

УЧРЕДИТЕЛИ

- ФГБВОУ ВО «Военно-медицинская академия имени С.М. Кирова» Министерства обороны РФ
- ООО «Эко-Вектор»

ИЗДАТЕЛЬ

ООО «Эко-Вектор»

Адрес: 191186, г. Санкт-Петербург, Аптекарский пер., д. 3, лит. А, пом. 1Н
E-mail: info@eco-vector.com
WEB: <https://eco-vector.com>

Журнал зарегистрирован Федеральной службой по надзору в сфере массовых коммуникаций, связи и охраны культурного наследия, свидетельство о регистрации СМИ ПИ № ФС77-77762 от 10.02.2020

Журнал реферируется РЖ ВИНТИ

Рекомендован ВАК

РЕДАКЦИЯ

194044, Санкт-Петербург,
ул. Академика Лебедева, д. 6
Тел. (812) 329-7194
Факс (812) 542-4609
E-mail: vmeda-nio@mil.ru

ПОДПИСКА

Подписка на печатную версию через интернет: www.journals.eco-vector.com
www.akc.ru
www.pressa-rf.ru
Индекс для подписки в каталоге «Роспечать» – 70943; 80345

ИНДЕКСАЦИЯ

- РИНЦ
- Google Scholar
- Ulrich's International Periodicals Directory
- EBSCO

Проект реализован при финансовой поддержке Комитета по науке и высшей школе Правительства Санкт-Петербурга

Оригинал-макет

изготовлен ООО «Эко-Вектор».
Научный редактор: В.Я. Апчел
Корректор: И.В. Смирнова
Вёрстка: А.Г. Хуторовской

Подписано в печать 24.06.2021
Формат 60 × 90^{1/8}. Печать офсетная. Усл. печ. л. 36.
Тираж 500 экз. Цена свободная.
Отпечатано в ООО «Типография Фурсова».
196105, Санкт-Петербург, ул. Благодатная, д. 69.
Тел.: +7(812) 646-33-77. Заказ 1-4375-lv.

© Военно-медицинская академия имени С.М. Кирова, 2021
© ООО «Эко-Вектор», 2021

ISSN 1682-7392 (Print)
ISSN 2687-1424 (Online)

ВЕСТНИК РОССИЙСКОЙ ВОЕННО-МЕДИЦИНСКОЙ АКАДЕМИИ

Том 23 | Выпуск 2 | 2021

Сквозной номер 74

ЕЖЕКВАРТАЛЬНЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ РЕЦЕНЗИРУЕМЫЙ НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ ЖУРНАЛ

Главный редактор

Крюков Евгений Владимирович, член-корр. РАН, д-р мед. наук, профессор (Санкт-Петербург, Россия) ORCID: 0000-0002-8396-1936

Заместитель главного редактора

Котив Богдан Николаевич, д-р мед. наук, профессор (Санкт-Петербург, Россия)
Цыган Василий Николаевич, д-р мед. наук, профессор (Санкт-Петербург, Россия)

Ответственный секретарь

Апчел Василий Яковлевич, д-р мед. наук, профессор (Санкт-Петербург, Россия)
ORCID: 0000-0001-7658-4856

Редакционная коллегия

Алексанин Сергей Сергеевич, член-корр. РАН, д-р мед. наук, профессор (Санкт-Петербург, Россия)

Беленький Игорь Григорьевич, д-р мед. наук, профессор (Санкт-Петербург, Россия)

Бельских Андрей Николаевич, член-корр. РАН, д-р мед. наук, профессор (Санкт-Петербург, Россия)

Беляев Алексей Михайлович, д-р мед. наук, профессор (Санкт-Петербург, Россия)

ORCID: 0000-0001-5580-4821

Благинин Андрей Александрович, д-р мед. наук, д-р психол. наук, профессор (Санкт-Петербург, Россия) ORCID: 0000-0002-3820-5752

Борисов Дмитрий Николаевич, канд. мед. наук, доцент (Санкт-Петербург, Россия)
ORCID: 0000-0002-6213-5117

Бржецкий Владимир Всеволодович, д-р мед. наук, профессор (Санкт-Петербург, Россия)
ORCID: 0000-0001-7361-0270

Будзинская Мария Викторовна, д-р мед. наук (Санкт-Петербург, Россия)

Будко Анатолий Андреевич, д-р мед. наук, профессор (Санкт-Петербург, Россия)

Бунин Сергей Александрович, д-р фарм. наук, доцент (Санкт-Петербург, Россия)

Волчков Владимир Анатольевич, д-р мед. наук, профессор (Санкт-Петербург, Россия)
ORCID: 0000-0002-5664-7386

Гайворонский Иван Васильевич, д-р мед. наук, профессор (Санкт-Петербург, Россия)

Гайдар Борис Всеволодович, академик РАН, д-р мед. наук, профессор (Санкт-Петербург, Россия)

Гребнев Геннадий Александрович, д-р мед. наук, профессор (Санкт-Петербург, Россия)

Гусев Денис Александрович, д-р мед. наук, профессор (Санкт-Петербург, Россия)

Дворянчиков Владимир Владимирович, д-р мед. наук, профессор (Санкт-Петербург, Россия)

Жданов Константин Валерьевич, член-корр. РАН, д-р мед. наук, профессор (Санкт-Петербург, Россия)

Железняк Игорь Сергеевич, д-р мед. наук, доцент (Санкт-Петербург, Россия)

Иванов Андрей Михайлович, член-корр. РАН, д-р мед. наук, профессор (Санкт-Петербург, Россия)

Ивченко Евгений Викторович, д-р мед. наук, доцент (Санкт-Петербург, Россия)

Редакция не несет ответственности за содержание рекламных материалов. Точка зрения авторов может не совпадать с мнением редакции. К публикации принимаются только статьи, подготовленные в соответствии с правилами для авторов. Направляя статью в редакцию, авторы принимают условия договора публичной оферты. С правилами для авторов и договором публичной оферты можно ознакомиться на сайте: <https://journals.eco-vector.com/1682-7392>. Полное или частичное воспроизведение материалов, опубликованных в журнале, допускается только с письменного разрешения издателя — издательства «Эко-Вектор».



Иллариошкин Сергей Николаевич, член-корр. РАН, д-р мед. наук, профессор (Санкт-Петербург, Россия)
Камалов Армаис Альбертович, академик РАН, д-р мед. наук, профессор (Москва, Россия)
Корнеев Игорь Алексеевич, д-р мед. наук, профессор (Санкт-Петербург, Россия)
ORCID: 0000-0001-7347-1901
Кузин Александр Александрович, д-р мед. наук, доцент (Санкт-Петербург, Россия)
Куликов Алексей Николаевич, д-р мед. наук, доцент (Санкт-Петербург, Россия)
Литвиненко Игорь Вячеславович, д-р мед. наук, профессор (Санкт-Петербург, Россия)
Лобзин Юрий Владимирович, академик РАН, д-р мед. наук, профессор (Санкт-Петербург, Россия)
ORCID: 0000-0002-6934-2223
Майстренко Николай Анатольевич, академик РАН, д-р мед. наук, профессор (Санкт-Петербург, Россия) ORCID: 0000-0002-1405-7660
Миросниченко Юрий Владимирович, д-р фарм. наук, профессор (Санкт-Петербург, Россия)
Мосоян Михаил Семенович, д-р мед. наук, доцент (Санкт-Петербург, Россия)
Овчинников Дмитрий Валерьевич, канд. мед. наук, доцент (Санкт-Петербург, Россия)
ORCID: 0000-0001-8408-5301
Одинак Мирослав Михайлович, член-корр. РАН, д-р мед. наук профессор (Санкт-Петербург, Россия)
ORCID: 0000-0002-7314-7711
Парфенов Валерий Евгеньевич, д-р мед. наук, профессор (Санкт-Петербург, Россия)
Пономаренко Геннадий Николаевич, д-р мед. наук, профессор (Санкт-Петербург, Россия)
Протощак Владимир Владимирович, д-р мед. наук, профессор (Санкт-Петербург, Россия)
Родионов Анатолий Антонович, д-р мед. наук, профессор (Санкт-Петербург, Россия)
Ромашенко Павел Николаевич, член-корр. РАН, профессор (Санкт-Петербург, Россия)
ORCID: 0000-0001-8918-1730
Рыжман Николай Николаевич, канд. мед. наук (Санкт-Петербург, Россия)
Самойлов Владимир Олегович, член-корр. РАН, профессор (Санкт-Петербург, Россия)
Самохвалов Игорь Маркеллович, д-р мед. наук, профессор (Санкт-Петербург, Россия)
ORCID: 0000-0003-1398-3467
Силин Алексей Викторович, д-р мед. наук, профессор (Санкт-Петербург, Россия)
ORCID: 0000-0002-3533-5615
Софронов Александр Генрихович, член-корр. РАН, д-р мед. наук, профессор (Санкт-Петербург, Россия) ORCID: 0000-0001-6339-0198
Софронов Генрих Александрович, академик РАН, д-р мед. наук, профессор (Санкт-Петербург, Россия) ORCID: 0000-0002-8587-1328
Тыренко Вадим Витальевич, д-р мед. наук, профессор (Санкт-Петербург, Россия)
ORCID: 0000-0002-0470-1109
Ушаков Игорь Борисович, академик РАН, д-р мед. наук, профессор (Москва, Россия)
Фисун Александр Яковлевич, член-корр. РАН, д-р мед. наук, профессор (Москва, Россия)
Халимов Юрий Шавкатович, д-р мед. наук, профессор (Санкт-Петербург, Россия)
Хоминец Владимир Васильевич, д-р мед. наук, профессор (Санкт-Петербург, Россия)
Хритинин Дмитрий Федорович, член-корр. РАН, профессор (Санкт-Петербург, Россия)
Хубулава Геннадий Григорьевич, академик РАН, д-р мед. наук, профессор (Санкт-Петербург, Россия)
Чепур Сергей Викторович, д-р мед. наук, профессор (Санкт-Петербург, Россия)
ORCID: 0000-0002-5324-512X
Черешнев Валерий Александрович, академик РАН, д-р мед. наук, профессор (Екатеринбург, Россия)
ORCID: 0000-0003-4329-147X
Черкашин Дмитрий Викторович, д-р мед. наук, профессор (Санкт-Петербург, Россия)
Шамрей Владислав Казимирович, д-р мед. наук, профессор (Санкт-Петербург, Россия)
Шевченко Юрий Леонидович, академик РАН, д-р мед. наук, профессор (Москва, Россия)
ORCID: 0000-0001-7473-7572
Шелепов Анатолий Михайлович, д-р мед. наук, профессор (Санкт-Петербург, Россия)
Щёголев Алексей Валерианович, д-р мед. наук, профессор (Санкт-Петербург, Россия)
ORCID: 0000-0001-6431-439X
Шустов Сергей Борисович, д-р мед. наук, профессор (Санкт-Петербург, Россия)
ORCID: 0000-0002-9075-8274
Щербук Юрий Александрович, академик РАН, д-р мед. наук, профессор (Санкт-Петербург, Россия)
Ягудина Роза Измаиловна, д-р мед. наук, профессор (Москва, Россия)
ORCID: 0000-0002-9080-332X
Янов Юрий Константинович, академик РАН, д-р мед. наук, профессор (Санкт-Петербург, Россия)
ORCID: 0000-0001-9195-128X
Яременко Андрей Ильич, д-р мед. наук, профессор (Санкт-Петербург, Россия)

FOUNDERS

- Military medical academy of S.M. Kirov,
Russian Federation
- Eco-Vector

PUBLISHER

Eco-Vector

Address: 3 liter A, 1H, Aptekarsky
pereulok, 191186, Saint Petersburg

Russian Federation

E-mail: info@eco-vector.com

WEB: <https://eco-vector.com>

EDITORIAL

6, Akademika Lebedeva street, 194044

Saint Petersburg, Russian Federation

Phone: +7(812)3297194

E-mail: vestnikmma@mail.ru

Email: vmeda-nio@mil.ru

SUBSCRIPTION

For print version:

www.journals.eco-vector.com

www.akc.ru

www.pressa-rf.ru

INDEXATION

- Russian Science Citation Index
- Google Scholar
- Ulrich's International Periodicals Directory
- EBSCO

ISSN 1682-7392 (Print)
ISSN 2687-1424 (Online)

BULLETIN OF THE RUSSIAN MILITARY MEDICAL ACADEMY

ISSN Key-title: Vestnik Rossijskoj Voenno-medicinskoj akademii

Volume 23 | Issue 2 | 2021

QUARTERLY PEER-REVIEW MEDICAL JOURNAL

EDITOR-IN-CHIEF

Evgeniy V. Kryukov, MD, PhD, Professor (Saint Petersburg, Russia)

ORCID: 0000-0002-8396-1936

DEPUTY EDITOR-IN-CHIEF

Bogdan N. Kotiv, MD, Professor (Saint Petersburg, Russia)

Vasilij N. Tsygan, MD, PhD, Professor (Saint Petersburg, Russia)

EXECUTIVE SECRETARY

Vasilij Y. Apchel, MD, Professor (Saint Petersburg, Russia) ORCID: 0000-0001-7658-4856

EDITORIAL BOARD

Sergey S. Aleksanin, Corresponding member of the Russian Academy of Sciences MD, Professor (Saint Petersburg, Russia)

Igor' G. Belen'kiy, MD, Professor (Saint Petersburg, Russia)

Andrey N. Bel'skikh, Corresponding member of the Russian Academy of Sciences MD, Professor (Saint Petersburg, Russia)

Aleksey M. Belyaev, MD, Professor (Saint Petersburg, Russia) ORCID: 0000-0001-5580-4821

Andrey A. Blagin, MD, D.Sc. (Psychology), Professor (Saint Petersburg, Russia)

ORCID: 0000-0002-3820-5752

Dmitriy N. Borisov, Cand. Sci. (Med.), Assistant Professor (Saint Petersburg, Russia)

ORCID: 0000-0002-6213-5117

Vladimir V. Brzheskiy, MD, Professor (Saint Petersburg, Russia) ORCID: 0000-0001-7361-0270

Mariya V. Budzinskaya, MD (Saint Petersburg, Russia)

Anatoliy A. Budko, MD, Professor (Saint Petersburg, Russia)

Sergey A. Bunin, MD, Professor (Saint Petersburg, Russia)

Vladimir A. Volchkov, MD, Professor (Saint Petersburg, Russia) ORCID: 0000-0002-5664-7386

Ivan V. Gayvoronskiy, MD, Professor (Saint Petersburg, Russia)

Boris V. Gaydar, Academician of the Russian Academy of Sciences MD, Professor (Saint Petersburg, Russia)

Gennadiy A. Grebnev, MD, Professor (Saint Petersburg, Russia)

Denis A. Gusev, MD, Professor (Saint Petersburg, Russia)

Vladimir V. Dvoryanchikov, MD, Professor (Saint Petersburg, Russia)

Igor' S. Zheleznyak, MD, Assistant Professor (Saint Petersburg, Russia)

Konstantin V. Zhdanov, Corresponding member of the Russian Academy of Sciences MD, Professor (Saint Petersburg, Russia)

Andrey M. Ivanov, MD, Professor (Saint Petersburg, Russia)

The editors are not responsible for the content of advertising materials. The point of view of the authors may not coincide with the opinion of the editors. Only articles prepared in accordance with the guidelines are accepted for publication. By sending the article to the editor, the authors accept the terms of the public offer agreement. The guidelines for authors and the public offer agreement can be found on the website: <https://journals.eco-vector.com/1682-7392>. Full or partial reproduction of materials published in the journal is allowed only with the written permission of the publisher — the Eco-Vector publishing house.



Evgeniy V. Ivchenko, MD, Assistant Professor (Saint Petersburg, Russia)
Sergey N. Illarioshkin, MD, Professor (Saint Petersburg, Russia)
Armais A. Kamalov, MD, Professor (Moscow, Russia)
Igor' A. Korneev, MD, Professor (Saint Petersburg, Russia)
Aleksandr A. Kuzin, MD, Assistant Professor (Saint Petersburg, Russia)
Aleksey N. Kulikov, MD, Assistant Professor (Saint Petersburg, Russia)
Igor' V. Litvinenko, MD, Professor (Saint Petersburg, Russia)
Yuriy V. Lobzin, MD, Professor (Saint Petersburg, Russia) ORCID: 0000-0002-6934-2223
Nikolay A. Maystrenko, MD, Professor (Saint Petersburg, Russia) ORCID: 0000-0002-1405-7660
Yuriy V. Miroshnichenko, MD, Professor (Saint Petersburg, Russia)
Mikhail S. Mosoyan, MD, Assistant Professor (Saint Petersburg, Russia)
Dmitriy V. Ovchinnikov, Cand. Sci. (Med.), Assistant Professor (Saint Petersburg, Russia)
 ORCID: 0000-0001-8408-5301
Miroslav M. Odinak, MD, Professor (Saint Petersburg, Russia) ORCID: 0000-0002-7314-7711
Valeriy E. Parfenov, MD, Professor (Saint Petersburg, Russia)
Gennadiy N. Ponomarenko, MD, Professor (Saint Petersburg, Russia)
Vladimir V. Protoshchak, MD, Professor (Saint Petersburg, Russia)
Anatoliy A. Rodionov, MD, Professor (Saint Petersburg, Russia)
Pavel N. Romashchenko, MD, Professor (Saint Petersburg, Russia) ORCID: 0000-0001-8918-1730
Nikolay N. Ryzhman, Cand. Sci. (Med.) (Saint Petersburg, Russia)
Vladimir O. Samoylov, Corresponding member of the Russian Academy of Sciences MD, Professor (Saint Petersburg, Russia)
Igor' M. Samokhvalov, MD, Professor (Saint Petersburg, Russia) ORCID: 0000-0003-1398-3467
Aleksey V. Silin, MD, Professor (Saint Petersburg, Russia) ORCID: 0000-0002-3533-5615
Aleksandr G. Sofronov, Corresponding member of the Russian Academy of Sciences MD, Professor (Saint Petersburg, Russia) ORCID: 0000-0001-6339-0198
Genrikh A. Sofronov, Academician of the Russian Academy of Sciences, MD, Professor (Saint Petersburg, Russia) ORCID: 0000-0002-8587-1328
Vadim V. Tyrenko, MD, Professor (Saint Petersburg, Russia) ORCID: 0000-0002-0470-1109
Igor' B. Ushakov, Academician of the Russian Academy of Sciences, MD, Professor (Moscow, Russia)
Aleksandr Y. Fisun, Corresponding member of the Russian Academy of Sciences, MD, Professor (Moscow, Russia)
Yuriy S. Khalimov, MD, Professor (Saint Petersburg, Russia)
Vladimir V. Khominets, MD, Professor (Saint Petersburg, Russia)
Dmitriy F. Khritinin, Corresponding member of the Russian Academy of Sciences, Professor (Saint Petersburg, Russia)
Gennadiy G. Khubulava, Academician of the Russian Academy of Sciences, MD, Professor (Saint Petersburg, Russia)
Sergey V. Chepur, MD, Professor (Saint Petersburg, Russia) ORCID: 0000-0002-5324-512X
Valeriy A. Chereshnev, Academician of the Russian Academy of Sciences, MD, Professor (Ekaterinburg, Russia) ORCID: 0000-0003-4329-147X
Dmitriy V. Cherkashin, MD, Professor (Saint Petersburg, Russia)
Vladislav K. Shamrey, MD, Professor (Saint Petersburg, Russia)
Yuriy L. Shevchenko, Academician of the Russian Academy of Sciences, MD, Professor (Moscow, Russia) ORCID: 0000-0001-7473-7572
Anatoliy M. Shelepov, MD, Professor (Saint Petersburg, Russia)
Sergey B. Shustov, MD, Professor (Saint Petersburg, Russia) ORCID: 0000-0002-9075-8274
Aleksey V. Shchegolev, MD, Professor (Saint Petersburg, Russia) ORCID: 0000-0001-6431-439X
Yuriy A. Shcherbuk, Academician of the Russian Academy of Sciences, MD, Professor (Saint Petersburg, Russia)
Roza I. Yagudina, MD, Professor (Moscow, Russia) ORCID: 0000-0002-9080-332X
Yuriy K. Yanov, Academician of the Russian Academy of Sciences, MD, Professor (Saint Petersburg, Russia) ORCID: 0000-0001-9195-128X
Andrey I. Yaremenko, MD, Professor (Saint Petersburg, Russia)

СОДЕРЖАНИЕ

КЛИНИЧЕСКИЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

Е.В. Крюков, А.Б. Прокофьев, А.А. Данько, А.И. Дмитриев, Е.С. Мельников, Т.А. Родина, С.А. Белков

Возможности контроля эффективности и безопасности применения ривароксана у пациентов, страдающих фибрилляцией предсердий 9

И.А. Ракитянская, Т.С. Рябова, А.А. Калашникова, А.С. Мануилов, А.Н. Бельских, А.В. Апчел

Динамика продукции эндогенного интерферона-альфа и -гамма под влиянием терапии ингаляцией у больных хронической Эпштейна – Барр вирусной инфекцией с синдромом хронической усталости 17

А.Г. Зайцев, П.А. Сошкин, Д.С. Забродский

Характерологический профиль курсантов военно-морского учебного заведения как показатель их профессиональной адаптации 29

О.А. Топоркова, М.В. Александров, М.М. Тастанбеков

Интраоперационный судорожный синдром при картировании функционально значимых зон коры головного мозга 39

Н.В. Зеленина, И.В. Федоткина, С.С. Назаров, В.В. Юсупов

Выявление склонности к развитию стресс-индуцированных соматических заболеваний у курсантов военного вуза на основе оценки их психофизиологических, психологических и психосоциальных характеристик 45

А.А. Горохов, В.Г. Миронов, А.Н. Касаткин, Н.С. Байтемирова, К.Ю. Королева

Оториноларингологические контузии при минно-взрывной травме 53

Н.М. Азарков, О.И. Охотников, С.И. Корнеева, Е.О. Москалёва, А.А. Москалёв,

В.И. Коломиец, А.М. Маркелова, Е.А. Маркелова

Психологический статус пожилых пациентов, страдающих артериальной гипертензией при метаболическом синдроме, на фоне хронотерапии 59

А.Н. Казанцев, К.П. Черных, Г.Ш. Багдавадзе

Профилактика геморрагических осложнений при гибридных вмешательствах на сонных и коронарных артериях в условиях гипоагрегации и гипокоагуляции 67

П.Н. Ромащенко, Н.А. Майстренко, Д.С. Криволапов, М.С. Симонова

Новая молекулярно-генетическая панель в лечебно-диагностическом алгоритме у больных узловыми образованиями щитовидной железы 75

Н.М. Азарков, М.М. Яблоков, Д.А. Коняев, Е.В. Попова

Когнитивные и тревожно-депрессивные нарушения у пациентов, страдающих возрастной макулярной дегенерацией и катарактой 83

Г.Г. Булыщенко, А.И. Гайворонский, П.С. Лиев, М.В. Кузнецов, Д.В. Свистов

Хирургическое лечение последствий огнестрельного ранения поясничного отдела позвоночника с применением эндоскопической техники 91

И.Д. Амелина, Л.Н. Шевкунов, А.М. Карачун, А.Е. Михнин, Д.В. Нестеров

Диагностика и Т-стадирование рака желудка: сравнение стандартной компьютерной томографии и компьютерно-томографической пневмогастрографии 99

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

Е.Б. Филиппова, Е.М. Лесова, Н.В. Мургаева

Влияние фаз полового цикла на когнитивные способности и физическую выносливость 107

И.М. Улюкин, С.А. Пережогин, И.М. Ковалишин

Дифференциальные типы рефлексивности у лиц молодого возраста на фоне эпидемии COVID-19 113

Е.Э. Куприна, Е.С. Гришина, А.Н. Яркола, А.Н. Мануйлов, П.И. Демидов, Ю.Г. Ивненко

Разработка технологии получения эссенциальных жирных кислот из гидролизатов рыб повышенной жирности 119

Г.Н. Кокая, А.А. Кокая, В.П. Козяков, А.В. Завирский, В.В. Зацепин, В.А. Башарин, В.Н. Цыган, Э.М. Мавренков

Экспериментальная оценка радиомодифицирующей эффективности низкоинтенсивного электромагнитного излучения при остром рентгеновском облучении мышей 131

ОРГАНИЗАЦИЯ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ

В.В. Хоминец, В.И. Евдокимов, П.П. Сиващенко, А.А. Ветошкин, В.В. Иванов

Медико-статистические показатели травм у военнослужащих-женщин Вооруженных сил Российской Федерации (2003–2019 гг.) 139

<i>В.Е. Моисеенко, А.В. Павловский, Д.А. Гранов, Л.В. Кочорова, И.В. Додонова, В.В. Хижа, А.В. Язенок, Т.В. Яковенко</i> Анализ статистических показателей населения Санкт-Петербурга со злокачественными новообразованиями поджелудочной железы.	155
--	-----

ОБЗОРЫ

<i>Е.В. Крюков, А.Н. Кучмин, Е.П. Уманская, М.Б. Нагорный, А.А. Шевелев</i> Основные патогенетические механизмы гиперкоагуляции при сахарном диабете и возможности ее медикаментозной коррекции.	165
<i>А.В. Москалев, Б.Ю. Гумилевский, В.Я. Апчел, В.Н. Цыган</i> Проблемы и перспективы использования стволовых клеток в трансплантологии.	175
<i>Т.И. Миннулин, А.В. Степанов, Е.В. Изченко, С.В. Челур, И.В. Фатеев, Е.В. Крюков, В.Н. Цыган</i> Иммунологические аспекты поражений коронавирусом SARS-CoV-2.	187
<i>Д.Ю. Сердюков, А.В. Гордиенко, Д.А. Соколов, В.Т. Дыдышко, И.И. Жирков</i> Абдоминальное ожирение и метаболическая активность адипоцитов: критерии «здоровья» и «нейтральности».	199
<i>А.В. Барсуков, Д.В. Глуховской, К.Е. Емельянова, И.А. Васильева</i> Подходы к антигипертензивной терапии у пациентов, предрасположенных к развитию симптомной гипотензии и синкопальных состояний.	207
<i>В.А. Мясников, А.В. Степанов, О.А. Митева, Р.И. Аль-Шехадат, А.С. Никишин, А.С. Гоголевский, С.В. Челур</i> Молекулярные механизмы создания вакцин для профилактики отравлений рибосоминактивирующими белками растительного происхождения: современное состояние, перспективы разработки и развития средств иммунопрофилактики.	219
<i>Ю.С. Малов, И.М. Борисов</i> Норма и здоровье человека.	229

НОВОЕ В ПРЕПОДАВАНИИ

<i>И.М. Павлович, О.В. Макаеева, В.Н. Васильев, А.В. Голиков, И.А. Васильева, Б.А. Чумак</i> Опыт организации образовательного процесса на кафедре госпитальной терапии в условиях пандемии новой коронавирусной инфекции (COVID-19).	237
<i>Е.И. Ткаченко, В.Б. Гриневич, И.В. Губонина, Ю.А. Кравчук, В.Я. Апчел, Е.С. Иванюк</i> Болезни как следствие нарушений симбиотических взаимоотношений организма хозяина с микробиотой и патогенами.	243

ИСТОРИЯ МЕДИЦИНЫ

<i>В.А. Соколов, С.А. Мамаева, Я.Л. Бутрин</i> Вклад профессора Тувия Яковлевича Арьева в разработку актуальных вопросов термической травмы. Тематика исследований и публикаций за 1958–1972 гг.	253
<i>А.В. Денисов, К.П. Головкин, А.М. Носов, П.Г. Алисов, Е.В. Дмитриева</i> Научно-исследовательская лаборатория военной хирургии – вчера, сегодня, завтра.....	261

ХРОНИКА

<i>Б.И. Жолус, И.В. Петреев</i> Профессор И.П. Скворцов – автор первого отечественного учебника по военной гигиене для офицеров и военных врачей.	273
--	-----

ЮБИЛЕИ

<i>Г.Н. Пономаренко, В.Н. Голубев, Е.В. Антоненкова, Ю.Н. Королев, О.В. Савокина</i> Профессор Владимир Олегович Самойлов (к 80-летию со дня рождения).	279
<i>И.В. Петреев, С.А. Зун</i> Военно-морской гигиенист Андрей Вадимович Зун: профессионализм, эрудиция и верность традициям.	283

CONTENTS

CLINICAL STUDIES

<i>E.V. Kryukov, A.B. Prokofiev, A.A. Danko, A.I. Dmitriev, E.S. Melnikov, T.A. Rodina, S.A. Belkov</i> Possibilities of the efficiency and safety control of rivaroxaban application in patients with atrial fibrillation	9
<i>I.A. Rakityanskaya, T.S. Ryabova, A.A. Kalashnikova, A.S. Manuilov, A.N. Belsky, A.V. Apchel</i> Dynamics of endogenous interferon-alpha and -gamma production under the influence of ingaron therapy in patients with chronic Epstein – Barr viral infection with chronic fatigue syndrome.....	17
<i>A.G. Zaitsev, P.A. Soshkin, D.S. Zbrodsky</i> Characterological profile of cadets of the naval educational institution as an indicator of their professional adaptation	29
<i>O.A. Toporkova, M.V. Aleksandrov, M.M. Tastanbekov</i> Intraoperative seizures occurrence in cortical mapping of eloquent areas	39
<i>N.V. Zelenina, I.V. Fedotkina, S.S. Nazarov, V.V. Yusupov</i> Revealing of propensity to development of stress-induced somatic diseases in military university cadets based on psychophysiological, psychological and psychosocial characteristics	45
<i>A.A. Gorokhov, V.G. Mironov, A.H. Kasatkin, K.Yu. Koroleva.</i> Otorhinolaryngological contusions in mine-explosive injury	53
<i>N.M. Agarkov, O.I. Okhotnikov, S.I. Korneeva, E.O. Moskaleva, A.A. Moskaev, V.I. Kolomiets, A.M. Markelova, E.A. Markelova</i> Psychological status of elderly patients suffering arterial hypertension in metabolic syndrome against the background of chronotherapy.....	59
<i>A.N. Kazantsev, K.P. Chernykh, G.Sh. Bagdavadze</i> Hybrid interference in the sleepy and coronary arteries under conditions of hypo-agregation and hypocoagulation.....	67
<i>P.N. Romashchenko, N.A. Maistrenko, D.S. Krivolapov, M.S. Simonov</i> A new molecular-genetic panel in the algorithm of diagnosis and treatment in patients with thyroid nodules	75
<i>N.M. Agarkov, M.M. Yablokov, D.A. Konyaev, E.V. Popova</i> Cognitive and anxiety-depressive disorders in patients with age-related macular degeneration and cataracts.....	83
<i>G.G. Bulyshechenko1, A.I. Gaivoronsky, P.S. Liev, M.V. Kuznetsov, D.V. Svistov</i> Surgical treatment of the consequences of a gunshot wound to the lumbar spine using endoscopic techniques	91
<i>I.D. Amelina, L.N. Shevkunov, A.M. Karachun, A.E. Mikhlin, D.V. Nesterov</i> Diagnosis and T-staging of gastric cancer: comparison of standard computed tomography and computed-tomographic pneumogastrography.....	99

EXPERIMENTAL RESEARCH

<i>E.B. Filippova, E.M. Lesova, N.V. Murgueva</i> Influence of sexual cycle phases on cognitive abilities and physical endurance	107
<i>I.M. Uliukin, S.A. Perezhgin, I.M. Kovalishin</i> Differential types of reflexivity in young people against the backdrop of the COVID-19 epidemic.....	113
<i>E.E. Kuprina, E.S. Grishina, A.N. Yakkola, A.N. Manuylov, P.I. Demidov, Y.G. Ivnenko</i> Development of technology for producing essential fatty acids from hydrolysates of high-fat fish	119
<i>G.N. Kokaya, A.A. Kokaya, V.P. Kozyakov, A.V. Zavirsky, V.V. Zacepin, V.A. Basharin, V.N. Tsygan, E.M. Mavrenkov</i> Experimental evaluation of the radiomodifying efficiency of low-intensity electromagnetic radiation in acute X-ray irradiation of mice	131

