук, профессор В.В. Новицкий, канд. мед. наук М.В. Колосова).

Ольга Ивановна – прямая ученица академика РАН, заслуженного деятеля науки РФ Вячеслава Викторовича Новицкого, руководителя Томской научной школы патофизиологов, шесть раз удостоенной звания ведущей научной школы Российской Федерации (2003, 2006, 2008, 2012, 2014, 2016). Вся научная и педагогическая биография О.И. Уразовой связана с кафедрой патофизиологии СибГМУ и ее научной школой, где она прошла все этапы формирования специалиста-патофизиолога, ученого и педагога – от студентки-курсовика, дипломника, аспиранта, докторанта, доцента до ведущего профессора кафедры, члена-корреспондента Российской академии наук. Все эти годы как ученый она занималась разработкой фундаментальных проблем иммунопатологии и патофизиологии системы крови.

В 1998 г. в диссертационном совете НИИ фармакологии ТНЦ СО РАМН защитила диссертацию «Картина крови и механизмы нарушения кроветворения при цитостатической болезни в условиях присоединяющейся коли-инфекции» на соискание ученой степени кандидата медицинских наук (научные руководители: д-р мед. наук, профессор В.В. Новицкий, канд. мед. наук М.Р. Карпова). В последующий период занялась выяснением общих закономерностей, возрастных особенностей и механизмов формирования цитогенетических, структурно-метаболических и функциональных нарушений мононуклеарных лейкоцитов периферической крови у детей при инфекционном мононуклеозе. Изучала происхождение маркерных клеток заболевания – атипичных мононуклеаров. В 2002 г. в том же диссертационном совете защитила диссертацию «Типовые реакции мононуклеаров крови у детей при инфекционном мононуклеозе» на соискание ученой степени доктора медицинских наук (научные консультанты: член-корр. РАМН В.В. Новицкий и д-р мед. наук, профессор А.П. Помогаева).

Позднее вместе со своими коллегами и учениками Ольга Ивановна продолжила исследования молекулярных механизмов повреждения и гибели клеток крови и иммунной системы при социально значимых заболеваниях инфекционной (туберкулез, вирусные инфекции) и неинфекционной природы для разработки инновационных подходов к их диагностике, прогнозированию и патогенетической терапии. Ею определены молекулярно-генетические факторы предрасположенности к развитию туберкулеза легких, особенности его иммунопатогенеза в зависимости от клинической формы и биологических свойств возбудителя,

вскрыты механизмы индуцированной возбудителем и противотуберкулезными препаратами супрессии иммунного ответа. Установлены патогенетические факторы дисфункции иммунокомпетентных клеток крови при псевдотуберкулезе, герпес-вирусных инфекциях, вирусных гепатитах, атопическом дерматите, аутоиммунных тиреопатиях и др. Охарактеризованы механизмы аллоиммунизации Rh-антигенами эритроцитов при гемотрансфузии и нарушения системы гемостаза при ряде заболеваний печени и почек. Определены полиморфные варианты генов, ассоциированные с патологией цитокиновой сети при туберкулезе легких и медленных вирусных инфекциях, нарушениями свертывающей системы крови при хронической болезни почек.

Результаты фундаментальных и прикладных научных исследований О.И. Уразовой успешно внедрены в образовательный процесс и медицинскую практику. О.И. Уразова является одним из разработчиков новой медицинской технологии «Аутогемотерапия на основе антиген-активированных дендритных клеток в лечении больных туберкулезом легких» (2011), соавтором Национальных клинических рекомендаций по классификации, диагностике и лечению туберкулеза «Фтизиатрия» (2015) и пособия для врачей по клинико-лабораторной диагностике инфекционного мононуклеоза у детей (2005). О.И. Уразовой создан новый способ молекулярно-генетической диагностики вторичной иммунологической недостаточности при туберкулезе легких. Разработаны способы прогнозирования течения туберкулеза легких с множественной лекарственной устойчивостью, развития инфекционных осложнений атопического дерматита и исходов острого вирусного гепатита В. Определены факторы риска развития угрожающих жизни пациента гемолитических осложнений после операций аортокоронарного шунтирования в условиях искусственного кровообращения. Дана патогенетическая оценка эффективности применения сверхнизких температур для оптимизации хирургического лечения ряда заболеваний у детей и взрослых.

Результаты ее исследований в этом направлении нашли отражение в 425 журнальных статьях и тезисах (из них 235 статей в журналах, индексируемых РИНЦ, в международных базах, рекомендованных ВАК Минобрнауки России) и 13 монографиях, поддержаны 11 патентами России на изобретения, двумя региональными и девятью федеральными грантами престижных научных фондов (Совета по грантам Президента РФ и РФФИ), а также 10 государственными контрак-

тами федеральных целевых программ по приоритетным направлениям развития науки и техники на 2002–2006 гг. и научно-технологического комплекса России на 2007–2013 гг., по программе «Научные и научно-педагогические кадры инновационной России».