ORGANIZATION OF HEALTHCARE

<i>V.V. Khomeinets, V.I. Evdokimov, P.P. Sivashchenko, A.A. Vetoshkin, V.V. Ivanov</i> Medical and statistical indicators of injuries among servicewomen in the Armed Forces of the Russian Federation (2003–2019).....	139
--	-----

<i>V.E. Moiseenko, A.V. Pavlovsky, D.A. Granov, L.V. Kochorova, I.V. Dodonova, V.V. Khizha, A.V. Yazenok, T.V. Yakovenko</i> Analysis of statistical indicators of the population of Saint-Petersburg with malignant neoplasms of pancreas.	155
---	-----

REVIEWS

<i>E.V. Krukov, E.P. Umanskaya, A.N. Kuchmin, M.B. Nagorny, A.A. Shevelev</i> The main pathogenetic mechanisms of hypercoagulation in diabetes and the possibility of its drug correction.	165
<i>A.V. Moskalev, B.Yu. Gumilevskiy, V.Ya. Apchel, V.N. Cygan</i> Problems and prospects for the use of stem cells in transplantation	175
<i>T.I. Minnullin, A.V. Stepanov, S.V. Chepur, E.V. Ivchenko, I.V. Fateev, E.V. Kryukov, V.N. Tsygan</i> Immunological aspects of SARS-CoV-2 coronavirus damage.	187
<i>D.Yu. Serdyukov, A.V. Gordienko, D.A. Sokolov, V.T. Dydyishko, I.I. Zhirkov</i> Abdominal obesity and adipocyte metabolic activity: criteria for "health" and "neutrality"	199
<i>A.V. Barsukov, D.V. Glukhovskoy, K.E. Emelyanova, I.A. Vasileva</i> Approaches to antihypertensive therapy in patients predisposed to symptomatic hypotension and syncope	207
<i>V.A. Myasnikov, A.V. Stepanov, O.A. Miteva, R.I. Al-Shekhadat, A.S. Nikishin, A.S. Gogolevsky, S.V. Chepur</i> Molecular aspects of creating vaccines for the prevention of poisoning ribosome-inactivating proteins of plant origin: current situation, problems of vaccine development	219
<i>Yu.S. Malov, I.M. Borisov</i> Norm and human health.	229

NEW IN TEACHERS

<i>I.M. Pavlovic, O.V. Makoveeva, V.N. Vasilyev, A.V. Golikov, I.A. Vasilyeva, B.A. Chumak</i> Experience in the educational process at the department of hospital therapy in the pandemic of the new coronavirus infection (COVID-19)	237
<i>E.I. Tkachenko, V.B. Grinevich, I.V. Gubonina, Yu.A. Kravchuk, V.Ya. Apchel, E.S. Ivanyuk</i> Disease as a result of violations of the symbiotic relationship between the host and the microbiota with pathogens	243

HISTORY OF MEDICINE

<i>V.A. Sokolov, S.A. Mamaeva, Ya.L. Butrin, A.A. Gerasimova</i> Contribution of professor Tuvii Yakovlevich Aryev to development of topical issues of thermal trauma. Main research and publications for 1958–1972	253
<i>A.V. Denisov, K.P. Golovko, A.M. Nosov, P.G. Alisov, E.V. Dmitrieva</i> Military surgery research laboratory — yesterday, today, tomorrow... ..	261

CHRONICLE

<i>B.I. Zhulus, I.V. Petreev</i> Professor I.P. Skvortsov the author of the first domestic manual of military hygiene for officers and army doctors	273
--	-----

ANNIVERSARIES

<i>G.N. Ponomarenko, V.N. Golubev, E.V. Antonenkova, Y.N. Korolyov, O.V. Savokina</i> Samoilov Vladimir Olegovich (on the 80 th anniversary of his birth).	279
<i>I.V. Petreev, S.A. Zun, I.A. Shevchuk</i> Naval hygienist Zun Andrey Vadimovich: professionalism, erudition and fidelity to traditions	283

УДК: 615.033.1

DOI: <https://doi.org/10.17816/brmma.64961>

ВОЗМОЖНОСТИ КОНТРОЛЯ ЭФФЕКТИВНОСТИ И БЕЗОПАСНОСТИ ПРИМЕНЕНИЯ РИВАРОКСАБАНА У ПАЦИЕНТОВ, СТРАДАЮЩИХ ФИБРИЛЛЯЦИЕЙ ПРЕДСЕРДИЙ

© Е.В. Крюков¹, А.Б. Прокофьев², А.А. Данько², А.И. Дмитриев²,
Е.С. Мельников², Т.А. Родина², С.А. Белков²

¹ Военно-медицинская академия имени С.М. Кирова МО РФ, Санкт-Петербург, Россия

² Научный центр экспертизы средств медицинского применения МЗ РФ, Москва, Россия

Резюме. Приведены результаты исследования концентрации ривароксабана в периферической крови у больных, страдающих фибрилляцией предсердий, получающих разные дозы ривароксабана, а также в случае развития у них геморрагических осложнений. Обследовано 65 больных, поступивших на лечение по поводу фибрилляции предсердий. В качестве антикоагулянтного препарата назначался ривароксабан в дозе 15 или 20 мг 1 раз в день в зависимости от состояния функции почек. Больные были распределены на 3 группы в зависимости от назначенной дозы ривароксабана и наличия или отсутствия геморрагических осложнений. При этом каждому пациенту проводили терапевтический лекарственный мониторинг препарата. Установлено, что у пациентов, получавших ривароксабан в дозе 15 мг, в 35% случаев его концентрация в крови была ниже средних минимальных значений. У пациентов, получавших препарат в дозе 20 мг, в 16% случаев его концентрация в сыворотке крови превышала средние максимальные значения. У больных, получавших 15 мг ривароксабана, отсутствовали какие-либо геморрагические осложнения. В группе больных с развившимися геморрагическими осложнениями, получавших ривароксабан в дозе 20 мг, его концентрация в сыворотке крови на всех этапах терапевтического лекарственного мониторинга была значительно выше средних максимальных значений и более чем в 4 раза превышала аналогичный показатель в контрольной группе (без геморрагических осложнений). Результаты исследования свидетельствуют о целесообразности проведения терапевтического лекарственного мониторинга с определением концентраций ривароксабана в сыворотке крови пациентов, получающих препарат, особенно при развитии у них геморрагических осложнений.

Ключевые слова: фибрилляция предсердий; новые оральные антикоагулянты; ривароксабан; фармакокинетика; терапевтический лекарственный мониторинг; контроль безопасности.

Как цитировать:

Крюков Е.В., Прокофьев А.Б., Данько А.А., Дмитриев А.И., Мельников Е.С., Родина Т.А., Белков С.А. Возможности контроля эффективности и безопасности применения ривароксабана у пациентов, страдающих фибрилляцией предсердий // Вестник Российской военно-медицинской академии. 2021. Т. 23, № 2. С. 9–16. DOI: <https://doi.org/10.17816/brmma.64961>

DOI: <https://doi.org/10.17816/brmma.64961>

POSSIBILITIES OF THE EFFICIENCY AND SAFETY CONTROL OF RIVAROXABAN APPLICATION IN PATIENTS WITH ATRIAL FIBRILLATION

© E.V. Kryukov¹, A.B. Prokofiev², A.A. Danko², A.I. Dmitriev²,
E.S. Melnikov², T.A. Rodina², S.A. Belkov²

¹ Military Medical Academy named after S.M. Kirov of the Ministry of Defense of the Russian Federation, Saint Petersburg, Russia

² Scientific Center for Expertise of Medicinal Products, Ministry of Health of the Russian Federation, Moscow, Russia

ABSTRACT: The results of a study of the concentration of rivaroxaban in the peripheral blood in patients with atrial fibrillation, receiving different doses of rivaroxaban, as well as in the case of developing hemorrhagic complications, are presented. 65 patients admitted for treatment for atrial fibrillation were examined. As an anticoagulant drug, rivaroxaban was prescribed at a dose of 15 or 20 mg once a day, depending on the state of renal function. The patients were divided into 3 groups depending on the prescribed dose of rivaroxaban and the presence or absence of hemorrhagic complications. At the same time, each patient underwent therapeutic drug monitoring of the drug. It was found that in patients, who received rivaroxaban at a dose of 15 mg, in 35% of cases its concentration in the blood was below the average minimum values. In patients, who received the drug at a dose of 20 mg, in 16% of cases its concentration in the blood serum exceeded the average maximum values. Patients treated with 15 mg of rivaroxaban lacked any hemorrhagic complications. In the group of patients with advanced hemorrhagic complications who received rivaroxaban at a dose of 20 mg, its serum concentration at all stages of therapeutic drug monitoring was significantly higher than the average maximum values and more than 4 times higher than in the control group (without hemorrhagic complications). The results of the study indicate the advisability of conducting therapeutic drug monitoring with the determination of rivaroxaban concentrations in the blood serum of patients receiving the drug, especially when they develop hemorrhagic complications.

Keywords: atrial fibrillation; new oral anticoagulants; rivaroxaban; pharmacokinetics; therapeutic drug monitoring; safety control.

To cite this article:

Kryukov EV, Prokofiev AB, Danko AA, Dmitriev AI, Melnikov ES, Rodina TA, Belkov SA. Possibilities of the efficiency and safety control of rivaroxaban application in patients with atrial fibrillation. *Bulletin of the Russian Military Medical Academy*. 2021;23(2):9–16. DOI: <https://doi.org/10.17816/brmma.64961>

ВВЕДЕНИЕ

В настоящее время наиболее часто встречающимся видом аритмии у больных кардиологического профиля является фибрилляция предсердий (ФП), причем в общей популяции частота ее распространенности составляет до 2% [1, 2]. Наличие у пациента ФП существенно увеличивает риск развития тромбоэмболических осложнений и в первую очередь инсульта, примерно в два раза увеличивает смертность [3, 4]. Среди больных с клапанной ФП вероятность возникновения ишемического инсульта составляет до 5%, что многократно чаще, чем у пациентов без ФП [5, 6]. Основной причиной развития ишемического инсульта как тромбоэмболического осложнения, по мнению большинства исследователей, представляется тромбоз левого предсердия [7–9]. Возможность развития инсульта в весьма незначительной степени зависит от вида ФП, причем даже короткий пароксизм может привести к тромбоэмболии [10].

С целью профилактики развития эмболического инсульта больным, страдающим ФП, при наличии дополнительных факторов риска, в настоящее время осуществляется прием пероральных антикоагулянтов [11–14]. Ранее с этой целью использовался исключительно варфарин, относящийся к группе антагонистов витамина К. По данным R.G. Hart, L.A. Pearce, M.I. Aguilar [15], своевременное назначение варфарина пациентам, страдающим ФП, существенно снижало риск развития инсульта и летального исхода. К сожалению, применение варфарина имеет ряд недостатков, существенно ограничивающих его использование. В первую очередь, это высокая вариабельность ответа на лечение у конкретного пациента, что диктует необходимость постоянного контроля за международным нормализованным отношением (МНО). Необходимость избавиться от указанных недостатков привела к разработке и внедрению в клиническую практику новых оральных антикоагулянтов (НОА) [16]. В отличие от варфарина у НОА, к которым относится ривароксабан, дабигатран и апиксабан, индивидуальная вариабельность антикоагулянтного ответа минимальна, возможность передозировки при правильном учете функции почек весьма незначительна [17]. Вместе с тем и НОА имеют ряд недостатков. Основным из них является вероятность развития геморрагического синдрома вплоть до геморрагического инсульта. Так, по результатам исследований J. Beyer-Westendorf, K. Foerster, S. Pannach, et al. [18], при приеме НОА значимые кровотечения развивались более чем в 7% случаев.

В настоящее время методы надежного контроля за эффективностью и безопасностью применения НОА практически отсутствуют. Так, такой показатель коагулограммы, как протромбиновое время (ПВ), при назначении ривароксабана может нарастать. Однако данный показатель практически не «работает» при низких

концентрациях препарата в крови. К тому же показатели существенно различаются при использовании в качестве реактива разных тромбопластинов [17]. По указанным причинам не может быть использован и показатель МНО. Определенные надежды возлагались на использование в качестве контроля определения активированного частичного тромбопластинового времени (АЧТВ), возрастающего на фоне приема ривароксабана. Однако и этот показатель отличается крайне низкой чувствительностью. На сегодняшний день не существует надежных стандартов для калибровки анти-Ха фактора, на активность которого влияет ривароксабан [18].

На роль объективной методики контроля за эффективностью и безопасностью использования НОА претендует непосредственное определение концентраций препарата в периферической крови. Наиболее целесообразно использовать при этом терапевтический лекарственный мониторинг (ТЛМ), позволяющий осуществлять контроль концентрации НОА в сыворотке крови в динамике с целью подбора индивидуального режима дозирования препарата. В настоящее время установлены средние минимальные и максимальные концентрации НОА при ряде патологий, требующих проведения антикоагулянтной терапии [22]. Так, для профилактики тромбообразования у пациентов, страдающих ФП, средняя минимальная концентрация ривароксабана (перед приемом очередной таблетки) составляла 44 (12–137) нг/мл, а средняя максимальная концентрация (через 3 ч после приема таблетки) — 249 (184–343) нг/мл [20–22].

Цель исследования — изучение концентраций ривароксабана в периферической крови у больных, страдающих ФП, получающих разные дозы ривароксабана, а также в случае развития у них геморрагических осложнений.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Обследованы 65 больных (34 мужчин и 31 женщина в возрасте от 53 до 85 лет), поступивших на лечение в центр персонализированной медицины по поводу ФП. При поступлении в качестве антикоагулянтного препарата назначался ривароксабан в дозе 15 или 20 мг 1 раз в день в зависимости от наличия нарушения функции почек. Больные были распределены на 3 группы в зависимости от назначенной дозы ривароксабана и наличия или отсутствия геморрагических осложнений (табл. 1). При этом каждому пациенту проводили терапевтический лекарственный мониторинг препарата.

Концентрация ривароксабана в сыворотке крови определялась дважды: перед приемом препарата (1-я проба) и через 3 ч после его приема (2-я проба). Состояние функции почек оценивалось по скорости клубочковой фильтрации (СКФ), которая рассчитывалась с помощью калькулятора СКД-EPI (нормальной считается СКФ > 50 мл/мин).

В работе использовалась селективная, чувствительная и воспроизводимая методика количественного определения ривароксабана в сыворотке крови человека — высокоэффективная жидкостная хроматография (ВЭЖХ) с масс-спектрометрическим детектированием. Расчеты при количественном определении проводили методом внутреннего стандарта. Аналитический диапазон методики составлял 1–1000 нг/мл.

Статистическую обработку полученных данных осуществляли с помощью пакета программ SPSS Statistics 22 и Microsoft Office Excel. Сравнение средних данных независимых выборок осуществляли при помощи *t*-критерия Стьюдента. Достоверным уровнем отличий принимали вероятность не менее 95% ($p < 0,05$).

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

На первом этапе исследования проводилось сравнение концентраций ривароксабана в сыворотке крови у больных, получавших препарат в суточной дозе 15 мг (1 группа) и в дозе 20 мг (2 группа). Больные обеих групп не имели геморрагических осложнений. Ривароксабан в дозе 15 мг назначали больным со сниженной СКФ (< 50 мл/мин). В 1-й группе при назначении 15 мг ривароксабана его минимальная (1 точка) и максимальная концентрации (2 точка) были примерно в 2 раза меньше, чем во 2-й группе при назначении 20 мг препарата (табл. 2).

При этом у 35% пациентов концентрация в крови ривароксабана была ниже средних минимальных значений (< 12 нг/мл). При назначении ривароксабана в суточной дозе 20 мг его действующие концентрации у 19%

пациентов были ниже среднего минимального уровня по 1 точке. Это может косвенно свидетельствовать о недостаточной эффективности ривароксабана у больных, получающих его в суточной дозе 15 мг.

Установлено, что превышение максимальных значений концентрации ривароксабана в сыворотке крови (> 343 нг/мл) наблюдалось у 16% пациентов, получавших препарат в дозе 20 мг. У больных, получавших 15 мг ривароксабана, его превышения не выявлено. Таким образом, у больных, получавших ривароксабан в дозе 20 мг, имелись риски развития нежелательных лекарственных реакций на прием препарата.

На втором этапе исследований во 2-й и 3-й группах больных, получавших ривароксабан в суточной дозе 20 мг, сравнивались его концентрации в сыворотке крови в процессе проведения ТЛМ (табл. 3). Во 2-й группе не наблюдалось каких-либо геморрагических осложнений. У 8 больных 3-й группы на фоне приема ривароксабана развились геморрагические осложнения. Из них у 4 больных геморрагический синдром манифестировал частым развитием подкожных кровоизлияний, у 3 — транзиторной макрогематурией, у 1 — носовыми кровотечениями.

Из табл. 3 видно, что концентрация ривароксабана в сыворотке крови у больных 3-й группы при развитии кровотечений в 1-й точке была в 4,4 раза, а во 2-й точке — в 2,7 раза выше, чем во 2-й группе. При этом у всех пациентов 3-й группы концентрации в крови ривароксабана на всех этапах обследования были выше максимально допустимых. Среди больных, получавших ривароксабан в дозе 15 мг, геморрагические осложнения не развивались.

Таблица 1. Распределение больных по группам

Table 1. Distribution of patients by groups

Показатель	Группа		
	1-я	2-я	3-я
Ривароксабан, мг	15	20	20
Количество	20	37	8
Возраст, лет	76,6 ± 2,1	69,3 ± 1,3	68,3 ± 3,2
Пол, м/ж	10/10	19/18	2/6

Таблица 2. Концентрации ривароксабана в сыворотке крови в 1-й и 2-й группах, мг

Table 2. Concentrations of rivaroxaban in blood serum in the 1st and 2nd groups, mg

Точка	Группа		<i>p</i>
	1-я	2-я	
1-я	26,5 ± 6,3	54,9 ± 18,5	0,153
2-я	115,6 ± 15,2	224,9 ± 30,1	0,002

Таблица 3. Концентрации ривароксабана в сыворотке крови во 2-й и 3-й группах

Table 3. Serum rivaroxaban concentrations in 2nd and 3d groups

Точка	Группа		<i>p</i>
	2-я	3-я	
1-я	54,9 ± 18,5	246,0 ± 75,4	0,01
2-я	224,9 ± 0,1	602,3 ± 61,5	0,000002

В целом назначение ривароксабана в суточной дозе 20 мг гораздо чаще, чем назначение в дозе 15 мг, приводит к критическому повышению его концентрации в крови и развитию геморрагических осложнений. В связи с тем, что доза ривароксабана назначалась строго с учетом СКФ, можно предположить, что указанный критерий не вполне отвечает поставленным задачам. Альтернативой можно считать проведение ТЛМ концентраций ривароксабана в сыворотке крови.

Одним из объективных критериев эффективности назначения ривароксабана больным является достаточная действующая его концентрация в крови. Так, при проведении ТЛМ по 1-й точке (до очередного приема ривароксабана) она должна быть более 12 нг/мл, а по 2-й точке (через 3 ч после приема таблетки) — более 184 нг/мл.

Среди обследованных пациентов, получавших ривароксабан в дозе 15 мг, не было отмечено превышения его концентрации выше предельно допустимых значений на всех этапах проведения ТЛМ. Среди лиц, получавших препарат в дозе 20 мг и не имевших геморрагических осложнений, незначительное превышение имело место лишь в 1,5% случаев. В группе больных с геморрагическими осложнениями концентрация ривароксабана в крови во всех случаях была значительно выше и в 5 раз превышала аналогичный показатель во 2-й группе (без геморрагических осложнений).

В качестве примера приводим следующие клинические наблюдения.

Пациент Я., 70 лет, поступил в стационар в связи с развитием пароксизма трепетания предсердий и жалобами на учащенное и неритмичное сердцебиение, одышку при умеренной физической нагрузке. По шкале CHA2DS2-VASc — 3 балла, по шкале HAS-BLED — 3 балла. При обследовании пациента, по данным биохимического анализа крови, выявлено снижение СКФ (по формуле CKD-EPI = 38 мл/мин). Ранее пациенту была назначена терапия ривароксабаном в дозе 20 мг/сут. При поступлении отмечена макрогематурия. Был проведен ТЛМ концентрации ривароксабана в сыворотке крови. В первой пробе (была взята сразу же после выявления макрогематурии), концентрация ривароксабана составляла 520,3 нг/мл и значительно превышала нормальные значения. Препарат был отменен. При повторном заборе через 2 дня после отмены препарата, концентрация ривароксабана составила 121,69 нг/мл. Через 4 дня макрогематурия не наблюдалась. Доза

ривароксабана была снижена до 15 мг/сут. Пациент выписан в удовлетворительном состоянии.

Пациентка Л., 67 лет, поступила в стационар с целью проведения ТЛМ. С 2009 г. у пациентки хронический лимфолейкоз и пароксизмальная форма фибрилляции предсердий. По шкале CHA2DS2-VASc — 3 балла, по шкале HAS-BLED — 3 балла. СКФ по формуле CKD-EPI составила 68 мл/мин. Ранее больной была подобрана терапия ривароксабаном в дозе 20 мг/сут. На фоне совместного приема противоопухолевого препарата и ривароксабана был отмечен геморрагический синдром с проявлениями в виде подкожных кровоизлияний. Был проведен ТЛМ концентрации ривароксабана в сыворотке крови. В первой пробе концентрация ривароксабана была очень высокой и составляла 436,92 нг/мл. Доза препарата была снижена до 15 мг/сут. При повторном заборе концентрация ривароксабана составила 284,08 нг/мл. Пациентка пришла на прием через 3 месяца, подкожные кровоизлияния отсутствовали.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Результаты проведения ТЛМ концентраций ривароксабана в крови больных, страдающих мерцанием предсердий, показали, что у пациентов, получающих ривароксабан в суточной дозе 20 мг, его концентрация в крови как перед очередным приемом препарата, так и через 3 ч после приема была в 2 раза выше, чем у больных, получавших ривароксабан в дозе 15 мг.

В группе больных с развившимися геморрагическими осложнениями на фоне приема 20 мг ривароксабана концентрация препарата в крови в 4–5 раз превышала показатели в группе без геморрагических осложнений. Наибольшая разница была отмечена при заборе крови перед очередным приемом ривароксабана.

Среди обследованных больных, особенно среди тех, кто получал ривароксабан в дозе 15 мг, в 35% случаев концентрация в крови препарата была очень низкой, что могло свидетельствовать о недостаточной эффективности препарата в указанной дозе.

Таким образом, с учетом отсутствия в настоящее время объективных критериев эффективности и безопасности НОА, и в частности ривароксабана, ТЛМ с определением концентраций препарата в сыворотке крови можно рассматривать как действенный метод контроля адекватности терапии.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Patel MR for ROCKET AF Executive Steering Committee. Stroke prevention using the oral direct factor Xa inhibitor rivaroxaban compared with warfarin in patients with nonvalvular atrial fibrillation (ROCKET AF). *Circulation*. 2010. T. 122. Suppl 21. C. 2217.
2. Wadelius M., Chen L.Y., Downes K., et al. Common VKORC1 and GGCX polymorphisms associated with warfarin dose // *The Pharmacogenomics Journal*. 2005. T. 5. № 4. C. 262–270. DOI: 10.1038/sj.tpj.6500313
3. Lip G.Y., Nieuwlaat R., Pisters R., et al. Refining clinical risk stratification for predicting stroke and thromboembolism in atrial fibrillation using a novel risk factor-based approach: the euro heart survey on atrial fibrillation // *Chest*. 2010. T. 137. № 20. C. 263–272. DOI: 10.1378/chest.09-1584
4. ACC/AHA/ESC Guidelines for the Management of Patients with Atrial Fibrillation // *Eur Heart J*. 2010. T. 31. C. 2369–2429.
5. Friberg J., Buch P., Scharling H., et al. Rising rates of hospital admissions for atrial fibrillation // *Epidemiology*. 2003. C. 666–672. DOI: 10.1097/01.ede.0000091649.26364.c0
6. Levy S., Maarek M., Coumel P., et al. Characterization of different subsets of atrial fibrillation in general practice in France: the ALFA study // *Circulation*. 1999. T. 99. № 23. C. 3028–3035. DOI: 10.1161/01.CIR.99.23.3028
7. Go A.S., Hylek E.M., Phillips K.A., et al. Prevalence of diagnosed atrial fibrillation in adults: national implications for rhythm management and stroke prevention: the AnTicoagulation and Risk Factors in Atrial Fibrillation (ATRIA) Study // *Jama*. 2001. T. 285. № 18. C. 2370–2375. DOI: 10.1001/jama.285.18.2370
8. Lloyd-Jones D.M., Wang T.J., Leip E.P., et al. Lifetime risk for development of atrial fibrillation: the Framingham Heart Study // *Circulation*. 2004. T. 10. № 9. C. 1042–1046. DOI: 10.1161/01.CIR.0000140263.20897.42
9. Watson T., Shantsila E., Lip G.Y.H. Mechanisms of thrombogenesis in atrial fibrillation: Virchow's triad revisited // *The Lancet*. 2009. T. 373. № 9658. C. 155–166. DOI: 10.1016/S0140-6736(09)60040-4
10. Samsa G.P., Matchar D.B., Goldstein L.B., et al. Quality of anticoagulation management among patients with atrial fibrillation: results of a review of medical records from 2 communities // *Archives of Internal Medicine*. 2000. T. 160. № 70. C. 967–973. DOI: 10.1001/archinte.160.7.967
11. Developed with the special contribution of the European Heart Rhythm Association (EHRA) et al. Guidelines for the management of atrial fibrillation: the Task Force for the Management of Atrial Fibrillation of the European Society of Cardiology (ESC) // *European Heart Journal*. 2010. T. 31. № 19. C. 2369–2429. DOI: 10.1093/eurheartj/ehs253
12. Authors/Task Force Members et al. 2012 focused update of the ESC guidelines for the management of atrial fibrillation: an update of the 2010 ESC guidelines for the management of atrial fibrillation developed with the special contribution of the European Heart Rhythm Association // *European Heart Journal*. 2012. T. 33. № 21. C. 2719–2747. DOI: 10.1093/eurheartj/ehs253
13. Сулимов В.А., и др. Диагностика и лечение фибрилляции предсердий. Рекомендации РКО, ВНОА и АССХ // *Российский кардиологический журнал*. 2013. Т. 18. № 4 S3. С. 1–100.
14. January C.T., Wann L.S., Alpert J.S., et al. 2014 AHA/ACC/HRS guideline for the management of patients with atrial fibrillation: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines and the Heart Rhythm Society // *Journal of the American College of Cardiology*. 2014. T. 64. № 21. C. e1–e76.
15. Hart R.G., Pearce L.A., Aguilar M.I. Meta-analysis: antithrombotic therapy to prevent stroke in patients who have nonvalvular atrial fibrillation // *Annals of internal medicine*. 2007. T. 146. № 120. C. 857–867. DOI: 10.7326/0003-4819-146-12-200706190-00007
16. Connolly S.J., et al. Dabigatran versus warfarin in patients with atrial fibrillation // *New England Journal of Medicine*. 2009. T. 361. № 12. C. 1139–1151. DOI: 10.1056/NEJMoa0905561
17. Patel M.R. Rivaroxaban versus warfarin in nonvalvular atrial fibrillation // *New England Journal of Medicine*. 2011. T. 365. № 10. C. 883–891. DOI: 10.1056/NEJMoa1009638
18. Beyer-Westendorf J., Foerster K., Pannach S., et al. Rates, management, and outcome of rivaroxaban bleeding in daily care: results from the Dresden NOAC registry // *Blood, The Journal of the American Society of Hematology*. 2014. T. 124. № 6. C. 955–962. DOI: 10.1182/blood-2014-03-563577
19. Douxfils J., Gosselin R.C. Laboratory assessment of direct oral anticoagulants. *Seminars in thrombosis and hemostasis* // Thieme Medical Publishers. 2017. T. 43. № 03. C. 277–290. DOI: 10.1055/s-0036-1597296
20. Cuker A., et al. Laboratory measurement of the anticoagulant activity of the non-vitamin K oral anticoagulants // *Journal of the American College of Cardiology*. 2014. T. 64. № 11. C. 1128–1139. DOI: 10.1016/j.jacc.2014.05.065
21. Rodina T.A., et al. Development of an HPLC-MS/MS Method for Quantitative Determination of Rivaroxaban in Human Blood Serum // *Pharmaceutical Chemistry Journal*. 2018. T. 52. № 4. C. 372–377. DOI: 10.1007/s11094-018-1824-3
22. Noguez J.H., Ritchie J.C. Quantitation of the oral anticoagulants dabigatran, rivaroxaban, apixaban, and warfarin in plasma using ultra-performance liquid chromatography with tandem mass spectrometry (UPLC-MS/MS) // *Clinical Applications of Mass Spectrometry in Drug Analysis*. Humana Press, New York, NY. 2016. C. 21–27. DOI: 10.1007/978-1-4939-3252-8_3

REFERENCES

1. Patel MR for ROCKET AF Executive Steering Committee. Stroke prevention using the oral direct factor Xa inhibitor rivaroxaban compared with warfarin in patients with nonvalvular atrial fibrillation (ROCKET AF). *Circulation*. 2010;122(Suppl 21):2217.
2. Wadelius M, Chen LY, Downes K, et al. Common VKORC1 and GGCX polymorphisms associated with warfarin dose. *The Pharmacogenomics Journal*. 2005;5(4):262–270. DOI: 10.1038/sj.tpj.6500313
3. Lip GY, Nieuwlaat R, Pisters R, et al. Refining clinical risk stratification for predicting stroke and thromboembolism in atrial fibrillation using a novel risk factor-based approach: the euro heart survey on atrial fibrillation. *Chest*. 2010;137(20):263–272. DOI: 10.1378/chest.09-1584
4. ACC/AHA/ESC Guidelines for the Management of Patients with Atrial Fibrillation. *Eur Heart J*. 2010;31:2369–2429.
5. Friberg J, Buch P, Scharling H, et al. Rising rates of hospital admissions for atrial fibrillation. *Epidemiology*. 2003;666–672. DOI: 10.1097/01.ede.0000091649.26364.c0
6. Levy S, Maarek M, Coumel P, et al. Characterization of different subsets of atrial fibrillation in general practice in France: the ALFA study. *Circulation*. 1999;99(23):3028–3035. DOI: 10.1161/01.CIR.99.23.3028
7. Go AS, Hylek EM, Phillips KA, et al. Prevalence of diagnosed atrial fibrillation in adults: national implications for rhythm management and stroke prevention: the Anticoagulation and Risk Factors in Atrial Fibrillation (ATRIA) Study. *Jama*. 2001;285(18):2370–2375. DOI: 10.1001/jama.285.18.2370
8. Lloyd-Jones DM, Wang TJ, Leip EP, et al. Lifetime risk for development of atrial fibrillation: the Framingham Heart Study. *Circulation*. 2004;110(9):1042–1046. DOI: 10.1161/01.CIR.0000140263.20897.42
9. Watson T, Shantsila E, Lip GYH. Mechanisms of thrombogenesis in atrial fibrillation: Virchow's triad revisited. *The Lancet*. 2009;373(9658):155–166. DOI: 10.1016/S0140-6736(09)60040-4
10. Samsa GP, Matchar DB, Goldstein LB, et al. Quality of anticoagulation management among patients with atrial fibrillation: results of a review of medical records from 2 communities. *Archives of Internal Medicine*. 2000;160(70):967–973. DOI: 10.1001/archinte.160.7.967
11. Developed with the special contribution of the European Heart Rhythm Association (EHRA) et al. Guidelines for the management of atrial fibrillation: the Task Force for the Management of Atrial Fibrillation of the European Society of Cardiology (ESC). *European Heart Journal*. 2010;31(19):2369–2429. DOI: 10.1093/eurheartj/ehs253
12. Authors/Task Force Members et al. 2012 focused update of the ESC guidelines for the management of atrial fibrillation: an update of the 2010 ESC guidelines for the management of atrial fibrillation developed with the special contribution of the European Heart Rhythm Association. *European Heart Journal*. 2012;33(21):2719–2747. DOI: 10.1093/eurheartj/ehs253
13. Sulimov VA, et al. Diagnostika i lechenie fibrillyacii predserdij. Rekomendacii RKO, VNOA i ASSH. *Rossiiskij kardiologicheskij zhurnal*. 2013;18(4)S3:1–100. (In Russ.).
14. January CT, Wann LS, Alpert JS, et al. 2014 AHA/ACC/HRS guideline for the management of patients with atrial fibrillation: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines and the Heart Rhythm Society. *Journal of the American College of Cardiology*. 2014;64(21):e1–e76.
15. Hart RG, Pearce LA, Aguilar MI. Meta-analysis: antithrombotic therapy to prevent stroke in patients who have nonvalvular atrial fibrillation. *Annals of Internal Medicine*. 2007;146(120):857–867. DOI: 10.7326/0003-4819-146-12-200706190-00007
16. Connolly SJ, et al. Dabigatran versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *New England Journal of Medicine*. 2009;361(12):1139–1151. DOI: 10.1056/NEJMoa0905561
17. Patel MR. Rivaroxaban versus warfarin in nonvalvular atrial fibrillation. *New England Journal of Medicine*. 2011;365(10):883–891. DOI: 10.1056/NEJMoa1009638
18. Beyer-Westendorf J, Foerster K, Pannach S, et al. Rates, management, and outcome of rivaroxaban bleeding in daily care: results from the Dresden NOAC registry. *Blood, The Journal of the American Society of Hematology*. 2014;124(6):955–962. DOI: 10.1182/blood-2014-03-563577
19. Douxfils J, Gosselin RC. Laboratory assessment of direct oral anticoagulants. Seminars in thrombosis and hemostasis. *Thieme Medical Publishers*. 2017;43(03):277–290. DOI: 10.1055/s-0036-1597296
20. Cuker A, et al. Laboratory measurement of the anticoagulant activity of the non-vitamin K oral anticoagulants. *Journal of the American College of Cardiology*. 2014;64(11):1128–1139. DOI: 10.1016/j.jacc.2014.05.065
21. Rodina TA, et al. Development of an HPLC-MS/MS Method for Quantitative Determination of Rivaroxaban in Human Blood Serum. *Pharmaceutical Chemistry Journal*. 2018;52(4):372–377. DOI: 10.1007/s11094-018-1824-3
22. Noguez JH, Ritchie JC. Quantitation of the oral anticoagulants dabigatran, rivaroxaban, apixaban, and warfarin in plasma using ultra-performance liquid chromatography with tandem mass spectrometry (UPLC-MS/MS). *Clinical Applications of Mass Spectrometry in Drug Analysis*. Humana Press, New York, NY. 2016;21–27. DOI: 10.1007/978-1-4939-3252-8_3

ОБ АВТОРАХ

***Андрей Андреевич Данько**, кандидат медицинских наук;
e-mail: andreida@mail.ru

Евгений Владимирович Крюков, доктор медицинских наук,
профессор; ORCID: 0000-0002-8396-1936;
SCOPUS: 57208311867; e-mail: evgeniy.md@mail.ru

Алексей Борисович Прокофьев, доктор медицинских наук,
профессор

Артём Иванович Дмитриев, аналитик

Евгений Сергеевич Мельников, кандидат фармацевтиче-
ских наук

Татьяна Александровна Родина, кандидат химических наук

Сергей Александрович Белков, доктор медицинских наук,
профессор

AUTHORS INFO

***Andrey A. Danko**, candidate of medical sciences; e-mail:
andreida@mail.ru

Evgeny V. Kryukov, doctor of medical sciences, professor;
ORCID: 0000-0002-8396-1936; SCOPUS: 57208311867;
e-mail: evgeniy.md@mail.ru

Alexey B. Prokofiev, doctor of medical sciences, professor

Artyom I. Dmitriev, analyst

Evgeny S. Melnikov, candidate of pharmaceutical sciences

Tatyana A. Rodina, candidate of chemical sciences

Sergey A. Belkov, doctor of medical sciences, professor

УДК 616.615.036; 578.825.13

DOI: <https://doi.org/10.17816/brmma.71302>

ДИНАМИКА ПРОДУКЦИИ ЭНДОГЕННОГО ИНТЕРФЕРОН-АЛЬФА И -ГАММА ПОД ВЛИЯНИЕМ ТЕРАПИИ ИНГАРОНОМ У БОЛЬНЫХ ХРОНИЧЕСКОЙ ЭПШТЕЙНА – БАРР ВИРУСНОЙ ИНФЕКЦИЕЙ С СИНДРОМОМ ХРОНИЧЕСКОЙ УСТАЛОСТИ

© И.А. Ракитянская¹, Т.С. Рябова^{1,2}, А.А. Калашникова³, А.С. Мануилов²,
А.Н. Бельских², А.В. Апчел⁴

¹ Городская поликлиника № 112, Санкт-Петербург, Россия

² Военно-медицинская академия имени С.М. Кирова МО РФ, Санкт-Петербург, Россия

³ Всероссийский центр экстренной и радиационной медицины имени А.М. Никифорова, Санкт-Петербург, Россия

⁴ Северо-Западный медицинский учебный центр последипломного образования, Санкт-Петербург, Россия

Резюме. Изучено влияние противовирусной терапии ингараоном на динамику продукции интерферонов α и γ и клинические эффекты у больных хронической вирусной инфекцией Эпштейна – Барр. Обследован 51 пациент (33 женщины и 17 мужчин в возрасте $35,27 \pm 1,28$ лет), страдающих хронической инфекцией, вызванной вирусом Эпштейна – Барр. Длительность заболевания от появления первых жалоб до лабораторного подтверждения вирусной инфекцией Эпштейна – Барр и постановки диагноза составила $2,23 \pm 0,21$ года. Определяли сывороточную, спонтанную и индуцированную продукцию цитокинов интерферонов α и γ в сыворотке и в культуре лимфоцитов. Через три месяца после окончания противовирусной терапии у больных с исходно низким уровнем индуцированного интерферона- γ продукция интерферона- γ увеличилась. Отсутствие увеличения продукции индуцированного интерферона- γ у больных через один и три месяца после окончания терапии ингараоном свидетельствует об отсутствии влияния препарата на уровень эндогенного интерферона- γ . Установлено, что исходно низкий уровень индуцированного интерферона- γ может быть маркером положительного эффекта проводимой терапии ингараоном. Корреляционный анализ позволил выявить влияние исходного уровня индуцированного интерферона- γ на клиническую картину заболевания. Так, исходно высокий уровень индуцированного интерферона- γ ($2706 \pm 1058,94$ пг/мл) обратно влияет на развитие у больных потливости ($r = -0,506$, $p = 0,023$; $\tau = -0,419$, $p = 0,021$), а исходно низкий уровень индуцированного интерферона- γ ($287,2 \pm 64,65$ пг/мл) — на развитие слабости ($r = -0,405$, $p = 0,045$; $\tau = -0,419$, $p = 0,037$). В целом ингараон может быть использован в терапии больных хронической вирусной инфекцией Эпштейна – Барр в дозе 500 000 МЕ через день, не менее 10 инъекций.

Ключевые слова: ациклические нуклеозиды; интерферон γ и α ; количество копий дезоксирибонуклеиновой кислоты; комплексная противовирусная терапия; синдром хронической усталости; Т-клеточный иммунитет; хроническая инфекция, вызванная вирусом Эпштейна – Барр.

Как цитировать:

Ракитянская И.А., Рябова Т.С., Калашникова А.А., Мануилов А.С., Бельских А.Н., Апчел А.В. Динамика продукции эндогенного интерферон-альфа и -гамма под влиянием терапии ингараоном у больных хронической Эпштейна – Барр вирусной инфекцией с синдромом хронической усталости // Вестник Российской военно-медицинской академии. 2021. Т. 23, № 2. С. 17–28. DOI: <https://doi.org/10.17816/brmma.71302>

DOI: <https://doi.org/10.17816/brmma.71302>

DYNAMICS OF ENDOGENOUS INTERFERON-ALPHA AND -GAMMA PRODUCTION UNDER THE INFLUENCE OF INGARON THERAPY IN PATIENTS WITH CHRONIC EPSTEIN – BARR VIRAL INFECTION WITH CHRONIC FATIGUE SYNDROME

© I.A. Rakityanskaya¹, T.S. Ryabova^{1, 2}, A.A. Kalashnikova³, A.S. Manuilov², A.N. Bel'skikh², A.V. Apchel⁴

¹ City Ambulant Department № 112, Saint Petersburg, Russia

² Military Medical Academy named after S.M. Kirov of the Ministry of Defense of the Russian Federation, Saint Petersburg, Russia

³ All-Russian Center for Emergency and Radiation Medicine named after A.M. Nikiforov, Saint Petersburg, Russia

⁴ Severo-Western Medical Training Center for Postgraduate Education, Saint Petersburg, Russia

ABSTRACT: The influence of antiviral therapy with ingaron on the dynamics of production of interferons α and γ and clinical effects in patients with chronic viral Epstein – Barr infection was studied. The study involved 51 patients (33 women and 17 men aged $35,27 \pm 1,28$ years) suffering from chronic infection caused by the Epstein – Barr virus. The duration of the disease from the appearance of the first complaints to laboratory confirmation of the Epstein – Barr virus infection and diagnosis was $2,23 \pm 0,21$ years. Determined the serum, spontaneous and induced production of cytokines interferons α and γ in serum and in the culture of lymphocytes. Three months after the end of antiviral therapy, in patients with an initially low level of induced interferon- γ , the production of interferon- γ increased. The absence of an increase in the production of induced interferon- γ in patients one and three months after the end of therapy with ingaron indicates the absence of the effect of the drug on the level of endogenous interferon- γ . It has been established that the initially low level of induced interferon- γ can be a marker of the positive effect of the therapy with ingaron. Correlation analysis revealed the effect of baseline interferon- γ induced on the clinical picture of the disease. Thus, initially a high level of induced interferon- γ (2706 ± 1058.94 pg/ml) inversely affects the development of sweating in patients ($r = -0.506$, $p = 0,023$; $\tau = -0.419$, $p = 0.021$), and initially low level of the induced IFN- γ (287.2 ± 64.65 pg/ml) — on development of weakness ($r = -0.405$, $p = 0.045$; $\tau = -0.419$, $p = 0.037$). In general, ingarone can be used in the therapy of patients with chronic Epstein virus — Bar infection at a dose of 500,000 IU every other day, at least 10 injections.

Keywords: acyclic nucleosides; interferon γ and α ; the number of copies of deoxyribonucleic acid; complex antiviral therapy; chronic fatigue syndrome; T-cell immunity; chronic infection caused by the Epstein–Barr virus.

To cite this article:

Rakityanskaya IA, Ryabova TS, Kalashnikova AA, Manuilov AS, Bel'skikh AN, Apchel AV. Dynamics of endogenous interferon-alpha and -gamma production under the influence of ingaron therapy in patients with chronic Epstein – Barr viral infection with chronic fatigue syndrome. *Bulletin of the Russian Military Medical Academy*. 2021;23(2):17–28. DOI: <https://doi.org/10.17816/brmma.71302>

Received: 04.05.2021

Accepted: 25.05.2021

Published: 20.06.2021

Интерфероны (IFN) относятся к важным биологическим регуляторным белкам — цитокинам и являются медиаторами клеточных гомеостатических реакций, которые вырабатываются в ответ на вирусную инфекцию и ингибируют репликацию широкого спектра дезоксирибонуклеиновых (ДНК) и рибонуклеиновых (РНК) кислотных вирусов, которая осуществляется с помощью синтеза вирусных полипептидов [1]. При введении IFN *in vivo* снижается уровень виремии, т. е. они могут быть использованы в качестве противовирусных препаратов, а противовирусный эффект опосредован как самой иммунной системой, так и внутриклеточными противовирусными механизмами. В соответствии с аминокислотной последовательностью IFN делятся на три класса, называемые IFN типа I, II и III [2].

IFN II типа, или иммунный IFN- γ , является сильно плейотропным цитокином, секретируется не в ответ на вирусную инфекцию, а опосредованно митоген-активированными Т-клетками и НК-клетками, которые являются первичными продуцентами IFN- γ в течение врожденной и адаптивной фаз иммунного ответа на вирусную инфекцию. IFN- γ играет важную роль в активации макрофагов для выработки фактора некроза опухоли- α (TNF- α), увеличивает фагоцитоз макрофагов и микробицидную активность, образование активных промежуточных продуктов азота и кислорода, включая супероксидные радикалы — оксид азота и перекись водорода, стимулирует Th1-Т-клеточный ответ и обладает сильной воспалительной активностью. IFN- γ увеличивает содержание лимфоцитов и приводит к их длительной персистенции в ткани, индуцирует активацию каскада компонентов комплемента и острофазовый ответ, играет роль в переключении продукции класса иммуноглобулина (Ig) G, оказывает прямое противовирусное действие [3]. В норме, на ранних стадиях иммунного ответа хозяина продукция IFN- γ НК-клетками, CD4⁺ Т-клетками (Th1) и CD8⁺ Т-клетками направлена на улучшение распознавания антигенов в антигенпрезентирующих клетках (АПК). IFN- γ является одним из ключевых цитокинов, который дифференцирует нативные CD4-клетки в эффекторные Т-клетки Th1, продуцирующие основные медиаторы клеточного иммунитета против вирусных и внутриклеточных бактериальных инфекций [4]. IFN- γ и интерлейкин (IL) 12, действуя совместно, генерируют очень сильный Th1-ответ, что влияет на дифференциацию нативных Т-клеток в клетки Th1 или Th2. При активации почти все CD8⁺ Т-клетки, НК-клетки и Th1-лимфоциты продуцируют IFN- γ , который стимулирует цитокиновую активность и увеличивает экспансию низкоавидных НК-клеток. IFN- γ увеличивает презентацию антигена главного комплекса гистосовместимости (major histocompatibility complex — HLA) I и II класса посредством увеличения экспрессии и активности протеасом, в результате повышается чувствительность хозяина к патогену и увеличивается способность идентифицировать и реагировать

на этот патоген [5]. Таким образом IFN- γ обладает многими важными иммуностимулирующими и иммуномодулирующими эффектами.

При инфицировании вирусом IFN- γ может индуцировать апоптоз, регулируя Fas-лиганд для удаления вирус-инфицированных клеток, усиливает экспрессию IFN I типа, провоспалительных цитокинов и хемокинов эндотелиальными, эпителиальными клетками и фибробластами для привлечения макрофагов, нейтрофилов и Т-клеток в места инфицирования [6]. IFN- γ также может инициировать экспрессию dsRNA-специфической аденозиндеаминазы (ADAR), которая ингибирует репликацию вируса путем редактирования или нарушая трансляцию вирусных белков [7]. IFN- γ является мощным противовирусным цитокином, который препятствует различным стадиям жизненного цикла вируса в стимулированных клетках, используя следующие механизмы: ингибирует проникновение вируса как на внеклеточной, так и на внутриклеточной стадиях; блокирует репликацию путем нарушения репликационной ниши; нарушает экспрессию генов, препятствуя трансляции и сборке нуклеокапсида; нарушает выделение вируса путем разрыва дисульфидной связи необходимого участника по клеточному взаимодействию; изменяет реактивацию путем подавления главного регулятора вирусной транскрипции. IFN- γ также может ингибировать проникновение вируса на стадии переноса вторгающегося вируса из эндосомы в цитоплазму [8].

За последние годы в мире опубликованы многочисленные работы по лечению герпесвирусных инфекций рекомбинантным IFN- γ , в которых показана высокая клиническая и противовирусная эффективность [9–14]. Показано, что IFN- γ оказывает в 7–10 раз более мощный противовирусный эффект, чем IFN- α или - β . При добавлении IFN- γ через 3–4 дня после инфицирования происходит уменьшение вирус Эпштейна – Барр (ВЭБ)-индуцированной пролиферации В-клеток и секреции иммуноглобулинов, в то время как добавление IFN- α и IFN- β оказывают эффект только в течение 24 часов. Авторы работы предположили, что на ранней стадии ВЭБ-инфицированные клетки могут регулироваться всеми IFN, далее наступает промежуточный период, когда только IFN- γ способен непосредственно влиять на ВЭБ-индуцированные реакции В-клеток. В третьей фазе В-лимфоциты становятся нечувствительными к непосредственному действию всех IFN и подвержены воздействию только цитотоксических клеток [15]. В 2002 г. была показана высокая эффективность ингибирования репликации вируса простого герпеса 1 типа (HSV-1) введением рекомбинантного IFN- γ , который является результатом синергичного взаимодействия с эндогенным IFN- α/β , который локально продуцируется в ответ на инфекцию HSV-1 [16]. В проведенном двойном слепом плацебо-контролируемом исследовании было показано, что введение рекомбинантного IFN- γ 3 раза в неделю

подкожно уменьшает частоту тяжелых инфекций у больных, страдающих различными генетическими типами хронического гранулематозного заболевания [17].

В Российской Федерации зарегистрирован единственный препарат IFN- γ под торговым названием «Ингарон», разработанный обществом с ограниченной ответственностью «НПП „ФАРМАКЛОН“» путем микробиологического синтеза в рекомбинантном штамме *E. Coli* и очищен колоночной хроматографией. Препарат состоит из 144 аминокислотных остатков, лишен первых трех из них — Cys-Tyr-Cys, замененных на Met.

Ранее нами [18] были опубликованы результаты изучения эффективности терапии ингароном через месяц после окончания терапии на динамику уровня INF- α и - γ (спонтанный, сывороточный и индуцированный) у больных, страдающих хронической ВЭБ-инфекцией (ХВЭБИ).

Цель исследования — изучить влияние ингарона через 1 и 3 месяца после окончания терапии на динамику продукции INF- α и - γ (спонтанный, сывороточный и индуцированный уровень) и клиническую картину у больных, страдающих ХВЭБИ, с развитием синдрома хронической усталости через 1 и 3 месяца после окончания терапии.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Обследованы 33 женщины и 17 мужчин в возрасте $35,27 \pm 1,28$ лет, страдающих ХВЭБИ. Длительность ХВЭБИ от появления первых жалоб до лабораторного подтверждения ВЭБ-инфекции и постановки диагноза составила $2,23 \pm 0,21$ г. У 38 (74,5%) больных в детские годы часто обострялся хронический тонзиллит, не поддающийся терапии антибиотиками, а 13 (25,49%) больных перенесли инфекционный мононуклеоз. Всем больным была проведена дифференциальная диагностика ХВЭБИ с другими вирусными инфекциями (вирус иммунодефицита человека, вирусные гепатиты, цитомегаловирусная инфекция, токсоплазмоз), глистными инвазиями, аутоиммунными заболеваниями, ассоциированными с ВЭБ-инфекцией. На основании клинико-лабораторного исследования больным был поставлен диагноз «синдром хронической усталости» (СХУ) согласно критериям диагностики, опубликованным Centers for Disease Control — CDC (Соединенные штаты Америки) в 1988, 1991, 1992, 1994 гг. Впервые об этом заболевании сообщили американские врачи P. Cheney и D. Peterson в 1984 г., а в 1988 г. СХУ был выделен как самостоятельное заболевание [19]. В 1994 г. CDC пересмотрел зарегистрированные случаи СХУ и разработал критерии диагностики этого заболевания [20], а в 2000 г. Американская коллегия ревматологов разработала и утвердила расширенную и дополненную версию единых диагностических критериев СХУ [21]. СХУ — это комплексное хроническое заболевание, характеризуется интенсивной, немотивируемой общей слабостью (физической и психической), которая нарушает повседневную

деятельность, не уменьшается после отдыха, ухудшается при физической нагрузке и сочетается с соматическими, неврологическими, психическими и неопределенными общими расстройствами [22]. Для ХВЭБИ, протекающей с СХУ, свойственно длительное течение и частые рецидивы с клиническими и лабораторными признаками вирусной активности, подробно описанные в литературе [23, 24]. Больных беспокоят длительный субфебрилитет ($37,1$ – $37,3$ °C), слабость, немотивируемая утомляемость, повышенная потливость (особенно в ночное время), постоянное чувство дискомфорта и/или боли в области горла, лимфаденит, отек слизистой оболочки носа с обильным стеканием слизи, стоматит. У части больных появляется кашель, возможны кожные высыпания, артралгии, боли в мышцах туловища и конечностей. Могут возникать проявления конъюнктивита, отита. Часто развиваются неврологические расстройства: головные боли, нарушения памяти и сна, снижение концентрации внимания, раздражительность, плаксивость, склонность к депрессиям. Возможно увеличение внутренних органов (по данным ультразвукового исследования, гепато- или спленомегалия) и чувство тяжести в правом подреберье. Также больные жалуются на частые простудные заболевания, присоединение других герпесвирусных инфекций. В клиническом анализе крови наблюдается относительный и абсолютный лимфоцитоз, моноцитоз, нейтропения, реже может быть лимфопения и лейкопения. В анамнезе у таких пациентов достаточно часто имеют место длительные стрессовые ситуации, психоэмоциональные и физические перегрузки, на фоне которых состояние больных ухудшается.

Клинические методы исследования включали сбор анамнеза, данных о ранее проводимой иммуно- или противовирусной терапии, наличии сопутствующих заболеваний. Клиническое состояние пациентов оценивали по общепринятой методике, включающей объективные данные и регистрацию жалоб пациента на момент осмотра. Выраженность жалоб пациента регистрировали с использованием шкалы субъективной оценки по 3-балльной шкале (0 — отсутствие симптомов, 1 — слабая выраженность симптомов, 2 — умеренная выраженность симптомов, 3 — значительная выраженность симптомов).

Диагностика ХВЭБИ основывалась на клинических данных и положительных результатах исследований ДНК ВЭБ в образцах слюны методом полимеразной цепной реакции (ПЦР) с гибридизационно-флуоресцентной детекцией в режиме реального времени. Использовались тест-системы «АмплиСенс EBV/CMV/HHV6-скрин-FL» Центрального научно-исследовательского института эпидемиологии (Россия). Единицы измерения, используемые для оценки вирусной нагрузки при экстракции ДНК из слюны, — количество копий ДНК ВЭБ на 1 мл образца (ККДНК). Согласно инструкции, этот показатель рассчитывается по формуле: $ККДНК = КДНК \times 100$, где

КДНК — количество копий ДНК вируса в пробе. Аналитическая чувствительность тест-системы составляет 400 копий/мл.

Известно, что ВЭБ распространяется при контакте со слюной и проникает через эпителий, который выстилает носоглотку. Лимфоидная система, которая окружает носоглоточный регион, включает аденоиды и миндалины и называется кольцом Вальдейера. Уровень инфицированных В-клеток в популяции варьирует от 5 до 3000 для каждых 10^7 В-клеток памяти как в периферической крови (в среднем $110/10^7$), так и в кольце Вальдейера (среднее значение $175/10^7$), т. е. вирус равномерно распределяется по всему кольцу [25]. Таким образом, уровень инфицированных клеток аналогичен между периферической кровью и кольцом Вальдейера, и только 1% этих клеток находится в периферической крови. Вирус постоянно просачивается в полость рта, где он смешивается со слюной в течение примерно 2 мин перед каждым актом глотания. Таким образом, полость рта является резервуаром потока ВЭБ.

Динамика продукции IFN- α и - γ исследовалась до начала терапии ингарином и через 1 и 3 месяца после окончания курса. Определяли содержание IFN- α и - γ в сыворотке крови, а также спонтанную и индуцированную продукцию этих цитокинов в культуре лимфоцитов крови. В качестве индуктора продукции IFN- α использовали вирус болезни Ньюкастла (NDV) (получен в Государственном научно-исследовательском институте стандартизации и контроля медицинских биологических препаратов им. Л.А. Тарасевича, Санкт-Петербург) с инфекционным титром $8 \lg$ ЭИД/0,2 мл в объеме 8 мкл на лунку. В качестве индуктора продукции IFN- γ использовали фитогемагглютинин (ФГА-П) фирмы «ПанЭко» (Россия) в дозе 10 мкг/мл. Количественное содержание цитокинов определяли в сыворотке и надосадочной жидкости 24-часовой культуры цельной крови методом твердофазного иммуноферментного анализа

с использованием тест-систем «альфа-Интерферон-ИФА-БЕСТ» и «гамма-Интерферон-ИФА-БЕСТ» акционерного общества «Вектор Бест» (Россия). Референтные значения спонтанной, сывороточной и индуцированной продукции IFN- α и IFN- γ предоставлены производителем тест-систем.

Статистический анализ полученных результатов проводился с помощью статистического пакета программного обеспечения IBM SPSS Statistics, версия 26. Групповые результаты представлены в виде средней $\pm$ стандартная ошибка от средней ($M \pm$ Standard Error). Использовали параметрические (метод Пирсона) и непараметрические (тау (t) Кендалла) критерии. Критический уровень значимости различия показателей принимали равным 0,05.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

У всех больных ВЭБ-инфекция была подтверждена реакцией ПЦР в образцах слюны. Средняя концентрация ДНК ВЭБ составляла $177369,51 \pm 65615,21$ копий/мл. Ингарон вводился в дозе 500 000 МЕ внутримышечно 1 раз в сутки через день на протяжении 20 дней (всего 10 инъекций). До начала терапии ингарином, через 1 и 3 месяца после окончания терапии определялось содержание IFN- α и - γ (спонтанный, сывороточный и индуцированный) в культуре лимфоцитов (табл. 1, 2). представлены полученные данные.

Через один месяц после окончания терапии ингарином имеется тенденция к повышению спонтанной продукции IFN- α (статистически недостоверная), через 3 мес значения возвращаются к исходным цифрам. Уровень сывороточной продукции IFN- α не изменялся через 1 и 3 месяца, оставаясь в пределах нормальных значений. Наблюдалась тенденция повышения индуцированной продукции IFN- α через месяц после окончания терапии с последующей нормализацией уровня через 3 месяца.

Таблица 1. Динамика продукции интерферона-альфа (IFN- α) до начала, через 1 и 3 месяца после терапии ингарином в общей группе больных хронической инфекцией вируса Эпштейна – Барр, пг/мл

Table 1. Dynamics of IFN- α production before the onset, one and three months after ingaron therapy in the general group of chronic Epstein – Barr virus infection patients, pg/ml

Показатель	До начала терапии	Через 1 месяц после терапии	Через 3 месяца после терапии	p
Спонтанный IFN- α	$3,76 \pm 0,58$	$5,80 \pm 4,02$	$3,85 \pm 19,24$	1, 2 = 0,345 2, 3 = 0,435 1, 3 = 0,359
Сывороточный IFN- α	$5,09 \pm 1,47$	$4,21 \pm 0,7$	$5,57 \pm 1,2$	1, 2 = 0,289 2, 3 = 0,202 1, 3 = 0,38
Индукцированный IFN- α	$296,78 \pm 127,43$	$578,154 \pm 129,46$	$294,78 \pm 60,67$	1, 2 = 0,284 2, 3 = 0,360 1, 3 = 0,145

Таблица 2. Динамика продукции интерферона- γ (IFN- γ) до начала, через один и три месяца после терапии ингавином в общей группе больных хронической инфекцией вируса Эпштейна – Барр, пг/мл

Table 2. Dynamics of IFN- γ production before the onset, one and three months after ingavon therapy in the general group of chronic Epstein – Barr virus infection patients, pg/ml

Показатель	До начала терапии	Через 1 месяц после терапии	Через 3 месяца после терапии	<i>p</i>
Спонтанный IFN- γ	2,07 $\pm$ 0,26	2,57 $\pm$ 0,75	2,00 $\pm$,57	1, 2 = 0,34 1, 3 = 0,36 2, 3 = 0,57
Сывороточный IFN- γ	1,85 $\pm$ 0,14	5,57 $\pm$ 1,20	2,10 $\pm$ 0,68	1, 2 = 0,024 1, 3 = 0,21 2, 3 = 0,38
Индукцированный IFN- γ	1862,72 $\pm$ 624,52	2487,96 $\pm$ 437,73	4308,12 $\pm$ 3053,77	1, 2 = 0,38 1, 3 = 0,38 2, 3 = 0,27

Таким образом, ингавирон не оказывает достоверного влияния на продукцию IFN- α в общей группе больных через 1 и 3 месяца терапии.

Установлено, что в общей группе больных после терапии ингавином через 1 месяц увеличилась сывороточная ($p = 0,024$) продукция IFN- γ , а через 3 месяца сывороточный уровень практически вернулся к исходному значению. Уровень спонтанной продукции через 1 и 3 месяца после окончания терапии достоверно не менялся. Индуцированная продукция IFN- γ также имела тенденцию к увеличению через 1 и 3 месяца после окончания терапии без достоверной динамики ($p = 0,38$ и $p = 0,27$ соответственно). Однако анализ исходных данных содержания индуцированного IFN- γ показал, что эти значения резко отличались у всех больных, т. е. были на уровне нижней границы референтных значений или ближе к верхней границе значений (281–4335 пг/мл). В связи с этим общая группа больных была разделена на 2 группы в соответствии с индуцированной продукцией IFN- γ до начала терапии: 1-я группа ($n = 30$) — уровень индуцированного

IFN- γ 2706 $\pm$ 1058,94 пг/мл и 2-я группа ($n = 21$) — 287,2 $\pm$ 64,65 пг/мл.

Выявлено, что после курса терапии ингавином в 1-й группе содержание индуцированного IFN- γ имело тенденцию к постепенному снижению, в то время как во 2-й группе наблюдалось достоверное повышение уровня индуцированного IFN- γ через 3 месяца после терапии ($p = 0,027$). При этом значения уровней IFN- γ в обеих группах остались в пределах референтных значений (рис. 1).

Значения спонтанного уровня IFN- γ в обеих группах через 1 месяц достоверно увеличились, оставаясь на этих значениях в 1-й группе и имели тенденцию к снижению через 3 месяца во 2-й группе. Однако эти значения в обеих группах не отличались от референтных значений (0–6 пг/мл), рис. 2.

Показано, что в обеих группах увеличение продукции сывороточного IFN- γ было достоверным через 1 месяц после окончания терапии ($p = 0,03$ и $p = 0,02$ соответственно), через 3 месяца наблюдалась тенденция к незначительному снижению сывороточного IFN- γ , при этом

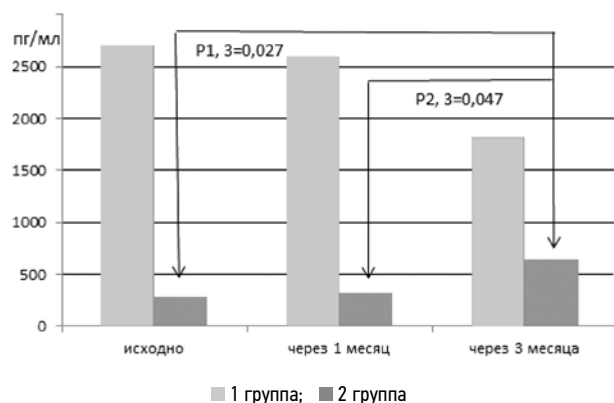


Рис. 1. Динамика уровня индуцированного IFN- γ до начала, через один и три месяца после терапии ингавином у больных хронической инфекцией вируса Эпштейна – Барр 1-й и 2-й групп
Fig. 1. Dynamics of the level of induced IFN- γ before, one and three months after ingavon therapy in patients of the 1st and 2nd groups of chronic Epstein – Barr virus infection

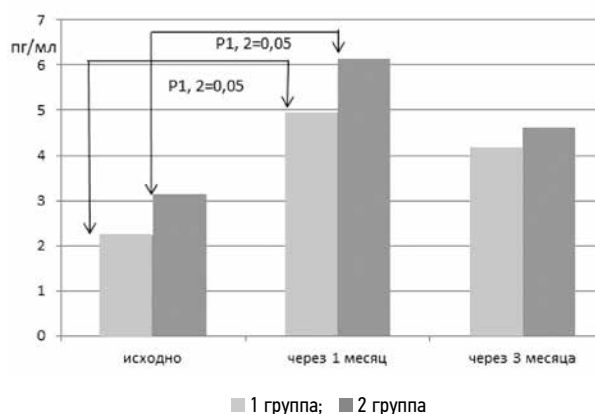


Рис. 2. Динамика уровня спонтанного IFN- γ до начала, через один и три месяца после терапии ингавином у больных хронической инфекцией вируса Эпштейна – Барр в 1-й и 2-й группах
Fig. 2. Dynamics of the level of spontaneous IFN- γ before, one and three months after ingavon therapy in patients in groups 1 and 2 of chronic Epstein – Barr virus infection

полученные данные не отличались от исходных до начала терапии и от референтных значений, предоставленных производителем тест-системы (0–10 пг/мл), рис. 3.