О.И. Уразова является победителем конкурсов Томской области в сфере образования и науки (2002, 2004, 2010). Неоднократно представляла российскую медицинскую науку как модератор заседаний и приглашенный профессор за рубежом (Германия, 2006, 2010; Великобритания, 2012; Китай, 2012; Казахстан, 2012, 2013). В 2015 и 2016 гг. вошла в ТОП-100 самых цитируемых российских ученых по данным РИНЦ (направление «Биотехнология»). В 2010 г. О.И. Уразова стала лауреатом престижной премии РАМН им. И.В. Давыдовского за лучшую научную работу по общей патологии за цикл работ «Молекулярные основы патологии клеток крови при социально значимых заболеваниях».

Став в свое время самым молодым доктором наук (в 30 лет) в истории Сибирского государственного медицинского университета, О.И. Уразова особое внимание уделяет подготовке высококвалифицированных кадров из числа наиболее талантливых студентов-воспитанников медико-биологического и врачебных факультетов университета. Ею создана собственная научная школа специалистов в области патофизиологии системы крови, иммунопатологии и клеточной биологии, подготовлено восемь докторов и 32 кандидата наук. Среди учеников О.И. Уразовой: О.В. Воронкова (защитила докторскую диссертацию в 28 лет, руководитель центра последипломной подготовки и по совместительству профессор кафедры патофизиологии СибГМУ), И.О. Наследникова (стала доктором наук в 30 лет, ученый секретарь НИЦ курортологии и реабилитации филиала СКФНКЦ в г. Сочи), Т.А. Шилько (профессор Национального исследовательского Томского государственного университета (НИ ТГУ)), О.В. Филинюк (зав. кафедрой фтизиатрии и пульмонологии СибГМУ), Ю.В. Колобовникова (защитила докторскую в 30 лет, профессор кафедры патофизиологии СибГМУ), С.П. Чумакова (профессор кафедры патофизиологии СибГМУ), В.В. Серебрякова (стала доктором наук в 30 лет, профессор кафедры фармакологии СибГМУ), Е.Г. Чурина (доцент кафедры патофизиологии СибГМУ и профессор НИ ТГУ), О.Ф. Сибирева (зав. клинико-диагностической лабораторией Томской ОКБ и профессор кафедры биохимии и молекулярной биологии СибГМУ) и др.

Имея более чем 20-летний стаж научно-педагогической и 15-летний стаж педагогической работы, член-корреспондент РАН О.И. Уразова читает лекции и проводит практические занятия, руководит учебным процессом на лечебном и педиатрическом факультетах по дисциплине «Патофизиология, клиническая патофизиология», на факультете поведенческой медицины и менеджмента по дисциплине «Общая патология». Более 10 лет преподавала дисциплину «Гематология» на медико-биологическом факультете. Она является автором и соавтором семи учебно-методических пособий и руководств для студентов по гематологии и патофизиологии (в том числе одного, переведенного на казахский язык, 2014) и одного пособия для врачей, утвержденного Бюро по педиатрии Минздрава России.

Весомым вкладом О.И. Уразовой в отечественную патофизиологию и педагогику высшей школы является созданный при ее самом активном участии (как соредатора и члена авторского коллектива) двухтомный учебник по патофизиологии для студентов медицинских вузов России с грифом ФГУ ФИРО. О фундаментальности и солидности этого учебника может свидетельствовать тот факт, что в авторском коллективе издания приняли участие 16 академиков и членов-корреспондентов РАМН, а также самые положительные отзывы о нем от студентов, врачей и специалистов. В настоящее время ею завершена работа над новым, переработанным и дополненным изданием учебника.

«Этот учебник – предмет особой гордости томских патофизиологов, – говорит академик РАН В.В. Новицкий. – В 1994 г. выдающийся советский патофизиолог академик АМН СССР А.Д. Адо, по учебнику которого патофизиологию изучали несколько поколений врачей Советского Союза, оказал мне высокую честь быть вместе с ним редактором нового издания учебника, подготовленного группой ведущих специалистов, в том числе девяти академиков РАМН, России и ряда стран СНГ. Когда Андрея Дмитриевича не стало, второе и третье издания учебника редактировали мы с Евгением Даниловичем Гольдбергом. Четвертое, основательно переработанное, и уже двухтомное издание учебника вышло уже под редакцией академика РАМН В.В. Новицкого, академика РАМН Е.Д. Гольдберга и профессора О.И. Уразовой. Признаюсь откровенно, молодому профессору (Ольге Ивановне тогда не было еще и 35 лет) был дан полный карт-бланш на новое издание книги. И она блестяще справилась с этой многотрудной работой. Возглавив