Установлено, что у больных 1-й группы после проведения терапии ингараоном через 1 и 3 месяца отмечалось достоверное уменьшение субфебрильной температуры, боли в горле, озноба, потливости, снижение концентрации внимания. Остальные жалобы имели тенденцию к уменьшению или оставались без изменений (табл. 3).

Во 2-й группе больных через 1 и 3 месяца после терапии ингараоном наблюдалась достоверная положительная динамика основных клинических жалоб, в частности уменьшение лимфаденита, болей в горле, ознобов, потливости, стекания слизи по задней стенке глотки, стоматита, болей в суставах, снижение концентрации внимания, нарушения сна (табл. 4).

Следовательно, больные 2-й группы со сниженным уровнем индуцированного IFN- γ до начала терапии ингараоном имеют более выраженный ответ на терапию, а пациенты 1-й группы, с исходно высокой индуцированной продукцией IFN- γ , имели более выраженные клинические проявления.

Корреляционный анализ влияния исходного уровня индуцированного IFN- γ на клиническую картину заболевания у больных обеих групп выявил, что высокий уровень индуцированного IFN- γ в 1-й группе обратно влияет на развитие у больных потливости ($r = -0,506$, $p = 0,023$; $\tau = -0,419$, $p = 0,021$). Во 2-й группе исходно низкий уровень индуцированного IFN- γ обратно влияет на развитие слабости ($r = -0,405$, $p = 0,045$; $\tau = -0,419$, $p = 0,037$). Других значимых корреляционных связей выявить не удалось.

Первичные вирусные инфекции индуцируют противовирусные иммунные реакции со стороны хозяина, однако эти реакции могут быть недостаточны для элиминации вируса, так как персистенция вируса приводит к подавлению противовирусных иммунных реакций. Одним из механизмов подавления противовирусного ответа являются цитотоксические лимфоциты, включая NK-клетки и CD8⁺ Т-клетки, которые экспрессируют мембранные молекулы, при этом экспрессия индуцируется в инфицированных или трансформированных клетках. Сенсором таких сигналов «kill me» является лектиноподобный трансмембранный рецептор 2-го типа группы естественных киллеров, член D (NKG2D), экспрессируемый на NK, CD8⁺ Т-клетках и $\gamma\delta$ Т-клетках. Регуляция экспрессии лиганда NKG2D, происходит на транскрипционном, посттранскрипционном и посттрансляционном уровнях [26, 27]. Взаимодействие NKG2D с NK-клетками индуцирует дегрануляцию, цитотоксическую реакцию и выработку цитокинов NK-клетками и некоторыми Т-клетками [26]. При вирусной инфекции происходит снижение экспрессии лигандов NKG2D (NKG2D-Ls), опосредованное вирусами, это позволяет вирусу избежать противовирусного

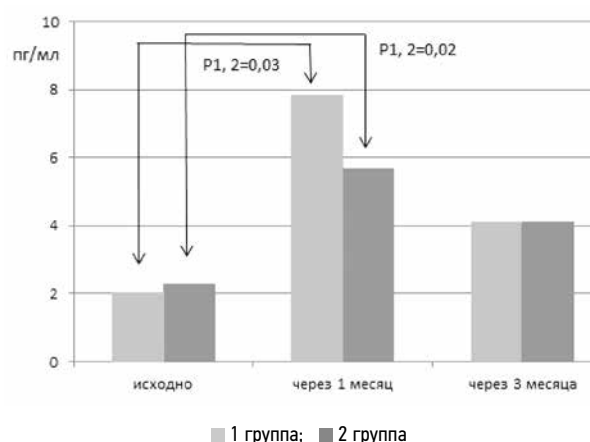


Рис. 3. Динамика уровня сывороточного IFN- γ до начала, через один и три месяца после терапии ингараоном у больных хронической инфекцией вируса Эпштейна – Барр в 1-й и 2-й группах

Fig. 3. Dynamics of serum IFN- γ level before, one and three months after ingaron therapy in patients in groups 1 and 2 of chronic Epstein – Barr virus infection

иммунного ответа со стороны хозяина [28]. Показано, что ранний белок ВЗБ BZLF1 может блокировать продукцию IFN- γ , ингибируя нисходящий сигнальный путь IFN- γ . По существу, BZLF1 прекращает транскрипцию всех экспрессируемых молекул HLA класса II, ингибирует индуцированное IFN- γ фосфорилирование тирозина STAT1 и ядерную транслокацию BZLF1, снижает экспрессию рецептора IFN- γ , стимулируя механизм, с помощью которого ВЗБ может избежать противовирусного иммунного ответа во время первичного инфицирования [29]. Сигнализация цитокинов является очень ранней реакцией на вирусную инфекцию и может объяснить наличие соответствующих ингибирующих вирусных факторов в тегументе.

Таким образом, нарушение регуляции продукции провоспалительных цитокинов основано на том, что уже вирионы содержат молекулы, непосредственно нацеленные на надлежущую цитокиновую сигнализацию [30]. IFN- γ обладая прямой противовирусной активностью используется, как эффективное терапевтическое средство в лечении вирусной инфекции [31]. После терапии рекомбинантным IFN- γ у пациента, страдающего инфекционным мононуклеозом и X-сцепленным лимфопролиферативным синдромом, наблюдалась положительная динамика уменьшения вирус-инфицированных клеток и линейное увеличение содержания IFN- γ в сыворотке крови. NK-клеточная активность оставалась в пределах нормы на протяжении курса терапии. Авторы предположили, что цитотоксические клетки сами могут продуцировать эндогенный IFN- γ [32]. A. Linde, et al. [33] выявили повышение в сыворотке уровня IFN- γ через 24 и 48 ч после ВЗБ-инфицирования, в дальнейшем уровень IFN- γ возвращался к исходным значениям. M. Hornef, et al. [34] показали, что у больных, страдающих острым инфекционным мононуклеозом, повышение уровня

сывороточного IFN- γ наблюдалось только в течение первой недели от момента инфицирования, в дальнейшем уровень IFN- γ нормализовался. Интересные данные получены при изучении динамики продукции уровня IFN- γ у пациентов, болеющих туберкулезом, у которых наблюдалось снижение среднего уровня IFN- γ с течением времени, но это снижение происходило в течение первых 8 недель от начала специфической терапии. При сравнении исходно чувствительных 55 пациентов

и резистентных к лекарственным препаратам 18 пациентов не было обнаружено различий в изменении уровней IFN- γ в течение времени. Так как продукция IFN- γ и секреция из Т-клеток повышается в ответ на увеличение антигенной нагрузки, а затем стабилизируется на протяжении 24 недель, снижение уровня концентрации IFN- γ может свидетельствовать о положительном ответе на проводимую терапию и играть роль мониторинга ответа на терапию [35].

Таблица 3. Частота основных клинических жалоб у 1-й группы больных хронической инфекцией вируса Эпштейна – Барр до начала терапии ингароном и через 1 и 3 месяца после ее окончания, % ($n = 30$)

Table 3. The frequency of the main clinical complaints in patients of the 1st group of chronic Epstein – Barr virus infection before the start of therapy with ingaron and one and three months after its completion, % ($n = 30$)

Частота жалоб	До начала терапии	Через 1 месяц после терапии	Через 3 месяца после терапии	p
Субфебрильная температура	83,33	30,76	30,76	1, 2 = 0,004 1, 3 = 0,004 2, 3 = 0,000
Лимфаденит	53,33	43,33	26,66	1, 2 = 0,082 1, 3 = 0,047 2, 3 = 0,05
Боли в горле	93,33	43,33	36,66	1, 2 = 0,001 1, 3 = 0,001 2, 3 = 0,058
Слабость	76,66	66,66	53,33	1, 2 = 0,054 1, 3 = 0,001 2, 3 = 0,064
Озноб	70,00	13,33	20,00	1, 2 = 0,001 1, 3 = 0,001 2, 3 = 0,064
Потливость	93,33	53,33	46,66	1, 2 = 0,001 1, 3 = 0,001 2, 3 = 0,056
Стекание слизи	33,33	13,33	16,66	1, 2 = 0,05 1, 3 = 0,054 2, 3 = 0,74
Стоматит	36,66	16,66	20,00	1, 2 = 0,052 1, 3 = 0,068 2, 3 = 0,07
Боли в суставах	26,66	20,00	23,33	1, 2 = 0,058 1, 3 = 0,104 2, 3 = 0,074
Раздражительность и плаксивость	70,00	56,66	53,33	1, 2 = 0,058 1, 3 = 0,052 2, 3 = 0,076
Высыпания на кожных покровах	56,66	53,33	46,66	1, 2 = 0,058 1, 3 = 0,052 2, 3 = 0,072
Головные боли, головокружения	36,66	20,00	16,66	1, 2 = 0,068 1, 3 = 0,052 2, 3 = 0,07
Снижение концентрации внимания, памяти	56,66	40,00	36,66	1, 2 = 0,052 1, 3 = 0,05 2, 3 = 0,056
Нарушение сна	46,66	40,00	36,66	1, 2 = 0,058 1, 3 = 0,07 2, 3 = 0,072

Анализ наших результатов отдельно в каждой группе больных показал, что в группе с исходно низким уровнем введение ингараона привело к достоверному увеличению уровня индуцированного INF-γ через 3 месяца после окончания терапии. Вероятно, это обусловлено более выраженным ответом на терапию ингараоном, который проявился достоверной положительной динамикой основных клинических жалоб. Таким образом, динамика продукции исходно

низкого уровня индуцированного INF-γ может быть маркером положительного эффекта проводимой терапии ингараоном. Отсутствие положительной динамики увеличения продукции индуцированного INF-γ в общей группе больных через 1 и 3 месяца после окончания терапии ингараоном свидетельствует об отсутствии влияния препарата на уровень эндогенного INF-γ, что ранее было продемонстрировано в исследованиях других авторов. При этом ингараон обладает

Таблица 4. Частота клинических жалоб у 2-й группы больных хронической инфекцией вируса Эпштейна – Барр до начала терапии ингараоном и через 1 и 3 месяца после ее окончания, % ($n = 21$)

Table 4. The frequency of clinical complaints in patients of the 2nd group of chronic Epstein – Barr virus infection before the start of therapy with ingaron and one and three months after its completion, % ($n = 21$)

Частота жалоб	До начала терапии ($n = 21$)	Через 1 месяц после окончания терапии	Через 3 месяца после окончания терапии	p
Субфебрильная температура	57,14	33,33	28,57	1, 2 = 0,073 1, 3 = 0,058 2, 3 = 0,072
Лимфаденит	66,66	14,28	19,04	1, 2 = 0,002 1, 3 = 0,05 2, 3 = 0,078
Боли в горле	33,33	23,80	19,04	1, 3 = 0,002 1, 3 = 0,002 2, 3 = 0,064
Слабость	61,90	52,38	57,14	1, 2 = 0,073 1, 3 = 0,078 2, 3 = 0,102
Озноб	47,67	28,57	23,80	1, 2 = 0,001 1, 3 = 0,001 2, 3 = 0,104
Потливость	61,90	52,38	47,67	1, 2 = 0,029 1, 3 = 0,001 2, 3 = 0,072
Стекание слизи	21,05	10,52	10,52	1, 2 = 0,029 1, 3 = 0,029 2, 3 = 0,104
Стоматит	15,78	10,52	9,52	1, 2 = 0,004 1, 3 = 0,001 2, 3 = 0,106
Боли в суставах	15,78	10,52	9,52	1, 2 = 0,004 1, 3 = 0,001 2, 3 = 0,106
Раздражительность и плаксивость	42,11	21,05	26,31	1, 2 = 0,054 1, 3 = 0,058 2, 3 = 0,074
Высыпания на коже	42,11	26,31	23,80	1, 2 = 0,056 1, 3 = 0,054 2, 3 = 0,108
Головные боли, головокружения	26,31	23,80	21,05	1, 2 = 0,074 1, 3 = 0,074 2, 3 = 0,078
Снижение концентрации внимания, памяти	33,33	23,80	26,31	1, 2 = 0,002 1, 3 = 0,068 2, 3 = 0,072
Нарушение сна	15,78	14,28	10,52	1, 2 = 0,078 1, 3 = 0,004 2, 3 = 0,046

выраженным противовирусным действием, что было показано ранее и не вызывает повышения продукции IFN- γ до уровней, которые превышали бы референтные значения.

ВЫВОДЫ

1. Противовирусная терапия инганоном через 1 и 3 месяца после окончания лечения больных ХВЭБИ не вызывает изменения продукции IFN- α и - γ до уровней, которые превышали бы референтные значения у данной категории больных.
2. Во 2-й группе больных ХВЭБИ терапия инганоном приводит к достоверному увеличению уровня

индуцированного IFN- γ через 3 месяца после окончания противовирусной терапии.

3. Положительная динамика продукции исходно низкого уровня индуцированного IFN- γ может быть маркером эффективности проводимой терапии инганоном у больных ХВЭБИ.
4. У всех пациентов после терапии инганоном наблюдается достоверное уменьшение клинических жалоб. Наиболее выраженная положительная динамика выявлена у больных с исходно низким уровнем индуцированного IFN- γ .
5. Ингарон может быть использован в терапии больных ХВЭБИ в дозе 500 000 МЕ через день не менее 10 инъекций.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Biron C., Sen G.C. Interferons and other cytokines. Fields virology. 4th ed. Philadelphia, Pa: Lippincott-Raven, 2001.
2. Sen G.C. Viruses and Interferons // *Ann. Rev. Microbiol.* 2001. Vol. 55. P. 255–281. DOI: 10.1146/annurev.micro.55.1.255
3. Hill N., Sarvetnick N. Cytokines: promoters and dampeners of autoimmunity // *Curr. Opin Immunol.* 2002. Vol. 14. No. 6. P. 791–797. DOI: 10.1016/S0952-7915(02)00403-x
4. Gattoni A., Parlato A., Vangieri B., et al. Interferon-gamma: biologic functions and HCV therapy (type I/II) (1 of 2 parts) // *Clin. Ter.* 2006. Vol. 157. No. 4. P. 377–386.
5. Schoenborn J., Wilson C. Regulation of interferon-gamma during innate and adaptive immune responses // *Adv. Immunol.* 2007. No. 96. P. 41–101. DOI: 10.1016/S0065-2776(07)96002-2
6. Roff S., Noon-Song E., Yamamoto J. The significance of interferon-gamma in HIV-1 pathogenesis, therapy, and prophylaxis // *Front. Immunol.* 2014. No. 4. P. 498. DOI: 10.3389/fimmu.2013.00498
7. Fan-Ching L., Howard A. Young, Interferons Success in anti-viral immunotherapy // *Cytokine Growth Factor Rev.* 2014. Vol. 25. No. 4. P. 369–376. DOI: 10.1016/j.cytogr.2014.07.015
8. Soowon K., Hailey M., Seungmin H. Direct antiviral mechanisms of Interferon-Gamma // *Immune Netw.* 2018. Vol. 18. No. 5. P. e33. DOI: 10.4110/in.2018.18.e33
9. Fujisaki T., Nagafuchi S., Okamura T. Gamma-interferon for severe chronic active Epstein – Barr virus // *Ann. Intern. Med.* 1993. Vol. 118. No. 6. P. 474–475. DOI: 10.7326/0003-4819-118-6-199303150-00022
10. Andersson J. Clinical and immunological considerations in Epstein-Barr virus-associated diseases // *Scand. J. Infect. Dis. Suppl.* 1996. No. 100. P. 72–82.
11. Balachandra K., Thawaranantha D., Ayuthaya P., et al. Effects of human alpha, beta and gamma interferons on varicella zoster virus in vitro // *South As. J. Trop. Med. Publ. Health.* 1994. Vol. 25. No. 2. P. 252–257.
12. Schroder K., Hertzog P., Ravasi T., et al. Interferon-gamma: an overview of signals, mechanisms and functions // *J. Leukoc. Biol.* 2004. Vol. 75. No. 2. P. 163–189. DOI: 10.1189/jlb.0603252
13. Малеев В.В., Шмелев В.А., Гиндис А.А., и др. Современные подходы к терапии опоясывающего лишая. Интерферон-гамма в терапии генитального герпеса // *Инф. болезни.* 2007. Т. 5, № 2. С. 28–32.
14. Ракитянская И.А., Рябова Т.С., Тоджибаев У.А., и др. Влияние ингарона на динамику копий дезоксирибонуклеиновой кислоты вируса Эпштейна – Барр в образцах слюны и клинические проявления // *Вестник Российской военно-медицинской академии.* 2019. Т. 66, № 2. С. 18–23.
15. Lotz M., Tsoukas C., Fong S., et al. Regulation of Epstein-Barr virus infection by recombinant interferons. Selected sensitivity to interferon-gamma // *Eur. J. Immunol.* 1985. Vol. 15. No. 5. P. 520–525. DOI: 10.1002/eji.1830150518
16. Sainz B., Halford W. Alpha/Beta interferon and gamma interferon synergize to inhibit the replication of herpes simplex virus type 1 // *J. Virol.* 2002. Vol. 76. No. 22. P. 11541–11550. DOI: 10.1128/jvi.76.22.11541-11550.2002
17. Patterson C., Lawrence D., Echols L., et al. Immune-mediated protection from measles virus-induced central nervous system disease is noncytolytic and gamma interferon dependent // *J. Virol.* 2002. Vol. 76. P. 4497–4506. DOI: 10.1128/JVI.76.9.4497-4506.2002
18. Ракитянская И.А., Рябова Т.С., Калашникова А.А. Влияние ингарона на продукцию интерферона-альфа и -гамма и на проявление клинических симптомов у больных хронической вирусной Эпштейна – Барр инфекцией. Вопросы вирусологии. 2019. Т. 64, № 1. С. 16–23.
19. Holmes G., Kaplan J., Gantz N., et al. Chronic fatigue syndrome: a working case definition // *Ann. Intern. Med.* 1988. Vol. 108. No. 3. P. 387–389. DOI: 10.7326/0003-4819-108-3-387
20. Fukuda K., Straus S., Hickie I., et al. The chronic fatigue syndrome: a comprehensive approach to its definition and study. International Chronic Fatigue Syndrome Study Group // *Ann. Intern. Med.* 1994. Vol. 121. No. 12. P. 953–959. DOI: 10.7326/0003-4819-121-12-199412150-00009
21. Staines D. Postulated vasoactive neuropeptide autoimmunity in fatigue-related conditions: A brief review and hypothesis // *Clin. Dev. Immunol.* 2006. Vol. 13. No. 1. P. 25–39. DOI: 10.1080/17402520600568252
22. Griffith J., Zarrouf A. A systematic review of chronic fatigue syndrome: don't assume it's depression // *J. Clin. Psychiatry.* 2008. Vol. 1. P. 120–128. DOI: 10.4088/pcc.v10n0206
23. Kimura H. Pathogenesis of chronic active Epstein – Barr virus infection: is this an infectious disease, lymphoproliferative disorder, or immunodeficiency? // *Rev. Med. Virol.* 2006. Vol. 16. P. 251–261. DOI: 10.1002/rmv.505

24. Kimura H., Cohen J. Chronic active Epstein – Barr virus disease // *Front. Immunol.* 2017. Vol. 28. P. 1–6. DOI: 10.3389/fimmu.2017.01867
25. Laichalk L., Hochberg D., Babcock G., et al. The dispersal of mucosal memory B cells: evidence from persistent EBV infection // *Immunity.* 2002. Vol. 16. No. 5. P. 745–754. DOI: 10.1016/S1074-7613(02)00318-7
26. Raulet D., Gasser S., Gowen B., et al. Regulation of ligands for the NKG2D activating receptor // *An. Rev. Immunol.* 2013. Vol. 31. P. 413–441. DOI: 10.1146/annurev-immunol-032712-095951
27. Simon O., Seliger B. Molecular mechanisms of human herpes viruses inferring with host immune surveillance // *J. Immunother. Cancer.* 2020. Vol. 8. No. 2. P. e000841. DOI: 10.1136/jitc-2020-000841
28. Ghadially H., Brown L., Lloyd C., et al. MHC class I chain-related protein A and B (MICA and MICB) are predominantly expressed intracellularly in tumour and normal tissue // *Br. J. Cancer.* 2017. Vol. 116. P. 1208–1217. DOI: 10.1038/bjc.2017.79
29. Barbu M., Condrat C., Thompson D., et al. MicroRNA involvement in signaling pathways during viral infection // *Front. Cell. Dev. Biol.* 2020. Vol. 8. P. 143. DOI: 10.3389/fcell.2020.00143
30. Skinner C., Ivanov N., Barr S., et al. An Epstein – Barr virus microRNA blocks interleukin-1 (IL-1) signaling by targeting IL-1 receptor 1 // *J. Virol.* 2017. Vol. 91. P. e00530–17. DOI: 10.1128/JVI.00530-17
31. Abboud G., Tahiliani V., Desai P., et al. Natural killer cells and innate interferon gamma participate in the host defense against respiratory vaccinia virus infection // *J. Virol.* 2016. Vol. 90. No. 1. P. 129–141. DOI: 10.1128/JVI.01894-15
32. Okano M., Thiele G., Kobayashi R., et al. Interferon-gamma in a family with X-linked lymphoproliferative syndrome with acute Epstein – Barr virus infection // *J. Clin. Immunol.* 1989. Vol. 9. No. 1. P. 48–54. DOI: 10.1007/BF00917127
33. Linde A., Andersson B., Svenson S., et al. Serum levels of lymphokines and soluble cellular receptors in primary Epstein – Barr virus infection and in patients with chronic fatigue syndrome // *J. Infect. Dis.* 1992. Vol. 165. No. 6. P. 994–1000. DOI: 10.1093/infdis/165.6.994
34. Hornef M.W., Wagner H.J., Kruse A., et al. Cytokine production in a whole-blood assay after Epstein – Barr virus infection in vivo // *Clin. Diagn. Lab. Immunol.* 1995. Vol. 2. No. 2. P. 209–213.
35. Liang L., Shi R., Xin L., et al. Interferon-Gamma response to treatment of active pulmonary and extrapulmonary tuberculosis // *J. Tuberc. Lung. Dis.* 2017. Vol. 21. No. 10. P. 1145–1149. DOI: 10.5588/ijtld.16.0880

REFERENCES

1. Biron C, Sen G. *Interferons and other cytokines. Fields virology.* 4th ed. Philadelphia, Pa: Lippincott-Raven; 2001.
2. Sen GC. Viruses and Interferons. *Ann Rev Microbiol.* 2001;(55):255–281. DOI: 10.1146/annurev.micro.55.1.255
3. Hill N, Sarvetnick N. Cytokines: promoters and dampeners of autoimmunity. *Curr Opin Immunol.* 2002; 14(6):791–797. DOI: 10.1016/S0952-7915(02)00403-x
4. Gattoni A, Parlato A, Vangieri B, et al. Interferon-gamma: biologic functions and HCV therapy (type I/II) (1 of 2 parts). *Clin Ter.* 2006;157(4):377–386.
5. Schoenborn J, Wilson C. Regulation of interferon-gamma during innate and adaptive immune responses. *Adv Immunol.* 2007;(96):41–101. DOI: 10.1016/S0065-2776(07)96002-2
6. Roff S, Noon-Song E, Yamamoto J. The significance of interferon-gamma in HIV-1 pathogenesis, therapy, and prophylaxis. *Front Immunol.* 2014;(4):498. DOI: 10.3389/fimmu.2013.00498
7. Fan-ching L, Howard A. Young, Interferons Success in anti-viral immunotherapy. *Cytokine Growth Factor Rev.* 2014;25(4):369–376. DOI: 10.1016/j.cytogfr.2014.07.015
8. Soowon K, Hailey M, Seungmin H. Direct antiviral mechanisms of Interferon-Gamma. *Immune Netw.* 2018;18(5):e33. DOI: 10.4110/in.2018.18.e33.
9. Fujisaki T, Nagafuchi S, Okamura T. Gamma-interferon for severe chronic active Epstein – Barr virus. *Ann Intern Med.* 1993;118(6):474–475. DOI: 10.7326/0003-4819-118-6-199303150-00022
10. Andersson J. Clinical and immunological considerations in Epstein – Barr virus-associated diseases. *Scand J Infect Dis Suppl.* 1996;(100):72–82.
11. Balachandra K, Thawaranantha D, Ayuthaya P, et al. Effects of human alpha, beta and gamma interferons on varicella zoster virus in vitro. *South As J Trop Med Publ Health.* 1994;25(2):252–257.
12. Schroder K, Hertzog P, Ravasi T, et al. Interferon-gamma: an overview of signals, mechanisms and functions. *J Leukoc Biol.* 2004;75(2):163–189. DOI: 10.1189/jlb.0603252
13. Maleev VV, Shmelev VA, Gindis AA, et al. Modern approaches to the therapy of shingles. Interferon-gamma in the treatment of genital herpes. *Infekcionnye bolezni.* 2007;5(3):28–32. (In Russ.).
14. Rakityanskaya IA, Ryabova TS, Todzhibaev UA, et al. The effect of Ingaron on the dynamics of the number of copies of deoxyribonucleic acid Epstein–Barr virus in saliva samples and on the manifestation of clinical symptoms in patients with chronic Epstein – Barr virus infection. *Vestnik Rossijskoj Voenno-Medicinskoj Akademii.* 2019;2(65):18–23. (In Russ.).
15. Lotz M, Tsoukas C, Fong S, et al. Regulation of Epstein-Barr virus infection by recombinant interferons. Selected sensitivity to interferon-gamma. *Eur J Immunol.* 1985;15(5):520–525. DOI: 10.1002/eji.1830150518
16. Sainz B, Halford W. Alpha/Beta interferon and gamma interferon synergize to inhibit the replication of herpes simplex virus type 1. *J Virol.* 2002;76 (22):11541–11550. DOI: 10.1128/jvi.76.22.11541-11550.2002
17. Patterson C, Lawrence D, Echols L, et al. Immune-mediated protection from measles virus-induced central nervous system disease is noncytolytic and gamma interferon dependent. *J Virol.* 2002;(76):4497–4506. DOI: 10.1128/JVI.76.9.4497-4506.2002
18. Rakityanskaya IA, Ryabova TS, Kalashnikova AA. Influence of ingaron on the dynamics of interferon-α and -γ production and on the manifestation of clinical symptoms in patients with chronic virus Epstein – Barr infection. *Voprosi Virusologii.* 2019;64(1):23–29. (In Russ.).
19. Holmes G, Kaplan J, Gantz N, et al. Chronic fatigue syndrome: a working case definition. *Ann Intern Med.* 1988;108(3):387–389. DOI: 10.7326/0003-4819-108-3-387

20. Fukuda K, Straus S, Hickie I, et al. The chronic fatigue syndrome: a comprehensive approach to its definition and study. International Chronic Fatigue Syndrome Study Group. *Ann Intern Med.* 1994;121(12):953–959. DOI: 10.7326/0003-4819-121-12-199412150-00009
21. Staines D. Postulated vasoactive neuropeptide autoimmunity in fatigue-related conditions: A brief review and hypothesis. *Clin Dev Immunol.* 2006;13(1):25–39. DOI: 10.1080/17402520600568252
22. Griffith J, Zarrouf A. A systematic review of chronic fatigue syndrome: don't assume it's depression. *J Clin Psychiatry.* 2008;(1):120–128. DOI: 10.4088/pcc.v10n0206
23. Kimura H. Pathogenesis of chronic active Epstein – Barr virus infection: is this an infectious disease, lymphoproliferative disorder, or immunodeficiency? *Rev Med Virol.* 2006;(16):251–261. DOI: 10.1002/rmv.505
24. Kimura H, Cohen J. Chronic active Epstein – Barr virus disease. *Front Immunol.* 2017;(28):1–6. DOI: 10.3389/fimmu.2017.01867
25. Laichalk L, Hochberg D, Babcock G, et al. The dispersal of mucosal memory B cells: evidence from persistent EBV infection. *Immunity* 2002;16 (5):745–754. DOI: 10.1016/S1074-7613(02)00318-7
26. Raulet D, Gasser S, Gowen B, et al. Regulation of ligands for the NKG2D activating receptor. *An Rev Immunol.* 2013;(31):413–441. DOI: 10.1146/annurev-immunol-032712-095951
27. Simon O, Seliger B. Molecular mechanisms of human herpes viruses inferring with host immune surveillance. *J Immunother Cancer.* 2020;8(2):e000841. DOI: 10.1136/jitc-2020-000841
28. Ghadially H, Brown L, Lloyd C, et al. MHC class I chain-related protein A and B (MICA and MICB) are predominantly expressed intracellularly in tumour and normal tissue. *Br J Cancer.* 2017;116:1208–1217. DOI: 10.1038/bjc.2017.79
29. Barbu M, Condrat C, Thompson D, et al. MicroRNA involvement in signaling pathways during viral infection. *Front Cell Dev Biol.* 2020;8:143. DOI: 10.3389/fcell.2020.00143
30. Skinner C, Ivanov N, Barr S, et al. An Epstein – Barr virus microRNA blocks interleukin-1 (IL-1) signaling by targeting IL-1 receptor 1. *J Virol.* 2017;(91):e00530–17. DOI: 10.1128/JVI.00530-17
31. Abboud G, Tahiliani V, Desai P, et al. Natural killer cells and innate interferon gamma participate in the host defense against respiratory vaccinia virus infection. *J Virol.* 2016;90(1):129–141. DOI: 10.1128/JVI.01894-15
32. Okano M, Thiele G, Kobayashi R, et al. Interferon-gamma in a family with X-linked lymphoproliferative syndrome with acute Epstein – Barr virus infection. *J Clin Immunol.* 1989;9(1):48–54. DOI: 10.1007/BF00917127
33. Linde A, Andersson B, Svenson S, et al. Serum levels of lymphokines and soluble cellular receptors in primary Epstein – Barr virus infection and in patients with chronic fatigue syndrome. *J Infect Dis.* 1992;165(6):994–1000. DOI: 10.1093/infdis/165.6.994
34. Hornef MW, Wagner HJ, Kruse A, et al. Cytokine production in a whole-blood assay after Epstein – Barr virus infection in vivo. *Clin Diagn Lab Immunol.* 1995;2(2):209–213.
35. Liang L, Shi R, Xin L, et al. Interferon-Gamma response to treatment of active pulmonary and extrapulmonary tuberculosis. *J Tuberc Lung Dis.* 2017;21(10):1145–1149. DOI: 10.5588/ijtld.16.0880

ОБ АВТОРАХ

***Андрей Сергеевич Мануилов**, старший ординатор; e-mail: andre.manuilov@yandex.ru

Ирина Анисимовна Ракитянская, доктор медицинских наук; e-mail: tat-akyla@inbox.ru

Татьяна Сергеевна Рябова, доктор медицинских наук, доцент; e-mail: tita74@mail.ru

Анастасия Андреевна Калашникова, кандидат биологических наук; e-mail: petkova_nas@mail.ru

Андрей Николаевич Бельских, доктор медицинских наук, профессор; e-mail: belsky@gmail.com

Апчел Андрей Васильевич, доктор медицинских наук

AUTHORS INFO

***Andrey S. Manuilov**, senior resident; e-mail: andre.manuilov@yandex.ru

Irina A. Rakityanskaya, doctor of medical sciences; e-mail: tat-akyla@inbox.ru

Tatyana S. Ryabova, doctor of medical sciences, associate professor; e-mail: tita74@mail.ru

Anastasia A. Kalashnikova, candidate of biological sciences; e-mail: petkova_nas@mail.ru

Andrey N. Bel'skikh, doctor of medical sciences, professor; e-mail: belsky@gmail.com

Andrey V. Apchel, doctor of medical sciences

УДК: 613.6.02: 613.68

DOI: <https://doi.org/10.17816/brmma.62960>

ХАРАКТЕРОЛОГИЧЕСКИЙ ПРОФИЛЬ КУРСАНТОВ ВОЕННО-МОРСКОГО УЧЕБНОГО ЗАВЕДЕНИЯ КАК ПОКАЗАТЕЛЬ ИХ ПРОФЕССИОНАЛЬНОЙ АДАПТАЦИИ

© А.Г. Зайцев, П.А. Сошкин, Д.С. Забродский

Государственный научно-исследовательский испытательный институт военной медицины МО РФ, Санкт-Петербург, Россия

Резюме. Проведено 2-этапное комплексное психолого-физиологическое обследование первокурсников высшего военно-морского учебного заведения. На первом этапе определялись характерологические профили курсантов. На втором этапе выявленные характерологические профили соотносились с традиционными критериями военно-профессиональной адаптации. Установлено, что наиболее часто у обследованных юношей (по данным методики Леонгарда – Шмишека) встречаются такие акцентуации характера, как гипертимность (81,8%) и демонстративность (53,1%), реже — застреваемость (39,3%), педантичность (19,6%), эмотивность (18,2%), экзальтированность (15,4%), и еще реже — циклотимность (8,4%), возбудимость (7,7%), тревожность (2,8%) и дистимность (2,1%). Наиболее значимые различия выявлены между группой «пассивно-агрессивного» стереотипа и группой сравнения (курсантами, получившими низкие индивидуальные оценки по акцентуациям характера). Показано, что курсанты, отнесенные к группе «пассивно-агрессивного» стереотипа, успевают по основным дисциплинам хуже, чем курсанты из других групп. Они имеют более низкие экспертные оценки по дисциплине, нервно-психической устойчивости, коммуникативным навыкам, авторитету в коллективе и уровню общей культуры. Кроме того, у курсантов этой группы подвижность основных нервных процессов на уровне двигательного анализатора несколько уступает группе сравнения. Выявлено, что характерологические особенности, проявившиеся у курсантов в форме смещения или противопоставления акцентуаций характера, в 20–40% случаев благоприятствуют их личностному развитию, здоровью и успешной учебе. В остальных случаях эти особенности характера этому не способствуют и могут в процессе обучения перерастать в личностные расстройства, несовместимые с военной службой. На основе результатов исследования сформулированы психолого-педагогические задачи по совершенствованию системы отбора курсантов в военно-морские учебные заведения и модернизации их профессионального образования.