коллектив опытных педагогов и специалистов по различным направлениям патофизиологии, она в течение двух лет шаг за шагом совершенствовала учебник, дополняя его современными знаниями. И в том, что новое издание учебника с грифом ФГУ ФИРО состоялось (диплом «Учебник года», г. Санкт-Петербург, 2009) заслуга Ольги Ивановны огромная. Правда, она и по сей день не осознает всю значимость проделанной ею работы, и что в столь юном возрасте она стала, не побоюсь этого слова, классиком. Но она очень гордится тем, что учебник был сдан в печать еще при жизни Евгения Даниловича, и он буквально за несколько дней до смерти поставил свою подпись на титульном листе готового к печати издания и сказал в адрес Ольги немало теплых слов. Вообще, он избирательно тепло относился к Ольге Ивановне, высоко ценил ее профессиональные, деловые и человеческие качества. Думаю, что совсем не случайно, что в тот день, когда мы с Ольгой Ивановной пришли к Евгению Даниловичу в клинику за подписью на титул учебника, он попросил именно ее (я был тому свидетель) доработать, довести до ума и в очередной раз переиздать знаменитый на всю страну «Справочник по гематологии» Д.И. Гольдберга и Е.Д. Гольдберга, выходявший в последние годы в свет под авторством одного Е.Д. Гольдберга. «Если Вы, конечно, не возражаете быть моим соавтором», – обратился он тогда к ней. Согласитесь, что все, о чем я говорю, это по большому счету и есть школа, когда ученики чтут учителей, а учителя помогают, продвигают учеников, передавая им из рук в руки все то, что они умеют и знают, что они получили от своих учителей. Бесконечно горжусь тем, что пятое двухтомное издание учебника, подготовленное издательством «ГЭОТАР-Медиа» в соответствии с международными стандартами, уже в ближайшее время увидит свет под редакцией академика РАН В.В. Новицкого и члена-корреспондента РАН О.И. Уразовой. В этом издании она уже играла партию первой скрипки...»

«Одно из самых важных качеств О.И. Уразовой как весьма перспективного исследователя, – отмечает академик РАН В.В. Новицкий, – это постоянное стремление к самосовершенствованию. Она очень много внимания уделяет работе с литературой, развитию своих педагогических навыков, не устает учиться и познавать новое. Совсем не случайно она стала одним из самых молодых членов-корреспондентов РАН в истории нашего университета и первым членом Академии из числа выпускников элитного медико-биологического факультета».

О.И. Уразова обучалась по программе МВА «Менеджмент в научно-образовательной сфере» (Томск, 2013) и по программе развития инноваций на базе университетов и эффективной подготовки инновационных кадров (Израиль, 2010). В 2012 г. получила сертификат непрерывного профессионального развития Королевской коллегии патологов в Имперском колледже г. Лондона (Великобритания); в 2014 г. закончила интернатуру по направлению подготовки «Клиническая лабораторная диагностика».

В 2008–2013 гг. руководила Сибирским центром компетенции по проблеме инфекционных заболеваний им. И.И. Мечникова и Р. Коха при СибГМУ совместно с Форумом им. Коха и Мечникова (г. Берлин, Германия), координировала и принимала участие в организации германо-русского сотрудничества в области социально значимых заболеваний на территории Сибири и Дальнего Востока.

В настоящее время О.И. Уразова является членом диссертационного совета Д001.031.01 при НИИ фармакологии и регенеративной медицины им. Е.Д. Гольдберга Томского НИМЦ РАН и заместителем председателя диссертационного совета Д208.096.01 при СибГМУ, состоит в редакционной коллегии журнала «Бюллетень сибирской медицины» (г. Томск; журнал включен в перечень ВАК Минобрнауки России) и редакционном совете журналов «Клиническая патофизиология» (г. Санкт-Петербург) и «Функциональная и клиническая медицина» (г. Кемерово).

Являясь представителем классической и одной из наиболее авторитетных в России научно-медицинских школ, О.И. Уразова достойно продолжает традиции кафедры патофизиологии, где работали выдающиеся ученые и педагоги – профессора П.М. Альбицкий, А.В. Репрев, П.П. Авроров, Д.И. Гольдберг, академики А.Д. Тимофеевский, Л.Ф. Ларионов, Е.Д. Гольдберг. И абсолютно закономерно, что именно ее перу принадлежит недавно изданная книга «Томская кафедральная научная школа патофизиологов. История становления и развития».

#### МОНОГРАФИИ

1. Уразова О.И., Новицкий В.В., Помогаева А.П. Мононуклеары крови при инфекционном мононуклеозе у детей. Томск: изд-во Том. ун-та, 2003. 166 с.
2. Воронкова О.В., Уразова О.И., Новицкий В.В., Стрелис А.К. Иммунопатология туберкулеза легких. Томск: Изд-во Том. ун-та, 2007. 194 с.
3. Дизрегуляторная патология системы крови / под ред. Е.Д. Гольдберга, Г.Н. Крыжановского. М.: ООО «Ме-

- дицинское информационное агентство», 2009. 432 с.
4. Уразова О.И., Некрылов С.А. Томская кафедра научная школа патофизиологов. История становления и развития. Томск: изд-во «Печатная мануфактура», 2011. 272 с.
  5. Филинюк О.В., Фелькер И.Г., Уразова О.И. и др. Множественно-лекарственно устойчивый туберкулез: факторы риска, причины неудач в лечении. Томск: изд-во «Печатная мануфактура», 2012. 124 с.
  6. Чурина Е.Г., Уразова О.И., Новицкий В.В., Есимова И.Е. Вторичная иммунологическая недостаточность у больных туберкулезом легких. Иммунодиагностика и иммунотерапия. Томск: изд-во «Печатная мануфактура», 2013. 84 с.
  7. Чурина Е.Г., Уразова О.И., Новицкий В.В. Регуляторные Т-клетки и противотуберкулезный иммунитет. Томск: изд-во «Печатная мануфактура», 2014. 156 с.
  8. Колобовникова Ю.В., Уразова О.И., Новицкий В.В. Эозинофил в норме и при патологии. Томск: изд-во «Печатная мануфактура», 2014. 124 с.
  9. Чумакова С.П., Уразова О.И., Шипулин В.М., Новицкий В.В. Патология эритроцита: предикторы гемолиза в кардиохирургии. Томск: изд-во «Печатная мануфактура», 2015. 208 с.
  10. Фтизиатрия. Национальные клинические рекомендации / под ред. П.К. Яблонского. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2015. 240 с.