Ключевые слова: Военно-морской флот; курсанты высшего военно-морского учебного заведения; акцентуации характера; характерологический профиль; военно-профессиональная адаптация; личностное развитие.

Как цитировать:

Зайцев А.Г., Сошкин П.А., Забродский Д.С. Характерологический профиль курсантов военно-морского учебного заведения как показатель их профессиональной адаптации // Вестник Российской военно-медицинской академии. 2021. Т. 23, № 2. С. 29–38. DOI: <https://doi.org/10.17816/brmma.62960>

DOI: <https://doi.org/10.17816/brmma.62960>

CHARACTEROLOGICAL PROFILE OF CADETS OF THE NAVAL EDUCATIONAL INSTITUTION AS AN INDICATOR OF THEIR PROFESSIONAL ADAPTATION

© A.G. Zaitsev, P.A. Soshkin, D.S. Zabrodsky

State Research Test Institute of Military Medicine of the Ministry of Defence of the Russian Federation, St. Petersburg, Russia

ABSTRACT: A 2-stage comprehensive psychological and physiological examination of freshmen of a higher naval educational institution was carried out. At the first stage, characteristic profiles of cadets were determined. At the second stage, the identified characteristic profiles were correlated with the traditional criteria for military-professional adaptation. It was found that the most often examined young men (according to the Leonhard – Schmiszek technique) have such character accentuations as hypertimicity (81.8%) and demonstrability (53.1%), less often — stuck (39.3%), pedanticity (19.6%), emotion (18.2%), exaltation (15.4%), and even less often — cyclothymic (8.4%), excitability (7.7%), anxiety (2.8%) and dysthymic (2,1%). Cadets assigned to the “passive-aggressive” stereotype group manage worse in the main disciplines than cadets from other groups. Cadets with “passive-aggressive” stereotype have lower academic performance as compared to other groups. They have lower expert scores in discipline, neuropsychic stability, communication skills, credibility in a team and level of general culture. In addition, in cadets of this group, the mobility of the main nervous processes at the level of the motor analyzer is somewhat lower to the comparison group. The study showed that the characterological features in the form of mixing or opposing accentuations of characters revealed in cadets play in favor of their personal development, health and successful study only in about 20–40% of cases. In other cases, these character features do not contribute to this and can develop into personal disorders incompatible with military service during the training process. Based on the results of the study, psychological and pedagogical tasks were formulated to improve the system of selecting of cadets for naval educational institutions and to improve their professional education.

Keywords: Navy; cadets of naval university; character accentuations; characterological profile; military-professional adaptation; personal development.

To cite this article:

Zaitsev AG, Soshkin PA, Zabrodsky DS. Characterological profile of cadets of the naval educational institution as an indicator of their professional adaptation. *Bulletin of the Russian Military Medical Academy*. 2021;23(2):29–38. DOI: <https://doi.org/10.17816/brmma.62960>

ВВЕДЕНИЕ

Напряженный характер учебно-боевой деятельности корабельных специалистов: высокие затраты нервно-психической энергии при освоении и эксплуатации перспективных образцов вооружения и военной техники, высокая частота возникновения нештатных ситуаций, необходимость решения проблем социального взаимодействия — определяет необходимость постоянного совершенствования качества профессиональной подготовки военных моряков, в том числе в аспекте повышения их адаптационных резервов. Серьезным препятствием для решения указанных задач в настоящее время является дефицит призывных ресурсов, слабое здоровье и социально-психологическая незрелость той части молодежи, которая составляет потенциальный резерв комплектования профессиональных кадров для Военно-морского флота [1–4].

Ухудшение психофизиологических показателей молодых людей, поступающих в высшие военно-морские учебные заведения (ВВМУЗ), выраженные изменения в функциональном состоянии курсантов в процессе обучения определяют необходимость разработки методических и организационных основ системы психофизиологического сопровождения учебного процесса [5–8].

Цель исследования — провести 2-этапное комплексное психолого-физиологическое обследование первокурсников ВВМУЗ с применением многомерного статистического анализа.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Обследованы 140 первокурсников одного из высших военно-морских учебных заведений (мужского пола в возрасте 17–19 лет). Обследование проводилось в конце первого полугодия первого года обучения. Использовались следующие методики: опросник Леонгарда – Шмишека [9]; психофизиологические методики — многоуровневый личностный опросник «Адаптивность» (МЛО) [10], анкета «Самочувствие, активность, настроение» (САН), теппинг-тест; нагрузочные пробы с задержкой дыхания на вдохе (проба Штанге) и на выдохе (проба Генча); физиологические показатели и индексы; экспертная оценка профессионально важных качеств курсантов командирами подразделений по 10-балльной шкале (10 баллов — имеет блестящие профессиональные способности, по своим профессиональным качествам — лучший из лучших в подразделении, 1 балл — недостаточные профессиональные способности, самый слабый в подразделении); оценка успеваемости по профильным дисциплинам; процедура многомерного статистического анализа — факторный анализ (метод главных компонент с последующим varimax-вращением) [11–12].

Изучение структурных особенностей военно-профессиональной адаптации курсантов строилось в 2 этапа.

На первом этапе исследовались структурные проявления индивидуально-исполнительского уровня — характерологические профили курсантов. На втором этапе работы выявленные характерологические профили соотносились с традиционными критериями военно-профессиональной адаптации.

Основанием для исследования послужило то, что реализация направленности личности в молодом возрасте тесно связана с характерологическими особенностями личности человека, в том числе с выраженными чертами его характера, или акцентуациями характера. А в сложных психогенных ситуациях акцентуации характера могут провоцировать у человека острые аффективные реакции и неврозы (проявления дезадаптации), а приотягчающих обстоятельствах перерастать в болезни характера, или расстройства личности, что отрицательно сказывается на адаптации к профессиональной деятельности и ее исполнении [9].

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Установлено, что наиболее часто у обследованных юношей (по данным методики Леонгарда – Шмишека) встречаются такие акцентуации характера как гипертимность (81,8%) и демонстративность (53,1%), реже — застреваемость (39,3%), педантичность (19,6%), эмотивность (18,2%), экзальтированность (15,4%), и еще реже — циклотимность (8,4%), возбудимость (7,7%), тревожность (2,8%) и дистимность (2,1%). Это означает, что среди обучающихся есть лица, которые, в силу своих характерологических особенностей (необщительности, тревожности, пессимизму и слабоволию), с трудом адаптируются к типичным для закрытого учебного заведения условиям «казарменной» жизни. Пребывание таких курсантов в учебном заведении может иметь негативные последствия для их личностного развития и здоровья. Преобладают же в учебном заведении лица, которые хотя и трудно переносят условия жесткой дисциплины, но благодаря развитой способности к общению, честлюбию и настойчивости способны приспособиться к этим условиям.

Неоднородность полученных данных вызвала необходимость провести структурный анализ характерологических особенностей курсантов с помощью факторного анализа. Факторную структуру акцентуаций характера испытуемых составили четыре фактора (табл. 1).

В первый фактор со значимой нагрузкой и одинаковым знаком вошли следующие акцентуации характера: возбудимость, циклотимность, дистимность, тревожность (перечислены в порядке убывания факторного веса). Поскольку для указанных типов акцентуаций в разной степени присущи тяжелое переживание аффектов, раздражительность, вспыльчивость, импульсивность, частая смена настроений, чувствительность к внешним воздействиям, конфликтность, данный фактор можно

интерпретировать как проявление смешанного (промежуточного) типа акцентуации характера. Основу данного типа акцентуации характера составляет высокая эмоциональная лабильность (с преобладанием процессов возбуждения) и недостаточная управляемость своими возбуждениями, психическими состояниями и поведением. Несомненно, курсанты с такими наклонностями не способны адекватно реагировать на внешние события, связанные прежде всего с их пребыванием в военном учебном заведении. А значит, их психическое состояние, скорее всего, будет только ухудшаться. Соответственно, возрастает опасность обострения указанных черт характера и перерастания их в личностные расстройства.

Содержание второго фактора составили демонстративность, гипертимность и экзальтированность. Указанное сочетание можно отнести к смешанному (амальгамному) типу акцентуаций [9]. Испытуемые с указанными психологическими особенностями составляют подавляющее большинство в воинских коллективах. Военная служба, по-видимому, привлекает их возможностью социального роста и проявления специфических мужских черт и реализации лидерских установок.

В то же время лицам с подобным «набором» черт характера, скорее всего, психологически нелегко находиться в условиях военного учреждения из-за неприятия прежде всего дисциплинарных моментов (на этой почве у них могут формироваться агрессивные настроения, деформирующие личность). Известно, что гипертимные и истероидные (демонстративные) личности в условиях военной службы имеют склонность к агрессии и неуставным отношениям. Напротив, психастенические, сензитивные, конформные и инфантильные личности часто становятся «жертвами» неуставных отношений. Ясно, что указанные психологические особенности (в их крайнем выражении) неблагоприятны для личностного развития и здоровья как самих курсантов, так и окружающих их людей.

В содержание третьего фактора вошли эмотивность и педантичность. Несколько меньший факторный вес имеет тревожность. Взаимосвязь этих акцентуаций характера, по-видимому, обусловлена тем, что типичные для них особенности не противоречат, а наоборот, хорошо дополняют друг друга. Так, например, такие черты эмотивного типа, как «серьезное восприятие событий, потребность в сопереживании и исполнительность», вполне совместимы с ориентацией на «высокое качество работы, предъявление к окружающим высоких требований, склонность к самопроверке», которые являются типичными для педантичного типа. Надо полагать, что эмотивный тип, дополненный чертами педантичного характера, способствует образованию более успешной личности, доминирующей чертой которой является социальная активность. Курсанты с такими чертами характера могут быть успешными в учебе и заботиться о собственном здоровье.

В четвертый фактор с высоким факторным весом вошла только одна акцентуация характера — застревание. Курсантов с данной акцентуацией характера около 40%. Их отличают самонадеянность, жесткость установок и взглядов, сильно развитое честолюбие, которые часто приводят к настойчивому утверждению своих интересов, что, в свою очередь, позволяет смотреть на них как на потенциальных командиров. Среди позитивных характеристик этих курсантов отмечается стремление добиться высоких показателей в любом деле, большое упорство в достижении своих целей. Однако им же присущи такие черты, как склонность к аффектам (правдолюбие, обидчивость, ревность, подозрительность), инертность в проявлении аффектов, мышлении, моторике.

Таким образом, характерологические особенности, проявившиеся у курсантов в форме смешения или противопоставления акцентуаций характеров, в 20–40% случаев благоприятствуют их личностному развитию,

Таблица 1. Факторная структура акцентуаций характера курсантов

Table 1. Factor structure of accentuations of personality traits of cadets

Акцентуация характера	Частота проявления, %	Фактор			
		1-й	2-й	3-й	4-й
Гипертимность	81,8	0,045	0,752	–0,108	0,042
Эмотивность	18,2	0,178	0,117	0,791	–0,156
Тревожность	2,8	0,578	–0,011	0,490	0,186
Демонстративность	53,1	–0,021	0,799	0,205	–0,040
Дистимность	2,1	0,635	–0,396	0,194	–0,253
Застревание	39,3	0,146	0,004	0,096	0,855
Педантичность	19,6	0,061	–0,041	0,754	0,316
Циклотимность	8,4	0,640	0,316	0,116	0,278
Возбудимость	7,7	0,815	0,056	0,053	0,151
Экзальтированность	15,4	0,377	0,451	0,052	0,411

здоровью и успешной учебе. В остальных же случаях данные особенности характера этому не способствуют. Более того, есть все основания считать, что в условиях жестко регламентированной образовательной деятельности, типичной для военного учебного заведения, неблагоприятные черты характера молодых людей могут обостряться, а со временем перерасти в личностные расстройства, несовместимые с военной службой.

Путем вычисления индивидуальных значений по полученным факторам все испытуемые были разделены на пять групп. Первая группа (17 человек) — это лица, получившие высокие индивидуальные показатели по первому фактору, которые были отнесены к «пассивно-агрессивному» стереотипу. Во вторую группу вошли 18 курсантов, получившие высокие индивидуальные показатели по второму фактору, и которые были отнесены к «демонстративно-экзальтированному» стереотипу. К третьему стереотипу — «ригидному» — были отнесены 16 курсантов с высокими показателями по третьему фактору. 17 человек были включены в группу «психастеников» (4 фактор). 58 человек, не получившие высоких баллов ни по одному из выявленных факторов, были отнесены к «нормальному» стереотипу, из них была сформирована группа сравнения. 17 курсантов, имевшие ярко выраженные смешанные стереотипы (высокие значения по двум и более факторам), были исключены из дальнейшего анализа.

Ввиду того, что устойчивые индивидуально-психологические особенности (черты характера) вносят определяющий вклад в адаптацию военнослужащего к новым условиям существования на начальных этапах его профессионализации, а также для проверки выбранного методического подхода проведен межгрупповой сравнительный анализ черт характера (табл. 2).

Из табл. 2 следует, что группа с «нормальным» стереотипом значительно отличается от остальных групп по ряду показателей. Это говорит о том, что выбранный подход оказался верным с точки зрения «технологии» разделения курсантов на группы.

Выявлено, что два профиля характера (рис.) имеют сходный контур: «демонстративно-экзальтированный» и «нормальный». Разница заключается в диапазоне выраженности тех или иных черт, а именно гипертимности, демонстративности и экзальтированности. Можно сказать, что «демонстративно-экзальтированный» стереотип — это гипертрофированный вариант «нормы».

Указанные черты так или иначе «проявляются» во всех без исключения профилях характера курсантов, правда, в разной степени выраженности. Объясняется это тем, что в военные вузы поступают, как правило, молодые люди с высокой активностью, общительностью, стремлением произвести впечатление, с направленностью на высокие достижения в социуме. Отчасти этому способствует профессиональный психологический отбор.

Близкий профиль к рассматриваемым имеет и «ригидный» стереотип. Отличие состоит в большей «вытянутости» по оси «застреваемости» (по этой оси обнаружены значимые различия по сравнению с «нормой», $p < 0,001$). С демонстративным его сближает высокий уровень «экзальтированности».

Профиль «психастенического» типа заметно отличается от первых трех по своей «конфигурации» (вытянутость в направлении оси педантичность — эмотивность). Кроме того, его отличает и относительно высокий уровень тревожности (обнаружены значимые различия по сравнению с «нормой», $p < 0,001$).

Профиль «пассивно-агрессивного» стереотипа имеет явные отличия от «нормы» по таким показателям

Таблица 2. Межгрупповой сравнительный анализ черт характера ($M \pm m$), балл

Table 2. Intergroup comparative analysis of personality traits in different groups ($M \pm m$), score

Стереотип	Акцентуация характера									
	ГТ	Эм	Тр	Дмс	Дис	Зас	Пед	Цик	Воз	Экз
Пассивно-агрессивный	17,20 ± 0,85	11,24 ± 0,73*	6,65 ± 1,20**	14,71 ± 0,89*	9,35 ± 0,80**	14,12 ± 0,69*	9,29 ± 0,82**	13,06 ± 1,14**	14,88 ± 0,87**	15,88 ± 1,44**
Ригидный	16,40 ± 1,12	8,25 ± 0,97	2,44 ± 0,62	13,50 ± 0,78	7,31 ± 0,54	16,38 ± 0,86**	8,37 ± 1,12	9,00 ± 0,94	6,19 ± 1,35	15,01 ± 1,34**
Демонстративно-экзальтированный	19,80 ± 0,55	7,80 ± 0,99	2,30 ± 0,60	15,73 ± 0,52**	5,60 ± 0,59	9,20 ± 0,49	8,27 ± 0,85	8,67 ± 0,90	4,60 ± 0,73	13,8 ± 0,58*
Психастенический (избегающий)	15,18 ± 1,01	13,40 ± 0,64**	5,88 ± 0,67**	12,12 ± 0,81	5,29 ± 0,54	12,12 ± 0,88	13,88 ± 0,69**	7,24 ± 0,85	3,53 ± 0,64	8,82 ± 0,78
Нормальный	16,85 ± 0,51	9,81 ± 0,43	1,38 ± 0,23	12,12 ± 0,40	5,54 ± 0,35	8,54 ± 0,34	6,96 ± 0,52	7,67 ± 0,33	4,56 ± 0,49	10,04 ± 0,51

Примечание: различия между «нормальным» и другими стереотипами, * $p < 0,01$; ** $p < 0,001$. ГТ — гипертимность, Эм — эмотивность, Тр — тревожность, ДМС — демонстративность, Дис — дистимность, Зас — застремленность, Пед — педантичность, Цик — циклотимность, Воз — возбудимость, Экз — экзальтированность.

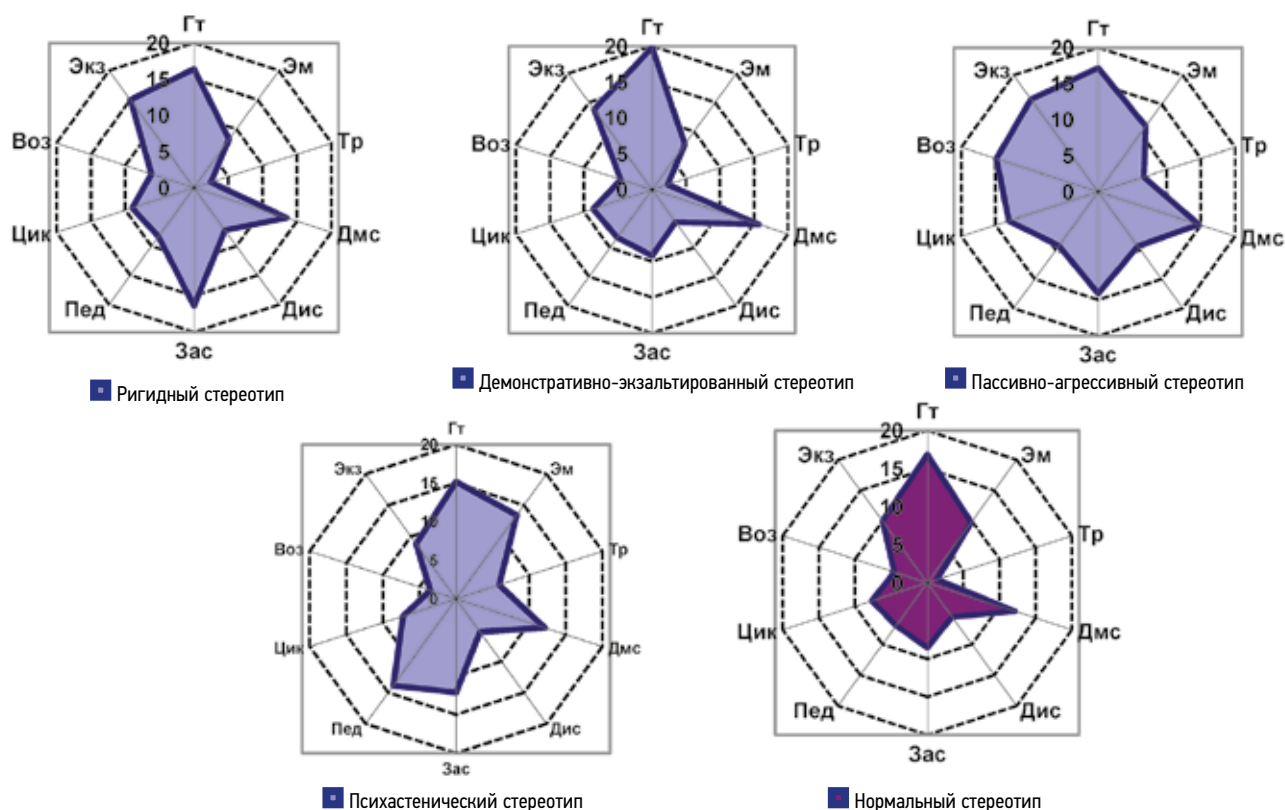


Рис. Профили характера исследуемых групп, балл
Fig. Nature profiles of the study groups, score

как эмотивность ($p < 0,01$), тревожность ($p < 0,001$), демонстративность ($p < 0,01$), дистимность ($p < 0,001$), застреваемость ($p < 0,01$), педантичность ($p < 0,001$), циклотимность ($p < 0,001$), возбудимость ($p < 0,001$), экзальтированность ($p < 0,001$). Таким образом, курсанты, оказавшиеся в группе с «пассивно-агрессивным» стереотипом, выглядят наименее выгодно по отношению к группе «нормального» типа, а уровень тревожности у них оказался даже выше, чем в группе «психастенического» типа. Их характерологический профиль заметно отличается от всех профилей «смещением центра тяжести» в левую плоскость.

Полагаем, что в основе такой полимодальной картины акцентуаций характера лежит низкий уровень саморегуляции, который определяет выраженную

импульсивность поведения, частую смену эмоциональных состояний и, как результат, низкую приспособленность к социальной среде. Для того чтобы это доказать, исследована успеваемость курсантов (табл. 3).

Из табл. 3 видно, что курсанты, отнесенные к группе с пассивно-агрессивным стереотипом, успевают по основным дисциплинам хуже, чем курсанты из других групп. Учеба им дается сложнее, поскольку много психической энергии тратится ими непродуктивно. Немаловажную роль при этом играет и то, что представители этого стереотипа имеют низкую самооценку, у них снижена настойчивость в достижении цели.

Подтверждением предположения о том, что курсанты с пассивно-агрессивным типом поведения имеют затруднения в военно-профессиональной адаптации,

Таблица 3. Успеваемость курсантов по основным дисциплинам после вторичной факторизации ($M \pm m$), балл

Table 3. Performance of students in the main disciplines after secondary factorization ($M \pm m$), score

Стереотип	Математика	Физика	Средний балл
Пассивно-агрессивный	$3,12 \pm 0,09^*$	$3,82 \pm 0,12^{**}$	$3,73 \pm 0,19$
Ригидный (конформный)	$3,47 \pm 0,16$	$4,29 \pm 0,17$	$3,89 \pm 0,12$
Демонстративно-экзальтированный	$3,38 \pm 0,17$	$4,00 \pm 0,20$	$3,86 \pm 0,13$
Психастенический (избегающий)	$3,29 \pm 0,13$	$4,07 \pm 0,19$	$3,86 \pm 0,14$
Нормальный	$3,46 \pm 0,08$	$4,31 \pm 0,07$	$3,98 \pm 0,09$

Примечание: различия между «нормальным» и другими стереотипами, * $p < 0,05$; ** $p < 0,01$.

служат данные полученные в результате экспертной оценки командирами подразделений (табл. 4).

Выявлено, что курсанты «пассивно-агрессивного» стереотипа поведения уступают курсантам из группы сравнения по целому ряду рассматриваемых показателей. В частности, они имеют более низкие экспертные оценки по дисциплине, нервно-психической устойчивости, коммуникативным навыкам, авторитету в коллективе и уровню общей культуры ($p < 0,05$). Примерно такая же картина наблюдается в группе «ригидного» стереотипа. На этом фоне «лучше» выглядят группы «демонстративно-экзальтированного» (значимые различия отсутствуют) и «психастенического» стереотипов (различия обнаружены только по нервно-психической устойчивости).

По данным методики МЛО (табл. 5), курсанты «пассивно-агрессивного» стереотипа отличались от группы сравнения по таким показателям, как коммуникативные навыки, поведенческая регуляция и личностный психологический адаптационный потенциал (ЛПАП). Курсанты «ригидного» (конформного) стереотипа по последним двум показателям также достоверно уступали группе «нормального» стереотипа. Это указывает на то, что военнослужащие «пассивно-агрессивного» и «ригидного» стереотипов склонны к нервно-психическим срывам, у них превалирует неадекватная самооценка.

Самые низкие показатели (по данным теппинг-теста) зафиксированы в группе «психастенического» стереотипа ($203,86 \pm 20,24$ точек против $269,24 \pm 12,30$ точек в группе

Таблица 4. Экспертная оценка курсантов различных стереотипов ($M \pm m$), балл

Table 4. Expert assessment of cadets of various stereotypes ($M \pm m$), score

Показатель	Стереотип				
	нормальный	пассивно-агрессивный	ригидный	демонстративно-экзальтированный	психастенический
Дисциплина	$6,10 \pm 0,19$	$5,02 \pm 0,34^*$	$5,61 \pm 0,34$	$6,15 \pm 0,27$	$5,32 \pm 0,40$
Интеллектуальные способности	$5,96 \pm 0,18$	$5,38 \pm 0,36$	$5,71 \pm 0,31$	$6,13 \pm 0,17$	$5,51 \pm 0,39$
Нервно-психическая устойчивость	$6,26 \pm 0,16$	$5,47 \pm 0,38^*$	$5,49 \pm 0,27^*$	$6,29 \pm 0,22$	$5,35 \pm 0,45^*$
Организационные способности	$5,98 \pm 0,18$	$5,23 \pm 0,36$	$5,35 \pm 0,30$	$5,93 \pm 0,26$	$5,34 \pm 0,51$
Коммуникативные навыки	$6,11 \pm 0,14$	$5,38 \pm 0,31^*$	$5,46 \pm 0,29^*$	$6,28 \pm 0,16$	$5,42 \pm 0,33$
Авторитет в коллективе	$6,05 \pm 0,16$	$5,22 \pm 0,37^*$	$5,24 \pm 0,34^*$	$6,01 \pm 0,25$	$5,58 \pm 0,31$
Уровень общей культуры	$5,96 \pm 0,13$	$5,21 \pm 0,23^*$	$5,25 \pm 0,25^*$	$5,77 \pm 0,24$	$5,37 \pm 0,24$

Примечание: различия между «нормальным» и другими стереотипами, * $p < 0,05$.

Таблица 5. Данные психофизиологического обследования курсантов ($M \pm m$)

Table 5. Data from psychophysiological examination of cadets ($M \pm m$)

Показатель		Стереотип				
		нормальный	пассивно-агрессивный	ригидный	демонстративно-экзальтированный	психастенический
МЛО, балл	Коммуникативный потенциал	$8,84 \pm 0,35$	$11,24 \pm 1,08^{**}$	$10,47 \pm 0,87$	$9,81 \pm 0,87$	$8,86 \pm 0,81$
	Поведенческая регуляция	$7,62 \pm 0,63$	$16,76 \pm 3,06^{***}$	$13,71 \pm 2,32^{***}$	$10,06 \pm 1,47$	$9,93 \pm 1,68$
	Моральная нормативность	$5,82 \pm 0,30$	$7,00 \pm 0,81$	$6,71 \pm 0,85$	$6,50 \pm 0,63$	$7,00 \pm 0,52$
	ЛПАП	$22,28 \pm 1,03$	$35,00 \pm 4,50^{***}$	$30,88 \pm 3,75^{**}$	$26,38 \pm 2,47$	$25,79 \pm 2,74$
САН, балл	Самочувствие	$4,30 \pm 0,08$	$4,36 \pm 0,12$	$4,29 \pm 0,10$	$4,13 \pm 0,08$	$4,38 \pm 0,11$
	Активность	$3,59 \pm 0,11$	$3,41 \pm 0,11$	$3,90 \pm 0,16$	$3,55 \pm 0,13$	$3,49 \pm 0,19$
	Настроение	$4,20 \pm 0,08$	$4,11 \pm 0,14$	$4,37 \pm 0,17$	$4,08 \pm 0,11$	$4,26 \pm 0,15$
Теплинг-тест, кол-во точек	1 кв //5 с	$52,07 \pm 3,25$	$40,43 \pm 5,78$	$38,83 \pm 5,33$	$46,09 \pm 7,33$	$37,00 \pm 4,97^*$
	2 кв //5 с	$42,71 \pm 1,87$	$37,14 \pm 5,29$	$33,25 \pm 2,54^*$	$38,55 \pm 3,60$	$38,64 \pm 4,73$
	3 кв //5 с	$44,93 \pm 1,93$	$39,36 \pm 3,96$	$37,33 \pm 2,86$	$43,45 \pm 3,87$	$34,64 \pm 3,47^*$
	4 кв //5 с	$40,40 \pm 2,63$	$29,07 \pm 3,71$	$32,50 \pm 2,69$	$46,00 \pm 4,10$	$29,93 \pm 4,81$
	5 кв //5 с	$43,50 \pm 2,11$	$31,29 \pm 2,61^*$	$33,75 \pm 3,02$	$42,27 \pm 3,99$	$32,21 \pm 3,98^*$
	6 кв //5 с	$45,62 \pm 2,38$	$35,57 \pm 3,90$	$38,33 \pm 5,28$	$45,91 \pm 3,91$	$32,86 \pm 4,30^*$
	Всего	$269,24 \pm 12,30$	$211,43 \pm 20,80^*$	$214,00 \pm 18,56^*$	$265,91 \pm 20,95$	$203,86 \pm 20,24^*$

Примечание: различия между группами, * $p < 0,05$; ** $p < 0,05$; *** $p < 0,05$. МЛО — Многоуровневый личностный опросник «Адаптивность»; САН — «Самочувствие, активность, настроение».

«нормального» стереотипа, $p < 0,05$). Достоверно «хуже», чем в группе сравнения, выглядели курсанты «пассивно-агрессивного» и «ригидного» стереотипов. Следовательно, у курсантов перечисленных групп подвижность основных нервных процессов на уровне двигательного анализатора несколько уступает группе сравнения.

Чтобы получить более полную картину военно-профессиональной адаптации, оценивались физиологические показатели (табл. 6).

Показано, что курсанты «пассивно-агрессивного» стереотипа хотя и не имеют значимых различий с «нормальным» стереотипом по пробам с задержкой дыхания, тем не менее, имеют «худшие» результаты по вычисляемому на их основе интегральному показателю, отражающему функциональное состояние систем дыхания и кровообращения (ФСсдк). Последний в группе «пассивно-агрессивного» стереотипа равен $117,14 \pm 9,69$ усл. ед., в группе сравнения — $138,90 \pm 4,86$ усл. ед. ($p < 0,05$).

Не менее значимым показателем адаптации организма является вегетативный индекс (индекс Кердо), характеризующий баланс симпатического и парасимпатического тонуса вегетативной нервной системы. По данному показателю получены достоверные ($p < 0,01$) отличия в рассматриваемых группах. Причем в группе «пассивно-агрессивного» стереотипа доминирует симпатический тонус (индекс Кердо равен $12,73 \pm 3,78$ усл. ед.), а в группе «нормального» стереотипа преобладает эйтония, или нормотония, — равновесие вегетативных отделов вегетативной нервной системы (индекс Кердо равен $0,62 \pm 2,41$ усл. ед.). Известно, что симпатический сдвиг сопровождается учащением частоты сердечных сокращений (ЧСС) и понижением диастолического артериального давления (ДАД), что, собственно, и наблюдалось (ЧСС = $80,71 \pm 2,05$ уд/мин; ДАД = $68,92 \pm 2,66$ мм рт. ст.). В группе «нормального» стереотипа ЧСС = $74,26 \pm 1,44$ уд/мин; ДАД = $74,52 \pm 1,0$ мм рт. ст.

Таблица 6. Соматический статус и функциональное состояние курсантов, обследуемых стереогрупп ($M \pm m$)

Table 6. Somatic status and functional state of cadets, examined stereo groups ($M \pm m$)

Показатель	Стереотип				
	нормальный	пассивно-агрессивный	ригидный	демонстративно-экзальтированный	психастенический
Рост, см	$177,73 \pm 0,74$	$176,97 \pm 1,64$	$179,69 \pm 1,13$	$173,67 \pm 1,38^*$	$175,94 \pm 2,09$
Масса тела, кг	$69,42 \pm 0,93$	$71,56 \pm 2,30$	$71,30 \pm 1,41$	$66,17 \pm 1,56$	$68,95 \pm 2,27$
Окружность грудной клетки, см	$91,50 \pm 0,63$	$94,35 \pm 1,39$	$92,69 \pm 1,01$	$90,73 \pm 1,34$	$92,35 \pm 1,14$
Индекс массы тела, усл. ед.	$21,95 \pm 0,22$	$22,79 \pm 0,49$	$22,07 \pm 0,34$	$21,92 \pm 0,40$	$22,25 \pm 0,40$
Проба Штанге, с	$82,12 \pm 4,44$	$65,86 \pm 6,57$	$70,42 \pm 7,48$	$74,09 \pm 10,44$	$63,14 \pm 3,14^*$
Проба Генча, с	$42,95 \pm 1,93$	$44,07 \pm 5,27$	$33,17 \pm 2,72$	$41,82 \pm 5,00$	$46,43 \pm 3,74$
ФСсдк, усл. ед.	$138,90 \pm 4,86$	$117,14 \pm 9,69^*$	$115,08 \pm 8,46$	$129,73 \pm 12,14$	$124,57 \pm 8,45$
ФСсдк, стены	$9,19 \pm 0,28$	$7,93 \pm 0,84^*$	$7,58 \pm 0,63$	$8,91 \pm 0,76$	$8,50 \pm 0,65$
ЧСС, уд/мин	$74,26 \pm 1,44$	$80,71 \pm 2,05$	$79,08 \pm 3,20$	$71,27 \pm 2,80$	$76,00 \pm 2,14$
Проба Геринга, ед.	$72,24 \pm 1,54$	$77,00 \pm 3,55$	$74,00 \pm 3,92$	$68,27 \pm 3,92$	$72,07 \pm 3,34$
САД, мм рт. ст.	$116,67 \pm 1,26$	$111,07 \pm 3,37$	$113,75 \pm 2,44$	$115,00 \pm 2,69$	$111,43 \pm 3,71$
ДАД, мм рт. ст.	$74,52 \pm 1,00$	$68,92 \pm 2,66^*$	$71,25 \pm 2,07$	$69,09 \pm 2,11^*$	$72,86 \pm 2,42$
УОК, мл	$66,37 \pm 0,92$	$67,77 \pm 1,89$	$69,82 \pm 1,97$	$72,69 \pm 2,86^*$	$64,99 \pm 2,28$
Индекс функц. изменений, ед.	$2,05 \pm 0,03$	$2,03 \pm 0,06$	$2,06 \pm 0,06$	$1,96 \pm 0,06$	$2,05 \pm 0,05$
Индекс Кердо, усл. ед.	$-0,62 \pm 2,41$	$12,73 \pm 3,78^{**}$	$8,62 \pm 3,32^*$	$1,79 \pm 4,61$	$3,53 \pm 3,36$
Трудопотери, дни (за семестр)	$10,13 \pm 1,43$	$8,06 \pm 3,09$	$9,07 \pm 2,16$	$13,88 \pm 3,04$	$10,18 \pm 5,46$
Бег на 100 м, с	$14,28 \pm 0,08$	$14,28 \pm 0,15$	$14,27 \pm 0,17$	$14,49 \pm 0,14$	$14,16 \pm 0,18$
Подъем переворотом, раз	$6,04 \pm 0,26$	$5,88 \pm 0,52$	$5,47 \pm 0,61$	$6,07 \pm 0,49$	$6,00 \pm 0,63$
Бег на 3 км, мин	$12,40 \pm 0,11$	$12,90 \pm 0,46$	$12,54 \pm 0,25$	$12,23 \pm 0,19$	$12,37 \pm 0,14$

Примечание: ДАД — диастолическое артериальное давление; САД — систолическое артериальное давление; ФСсдк — функциональное состояние систем дыхания и кровообращения; УОК — ударный объем кровообращения; * $p < 0,05$; ** $p < 0,01$ — различия между «нормальным» и другими стереотипами.

Группа «ригидного» стереотипа занимает промежуточное положение между «нормальным» и «пассивно-агрессивным» стереотипами. Между ними выявлены достоверные различия по показателям пробы Генча, ФСсдк, ЧСС, индексу Кердо. Следовательно, процессы адаптации в указанных группах протекают с преобладанием эрготропного механизма регуляции, они затратны с точки зрения энергетического обеспечения и протекают с большим напряжением функциональных систем.

Курсанты «демонстративно-экзальтированного» стереотипа по соотношению симпатического и парасимпатического отделов вегетативной нервной системы близки к группе сравнения ($ВИ = 1,79 \pm 4,61$ усл. ед.), но зато отличаются от них по росту ($173,67 \pm 1,38$ см — у первых, $177,73 \pm 0,74$ см — у вторых, $p < 0,05$). Этот сам по себе интересный факт можно интерпретировать по-разному. С одной стороны, если «ростом не вышел», можно постараться привлечь к себе внимание другим способом (экспрессивностью в поведении, эмоциональностью, экзальтированностью). Ощущение некоторой «ущербности» по сравнению с более высокими товарищами со временем может вылиться в такую черту личности, как демонстративность, т. е. стремление все время быть «на виду», привлекать к себе повышенное внимание, и только таким образом снизить эмоциональную составляющую своего «комплекса». В этом случае личностные изменения носят вторичный характер. С другой стороны, в основе «демонстративно-экзальтированного» стереотипа вполне могут лежать определенные особенности темперамента (имеющие, как известно, генетическую составляющую), и которые со времен Э. Кречмера связываются с конституцией человека.

Наконец, «психастенический» стереотип отличается от «нормального» только по одному показателю — пробе Штанге. Курсанты этой группы уступают группе сравнения по задержке дыхания на вдохе. Учитывая высокий параллелизм вариабельности времени задержки дыхания с толерантностью к гиперкапнии и устойчивостью к гипоксии, можно говорить об относительно низком уровне устойчивости к физиологическому стрессу этой категории курсантов.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Эмпирически доказана целесообразность выделения групп военно-профессиональной адаптации по критерию доминирующего характерологического профиля. Дано описание основных характерологических профилей и показана их связь с другими традиционно выделяемыми критериями военно-профессиональной адаптации, а также с рядом физиологических показателей, определяющих ее успешность.

Большинство обнаруженных у курсантов характерологических типов не являются перспективными ни в личностном, ни в профессиональном отношении. Они затрудняют их социальную адаптацию и мешают профессиональной подготовке. Наиболее значимые различия обнаружились между группой «пассивно-агрессивного» стереотипа и группой сравнения.

Соответственно, встают как минимум две практических задачи: 1) усовершенствовать систему отбора курсантов в ВВМУЗ, чтобы не допустить зачисления в них недостаточно профессионально мотивированных людей, социально незрелых личностей (это одно из требований профессионального психологического отбора); 2) модернизировать педагогическую систему ВВМУЗ так, чтобы обеспечивалось личностное развитие и рост адаптационного резерва курсантов на всем протяжении их профессионального становления.

Активизацию социализации курсантов следует связывать с переходом на принципиально новую (потребностно-информационную) концепцию воспитания, об эффективности которой свидетельствуют позитивный опыт ее реализации при формировании у военнослужащих профессионального аспекта здоровья [13]. Опираясь на этот опыт, следует перестраивать преподавание всех предметов первого и второго курсов ВВМУЗа с учетом доминирующих у курсантов социальных потребностей, в первую очередь — в самосовершенствовании и самоопределении. Это позволит сформировать у них уже на начальном этапе обучения и воспитания устойчивую мотивацию на личностное и профессиональное самосовершенствование.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Чигрина И.Ю. Проблемы адаптации курсантов первого года обучения высших военных учебных заведений // Теория и практика общественного развития. 2014. № 11. С. 70–72.
2. Мажуев А.В. Мониторинг готовности курсантов к обучению в военном инженерном вузе // Вестник Ставропольского государственного университета. 2008. № 59. С. 169–174.
3. Лазуткин В.Ф. Проблема адаптации курсантов в процессе обучения в военном вузе // Военная мысль. 2007. № 8. С. 54–62.
4. Киричук В.Ф., Шматов А.П. Комплексная оценка адаптации к условиям военной службы у курсантов высших военных учебных заведений // Военно-медицинский журнал. 2008. Т. 329, № 10. С. 60–61.

5. Тимофеев Д.А., Цвигайло М.А. Адаптация курсантов с разной категорией профессионального психологического отбора к условиям обучения в военном авиационном институте радиоэлектроники // Вестник Российского университета дружбы народов. Серия: Медицина. 2009. № 4. С. 287–289.
6. Бойцерук А., Губин В. Адаптация курсантов к учебно-профессиональной деятельности // Морской сборник. 2006. № 8. С. 38–40.
7. Добряк С.Ю. Динамика психологической адаптации курсантов на первом и втором году обучения в военном вузе: автореф. дис. ... канд. психол. наук. СПб., 1999.
8. Панченко Л.Л. Психофизиологическая адаптация курсантов морских специальностей на начальных этапах профессионального образования: автореф. дис. ... канд. биол. наук. Владивосток, 2005.

9. Паршукова Л.П., Выбойщик И.В. Акцентуации характера: учебное пособие. Челябинск: Изд-во ЮУрГУ, 2007.
10. Маклаков А.Г. Личностный адаптационный потенциал: его мобилизация и прогнозирование в экстремальных условиях // Психологический журнал. 2001. Т. 22, № 1. С. 16–24.
11. Харман Г.Г. Современный факторный анализ. М.: Статистика, 1972.
12. Митина О.В., Михайловская И.Б. Факторный анализ для психологов. М.: УМК «Психология», 2001.
13. Зайцев А.Г., Зайцев Г.К., Смуров А.В. Сохранение и укрепление здоровья военнослужащих как психолого-педагогическая задача // Военно-медицинский журнал. 2005. Т. 326, № 5. С. 47–50.

REFERENCES

1. Chigrina IY. Problems of adaptation of first-year cadets of higher military educational institutions. *Theory i practica obchestvennogo rasvitiya*. 2014;(11):70–72. (In Russ.).
2. Mazhnev AV. Monitoring the readiness of cadets for training in a military engineering university. *Vestnik Stavropol'skogo universiteta*. 2008;(59):169–174. (In Russ.).
3. Lazutkin VF. The problem of adaptation of cadets in the process of training at a military university. *Woennaja mysl'*. 2007;(8):54–62. (In Russ.).
4. Kirichuk VF, Shmatov AP. Comprehensive assessment of adaptation to the conditions of military service among cadets of higher military educational institutions. *Woennno-medicinskij gurnal*. 2008;329(10):60–61. (In Russ.).
5. Timofeev DA, Tsvigailo MA. Adaptation of cadets with different categories of professional psychological selection to training conditions at the military aviation institute of radio electronics. *Bulleten' rossijskogo universiteta drugby narodov*. Seria: Medicina. 2009;(4):287–289. (In Russ.).
6. Boyceruk A, Gubin V. Adaptation of cadets to educational and professional activities. *Morskoy sbornik*. 2006;(8):38–40. (In Russ.).
7. Dobryak SY. *Dynamika psyhologicheskoy adaptatsii kursantov na pervom i vtorom godu obuceniya v voennom vuse* [dissertation abstract]. St. Petersburg; 1999. (In Russ.).
8. Panchenko LL. *Psychophysiologicheskaya adaptatsiya kursantov morskikh special'nostej na nachal'nykh etapah professional'nogo obrazovaniya* [dissertation abstract]. Vladivostok; 2005. (In Russ.).
9. Parshukova LP, Vyboyshch IV. *Akcentuatsii haraktera*. Chelyabinsk: Publishing Center YuUrGU; 2007. (In Russ.).
10. Maklakov AG. Personal adaptive potential: its mobilization and forecasting in extreme conditions. *Psychol. Journal*. 2001;22(1): 16–24. (In Russ.).
11. Harman GG. *Sovremennyyi faktorny analis*. Moscow: Statistika; 1972. (In Russ.).
12. Mitina OV, Mikhailovskaya IB. *Faktorny analis dlya psyhologov*. Moscow: UMK Psychology; 2001. (In Russ.).
13. Zaitsev AG, Zaitsev GK, Smurov AV. Preserving and strengthening the health of military personnel as a psychological and pedagogical task. *Woennno-medicinskij gurnal*. 2005;326(5):47–50. (In Russ.).

ОБ АВТОРАХ

***Антон Георгиевич Зайцев**, доктор медицинских наук;
e-mail: valeeg@yandex.ru; ORCID: 0000-0001-5673-5039;
SPIN-код: 4915-5781

Павел Александрович Сошкин, кандидат медицинских наук;
e-mail: soshkin-med@yandex.ru;
SPIN-код: 2975-5848; AUTHOR: 644092

Дмитрий Сергеевич Забродский; e-mail: diz-06@mail.ru;
SPIN-код: 8849-9014

AUTHORS INFO

***Anton G. Zaitsev**, doctor of medicine;
e-mail: valeeg@yandex.ru; ORCID: 0000-0001-5673-5039;
SPIN-code: 4915-5781

Pavel A. Soshkin, candidate of medicine;
e-mail: soshkin-med@yandex.ru;
SPIN-code: 2975-5848; AUTHOR: 644092

Dmitry S. Zabrodsky; e-mail: diz-06@mail.ru;
SPIN-code: 8849-9014

УДК 616.89-08

DOI: <https://doi.org/10.17816/brmma.61268>

ИНТРАОПЕРАЦИОННЫЙ СУДОРОЖНЫЙ СИНДРОМ ПРИ КАРТИРОВАНИИ ФУНКЦИОНАЛЬНО ЗНАЧИМЫХ ЗОН КОРЫ ГОЛОВНОГО МОЗГА

© О.А. Топоркова, М.В. Александров, М.М. Тастанбеков

Российский научно-исследовательский нейрохирургический институт им. проф. А.Л. Поленова (филиал Национального медицинского исследовательского центра им. В.А. Алмазова), Санкт-Петербург, Россия

Резюме. Оценивается влияние структурной эпилепсии на частоту интраоперационных судорожных приступов при картировании функционально значимых зон коры головного мозга в ходе резекции внутримозговых новообразований. В основу работы положен анализ результатов интраоперационных нейрофизиологических исследований в Российском научно-исследовательском нейрохирургическом институте имени профессора А.Л. Поленова. За период 2019–2020 гг. было проведено 87 интраоперационных картирований функционально значимых зон коры головного мозга в ходе резекций внутримозговых новообразований: 79 картирований моторной коры и 16 картирований слухоречевых зон при операциях с пробуждением. При картировании двигательных зон коры частота приступов составила 5,1%, при картировании слухоречевых зон с пробуждением — 18,75%. Деление случаев интраоперационных судорожных приступов на две группы: приступы, возникающие при моторном картировании, и приступы, связанные с картированием слухоречевых зон, — отражает различия в факторах, оказывающих влияние на возбудимость коры головного мозга. При моторном картировании стимуляция происходит на фоне общей анестезии в отличие от операций с пробуждением. Интенсивность стимуляции при слухоречевом картировании выше, чем при моторном картировании. Формально сила тока, используемая при моторном картировании, значительно выше, чем при картировании слухоречевых зон. В целом при развитии интраоперационных судорожных приступов сила тока стимуляции коры не превышает средние значения, требуемые для стимуляции функционально значимых зон коры. Показано, что наличие структурной эпилепсии, ассоциированной с внутримозговыми опухолями, не может рассматриваться как предиктор развития интраоперационных судорожных приступов при выполнении моторного картирования как в условиях общей анестезии, так и при хирургии с пробуждением для картирования слухоречевых зон.

Ключевые слова: интраоперационный нейрофизиологический мониторинг; моторное картирование; структурная эпилепсия; нейрофизиология; нейрохирургия; функционально значимые зоны коры.

Как цитировать:

Топоркова О.А., Александров М.В., Тастанбеков М.М. Интраоперационный судорожный синдром при картировании функционально значимых зон коры головного мозга // Вестник Российской военно-медицинской академии. 2021. Т. 23, № 2. С. 39–44. DOI: <https://doi.org/10.17816/brmma.61268>

DOI: <https://doi.org/10.17816/brmma.61268>

INTRAOPERATIVE SEIZURES OCCURRENCE IN CORTICAL MAPPING OF ELOQUENT AREAS

© O.A. Toporkova, M.V. Aleksandrov, M.M. Tastanbekov

Russian Research Neurosurgical Institute named after prof. A.L. Polenov (branch of the V.A. Almazov National Medical Research Center),
St. Petersburg, Russia

ABSTRACT: The effect of structural epilepsy on the frequency of intraoperative convulsive seizures is assessed when mapping functionally significant areas of the cerebral cortex during resection of intracerebral neoplasms. The work is based on the analysis of the results of intraoperative neurophysiological studies at the Polenov Neurosurgical Institute. For the period 2019–2020 87 intraoperative mappings of eloquent cortex were carried out during resections of intracerebral neoplasms: 79 mappings of the motor cortex and 16 mappings of auditory-speech areas during operations with awakening. When mapping the motor zones of the cortex, the frequency of seizures was 5.1%, while mapping the auditory-speech zones with awakening — 18.75%. The division of cases of intraoperative convulsive seizures into two groups: seizures arising from motor mapping and seizures associated with the mapping of auditory zones — reflects differences in factors that affect the excitability of the cerebral cortex. In motor mapping, stimulation occurs against the background of general anesthesia, unlike waking operations. The intensity of stimulation in auditory mapping is higher than in motor mapping. Formally, the current used in motor mapping is significantly higher than in mapping auditory zones. In general, with the development of intraoperative convulsive seizures, the current intensity of cortical stimulation does not exceed the average values required to stimulate functionally significant cortical zones. The presence of epileptic syndrome in patients with intracerebral tumors cannot be considered as a predictor of intraoperative seizure development when performing motor mapping under general anesthesia as well as during surgery with awakening for mapping of motor or auditory verbal zones.

Keywords: intraoperative neurophysiological monitoring; motor mapping; structural epilepsy; neurophysiology; neurosurgery; eloquent cortex.

To cite this article:

Toporkova OA, Aleksandrov MV, Tastanbekov MM. Intraoperative seizures occurrence in cortical mapping of eloquent areas. *Bulletin of the Russian Military Medical Academy*. 2021;23(2):39–44. DOI: <https://doi.org/10.17816/brmma.61268>

Received: 18.04.2021

Accepted: 20.05.2021

Published: 23.06.2021

ВВЕДЕНИЕ

При локализации патологического новообразования в проекции функционально значимых зон коры головного мозга резекция должна выполняться по принципу «физиологической дозволенности», сформулированному Н.Н. Бурденко [1]. В соответствии с этим принципом в современной интраоперационной нейрофизиологии широко применяется интраоперационное картирование двигательных зон и картирование слухоречевых зон при пробуждении пациента [2–4]. Интраоперационное моторное картирование (МК) — нейрофизиологическая методика, основанная на прямой электростимуляции двигательных зон коры и регистрации вызванных ответов с мышц-мишеней [1, 5, 6]. Если в ходе мониторинга требуется сохранять такие высшие корковые функции, как речь, пространственное чувство, стереогнозис, динамическая оценка сохранности исследуемых функций возможна только при выполнении операции с пробуждением пациента в процессе удаления опухоли [7–10].

Картирование функционально значимых зон может осложняться развитием интраоперационных судорожных приступов (ИСП). В литературе последних 10 лет идет активный поиск возможных факторов, способствующих развитию ИСП. Ясной и общепризнанной концепции эпигенеза при интраоперационной электростимуляции коры пока не сформулировано. Одним из факторов, который мог бы объяснить патологическую возбудимость коры головного мозга, является наличие структурной эпилепсии, ассоциированной с внутримозговыми опухолями. R.P. Lesser, H.W. Lee, W.R.S. Webber, et al. [11], G. Spena, P. Schucht, K. Seidel, et al. [12] сообщают о повышенном риске ИСП во время картирования коры у пациентов, страдающих эпилепсией, однако в работах M.V. Simon, C. Michaelides, S. Wang, et al. [13], A. Szelényi, B. Joksimović, V. Seifert [14] такой корреляции не обнаруживается.

Цель исследования — оценить влияние структурной эпилепсии на частоту интраоперационных судорожных припадков при картировании функционально значимых зон коры головного мозга.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В основу работы положен медико-статистический анализ результатов интраоперационных нейрофизиологических исследований в Российском научно-исследовательском нейрохирургическом институте им. проф. А.Л. Поленова (РНХИ) в 2019–2020 гг. Анализировалась частота ИСП, возникавших во время интраоперационного картирования при выполнении резекций новообразований в проекции функционально значимых зон коры головного мозга.

Для выполнения МК использовалась монополярная стимуляция трейнами: 4 импульса частотой 500 Гц

с межстимульным интервалом 1–2 мс, частота следования трейнов 0,25–1 Гц. Стимуляция начиналась с силы тока 1 мА и далее повышалась с шагом 1–2 мА до получения моторного ответа от мышц-мишеней. Моторные ответы регистрировали с помощью подкожных игольчатых электродов, устанавливаемых на контралатеральной стороне тела над *m. abductor pollicis brevis*, *m. abductor digiti minimi*, *m. tibialis anterior*, *m. abductor hallucis*. При отсутствии ответов от мышц-мишеней при силе тока 30 мА считалось, что зона коры не является двигательной.

Для исключения ложноотрицательных результатов картирования двигательных зон контролировался уровень нервно-мышечной передачи с помощью методики стимуляции периферического нерва пачкой из четырех стимулов (train-of-four — TOF). Стимуляция выполнялась пачкой из четырех электрических стимулов длительностью 500 мкс и интенсивностью 30–50 мА (выше моторного порога), подаваемых с частотой 1–2 Гц. Стимуляционные игольчатые электроды располагались в проекции *n. medianus*. Регистрация осуществлялась игольчатыми электродами, установленными над *m. abductor pollicis brevis*. МК выполнялось при уровне TOF выше 70%.

Стимуляция слухоречевых зон проводилась биполярно с применением парадигмы по Пенфилду: непрерывная стимуляция в течение 1–2 с прямоугольными стимулами, следующими с частотой 50 Гц [1]. Стимуляция выполнялась при силе тока 1–10 мА. При выполнении слухоречевых тестов фиксировались симптомы выпадения.

Для верификации эпилептиформной активности при выполнении стимуляции коры выполнялась электрокортикография (ЭКГ). Регистрация осуществлялась корковыми электродными полосками AdTech (Соединенные Штаты Америки). Полоса пропускания составила 0,5–35 Гц. ЭКГ анализировалась в реальном масштабе времени визуально-логически.

Регистрация нейрофизиологических параметров выполнялась на аппаратно-программном комплексе IOM ISIS фирмы Inomed (Германия).

Данные представлены в формате $\bar{X}_{cp} \pm \sigma$ (среднее $\pm$ стандартное отклонение). Для оценки достоверности различий в несвязанных парных выборках использован *t*-критерий Стьюдента. Для оценки достоверности различий эмпирического и теоретического распределения случаев ИСП был применен критерий χ^2 . Различия считались достоверными при $p < 0,05$. Для статистической обработки данных использована программа SPSS Statistics, версия 17.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

За период 2019–2020 гг. было проведено 87 интраоперационных картирований функционально значимых зон коры головного мозга в ходе резекций внутримозговых новообразований. Выполнено 79 картирований моторной коры и 16 картирований слухоречевых зон

при операциях с пробуждением. Среднее значение силы тока при выполнении МК составило $21,6 \pm 7,6$ мА, при картировании речевых зон — $6,9 \pm 3,4$ мА.

За анализируемый период было зарегистрировано 7 случаев ИСП при картировании функционально значимых зон коры. В тех случаях, когда операция осложнялась развитием ИСП, сила тока стимуляции не превышала средних значений, необходимых для картирования моторной коры и картирования слухоречевых зон при операциях с пробуждением (табл. 1).

Во время операций с пробуждением пациентов с целью картирования речевых зон с использованием методики биполярной стимуляции судорожные приступы произошли у 3 пациентов, что составило 18,75% от всех

операций с использованием методики биполярной стимуляции (табл. 2). При картировании двигательных зон коры на фоне общей анестезии судороги наблюдались в 4 случаях, что составило 5,1% от всех операций с применением МК. Однако полученная разница в частоте развития ИСП при МК и при картировании слухоречевых зон не является статистически значимой.

В европейском мультицентровом исследовании были проанализированы результаты интраоперационного картирования, выполненные в 15 медицинских центрах нейрохирургии Европы [12]. Проанализированы 2098 наблюдений, из них в 1235 (58,8%) случаях картирование проводилось под общей анестезией, в 863 (41,1%) — при пробуждении. Частота случаев ИСП в разных центрах

Таблица 1. Интраоперационный судорожный синдром: характеристика обследованных больных

Table 1. Intraoperative seizures: characteristics of the examined patients

Пол / возраст, лет	Диагноз / степень анаплазии	Наличие структурной эпилепсии / прием АЭП	Условия выполнения картирования	Параметры кортикальной стимуляции	
				Полярность	Сила тока, мА
Ж / 26	Астроцитома левой теменной доли / Grade II	Нет	TBBA	Монополярная	21
Ж / 31	Астроцитома правой островковой доли / Grade II	Да / Депакин 750 мг/сут.	TBBA	Монополярная	7
Ж / 47	Менингиома верхнего сагитального синуса / Grade II	Да / Депакин-хроно 1000 мг/сут.	Ингаляционная анестезия	Монополярная	19
Ж / 31	Астроцитома правой лобной доли / Grade II	Да / Карбамазепин 600 мг/сут.	TBBA	Монополярная	22
М / 45	Глиобластома левой лобной доли / Grade IV	Нет	Краниотомия в сознании	Биполярная	6
М / 48	Глиобластома левой височной доли / Grade IV	Да / Депакин-хроно 1000 мг/сут.	Краниотомия в сознании	Биполярная	8
М / 27	Олигодендроглиома левых лобной и островковой долей / Grade II	Нет	Краниотомия в сознании	Биполярная	8

Примечание: * TBBA — тотальная внутривенная анестезия пропофолом, фентанилом, клофелином; АЭП — антиэпилептические препараты.

Таблица 2. Частота интраоперационных судорожных приступов при интраоперационном картировании функционально значимых зон коры головного мозга, абс. (%)

Table 2. Frequency of intraoperative seizures during intraoperative mapping of eloquent cortex, abs. (%)

Количество наблюдений	Моторное картирование под общей анестезией		Картирование слухоречевых зон при пробуждении	
	без иктального события	с иктальным событием	без иктального события	с иктальным событием
Общее из них:	75 (94,9)	4 (5,1)	13 (81,25)	3 (18,75)
при структурной эпилепсии	37 (46,8)	3 (4,1)	10 (62,5)	1 (6,25)
без эпилептического синдрома	38 (48,1)	1 (1,4)	3 (18,75)	2 (12,5)
Всего	79 (100)		16 (100)	
χ^2	0,44 ($p > 0,05$)		0,49 ($p > 0,05$)	

варьировала от 2,5 до 54%. Тем не менее в среднем при картировании слухоречевых зон при пробуждении ИСП развивались значительно чаще ($n = 155$; 18,6%), чем при выполнении МК на фоне общей анестезии ($n = 109$; 8,8%).

В работах G. Spena, et al. [12, 15] приводятся аналогичные данные о частоте ИСП при картировании функционально значимых зон коры. При слухоречевом картировании в сознании частота ИСП составила 11,2%, при картировании двигательных зон — 8,2%.

Таким образом, частота развития ИСП в РНХИ при выполнении нейрофизиологического мониторинга близка к минимальным значениям частоты этого показателя, о чем сообщают ведущие нейрохирургические центры Европы.

Деление случаев ИСП на две группы: припадки, возникающие при МК, и припадки, связанные с картированием слухоречевых зон, — отражает различия в факторах, оказывающих влияние на возбудимость коры головного мозга. При МК стимуляция происходит на фоне общей анестезии, в отличие от операций с пробуждением. Интенсивность стимуляции при слухоречевом картировании выше, чем при МК. Формально сила тока, используемая при МК, значительно выше, чем при картировании слухоречевых зон. Однако, по нашим расчетам, мощность прямой стимуляции при использовании трейнов по 3–5–7 стимулов существенно ниже, чем при непрерывной стимуляции в течение 2–5 с током меньшей силы, но высокой частотой. Аналогичного мнения о меньшей проэпилептогенной активности трейновой стимуляции придерживаются A. Szélenyi, B. Joksimović, V. Seifert [14].