## СТАТЬИ

1. Urazova O.I., Novitskii V.V., Litvinova L.S., Pomogaeva A.P. Chromosome aberrations, apoptosis, and DNA repair in peripheral blood lymphocytes in children with infectious mononucleosis // *Bulletin of Experimental Biology and Medicine*. 2002; 133 (3): 277–280.
2. Novitskii V.V., Naslednikova I.O., Urazova O.I. Structure, metabolism, and functions of peripheral blood lymphocytes during long-term persistence of Epstein-Barr virus // *Bulletin of Experimental Biology and Medicine*. 2003; 136 (4): 344–347.
3. Новицкий В.В., Уразова О.И. Дизрегуляторная патология кроветворной и иммунной систем при инфекционном процессе // *Успехи физиологических наук*. 2004; 35 (1): 43–52.
4. Новицкий В.В., Уразова О.И., Помогаева А.П. Особенности поверхностной архитектоники мононуклеаров крови при инфекционном мононуклеозе у детей // *Гематология и трансфузиология*. 2005; 50 (5): 17–22.
5. Помогаева А.П., Уразова О.И., Потарская Е.В. и др. К патогенезу инфекционного мононуклеоза // *Инфекционные болезни*. 2005; 3 (4): 35–38.
6. Новицкий В.В., Уразова О.И., Шипулин В.М. и др. Взаимосвязь цитокинов и факторов бактерицидности нейтрофилов у больных, оперированных в условиях искусственного кровообращения // *Вестник РАМН*. 2006; 6: 13–18.
7. Филинюк О.В., Уразова О.И., Новицкий В.В. и др. Функциональная активность фагоцитирующих клеток крови при туберкулезе легких // *Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунобиологии*. 2006; 1: 79–81.
8. Новицкий В.В., Стрелис А.К., Уразова О.И. и др. Иммуноный статус больных инфильтративным лекарственно-устойчивым туберкулезом легких на фоне противотуберкулезной терапии // *Иммунология*. 2007; 28 (1): 27–30.
9. Новицкий В.В., Воронкова О.В., Уразова О.И. и др. К вопросу о патологии иммунитета при туберкулезе легких // *Патологическая физиология и экспериментальная терапия*. 2008; 1: 15–18.
10. Naslednikova I.O., Urazova O.I., Voronkova O.V. et al. Allelic polymorphism of cytokine genes during pulmonary tuberculosis // *Bulletin of Experimental Biology and Medicine*. 2009; 148 (2): 175–180.
11. Помогаева А.П., Ковширина Ю.В., Уразова О.И. Клинические проявления и функциональная активность нейтрофилов периферической крови у детей со спорадическим псевдотуберкулезом // *Инфекционные болезни*. 2010; 8 (1): 58–64.
12. Рогалева А.В., Уразова О.И., Кравец Е.Б. и др. Активность свободнорадикального окисления и антиоксидантной системы в лимфоцитах периферической крови у больных аутоиммунным тиреоидитом // *Вестник РАМН*. 2010; 3: 11–15.
13. Чурина Е.Г., Уразова О.И., Воронкова О.В. и др. Роль Т-лимфоцитов в иммунопатогенезе туберкулезной инфекции // *Туберкулез и болезни легких*. 2011; 3: 3–7.
14. Колобовникова Ю.В., Уразова О.И., Новицкий В.В. и др. Эозинофил: современный взгляд на кинетику, структуру и функцию // *Гематология и трансфузиология*. 2012; 57 (1): 30–36.
15. Kolobovnikova U.V., Urazova O.I., Novitskii V.V. et al. Cytokine-secreting activity of blood eosinophils in pulmonary tuberculosis // *Bulletin of Experimental Biology and Medicine*. 2012; 153 (3): 319–322.
16. Чумакова С.П., Уразова О.И., Новицкий В.В. и др. Характеристика системы комплемента у больных ишемической болезнью сердца при умеренном и выраженном гемолизе после операций с искусственным кровообращением // *Кардиология*. 2013; 53 (2): 4–9.
17. Калюжин В.В., Сибирева О.Ф., Уразова О.И. и др. Влияние эпросартана на состояние системы гемостаза у больных хронической болезнью почек, ассоциированной с наследственной тромбофилией // *Терапевтический архив*. 2013; 85 (9): 77–81.
18. Kononova T.E., Urazova O.I., Novitskii V.V., Churina E.G. Regulation of antibacterial (antitubercular) immunity mediated by T-helper type-17 lymphocytes // *Molecular Biology*. 2013; 47 (6): 769–775.
19. Kononova T.E., Urazova O.I., Novitskii V.V. et al. Functional activity of Th-17 lymphocytes in pulmonary tuberculosis // *Bulletin of Experimental Biology and Medicine*. 2014; 156 (6): 743–745.
20. Esimova I.E., Urazova O.I., Ignatova M.S. et al. Molec-