Выявлено, что у части больных, у которых развились ИСП, внутримозговая опухоль была ассоциирована со структурной эпилепсией. В группе больных с МК таких наблюдений было три, в группе с картированием слухоречевых зон — одно. Была сформулирована гипотеза о том, что полученное распределение не носит случайный характер и, следовательно, вероятность развития ИСП в группе больных со структурной эпилепсией выше, чем у больных без эпилептического синдрома. Сравнение теоретического и эмпирического распределения с расчетом критерия χ^2 не позволило отвергнуть выдвинутую гипотезу: распределение частоты ИСП в группах больных с наличием или отсутствием эпилептического синдрома носит случайный характер как при выполнении МК, так и при картировании слухоречевых зон.

Таким образом, полученные результаты не позволяют считать наличие структурной (симптоматической) эпилепсии фактором, повышающим риск развития судорожного синдрома при интраоперационном картировании коры.

ВЫВОДЫ

1. Частота интраоперационных судорожных припадков при картировании слухоречевых зон при краниотомии в сознании составила 18,75%, при картировании двигательных зон коры под общей анестезией — 5,1%.

2. Наличие структурной эпилепсии, ассоциированной с внутримозговыми опухолями, не является предиктором развития судорожных припадков как при выполнении моторного картирования в условиях общей анестезии, так и при хирургии с пробуждением для картирования слухоречевых зон.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Александров М.В., Чикуров А.А., Топоркова О.А., и др. Нейрофизиологический интраоперационный мониторинг в нейрохирургии. СПб.: СпецЛит, 2019.
2. Saito T., Muragaki Y., Maruyama T., et al. Intraoperative functional mapping and monitoring during glioma surgery // *Neurol. Med. Chir. (Tokyo)*. 2014. Vol. 55. No. 1. P. 1–13. DOI: 10.2176/nmc.ra.2014-0215
3. Simon M.V. Intraoperative neurophysiologic sensorimotor mapping—a review // *J. Neurol. Neurophysiol.* 2013. Vol. 4. No. 2. DOI: 10.4172/2155-9562.s3-002
4. De Witt Hamer P.C., Robles S.G., Zwinderman A.H., et al. Impact of intraoperative stimulation brain mapping on glioma surgery outcome: a meta-analysis // *J. Clin. Oncol.* 2012. Vol. 30. No. 20. P. 2559–2565. DOI: 10.1200/JCO.2011.38.4818
5. Dineen J., Simon M.V. Neurophysiological tests in the operating room. In: Simon M.V., ed. *Intraoperative Neurophysiology: A comprehensive guide to monitoring and mapping*. NY: Springer Publishing Company, Demos Medical, 2019. P. 1–57.
6. Улитин А.Ю., Александров М.В., Малышев С.М., и др. Эффективность интраоперационного моторного картирования при резекции опухолей центральных извилин // *Российский нейрохирургический журнал им. проф. А.Л. Поленова*. 2017. Т. 9. № 1 С. 57–62.
7. Ilmberger J., Ruge M., Kreth F.-W., et al. Intraoperative mapping of language functions: a longitudinal neurolinguistic analysis // *J. Neurosurg.* 2008. Vol. 109. No. 4. P. 583–592. DOI: 10.3171/JNS/2008/109/10/0583
8. Picht T., Kombos T., Gramm H.J., et al. Multimodal protocol for awake craniotomy in language cortex tumour surgery // *Acta Neurochir. (Wien)*. 2006. Vol. 148. No. 2. P. 127–138. DOI: 10.1007/s00701-005-0706-0
9. Simon M.V. An introduction to functional mapping. In: Simon M.V., ed. *Intraoperative Neurophysiology: A comprehensive guide to monitoring and mapping*. NY: Springer Publishing Company, Demos Medical, 2019. P. 235–244.
10. Zyryanov A., Zelenkova V., Malyutina S., Stupina E. The contributions of the arcuate fasciculus segments to language processing: evidence from brain tumor patients // *Russ. J. Cogn. Sci.* 2019. Vol. 6. No. 1. P. 25–37.
11. Lesser R.P., Lee H.W., Webber W.R.S., et al. Short-term variations in response distribution to cortical

stimulation // *Brain*. 2008. Vol. 131. No. 6. P. 1528–1539. DOI: 10.1093/brain/awn044

12. Spena G., Schucht P., Seidel K., et al. Brain tumors in eloquent areas: A European multicenter survey of intraoperative mapping techniques, intraoperative seizures occurrence, and antiepileptic drug prophylaxis // *Neurosurg. Rev.* 2017. Vol. 40. No. 2. DOI: 10.1007/s10143-016-0771-2.

13. Simon M.V., Michaelides C., Wang S., et al. The effects of EEG suppression and anesthetics on stimulus thresholds in functional cortical motor mapping // *Clin. Neurophysiol.* 2010. Vol. 121. No. 5. DOI: 10.1016/j.clinph.2010.01.002

14. Szelényi A., Joksimović B., Seifert V. Intraoperative risk of seizures associated with transient direct cortical stimulation in patients with symptomatic epilepsy // *J. Clin. Neurophysiol.* 2007. Vol. 24. No. 1. DOI: 10.1097/01.wnp.0000237073.70314.f7

15. Spena G., Garbossa D., Panciani P.P., et al. Purely subcortical tumors in eloquent areas: Awake surgery and cortical and subcortical electrical stimulation (CSES) ensure safe and effective surgery // *Clin. Neurol. Neurosurg.* 2013. Vol. 115. No. 9. P. 1595–1601. DOI: 10.1016/j.clineuro.2013.02.006

REFERENCES

1. Alexandrov MV, Chikurov AA, Toporkova OA, et al. *Nejrofiziologicheskij intraoperacionnyj monitoring v nejroxirurgii*. St. Petersburg: Spetslit LLC; 2019. (In Russ.).

2. Saito T, Muragaki Y, Maruyama T, et al. Intraoperative functional mapping and monitoring during glioma surgery. *Neurol Med Chir (Tokyo)*. 2014;55(1):1–13. DOI: 10.2176/nmc.ra.2014-0215

3. Simon MV. Intraoperative neurophysiologic sensorimotor mapping—a review. *J Neurol Neurophysiol.* 2013;4(2). DOI: 10.4172/2155-9562.s3-002

4. De Witt Hamer PC, Robles SG, Zwinderman AH, et al. Impact of intraoperative stimulation brain mapping on glioma surgery outcome: a meta-analysis. *J Clin Oncol.* 2012;30(20):2559–2565. DOI: 10.1200/JCO.2011.38.4818

5. Dineen J, Simon MV. *Neurophysiological tests in the operating room*. In: Simon MV., ed. *Intraoperative Neurophysiology: A comprehensive guide to monitoring and mapping*. NY: Springer Publishing Company, Demos Medical; 2019:1–57.

6. Ulitin AY, Alexandrov MV, Malyshev SM, et al. Efficacy of intraoperative motor mapping for resection of brain tumors located in the central gyrus region. *Russian Neurosurgical Journal Named After Professor Polenov*. 2017;9(1):57–62. (In Russ.).

7. Ilmberger J, Ruge M, Kreth F-W, et al. Intraoperative mapping of language functions: a longitudinal neurolinguistic analysis. *J Neurosurg.* 2008;109(4):583–592. DOI: 10.3171/JNS/2008/109/10/0583

8. Picht T, Kombos T, Gramm HJ, et al. Multimodal protocol for awake craniotomy in language cortex tumour surgery. *Acta Neurochir (Wien)*. 2006;148(2):127–138. DOI: 10.1007/s00701-005-0706-0

9. Simon MV. *An introduction to functional mapping*. In: Simon MV, ed. *Intraoperative Neurophysiology: A comprehensive guide to monitoring and mapping*. NY: Springer Publishing Company, Demos Medical; 2019:235–244.

10. Zyryanov A, Zelenkova V, Malyutina S, Stupina E. The contributions of the arcuate fasciculus segments to language processing: evidence from brain tumor patients. *Russ J Cogn Sci.* 2019;6(1):25–37.

11. Lesser RP, Lee HW, Webber WRS, et al. Short-term variations in response distribution to cortical stimulation. *Brain*. 2008;131(6):1528–1539. DOI: 10.1093/brain/awn044

12. Spena G, Schucht P, Seidel K, et al. Brain tumors in eloquent areas: A European multicenter survey of intraoperative mapping techniques, intraoperative seizures occurrence, and antiepileptic drug prophylaxis. *Neurosurg Rev.* 2017;40(2). DOI: 10.1007/s10143-016-0771-2

13. Simon MV, Michaelides C, Wang S, et al. The effects of EEG suppression and anesthetics on stimulus thresholds in functional cortical motor mapping. *Clin Neurophysiol.* 2010;121(5). DOI: 10.1016/j.clinph.2010.01.002

14. Szelényi A, Joksimović B, Seifert V. Intraoperative risk of seizures associated with transient direct cortical stimulation in patients with symptomatic epilepsy. *J Clin Neurophysiol.* 2007;24(1). DOI: 10.1097/01.wnp.0000237073.70314.f7

15. Spena G, Garbossa D, Panciani PP, et al. Purely subcortical tumors in eloquent areas: Awake surgery and cortical and subcortical electrical stimulation (CSES) ensure safe and effective surgery. *Clin Neurol Neurosurg.* 2013;115(9):1595–1601. DOI: 10.1016/j.clineuro.2013.02.006

ОБ АВТОРАХ

***Ольга Александровна Топоркова**, врач функциональной диагностики; e-mail: fata-morgana0@yandex.ru

Михаил Всеволодович Александров, доктор медицинских наук, профессор; e-mail: mdoktor@yandex.ru

Малик Маратович Тастанбеков, доктор медицинских наук; e-mail: m.m.tastanbekov@gmail.com

AUTHORS INFO

***Olga A. Toporkova**, diagnostician; e-mail: fata-morgana0@yandex.ru

Mikhail V. Aleksandrov, doctor of medical sciences, professor; e-mail: mdoktor@yandex.ru

Malik M. Tastanbekov, doctor of medical sciences; e-mail: m.m.tastanbekov@gmail.com

УДК [159.9:616.1:616.3]:355.34

DOI: <https://doi.org/10.17816/brmma.64455>

ВЫЯВЛЕНИЕ СКЛОННОСТИ К РАЗВИТИЮ СТРЕСС-ИНДУЦИРОВАННЫХ СОМАТИЧЕСКИХ ЗАБОЛЕВАНИЙ У КУРСАНТОВ ВОЕННОГО ВУЗА НА ОСНОВЕ ОЦЕНКИ ИХ ПСИХОФИЗИОЛОГИЧЕСКИХ, ПСИХОЛОГИЧЕСКИХ И ПСИХОСОЦИАЛЬНЫХ ХАРАКТЕРИСТИК

© Н.В. Зеленина, И.В. Федоткина, С.С. Назаров, В.В. Юсупов

Военно-медицинская академия имени С.М. Кирова МО РФ, Санкт-Петербург, Россия

Резюме. Установлено, что частота стресс-индуцированных соматических заболеваний у курсантов за 4–5 лет обучения возросла с 0 на I курсе до 10% на V–VI курсах. 1-е место по частоте встречаемости занимают болезни органов пищеварения (K00–K93 по Международной классификации болезней, травм и расстройств поведения 10-го пересмотра), в период обучения их уровень возрос с 0 до 7,3%. Болезни системы кровообращения (I00–I99) увеличились до 2,7%. На основании психофизиологических, психологических и психосоциальных показателей обследованных курсантов проведен дискриминантный анализ и разработана модель прогнозирования склонности к стресс-индуцированным соматическим заболеваниям, использующая линейные классификационные функции. Разработанная модель статистически значима, доля правильных классификаций составляет 95,8%, что свидетельствует о хорошей разделительной способности данной модели. Показана устойчивость в течение всего периода обучения показателей, вошедших в модель, что позволяет использовать ее в качестве прогностической и применять для выявления склонности к развитию стресс-индуцированных соматических заболеваний у курсантов младших курсов. Своевременное выявление курсантов, склонных к развитию стресс-индуцированных соматических заболеваний, и персонализированный подход к психологической коррекции будут способствовать профилактике нарушений соматического здоровья, повышению эффективности и надежности деятельности и профессиональному долголетию будущих военных специалистов. Показатели, вошедшие в модель, свидетельствуют, что склонность к развитию стресс-индуцированных соматических заболеваний обусловлена как врожденными особенностями (скорость нервных процессов и соотношение торможения и возбуждения в центральной нервной системе, типологические свойства личности), так и приобретенными навыками социального поведения (модели стресс-преодолевающего поведения, психосоциальные характеристики), а также накопленными в процессе развития личности стресс-индуцированными невротическими проявлениями. Психокоррекционные мероприятия должны быть направлены на осознание и самораскрытие своих личностных особенностей при одновременном развитии желаемых навыков поведения и социального взаимодействия, а также обучение навыкам психической саморегуляции.

Ключевые слова: военнослужащий; курсант; заболеваемость; стресс-индуцированные соматические заболевания; психофизиологические; психологические и психосоциальные характеристики; прогноз заболеваемости; медико-психологическое сопровождение.

Как цитировать:

Зеленина Н.В., Федоткина И.В., Назаров С.С., Юсупов В.В. Выявление склонности к развитию стресс-индуцированных соматических заболеваний у курсантов военного вуза на основе оценки их психофизиологических, психологических и психосоциальных характеристик // Вестник Российской военно-медицинской академии. 2021. Т. 23, № 2. С. 45–52. DOI: <https://doi.org/10.17816/brmma.64455>

DOI: <https://doi.org/10.17816/brmma.64455>

REVEALING OF PROPENSITY TO DEVELOPMENT OF STRESS-INDUCED SOMATIC DISEASES IN MILITARY UNIVERSITY CADETS BASED ON PSYCHOPHYSIOLOGICAL, PSYCHOLOGICAL AND PSYCHOSOCIAL CHARACTERISTICS

© N.V. Zelenina, I.V. Fedotkina, S.S. Nazarov, V.V. Yusupov

Military Medical Academy named after S.M. Kirov of the Ministry of Defense of the Russian Federation, Saint Petersburg, Russia

ABSTRACT: It was found that the frequency of stress-induced somatic diseases in cadets during 4–5 training years increased from 0 in the I cours to 10% in the V–VI courses. The first place in frequency is occupied by diseases of the digestive system (K00–K93 according to the International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problem 10th revision), during the training their level increased from 0 to 7.3%. Diseases of the circulatory system (I00–I99) increased to 2.7%. Based on the psychophysiological, psychological and psychosocial indicators of the surveyed cadets, a discriminant analysis was performed and a linear classification function model for predicting the propensity to stress-induced somatic diseases was obtained. The model is statistically significant, the percentage of correct classifications is 95.8%, that indicates a good separation ability of this model. The stability of the model indicators during the entire training period is shown, so that makes it possible to use it as a prognostic model and apply to identify propensity of the junior cadet to developing stress-induced somatic diseases. Timely identification of cadets who are prone to developing stress-induced somatic diseases and personalized approach to psychological correction will contribute to the prevention of somatic health disorders, the increasing of efficiency and reliability of activity and the professional longevity of future military specialists. The indicators included in the model shows that the propensity to stress-induced somatic diseases is determined by both innate features (the speed of nervous processes and the ratio of inhibition and stimulation in the central nervous system, typological properties of the personality), and acquired skills of social behavior (coping models and psychosocial characteristics of the personality), as well as stress-induced neurotic manifestations which accumulated in the process of personal development. Psychological correction should be aimed at awareness and self-disclosure of their personal characteristics while developing the desired behavioral and social interaction skills, as well as training in mental self-regulation skills.

Keywords: military personnel; cadets; morbidity; stress-induced somatic diseases; psychophysiological; psychological and psychosocial characteristics; prognosis of morbidity; medical and psychological support.

To cite this article:

Zelenina NV, Fedotkina IV, Nazarov SS, Yusupov VV. Revealing of propensity to development of stress-induced somatic diseases in military university cadets based on psychophysiological, psychological and psychosocial characteristics. *Bulletin of the Russian Military Medical Academy*. 2021;23(2):45–52. DOI: <https://doi.org/10.17816/brmma.64455>

ВВЕДЕНИЕ

При поступлении абитуриентов в высшие военные учебные заведения как у нас в стране, так и за рубежом проводится профессиональный отбор, составной частью которого является профессиональный психологический отбор. Профессиональный отбор направлен на достижение качественного комплектования воинских должностей и уменьшение частоты увольнения военнослужащих по состоянию здоровья в процессе их профессиональной деятельности. При профессиональном психологическом отборе осуществляется отсев лиц с факторами риска расстройства адаптации и снижения здоровья в процессе обучения. Известно, что обучение в военном вузе для многих является наиболее сложным этапом военно-профессиональной адаптации, неизбежно связанным с психическим стрессом и напряжением адаптационных ресурсов. К факторам риска расстройства адаптации относят неустойчивую мотивацию, низкий уровень нервно-психической устойчивости, недостаточный уровень развития интеллекта и др. [1]. Тем не менее среди причин отчислений курсантов из военных вузов заболеваемость, наряду с неуспеваемостью и недисциплинированностью, прочно занимает лидирующие позиции. Анализ причин отчислений курсантов из вузов показал, что от 4 до 19% были уволены по состоянию здоровья. У части курсантов к окончанию обучения развиваются хронические стресс-индуцированные соматические заболевания. Эти заболевания вносят значительный вклад в статистику досрочной увольняемости военнослужащих из рядов Вооруженных сил Российской Федерации (ВС РФ). Болезни системы кровообращения и органов пищеварения являются наиболее частыми причинами увольнений офицеров по состоянию здоровья и составляют 30–45% среди всех нозологий [2]. У военнослужащих, страдающих хроническими заболеваниями, снижены функциональные резервы организма, что негативно отражается на эффективности и надежности профессиональной деятельности, а цена профессиональной ошибки может быть неизмеримо высока [3–5].

О.Ш. Ойноткинова, Е.В. Крюков, А.В. Власенко [6], А.В. Степанов, А.Б. Селезнев, Д.Б. Пономарев и др. [7] показали, что стресс-реакция является медиатором многих соматических и психических заболеваний. Длительный или чрезмерный стресс, активирующий эндокринную, вегетативную нервную и иммунную системы, может приводить к необратимым изменениям в органах и системах, на которые приходилась наибольшая нагрузка. К психическим стресс-индуцированным заболеваниям относят патологии невротического круга, причиной которых явилось психотравмирующее стрессовое воздействие (F40–49 — «Невротические, связанные со стрессом и соматоформные расстройства» по Международной статистической классификации болезней и проблем, связанных со здоровьем, 10-го пересмотра

(МКБ-10). Соматические стресс-индуцированные заболевания представлены в различных рубриках МКБ-10. В настоящее время показана роль стресса как главного или вспомогательного этиологического фактора болезней органов пищеварения (K00–K93) и болезней системы кровообращения (I00–I99) [8–10].

Активно изучаются молекулярные механизмы, лежащие в основе развития стресс-индуцированных заболеваний. Значимую роль отводят воспалительной реакции, ведущей к нарушению баланса между активными формами кислорода (АФК) и антиоксидантами и, как следствие, снижению доступности оксида азота, эндотелиальной и нейрональной дисфункции. Повышение АФК вызывает аритмию, отрицательно влияя на кальциевые каналы миокарда, артериальную гипертензию, стимулируя сужение сосудов, порождает образование атеросклеротических бляшек, повреждая мембраны эндотелиальных клеток [7–10].

В то же время роль психических свойств, лежащих в основе взаимосвязи между стрессом и болезнью, изучена недостаточно. Один и тот же стресс может вызвать у одних индивидуумов расстройство адаптации, у других — несовершенную адаптацию (появление заболеваний), у третьих — формируется адекватная адаптация. Существуют немногочисленные данные о том, что личностные типологические особенности и копинг-модели являются предикторами неустойчивости к стрессу и склонности к психическим и соматическим заболеваниям [11–13].

Статистика стресс-индуцированной заболеваемости военнослужащих, прошедших все этапы профессионального отбора, свидетельствует о необходимости совершенствования способов профилактики подобных расстройств. В связи с этим разработка алгоритма прогнозирования развития стресс-индуцированных соматических заболеваний у курсантов военных вузов на основе оценки их психофизиологических особенностей является актуальной задачей, решение которой позволило бы выявить склонность к этим заболеваниям на ранних этапах военно-профессиональной адаптации и разработать профилактические психокоррекционные мероприятия.

Цель исследования — создание модели прогнозирования развития стресс-индуцированных соматических заболеваний у курсантов в процессе обучения в военном вузе на основе устойчивых индивидуальных показателей психофизиологических, психологических и психосоциальных характеристик.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Обследованы 413 курсантов мужского пола Военно-медицинской академии им. С.М. Кирова в возрасте 21–24 лет V–VI курсов и 90 курсантов в возрасте 17–20 лет I курса в период 2018–2019 гг. При обследовании упор был сделан на биопсихосоциальную парадигму — это

подход, утверждающий, что в развитии болезни или какого-либо расстройства у человека играют важную роль как биологические, так и психологические и психосоциальные факторы. Психофизиологические показатели курсантов исследовали с помощью отечественного программного продукта «Водитель», позволяющего определять функциональное состояние центральной нервной системы с использованием оценок показателей сложной зрительно-моторной реакции (СЗМР) и реакции на движущийся объект (РДО). Рассчитывали следующие параметры: среднее время реакции без помех (СЗМР6п) и среднее время реакции с помехами (СЗМРсп); индекс надежности деятельности — отношение количества верных ответов к общему количеству ответов (СЗМРин); относительную частоту преждевременных (РДОпр) и запаздывающих реакций (РДОзр) и их среднее время; величину отклонения — алгебраическую сумму среднего времени преждевременных и запаздывающих реакций (РДОво).

При психологическом обследовании определяли наиболее устойчивые и значимые для психической адаптации особенности: тип личности (опросник Д. Кейрси — К), и ее психосоциальные свойства (Гиссенский личностный опросник — Гисс), модели стресс-преодолевающего поведения (опросник С. Хобфолла — SACS), признаки невротических расстройств (опросник невротических расстройств — симптоматический Е. Александровича в адаптации Санкт-Петербургского научно-исследовательского психоневрологического института им. В.М. Бехтерева — ОНР).

Заболеваемость у курсантов анализировали по результатам ежегодной диспансеризации и соотносили с классами и нозологиями МКБ-10.

Для разработки математической модели прогнозирования развития стресс-индуцированных соматических заболеваний на основе психофизиологических, психологических и психосоциальных показателей курсантов V–VI курсов проводили дискриминантный анализ методом «вперед пошагово» из пакета прикладных программ Statistica 12.0.

Полученные результаты обрабатывали с помощью непараметрического критерия Манна–Уитни.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Установлено, что у курсантов V–VI курсов 1-е место по частоте встречаемости занимают болезни органов пищеварения (K00–K93), такие как гастрит и гастродуоденит (K29), дискинезия желчевыводящих путей (K83.9), язвенная болезнь желудка и двенадцатиперстной кишки (K25–K26). За период обучения уровень этих болезней увеличился с 0% на I курсе до 7,3% на V–VI курсах. Болезни системы кровообращения (I00–I99) (нейроциркуляторная астенция по гипертоническому и смешанному типам, гипертония, I10–I15) возросли с 0 до 2,7%. В целом, частота стресс-индуцированных соматических

заболеваний у курсантов за 4–5 лет обучения возросла до 10%.

Разработанная математическая модель прогнозирования развития стресс-индуцированных соматических заболеваний у курсантов является статистически значимой (Wilks' Lambda: 0,7142; $F(15,102) = 2,7207$; $p < 0,0015$). Доля правильных классификаций составляет 95,8%. Модель позволила получить следующие линейные классификационные функции (ЛКФ) или уравнения:

$$\begin{aligned} \text{ЛКФ1} = & -10,0812 \times (\text{РДО\%зр}) + 0,0980 \times (\text{СЗМР6п}) - \\ & - 0,0176 \times (\text{СЗМРсп}) + 0,0066 \times (\text{РДОво}) + 5,2058 \times (\text{КJ}) + \\ & + 0,0903 \times (\text{KS}) + 0,6515 \times (\text{ГиссIV}) + 2,6770 \times (\text{SACS6}) + \\ & + 1,7087 \times (\text{ОНР8}) + 1,4597 \times (\text{ОНР7}) - 0,9275 \times (\text{ОНР10}) - \\ & - 0,7874 \times (\text{ОНР4}) - 0,5418 \times (\text{ОНР3}) + 0,2625 \times (\text{ОНР5}) + \\ & + 0,2053 \times (\text{ОНР2}) - 98,7336; \end{aligned}$$

$$\begin{aligned} \text{ЛКФ2} = & 4,7046 \times (\text{РДО\%зр}) + 0,0858 \times (\text{СЗМР6п}) - \\ & - 0,0130 \times (\text{СЗМРсп}) - 0,0021 \times (\text{РДОво}) + 4,7343 \times \\ & \times (\text{КJ}) - 0,1062 \times (\text{KS}) + 0,8013 \times (\text{ГиссIV}) + 2,3285 \times (\text{SACS6}) + \\ & + 1,2028 \times (\text{ОНР8}) + 0,9536 \times (\text{ОНР7}) - 0,6975 \times (\text{ОНР10}) - \\ & - 1,2028 \times (\text{ОНР4}) - 0,3097 \times (\text{ОНР3}) - 0,0325 \times (\text{ОНР5}) + \\ & + 0,0610 \times (\text{ОНР2}) - 90,7078. \end{aligned}$$

Таблица 1. Показатели и их весовые коэффициенты, вошедшие в линейные классификационные функции

Table 1. Indicators and their weights included in the linear classification functions

Показатель	Весовой коэффициент	
	ЛКФ1	ЛКФ2
РДОзр, %	–10,0812	+4,7046
СЗМР6п, мс	+0,0980	+0,0858
СЗМРсп, мс	–0,0176	–0,0130
РДОво, мс	+0,0066	–0,0021
KS, балл	+0,0903	–0,1062
KJ, балл	+5,2058	+4,7343
ГиссIV, балл	+0,6515	+0,8013
SACS6, балл	+2,6770	+2,3285
ОНР8, балл	+1,7087	+1,2028
ОНР4, балл	–0,7874	–1,2028
ОНР7, балл	+1,4597	+0,9536
ОНР5, балл	+0,2625	–0,0325
ОНР10, балл	–0,9275	–0,6975
ОНР3, балл	–0,5418	–0,3097
ОНР2, балл	+0,2053	+0,0610
Свободный коэффициент, усл. ед.	–98,7336	–90,7078

Примечание: KS и KJ — «Сенсорность» и «Планирование» по опроснику Д. Кейрси; Гисс IV — «Настроение» по IV шкале Гиссенского опросника; SACS 6 — «Избегание» по 6 шкале опросника SACS; ОНР 8, 4, 7, 5, 10, 3, 2 — показатели опросника ОНР по шкалам «Дереализационное расстройство», «Расстройство сна», «Сексуальное расстройство», «Аффективная лабильность», «Нарушение социальных контактов», «Аффективное напряжение», «Депрессивное расстройство».

Полученные результаты свидетельствуют о хорошей разделительной способности данной модели (табл. 1). Подставив в каждое уравнение соответствующие показатели конкретного обследуемого, можно вычислить значения ЛКФ1 и ЛКФ2, и если ЛКФ1 > ЛКФ2, то у курсанта нет склонности к развитию стресс-индуцированных соматических заболеваний, а если ЛКФ2 > ЛКФ1, то велика вероятность развития стресс-индуцированных соматических заболеваний в процессе обучения.

Таким образом, значимыми психофизиологическими показателями для прогнозирования склонности к развитию стресс-индуцированных соматических заболеваний у курсантов являются: среднее время реакции без помех и среднее время реакции с помехами при сложной зрительно-моторной реакции, доля запаздывающих реакций и средняя алгебраическая величина отклонения при реакции на движущийся объект. Значимыми психологическими показателями являются значения «Сенсорности» и «Планирования» по опроснику Д. Кейрси, «Настроения» по IV шкале Гиссенского опросника, копинг-модель «Избегание» по 6-й шкале опросника SACS, показатели опросника ОНР по шкалам «Дереализационное расстройство», «Расстройство сна», «Сексуальное расстройство», «Аффективная лабильность», «Аффективное напряжение», «Депрессивное расстройство», «Нарушение социальных контактов».

Ранее нами [14] были обнаружены статистически значимые корреляционные связи между стресс-индуцированными заболеваниями и личностными особенностями курсантов. По этой причине нами первоначально была предпринята попытка построения прогностической модели на основании только психологических особенностей курсантов. Эта попытка оказалась unsuccessful, что и подвигло нас обратиться к биопсихосоциальной парадигме и расширить число используемых параметров.

Таким образом, анализ показателей, вошедших в прогностическую модель, показывает, что склонность к развитию стресс-индуцированных заболеваний определяется как врожденными особенностями (скорость нервных процессов и соотношение торможения и возбуждения в центральной нервной системе, типологические свойства личности, основанные на темпераменте), так и приобретенными навыками социального поведения (модели стресс-преодолевающего поведения, социально-психологические характеристики), а также накопленными в процессе развития личности стресс-индуцированными невротическими проявлениями.

Изучение динамики изменения показателей, вошедших в классификационные функции, показал, что эти характеристики остаются устойчивыми в течение всего периода обучения. Статистические различия между I и V–VI курсами отсутствовали, за исключением

Таблица 2. Показатели курсантов I и V–VI курсов, вошедшие в классификационные функции (критерий Манна – Уитни)

Table 2. Indicators of cadets in I and V–VI courses included in the classification functions (Mann – Whitney criterion)

Показатель	I курс Me [Q ₂₅ ; Q ₇₅] (n = 90)	V–VI курсы Me [Q ₂₅ ; Q ₇₅] (n = 413)	p
Типологические черты, балл			
KS	12 [10; 15]	14 [12; 16]	< 0,001
KJ	18 [17; 19]	19 [17; 20]	> 0,05
Психосоциальные черты, балл			
ГиссIV	19 [17; 22]	19 [17; 24]	> 0,05
Копинг-модели, балл			
SACS6	14 [11; 17]	15 [13; 17]	> 0,05
Невротические проявления, балл			
ОНР2	0 [0–4]	0 [0–4]	> 0,05
ОНР3	0 [0–4]	2 [0–5]	> 0,05
ОНР4	0 [0–4]	0 [0–4]	> 0,05
ОНР5	0 [0–4]	0 [0–4]	> 0,05
ОНР7	0 [0–4]	0 [0–4]	> 0,05
ОНР8	0 [0–4]	0 [0–0]	> 0,05
ОНР10	0 [0–0]	0 [0–4]	> 0,05
Психофизиологические показатели			
СЗМРбп, мс	670 [610–719]	662 [619–721]	> 0,05
СЗМРсп, мс	790 [698–941]	781 [703–932]	> 0,05
РДОзр, %	41 [31–46]	40 [30–45]	> 0,05
РДОВО, мс	9,04 [–4,5–24]	9,75 [–5,5–26]	> 0,05

показателя KS, который незначительно возрастал к старшим курсам (табл. 2).

Факт стабильности показателей, вошедших в ЛКФ, в течение всего периода обучения, позволяет использовать полученную модель в качестве прогностической и применять ее для выявления склонности к развитию стресс-индуцированных соматических заболеваний у курсантов младших курсов. Неизменность невротических проявлений свидетельствует о том, что курсанты имеют довольно устойчивый спектр невротических проявлений (внутриличностных конфликтов) и он не меняется в процессе обучения. Следовательно, выявленные невротические проявления у курсантов не связаны со стрессом в процессе обучения, а обусловлены сформированными стереотипами реагирования при развитии личности и оказывают значимое влияние на возникновение стресс-индуцированных заболеваний в процессе обучения.

Приведем методику использования ЛКФ на конкретных примерах нескольких курсантов.