- ular factors of cytokine-dependent activation of T cells in pulmonary tuberculosis // *Bulletin of Experimental Biology and Medicine*. 2015; 159 (3): 390–392.
21. Urazova O.I., Novitskii V.V., Kolobovnikova Y.V., Churina E.G. Factors of suppression of immune response in patients with pulmonary tuberculosis and eosinophilia // *Bulletin of Experimental Biology and Medicine*. 2015; 159 (3): 323–326.
  22. Kononova T.E., Urazova O.I., Novitskii V.V. et al. Expression of transcription factors RORC2 and FOXP3 mRNA in lymphocytes of patients with pulmonary tuberculosis // *Cell and Tissue Biology*. 2015; 9: 167–172.
  23. Уразова О.И., Пчелинцева Е.В., Лызко И.А. и др. Показатели коагуляционного гемостаза после криорезекции печени // *Клиническая лабораторная диагностика*. 2015; 60 (4): 46–49.
  24. Калюжин В.В., Уразова О.И., Калюжина Е.В. и др. Неспецифические механизмы прогрессирования хронической болезни почек // *Бюллетень сибирской медицины*. 2015; 14 (4): 87–98.
  25. Янкович К.И., Дмитриева А.И., Уразова О.И. и др. Опухлеассоциированная эозинофилия // *Вопросы онкологии*. 2016; 62 (4): 394–400.
6. Уразова О.И., Новицкий В.В. Лабораторная диагностика гематологических синдромов и болезней. Томск: изд-во «Печатная мануфактура», 2008. 140 с.
  7. Патология: учебник: в 2 т. / под ред. В.В. Новицкого, Е.Д. Гольдберга, О.И. Уразовой. 4-е изд., перераб. и доп. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2009. Т. 1. 848 с.
  8. Патология: учебник: в 2 т. / под ред. В.В. Новицкого, Е.Д. Гольдберга, О.И. Уразовой. 4-е изд., перераб. и доп. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2009. Т. 2. 640 с.
  9. Патология. Руководство к практическим занятиям: учебное пособие (на русском и казахском языках) / под ред. В.В. Новицкого, О.И. Уразовой; пер. на казахский язык С.Б. Жаутиковой. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2014. 768 с.

#### ПАТЕНТЫ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ НА ИЗОБРЕТЕНИЯ

#### ПОСОБИЯ И УЧЕБНИКИ

1. Новицкий В.В., Уразова О.И., Хлусова М.Ю. Руководство к практическим занятиям по гематологии (для студентов медико-биологического факультета, обучающихся по специальностям «биофизика» и «медицинская кибернетика»). Томск: изд-во Том. ун-та, 2005. 150 с.
2. Руководство к практическим занятиям по патофизиологии для студентов врачебных факультетов / В.В. Новицкий, Лаврова В.С., Агафонов В.И. и др. Томск: изд-во Том. ун-та, 2005. 294 с.
3. Помогаева А.П., Уразова О.И., Новицкий В.В. Инфекционный мононуклеоз у детей. Клинико-лабораторная характеристика различных этиологических вариантов болезни. Томск: изд-во Том. ун-та, 2005. 40 с.
4. Новицкий В.В., Уразова О.И. Руководство к практическим занятиям по гематологии (для студентов медико-биологического факультета, обучающихся по специальности «медицинская биохимия»). Томск: изд-во Том. ун-та, 2007. 230 с.
5. Новицкий В.В., Рязанцева Н.В., Жукова О.Б., Уразова О.И. и др. Современные технологии лабораторной медицины. Томск: изд-во «Печатная мануфактура», 2008. 360 с.
1. Чуйкова К.И., Уразова О.И., Евстигнеева И.С. Способ прогнозирования исходов острого вирусного гепатита В, № 2325656 от 27.05.2008 г.
2. Масликов В.М., Слизовский В.Г., Уразова О.И., Кузелинский И.И. Способ лечения переломов длинных трубчатых костей у детей, № 2328241 от 10.07.2008 г.
3. Земляная Н.А., Филинчук О.В., Стрелис А.К., Уразова О.И., Буйнова А.Н., Воронкова О.В. Способ прогнозирования течения туберкулеза легких с множественной лекарственной устойчивостью у впервые выявленных больных, № 2361212 от 10.07.2009 г.
4. Чурина О.И., Уразова О.И. Способ прогнозирования инфекционных осложнений атопического дерматита, № 2350960 от 27.03.2009 г.
5. Чурина Е.Г., Уразова О.И., Новицкий В.В., Фокин В.А. Способ прогнозирования туберкулеза легких с множественной лекарственной устойчивостью, № 2504787 от 20.01.2014 г.
6. Чурина Е.Г., Уразова О.И., Новицкий В.В. Способ диагностики вторичной иммунологической недостаточности при туберкулезе легких, № 2504784 от 20.01.2014 г.
7. Чумакова С.П., Шипулин В.М., Уразова О.И., Новицкий В.В., Мальцева И.В. Способ прогнозирования умеренного и выраженного гемолиза после операции коронарного шунтирования в условиях искусственного кровообращения, № 2552925 от 14.05.2015 г.
8. Чумакова С.П., Уразова О.И., Шипулин В.М., Новицкий В.В., Петрова И.В., Колобовникова Ю.В. Способ прогнозирования степени риска развития гемолитических осложнений после операции коронарного шунтирования в условиях искусственного кровообращения, № 2542434 от 21.01.2015 г.

УДК 617(092)

## Надежда Архиповна Бражникова (К 80-летию со дня рождения)

## Nadezgdа Arkhipovna Brazgnikova (To 80th birthday)



**В январе 2017 г. отметила 80-летний юбилей доктор медицинских наук, профессор кафедры хирургических болезней с курсом травматологии и ортопедии Надежда Архиповна Бражникова.**

Надежда Архиповна родилась в 1937 г. в селе Асино. Детство ее было трудным: отец репрессирован, расстрелян, посмертно реабилитирован в 1957 г. Мать одна поднимала четверых детей. После окончания семилетней школы поступила в Томскую фармацевтическую школу, четыре года работала ассистентом в аптеках. В 1958 г. поступила в Томский медицинский институт (ТМИ), в настоящее время – Сибирский государственный медицинский университет (СибГМУ), на лечебный факультет, в 1964 г. окончила его с отличием.

В течение четырех лет работала ординатором хирургического отделения городской больницы № 1. С 1968 г. работает в городской больнице № 3.

Затем были клиническая ординатура, аспирантура и досрочная защита кандидатской диссертации на тему «Функции печени при лечении острого холецистита внутривенными инфузиями». В течение 18 лет работала ассистентом на кафедре хирургических болезней № 2 ТМИ, вела практические занятия и читала лекции по отдельным темам хирургических болезней студентам 4–5-х курсов педиатрического факультета и слушателям 5–6-х курсов военно-медицинского факультета.

В 1990 г. защитила диссертацию на соискание ученой степени доктора медицинских наук на тему «Хирургия осложнений описторхоза», с 1991 г. избрана на должность профессора той же кафедры. В 1992 г. присвоено ученое звание профессора. С сентября 2003 г. с реорганизацией военно-медицинского факультета работала профессором кафедры хирургии Томского военно-медицинского института (ТВМедИ). В январе 2004 г. избрана по конкурсу на штатную должность профессора кафедры хирургии, затем кафедры хирургии усовершенствования врачей.

С закрытием ТВМедИ в 2010 г. избрана профессором кафедры хирургических болезней педиатрического факультета СибГМУ (с 2016 г. – кафедра хирургических болезней с курсом травматологии и ортопедии), где и работает по настоящее время. В научном медицинском мире Надежда Архиповна известна прежде всего своими работами по лечению хирургических осложнений хронического описторхоза. Она изучила патоморфологию органов паразитирования, предложила клинико-анатомическую классификацию хирургических осложнений описторхоза, способ дегельминтизации йодиолом в раннем послеоперационном периоде через наружный дренаж желчных протоков (патент № 2007172, 1994 г.), что позволило улучшить результаты оперативно-

го лечения. Она является соавтором двух монографий, посвященных этой важной для Томской области и Западной Сибири проблеме, где, как известно, заболеваемость описторхозом в некоторых районах достигает 90%.

Надежда Архиповна – хирург высшей категории, владеет техникой сложных оперативных вмешательств. Много времени уделяет росту профессионального мастерства молодых хирургов, ее заслуженно называют «учителем хирургии».

Надежда Архиповна – преподаватель от бога. Ее лекции, практические занятия проходят на высоком методическом уровне. Она учит студентов главному качеству врача – милосердию, сама являясь образцом для них. Многих она заразила своей любовью к хирургии, и среди ее учеников уже целая плеяда хирургов, работающих в различных лечебных учреждениях Томска и области.

Преподавательскую работу Надежда Архиповна совмещает с большой общественной нагрузкой. Она член проблемной комиссии по хирургии и комиссии по предварительному рассмотрению диссертаций по хирургии, член диссертационного совета СибГМУ по хирургии. Ее рецензии на кандидатские, докторские диссертации характеризуются тщательным анализом, знанием тематики, ценными замечаниями и рекомендациями. Надежда Архиповна активно участвует в работе конгрессов хирургов-гепатологов, съездов хирургов, научно-практических конференций.

Надежда Архиповна успешно занимается научной работой. Она автор более 200 опубликованных научных статей, из них 50 в журналах, рекомендованных ВАК; соавтор восьми монографий, посвященных хирургии печени, поджелудочной железы, в том числе изданных в московском издательстве «ГЭОТАР-Медиа». Весь свой многолетний багаж знаний Надежда Архиповна как соавтор вложила в два учебника по хирургии: «Клиническая хирургия» в двух томах, отмеченный дипломом международного конкурса «Университетская книга – 2010», и «Хирургические болезни» в двух томах издательства «ГЭОТАР-Медиа». Последний учебник высоко оценен главным хирургом России, рекомендован для обучения во всех медицинских вузах страны и переводится на казахский язык. Кроме того, Надежда Архиповна приняла участие в создании пяти учебно-методических работ, три из них – «Клинические лекции по абдоминальной хирургии», «Избранные лекции по клинической хирургии», «История болезни хирургического больного» – с грифом ФГУ ФИРО.

За свой многолетний самоотверженный труд хирурга и преподавателя Надежда Архиповна награждена знаком «Отличник здравоохранения», медалями «Ветеран труда», «За заслуги перед Сибирским медицинским университетом», почетными грамотами Думы Томской области.

Надежда Архиповна работоспособна, энергична, общительна. В свои 80 лет она полна творческих планов и идей.

*Администрация СибГМУ, коллеги по работе, хирурги городской больницы № 3, студенты, редколлегия журнала «Бюллетень сибирской медицины» сердечно поздравляют Надежду Архиповну с юбилеем и желают ей здоровья, благополучия и многих лет активной творческой деятельности!*



## Кабинет телемедицины и дистанционного консультирования СибГМУ

предлагает для медицинских учреждений телемедицинские услуги лучших, высококвалифицированных специалистов (при необходимости телеконсультации, пациенты обращаются к лечащему врачу медицинского учреждения, к которому они прикреплены, и через него запрашивают консультацию):

### 1 ТЕЛЕМЕДИЦИНСКИЕ КОНСУЛЬТАЦИИ (ПЛАНОВЫЕ, ЭКСТРЕННЫЕ) В РЕЖИМЕ ТЕЛЕКОНФЕРЕНЦИИ ВРАЧЕЙ СЛЕДУЮЩИХ СПЕЦИАЛЬНОСТЕЙ:

- терапия;
- педиатрия;
- хирургия;
- неврология;
- гастроэнтерология;
- эндокринология;
- ревматология;
- урология;
- гинекология;
- офтальмология.
- колопроктология;
- дерматовенерология;
- анестезиология;
- аллергология;
- диабетология;
- диетология;

### 2 ДИСТАНЦИОННЫЙ АНАЛИЗ РЕЗУЛЬТАТОВ ИССЛЕДОВАНИЙ

- описание данных МРТ, консультация врача-рентгенолога;
- описание данных КТ, консультация врача-рентгенолога;
- описание данных рентгенограмм, консультация врача-рентгенолога;
- расшифровка ЭКГ, холтеровского мониторирования, консультация врача функциональной диагностики.

### 3 ЗАОЧНОЕ КОНСУЛЬТИРОВАНИЕ ПО ПРИСЛАННЫМ ПО ЭЛЕКТРОННОЙ ПОЧТЕ МЕДИЦИНСКИМ ДОКУМЕНТАМ

ЦЕЛЮ ТЕЛЕМЕДИЦИНСКОЙ КОНСУЛЬТАЦИИ ЯВЛЯЕТСЯ ПОЛУЧЕНИЕ КВАЛИФИЦИРОВАННОГО МЕДИЦИНСКОГО ЗАКЛЮЧЕНИЯ ПО ВОПРОСАМ

- постановки диагноза,
- тактики дальнейшего лечения,
- определения целесообразности проведения медицинских мероприятий (дообследования, манипуляций, операции и т.д.),
- уточнения показаний для проведения очной консультации, обследования, лечения.
- решения вопроса о госпитализации в специализированное медицинское учреждение;

ДЛЯ ОРГАНИЗАЦИИ ТЕЛЕМЕДИЦИНСКОЙ КОНСУЛЬТАЦИИ ПАЦИЕНТУ, МЕДИЦИНСКИМ УЧРЕЖДЕНИЯМ НЕОБХОДИМО ПРЕДОСТАВИТЬ НА ЭЛЕКТРОННЫЙ АДРЕС: **TELEMED@SSMU.RU**

- 1 согласия пациента на проведение телемедицинской консультации, а также на обработку и передачу персональных данных
- 2 заявку на проведение телемедицинской консультации
- 3 выписку из амбулаторной/стационарной карты пациента
- 4 результаты исследований

**По результатам телемедицинских консультаций, сотрудниками ФГБОУ ВО СибГМУ Минздрава России выдается заключение установленного образца.**

**Телемедицинские консультации в ФГБОУ ВО СибГМУ Минздрава России осуществляются как в рамках обязательного медицинского страхования, так и на основании договора.**

**По проведению телемедицинских консультаций врачей и дистанционного анализа результатов исследований Вы можете обратиться по телефону 8 (3822) 90-37-19.**

## Центр клинических исследований СибГМУ

1. Проведение экспертной оценки подготовленных регистрационных документов по инновационным разработкам, проводимых в рамках Федеральных целевых программ «Развитие фармацевтической и медицинской промышленности Российской Федерации на период до 2020 года и дальнейшую перспективу» (Фарма-2020); «Исследования и разработки по приоритетным направлениям развития научно-технологического комплекса России на 2013–2020 годы» и т.д.

2. Выполнение работ по подготовке и сопровождению регистрационного досье для разработанных лекарственных препаратов и изделий медицинского назначения.

3. Проведение клинических исследований (II–IV фаз) по оценке эффективности и безопасности лекарственных средств у пациентов с различной патологией.

4. Реализация клинических исследований по оценке безопасности лекарственных препаратов у здоровых добровольцев с соблюдением нормативно-правовых регламентов (I фаза КИ).

5. Проведение клинических исследований биологических активных веществ с учетом современного законодательства.

6. Подготовка и реализация проектов по оценке фармакологической и терапевтической биоэквивалентности лекарственных средств отечественных и зарубежных производителей.

7. Подготовка и реализация проектов по проведению клинических испытаний изделий медицинского назначения различных классов.

8. Подготовка врачей-исследователей.

### КОНТАКТЫ

634050, Томск, ул. Московский тракт, д. 2г, стр.18

Тел.: 8 (3822) 53-01-27, 52-96-19, моб. тел. +7-913-826-7424

Руководитель Центра клинических исследований, д-р мед. наук Самойлова Юлия Геннадьевна

e-mail: center.clin.iss@ssmu.ru



**СибГМУ аккредитован на проведение I–IV фаз клинических исследований, клинических испытаний изделий медицинского назначения и имеет большой опыт сотрудничества с ведущими российскими, зарубежными фармацевтическими компаниями и контрактно-исследовательскими организациями.**

**Клинические исследования проводятся на базе собственных многопрофильных клиник и клинических кафедрах.**

**Основные нозологические направления, по которым осуществляются клинические исследования, – терапия, пульмонология, кардиология, педиатрия, аллергология, иммунология, инфекционные болезни, паразитарные инвазии, эндокринология, диабетология, детская эндокринология, акушерство и гинекология, неврология, гематология, заболевания доношенных и недоношенных новорожденных, вопросы естественного и искусственного вскармливания, рационального питания детей и кормящих матерей, хирургия, детская хирургия, ортопедия, дерматология и др.**

# bulletin.tomsk.ru

Начальная страница Mozilla... x Бюллетень сибирской ме... x

bulletin.tomsk.ru/jour/index

Научно-практический рецензируемый журнал  
**БЮЛЛЕТЕНЬ СИБИРСКОЙ МЕДИЦИНЫ**  
Byulleten' sibirskoi meditsiny

ISSN: 1682-0363 (Print)  
ISSN: 1819-3684 (Online)

Логин: \_\_\_\_\_  
Пароль: \_\_\_\_\_  
Запомнить меня  Войти

главная о журнале зарегистрироваться поиск свежий номер архив новости авторам архив 2002-2011

Поиск: \_\_\_\_\_  
Все

Листать:  
• по выпускам  
• по авторам  
• по заглавиям

НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ ЖУРНАЛ  
**БЮЛЛЕТЕНЬ СИБИРСКОЙ МЕДИЦИНЫ**  
BULLETIN OF SIBIRIAN MEDICINE  
BSM

Научно-практический рецензируемый журнал  
«Бюллетень сибирской медицины» является регулярным рецензируемым печатным изданием, отражающим результаты научных исследований, ориентированных на разработку передовых медицинских технологий.

Научно-практический рецензируемый журнал «Бюллетень сибирской медицины / Bulletin of Siberian Medicine» издается Сибирским государственным медицинским университетом с 2001 г.

Главный редактор — академик РАН В.В. Новицкий.

Журнал зарегистрирован в Министерстве Российской Федерации по делам печати, телерадиовещания и средств массовых коммуникаций.

Свидетельство ПИ № 77-7366 от 26.03.2001 г.  
ISSN 1682-0363

Журнал включен в Перечень периодических научных и научно-технических изданий, выпускаемых в РФ, в которых рекомендуется публикация основных результатов диссертаций на соискание ученой степени доктора и кандидата наук (Перечень ВАК, редакция 01.12.2015).

Индексация:  
• РИНЦ (RSCI; Science Index)  
• КиберЛенинка  
• DIRECTORY OF OPEN ACCESS JOURNALS  
• WoS (ESCI) с 2016 года.

Продолжая традиции первых медицинских журналов, на страницах «Бюллетеня сибирской медицины» публикуются лекции и обзоры ведущих специалистов по проблемам охраны здоровья, материалы оригинальных исследований в области экспериментальной и клинической медицины, материалы биографического и историко-медицинского характера. Регулярно выходят специальные тематические выпуски журнала.

Редакционная коллегия приглашает к сотрудничеству всех, кто заинтересован в развитии медицинской науки и практики

ОТПРАВИТЬ РУКОПИСЬ

Главный редактор  
Новицкий Вячеслав Викторович

OPEN ACCESS

Облако тегов  
адаптация астма астма  
бронхиальная астма  
воспаление астма  
Дети история медицины  
инфекционная болезнь  
сердце магнитно-резонансная томография  
метаболический синдром  
ожирение  
окислительный стресс  
подростки сахарный диабет  
сахарный диабет 1-го типа  
сахарный диабет 2-го типа  
спортсмены туберкулез  
туберкулез легких  
эпидемиология обструктивная  
болезнь легких хроническая

Atom

EN 14:28 10.01.2017

ISSN 1682-0363 (print)

ISSN 1819-3684 (on-line)

БЮЛЛЕТЕНЬ СИБИРСКОЙ МЕДИЦИНЫ

2017. Т. 16. № 1. 1-192

Подписной индекс 46319