Пример 1. Курсант N, начальных курсов обучения, по результатам обследования имеет следующие показатели: РДОзр = 55%, СЗМР6п = 923 мс, СЗМРсп = 855 мс, РДОво = 44 мс, KS = 11 баллов, KJ = 19 баллов, ГиссIV = 17 баллов, SACS6 = 18 баллов, ОНР8 = 0 баллов, ОНР4 = 4 балла, ОНР7 = 0 баллов, ОНР5 = 0 баллов, ОНР10 = 0 баллов, ОНР3 = 0 баллов, ОНР2 = 0 баллов. Подставляем эти значения в формулы для ЛКФ и получаем: ЛКФ1 = 127,43, а ЛКФ2 = 123,19. ЛКФ1 > ЛКФ2. Заключение: у курсанта нет склонности к стресс-индуцированным соматическим заболеваниям.

Пример 2. Курсант M, начальных курсов обучения, по результатам обследования имеет следующие показатели: РДОзр = 40%, СЗМР6п = 592 мс, СЗМРсп = 745 мс, РДОво = 26 мс, KS = 15 баллов, KJ = 19 баллов, ГиссIV = 20 баллов, SACS6 = 14 баллов, ОНР8 = 0 баллов,

ОНР4 = 8 балла, ОНР7 = 0 баллов, ОНР5 = 0 баллов, ОНР10 = 0 баллов, ОНР3 = 4 баллов, ОНР2 = 4 балла. Подставляем эти значения в формулы для ЛКФ и получаем: ЛКФ1 = 85,44, а ЛКФ2 = 86,23. ЛКФ2 > ЛКФ1. Заключение: у курсанта есть склонность к стресс-индуцированным заболеваниям.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Разработана модель выявления склонности к стресс-индуцированным соматическим заболеваниям на основе ЛКФ, использующих психофизиологические, психологические и психосоциальные показатели обследованных курсантов младших курсов. Подставив вошедшие в ЛКФ показатели курсантов, можно с большой точностью выделить группу риска развития стресс-индуцированных соматических заболеваний к концу обучения. Полученные результаты свидетельствуют о том, что в развитии стресс-индуцированных соматических заболеваний имеют значения не только врожденные психофизиологические свойства и типологические особенности личности, но и навыки социального взаимодействия, а также накопленные в процессе развития личности стресс-индуцированные невротические проявления. Своевременное выявление курсантов с риском развития стресс-индуцированных соматических заболеваний и соответствующая психологическая коррекция будут способствовать профилактике нарушений соматического здоровья, повышению эффективности и надежности деятельности и продлению срока службы будущих военных специалистов. Психокоррекционные мероприятия должны быть направлены на осознание и самораскрытие личностных особенностей при одновременном развитии желаемых навыков поведения и социального взаимодействия, а также обучение навыкам психической саморегуляции.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Юсупов В.В., Корзунин В.А., Дорофеев И.И., и др. Реализация обновления методического обеспечения в профессиональном психологическом отборе кандидатов для обучения в вузах Министерства обороны Российской Федерации // Известия Российской военно-медицинской академии. 2019. Т. 38, № 3. С. 46–51.
2. Евдокимов В.И., Мосягин И.Г., Сиващенко П.П., Мухина Н.А. Анализ медико-статистических показателей заболеваемости офицеров Военно-морского флота и Сухопутных войск Российской Федерации в 2003–2018 гг. // Медико-биологические и социально-психологические проблемы безопасности в чрезвычайных ситуациях. 2019. № 2. С. 62–98. DOI: 10.25016/2541-7487-2019-0-2-62-98
3. Мызников И.Л., Полищук Ю.С. Состояние здоровья, заболеваемость и травматизм у водолазов, проходящих службу в Кольском заполярье // Гигиена и санитария. 2014. Т. 93, № 4. С. 61–66.
4. Телегина А.И., Лиферов Р.А., Фисун А.Я., и др. Распространенность факторов риска у людей с артериальной гипертензией, подверженных профессиональной стрессогенной нагрузке // Клиническая медицина. 2017. Т. 95, № 6. С. 535–544. DOI: 10.18821/0023-2149-2017-95-6-535-544
5. Черкашин Д.В., Макиев Р.Г., Кириченко П.Ю., и др. Новая стратегия повышения эффективности профилактики сердечно-сосудистых заболеваний в Вооруженных силах Российской Федерации // Известия Российской военно-медицинской академии 2017. Т. 36, № 3. С. 34–39.
6. Ойоткинова О.Ш., Крюков Е.В., Власенко А.В. Оценка прогностической значимости антропогенных и экологических факторов в развитии неинфекционных заболеваний // Труды НИИ Организации здравоохранения и медицинского менеджмента. М.: Государственное бюджетное учреждение города Москвы «Научно-исследовательский институт организации здравоохранения и медицинского менеджмента Департамента здравоохранения города Москвы», 2018. С. 8–10.
7. Степанов А.В., Селезнев А.Б., Пономарев Д.Б., и др. Нейро-иммунноэндокринное обеспечение общебиологических реакций организма при действии неблагоприятных внешних факторов //

Вестник Российской военно-медицинской академии. 2020. № 4 (72). С. 196–200.

8. Dhama K., Latheef S.K., Dadar M., et al. Biomarkers in stress related diseases/disorders: diagnostic, prognostic, and therapeutic values // *Front. Mol. Biosci.* 2019. No. 6. P. 91. DOI: 10.3389/fmolb.2019.00091

9. Liu Y.-Z., Wang Y.-X., Jiang C.-L. Inflammation: the common pathway of stress-related diseases // *Front. Hum. Neurosci.* 2017. No. 11. P. 316. DOI: 10.3389/fnhum.2017.00316

10. Senoner T., Dichtl W. Oxidative stress in cardiovascular diseases: still a therapeutic target? // *Nutrients.* 2019. Vol. 11. No. 9. P. 2090. DOI: 10.3390/nu11092090

11. Contractor A.A., Armour C., Shea M.T., et al. Latent profiles of DSM-5 PTSD symptoms and the “Big Five”

personality traits // *J. Anxiety. Disord.* 2016. Vol. 37. P. 10–20. DOI: 10.1016/j.janxdis.2015.10.005

12. Koffel E., Kramer M.D., Arbisi P.A., et al. Personality traits and combat exposure as predictors of psychopathology over time // *Psychol. Med.* 2016. Vol. 46. No. 1. P. 209–220. DOI: 10.1017/S0033291715001798

13. Kupper N., Denollet J. Type D personality as a risk factor in coronary heart disease: a review of current evidence // *Curr. Cardiol. Rep.* 2018. Vol. 20. No. 11. P. 104. DOI: 10.1007/s11886-018-1048-x

14. Зеленина Н.В., Федоткина И.В., Юсупов В.В. Личностные особенности как предикторы стресс-индуцированных соматических заболеваний у курсантов военного вуза // *Медико-биологические и социально-психологические проблемы в чрезвычайных ситуациях.* 2020. № 2. С. 93–99. DOI: 10.25016/2541-7487-2020-0-2-93-99

REFERENCES

1. Yusupov VV, Korzunin VA, Dorofeev II, et al. Realizatsiya obnovleniya metodicheskogo obespecheniya v professional'nom psikhologicheskom otbore kandidatov dlya obucheniya v vuzakh Ministerstva oborony Rossiiskoi Federatsii. *Izvestiya Rossiiskoi voenno-meditsinskoi akademii.* 2019;38(3):46–51. (In Russ.).

2. Evdokimov VI, Mosyagin IG, Sivashchenko PP, Mukhina NA. Analiz mediko-statisticheskikh pokazatelei zaboлеваemosti ofitserov Voenno-morskogo flota i Sukhoputnykh voisk Rossiiskoi Federatsii v 2003–2018 gg. *Mediko-biologicheskie i sotsial'no-psikhologicheskie problemy bezopasnosti v chrezvychaynykh situatsiyakh.* 2019;2:62–98. (In Russ.). DOI: 10.25016/2541-7487-2019-0-2-62-98

3. Myznikov IL, Polishchuk YuS. Sostoyanie zdorovya, zaboлеваemost i travmatizm u vodolazov, proxodyashchikh sluzhbu v Kol'skom zapolyar'e. *Gigiena i sanitariya.* 2014;93(40):61–66. (In Russ.).

4. Telegina AI, Liferov RA, Fisun AJA, et al. Rasprostranennost faktorov riska u lyudej s arterialnoj gipertenziej, podverzhennykh professionalnoj stressogennoj nagruzke. *Klinicheskaya medicina.* 2017;95(6):535–544. (In Russ.). DOI: 10.18821/0023-2149-2017-95-6-535-544

5. Cherkashin DV, Makiev RG, Kirichenko PJu, et al. Novaya strategiya povysheniya effektivnosti profilaktiki serdechno-sosudistyx zabolevanij v Vooruzhenny'x silax Rossijskoj Federatsii. *Izvestiya Rossiiskoi voenno-meditsinskoi akademii.* 2017;36(3):34–39. (In Russ.).

6. Ojnotkinova OSh, Kryukov EV, Vlasenko AV. Ocenka prognosticheskoi znachimosti antropogennykh i ekologicheskikh faktorov v razviti neinfekcionnykh zabolevanij. *Trudy NII Organizatsii zdavoookhraneniya i medicinskogo menedzhmenta.* Moscow: Gosudarstvennoe byudzhethnoe uchrezhdenie goroda Moskvy "Nauchno-issledovatel'skij institut organizatsii zdavoookhraneniya

i medicinskogo menedzhmenta Departamenta zdavoookhraneniya goroda Moskvy"; 2018. P. 8–10. (In Russ.).

7. Stepanov AV, Seleznev AB, Ponomarev DB, et al. Nejroimunnoendokrinnoe obespechenie obshebiologicheskikh reakcij organizma pri dejstvii neblagopriyatnykh vneshnix faktorov. *Vestnik Rossijskoj voenno-meditsinskoi akademii.* 2020;4(72):196–200. (In Russ.).

8. Dhama K, Latheef SK, Dadar M, et al. Biomarkers in stress related diseases/disorders: diagnostic, prognostic, and therapeutic values. *Front Mol Biosci.* 2019;(6):91. DOI: 10.3389/fmolb.2019.00091

9. Liu Y-Z, Wang Y-X, Jiang C-L. Inflammation: the common pathway of stress-related diseases. *Front Hum Neurosci.* 2017;(11):316. DOI: 10.3389/fnhum.2017.00316

10. Senoner T, Dichtl W. Oxidative stress in cardiovascular diseases: still a therapeutic target? *Nutrients.* 2019;11(9):2090. DOI: 10.3390/nu11092090

11. Contractor AA, Armour C, Shea MT, et al. Latent profiles of DSM-5 PTSD symptoms and the “Big Five” personality traits. *J Anxiety Disord.* 2016;37:10–20. DOI: 10.1016/j.janxdis.2015.10.005

12. Koffel E, Kramer MD, Arbisi PA, et al. Personality traits and combat exposure as predictors of psychopathology over time. *Psychol Med.* 2016;46(1):209–220. DOI: 10.1017/S0033291715001798

13. Kupper N, Denollet J. Type D personality as a risk factor in coronary heart disease: a review of current evidence. *Curr Cardiol Rep.* 2018;20(11):104. DOI: 10.1007/s11886-018-1048-x

14. Zelenina NV, Fedotkina IV, Yusupov VV. Lichnostnye osobennosti kak prediktory stress-indutsirovannykh somaticheskikh zabolevanii u kursantov voennogo vuza. *Mediko-biologicheskie i sotsial'no-psikhologicheskie problemy bezopasnosti v chrezvychaynykh situatsiyakh.* 2020;2:93–99. (In Russ.). DOI: 10.25016/2541-7487-2020-0-2-93-99

ОБ АВТОРАХ

*Наталья Васильевна Зеленина, кандидат биологических наук, доцент; e-mail: zelnatvas@mail.ru;
ORCID: 0000-0002-8130-7690; SCOPUS: 6701602986;
SPIN-код: 1173–1255

AUTHORS INFO

*Natalya V. Zelenina, candidate of biological sciences, associate professor; e-mail: zelnatvas@mail.ru;
ORCID: 0000-0002-8130-7690; SCOPUS: 6701602986;
SPIN code: 1173-1255

Ирина Викторовна Федоткина, кандидат психологических наук, доцент; ORCID:0000-0003-4838-6515; SCOPUS: 57216205440; SPIN-код: 8202-2753.

Сергей Сергеевич Назаров, кандидат медицинских наук, доцент; ORCID: 0000-0002-4532-029X; SPIN-код:7278-3653

Владислав Викторович Юсупов, доктор медицинских наук, профессор; ORCID: 0000-0002-5236-8419; SCOPUS: 57177317400; SPIN-код: 9042-3320

Irina V. Fedotkina, candidate of psychological sciences, associate professor; ORCID:0000-0003-4838-6515; SCOPUS: 57216205440; SPIN code: 8202-2753.

Sergey S. Nazarov, candidate of medical sciences, associate professor; ORCID: 0000-0002-4532-029X; SPIN code: 7278-3653

Vladislav V. Yusupov, doctor of medical sciences, professor; ORCID: 0000-0002-5236-8419; SCOPUS: 57177317400; SPIN code: 9042-3320

УДК 616.21-001:614.83

DOI: <https://doi.org/10.17816/brmma.71305>

ОТОРИНОЛАРИНГОЛОГИЧЕСКИЕ КОНТУЗИИ ПРИ МИННО-ВЗРЫВНОЙ ТРАВМЕ

© А.А. Горохов¹, В.Г. Миронов¹, А.Н. Касаткин², Н.С. Байтемирова¹, К.Ю. Королева¹¹ Военно-медицинская академия имени С.М. Кирова МО РФ, Санкт-Петербург, Россия² Главный военный клинический госпиталь войск национальной гвардии Российской Федерации, Балашиха, Россия

Резюме. Современные тенденции ведения военных конфликтов диктуют свои особенности формирования величины и структуры санитарных потерь оториноларингологического профиля. Боевая травма органа слуха характеризуется не только ростом общего числа санитарных потерь, но и различными особенностями течения раневого процесса. Орган слуха по мере совершенствования оружия становится все более незащищенной и уязвимой областью воздействия минно-взрывного оружия. Однако такие важные характеристики, как лечение, длительность и исходы контузий уха, горла и носа, представлены недостаточно для адекватной организации медицинского обеспечения. Оториноларингологические контузии рассматривались в общей массе контузионных санитарных потерь с преобладанием закрытой травмы головного мозга и часто без учета оториноларингологических контузий. Пострадавшие заканчивали лечение в отдельных медицинских батальонах, госпиталях и отделениях для легкораненых. Количество раненых осколками и контуженных увеличивается с применением оружия взрывного действия вследствие увеличения сочетанных ранений. Опыт Великой Отечественной войны показал, что оториноларингологические контуженные по частоте составляют примерно 32,5% всех контуженных, следовательно, у 67,5% остальных контуженных оториноларингологические контузии носили сопутствующий характер, основным проявлением травмы была закрытая травма мозга. Оториноларингологические контуженные представляют собой частный случай общей контузии или коммоционно-контузионного синдрома от прямого воздействия резкого перепада воздушного давления при взрывах. Ведущим проявлением оториноларингологического контузионного синдрома являются вестибулярные и слуховые расстройства, снижение остроты слуха при целой барабанной перепонке, которые имели место у всех пострадавших. Также встречались неврологические отклонения, такие как кратковременная потеря сознания, головокружение, затухающий нистагм, заикание и др., которые стихали через несколько дней после начала консервативной терапии.

Ключевые слова: санитарные потери; вооруженный конфликт; Северный Кавказ; оториноларингология, минно-взрывные ранения; слуховой анализатор; оториноларингологические контузии.

Как цитировать:

Горохов А.А., Миронов В.Г., Касаткин А.Н., Байтемирова Н.С., Королева К.Ю. Оториноларингологические контузии при минно-взрывной травме // Вестник Российской военно-медицинской академии. 2021. Т. 23, № 2. С. 53–58. DOI: <https://doi.org/10.17816/brmma.71305>

DOI: <https://doi.org/10.17816/brmma.71305>

OTORHINOLARYNGOLOGICAL CONTUSIONS IN MINE-EXPLOSIVE INJURY

© A.A. Gorokhov¹, V.G. Mironov¹, A.N. Kasatkin², N.N. Baytemirova¹, K.Yu. Koroleva¹

¹ Military Medical Academy named after S.M. Kirov of the Ministry of Defense of the Russian Federation, Saint Petersburg, Russia

² The Main Military Clinical Hospital of the National Guard Troops of the Russian Federation, Balashikha, Russia

ABSTRACT: Modern trends in the conduct of military conflicts dictate their own characteristics of the formation of the size and structure of sanitary losses of the otorhinolaryngological profile. Combat trauma to the organ of hearing is characterized not only by an increase in the total number of sanitary losses, but also by various features of the course of the wound process. The organ of hearing, with the development of weapons, becomes an increasingly unprotected and vulnerable area of impact of mine explosive weapons. However, such important characteristics as treatment, duration, and outcomes of ear, throat, and nose contusions are not sufficiently presented for adequate organization of medical support. Otorhinolaryngological contusions were considered in the total mass of contusion sanitary losses with a predominance of closed brain injury and often without taking into account otorhinolaryngological contusions. Victims completed treatment in separate medical battalions, hospitals and wards for the lightly wounded. The number of injured by shrapnel and concussion increases with the use of explosive weapons, due to an increase in associated wounds. The experience of the Great Patriotic War showed that otorhinolaryngological shell-shocked patients in frequency account for about 32.5% of all shell-shocked, therefore, in 67.5% of the remaining shell-shocked otorhinolaryngological contusions were concomitant, the main manifestation of the trauma was a closed brain injury. Otorhinolaryngological shell-shocked patients are a special case of general contusion or concussion-contusion syndrome from the direct impact of a sharp drop in air pressure during explosions. The leading manifestation of otorhinolaryngological contusion syndrome is vestibular and auditory disorders, decreased hearing acuity with a whole ear-drum, which occurred in all victims. There were also neurological abnormalities such as short-term loss of consciousness, dizziness, fading nystagmus, stuttering, etc., which subsided a few days after the start of conservative therapy.

Keywords: sanitary losses; armed conflict; North Caucasus; otorhinolaryngology; mine-explosive wounds; auditory analyzer; otorhinolaryngological contusion.

To cite this article:

Gorokhov AA, Mironov VG, Kasatkin AN, Baytemirova NN, Koroleva KYu. Otorhinolaryngological contusions in mine-explosive injury. *Bulletin of the Russian Military Medical Academy*. 2021;23(2):53–58. DOI: <https://doi.org/10.17816/brmma.815>

Received: 04.05.2021

Accepted: 14.05.2021

Published: 20.06.2021

ВВЕДЕНИЕ

Боевые санитарные потери оториноларингологического (ЛОР) профиля включают раненых пулями и осколками, пострадавших с ушибами от метательного действия взрывной волны (закрытая боевая травма — ЗБТ) и ЛОР-контузженных, которые представляют собой частный случай общей контузии, или коммоционно-контузионного синдрома, от прямого воздействия резкого перепада воздушного давления при взрывах. При ЛОР-контузиях в клинической картине преобладают слухоречевые и вестибулярные нарушения [1–3].

Заметим, что медико-статистические характеристики санитарных потерь в отношении ранений и ушибов (ЗБТ) подробно изложены в ряде работ, в том числе диссертационных, по обобщению опыта советской медицины в период Великой Отечественной войны 1941–1945 гг. и некоторых локальных конфликтов последнего времени. Вместе с тем важные для организации медицинского обеспечения характеристики ЛОР-контузий, такие как длительность лечения, исходы, особенности оперативного лечения и другие, представлены недостаточно (особенно с учетом современных достижений военной медицины). Как правило, ведущие ЛОР-контузии рассматривались в общей массе контуженных с преобладанием проявлений закрытой травмы головного мозга и зачастую без учета ЛОР-контузий, такие пациенты закончили лечение в отдельных медицинских батальонах, госпиталях и отделениях для легкораненых [3, 5].

Цель исследования — проанализировать структуру санитарных потерь ЛОР-профиля, оказание медицинской помощи военнослужащим с контузией ЛОР-органов в современных вооруженных конфликтах.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Проведен медико-статистический анализ 124 историй болезни со всех этапов медицинской эвакуации (первая врачебная, квалифицированная и специализированная помощь) из архива Военно-медицинского музея на пострадавших от ударной взрывной волны, имеющих слуховые и вестибулярные нарушения как ведущую травму (ЛОР-контуженных) в период локальной военной операции на Северном Кавказе в 1999–2000 гг. Пострадавшие закончили лечение в медицинских батальонах, госпиталях для легкораненых и ЛОР-отделениях специализированных госпиталей. Взрывные травмы были получены от применения минометных, противопехотных и других мин, а также ручных гранат. Каждая история болезни была рассмотрена в соответствии с разработанным протоколом, куда входили следующие показатели: пол, возраст пострадавшего, дата и условия, характер повреждения, общая клиническая картина и ее динамика, вид и количество этапов эвакуации, особенности медицинской помощи, исходы травмы.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Все пострадавшие были мужского пола. Среди 124 ЛОР-контуженных основную массу составляли молодые люди 18–30 лет (107 (86,29%) человек), из них 100 (80,64%) закончили лечение через 30 суток. У ЛОР-контуженных наблюдались определенные сопутствующие механические повреждения. В 41 (33,06%) случае это были ушибы (ЗБТ) от метательного действия ударной взрывной волны (травмы мягких тканей головы, лица, конечностей легкой степени (ссадины кожи, инфильтрация и гематомы подкожных тканей)). Кроме ЗБТ у 30 (24,1%) ЛОР-контуженных были обнаружены поверхностные ранения мелкими осколками конечностей и головы.

Как и следовало ожидать, чаще встречались неврологические отклонения, поскольку ЛОР-контузии являются частным случаем общего коммоционно-контузионного синдрома. Кратковременная потеря сознания (секунды), головокружение, тошнота, головная боль, затухающий нистагм, заикание, шаткость походки, афония, дизартрия отмечены у 78 (62,9%) человек. Указанные симптомы стихали в течение нескольких дней на фоне консервативного лечения.

Ведущим проявлением ЛОР-контузионного синдрома были слуховые расстройства, которые имели место у всех пострадавших. По отоскопической картине отмечены два принципиально разных момента: снижение остроты слуха при целой барабанной перепонке (таких случаев было большинство — 77 человек) и ЛОР-контузии при разрыве барабанной перепонки (баротравма среднего уха — 47 человек). В то же время оказалось, что понижение слуха было выражено сильнее при целой барабанной перепонке, причем, как правило, наблюдалось преобладание перцептивной (воспринимающей) тугоухости, а при разрыве барабанной перепонки преобладала кондуктивная (проводящая) тугоухость. Разрывы барабанных перепонки были различными по внешнему виду — точечные, линейные, фестончатые. В трех случаях наблюдалось кровоизлияние в среднее ухо при целой перепонке (гемотимпанум), в двух случаях имелись явления адгезивного отита и в шести случаях — явления воспаления среднего уха, гнойное отделяемое и грануляционная ткань. В последнем случае баротравмы уха были получены до госпитализации. Госпитализации были вызваны появлением осложнений.

В результате наблюдений за контуженными, а также при экспериментах было установлено, что решающее значение для повреждения среднего и внутреннего уха имеет не только величина давления, но и скорость его нарастания; при медленном нарастании давления барабанная перепонка может выдержать давление до 1 атм, при быстром нарастании — только 0,2 атм [6], минимальный перепад давления, вызывающий травмы внутреннего уха, равен 4 атм. Во внутреннем ухе

наблюдаются кровоизлияния, деформация и разрывы мембранных образований, дислокация клеток спирального (кортиева) органа. Причиной таких изменений является резкое перемещение жидкостей внутреннего уха, происходящее в результате давления, передающегося через окна лабиринта (гидродинамический удар). Названные повреждения внутреннего уха сопровождаются значительными и стойкими расстройствами слуховой и вестибулярной функций. Во внутреннем ухе контузионные изменения отчетливо выражены. Таким образом, патогенез контузионных повреждений достаточно хорошо изучен. В то же время ушные повреждения в зависимости от расстояния до эпицентра взрыва изучены недостаточно. Можно предположить, что при взрывах боеприпасов относительно небольшого калибра перепад давления не столь велик, а скорость его нарастания выше, чем при крупных взрывах. В двух случаях разрыв барабанной перепонки не был связан с воздействием взрыва, травмы наступили после удара ладонью в область уха (неуставные взаимоотношения).

У 24 (16,9%) ЛОР-контуженных в период лечения выявлено достаточно частое развитие острого среднего отита, причем отиты имели место как при разрывах барабанной перепонки, так и без них. Оперативные пособия были применены при лечении 53 ЛОР-контуженных, в 39 случаях это была первичная хирургическая обработка осколочных ранений и в одном случае — обработка пулевого ранения мягких тканей голени, в двух случаях в послеоперационном периоде наблюдалось небольшое нагноение ран, в остальных случаях операции прошли без осложнений.

Специализированная хирургическая ЛОР-помощь осуществлена в 13 случаях. У шести пострадавших это были модификации радикальных операций на ухе с удалением грануляций и частичным сбиванием боковой стенки аттика и входа в антрум, одновременно проведены элементы тимпанопластики. В четырех случаях проведено восстановление поврежденной барабанной перепонки с восстановлением смещенной цепи слуховых косточек (тимпанопластика), и в трех случаях сделана операция парацентеза с эвакуацией тимпанальной гематомы. Осложнений при операциях и послеоперационном периоде не было.

Случаев полного отсутствия слуха (глухоты) не было, у восьми человек слух восстановился до нормальных показателей, у остальных отмечено существенное улучшение слуховой функции. Речевые нарушения дискинезии, дизартрии и спонтанный нистагм также регрессировали в период лечения. Полагаем, что данная патология возникла при сотрясении головного мозга (центральные механизмы).

Все ЛОР-контуженные после лечения и реабилитации (отдых при части в некоторых случаях) были направлены в свои воинские подразделения. Летальных исходов и инвалидизации не было.

В целом ЛОР-контузии при минно-взрывной травме не относятся к тяжелому виду боевых поражений, и все пострадавшие после лечения были возвращены в строй. По опыту Великой Отечественной войны (ВОВ) из всех контуженных в строй было возвращено 90%, при этом повреждение барабанных перепонок отмечено в 8% случаев [4–6]. Очевидно, что подрыв боезаряда при локальной войне проходил на некотором удалении от пострадавшего, получившего ЛОР-контузию, при этом сопутствующие боевые повреждения не имели большого травмирующего характера. Основная масса ЛОР-контуженных закончила лечебный процесс в течение 30 суток. Все же 53 человека из 124 получили оперативное лечение. В 13 случаях проведены сложные высокотехнологичные микрооперации на среднем ухе. Следует отметить, что подобные операции во время ВОВ не проводились. Эти операции связаны с техническими достижениями ЛОР-специальности последнего времени.

Опыт ВОВ показал, что ЛОР-контуженные по частоте составляют примерно 32,5% всех контуженных, следовательно, у 67,5% остальных контуженных ЛОР-контузии носили сопутствующий характер, основным проявлением травмы была закрытая травма мозга [7–9]. В связи со сказанным обращает на себя внимание высокий удельный вес повреждений барабанной перепонки в современной локальной войне. Так, в период локальной военной операции на Северном Кавказе в 1999–2000 гг. удельный вес повреждения барабанных перепонок составил у ЛОР-контуженных 34,3%, т. е. существенно больше, чем среди всех контуженных в минувшую войну. Однако в нашем исследовании пострадавшие с разрывом барабанной перепонки были целенаправленно сконцентрированы в одной группе ЛОР-контуженных, составивших 32,5% всех контуженных. Следовательно, если отнести число ЛОР-контуженных с разрывами барабанной перепонки ко всем 100% контуженным, то частота данной патологии составит не 34,3%, а заметно меньше — 11,3%, но все же на треть превышает данные ВОВ. По-видимому, в большой войне играет роль крупный калибр используемых боеприпасов в отличие от локальной войны, где применяются боеприпасы малого калибра. Взрывная волна в этом случае может иметь другие характеристики изменения давления. Кроме увеличения частоты повреждений барабанной перепонки в локальной войне наблюдаются и другие особенности. Так, в период ВОВ ЛОР-контузии в 60–70% случаев осложнялись острыми средними отитами, а гнойные средние отиты в 8,8–21,7% осложнялись мастоидитом. В наших наблюдениях острых гнойных средних отитов было существенно меньше (21 (20%) человек), мастоидитов не было совсем. Скорее всего, современные методы лечения (антибиотики, асептика, иммуномодуляторы) сыграли свою роль [10].

Среди ЛОР-контуженных наблюдались лица, которые после получения ушной баротравмы продолжали исполнять свой воинский долг и были госпитализированы только тогда, когда возникли воспалительные осложнения полученной травмы (воспаления, грануляции). Кроме того, среди ЛОР-контуженных нами не установлены случаи, описанные В.И. Воячком как «истерическая глухота» или «истеротравматизм», т. е. не было случаев наличия глухоты и отсутствия слуха не в связи с действием взрывной волны, а в связи с реакцией нервной системы на травмирующую ситуацию в боевой обстановке и страх смерти. Что касается более сильного нарушения слуха при целых барабанных перепонках по сравнению с имеющими разрывы, то можно считать, что целая перепонка передает сильный гидродинамический удар на жидкости внутреннего уха, и это приводит к повреждению чувствительных клеток спирального органа, в то время как разрыв перепонки демпфирует удар волны, поглощая энергию воздушного удара, и защищает внутреннее ухо [7].

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Опыт советской медицины в Великой Отечественной войне 1941–1945 гг. М.: Медицина, 1951. Т. 8. 387 с.
2. Горохов А.А., Шелепов А.М. Военная оториноларингология: учебное пособие. СПб.: СпецЛит, 2014. 271 с.
3. Воячек В.И. Контузионные поражения с расстройствами слуха и речи // Опыт советской медицины в Великой Отечественной войне 1941–1945 гг. в 35 т. М.: Медицина, 1951. Т. 8. С. 328–365.
4. Горохов А.А., Закономерности формирования санитарных потерь оториноларингологического профиля // Вестник Российской военно-медицинской академии. 2013. № 51 (41). С. 170–174.
5. Гофман В.Р., Горохов А.А. Организация медицинской помощи и лечения при травмах ЛОР-органов в военное время. Л.: ВМедА, 1990. 75 с.
6. Горохов А.А. Травмы ЛОР-органов в условиях военного времени. Этапное лечение пораженных // Оториноларингология: учебник. СПб.: СпецЛит, 2019. С. 188–195.

REFERENCES

1. Opyt sovetskoy mediciny v Velikoj Otechestvennoj vojne 1941–1945 gg. Moscow: Medicina, 1951;8:387. (In Russ.).
2. Gorohov AA, Sheleпов AM. Voennaja otorinolaringologija: uchebnoe posobie. Saint Petersburg: SpecLit; 2014:271. (In Russ.).
3. Vojachek VI. Kontuzionnye porazhenija s rasstrojstvami sluha i rechi *Opyt sovetskoy mediciny v Velikoj Otechestvennoj vojne 1941–1945*. v 35 t. Moscow: Medicina, 1951;8:328–365. (In Russ.).
4. Gorohov AA. Zakonomernosti formirovanija sanitarnyh poter' otorinolaringologicheskogo profilja. *Vestnik Rossijskoj voenno-meditsinskoj akademii*. 2013;51(41):170–174. (In Russ.).
5. Gofman, V.R. *Organizacija medicinskoj pomoshhi i lechenija pri travmah LOR-organov v voennoe vremja*. Leningrad: VMedA, 1990:75. (In Russ.).
6. Gorohov AA. Travmy LOR-organov v uslovijah voennogo vremeni. *Jetapnoe lechenie porazhennyh Otorinolaringologija: uchebnik*. Saint Petersburg: SpecLit; 2019:188–195. (In Russ.).

ВЫВОДЫ

1. Основными симптомами у ЛОР-контуженных являются слуховые расстройства.
2. Чаще всего сопутствующими повреждениями у ЛОР-контуженных были закрытые боевые травмы (ушибы, ЗБТ), они имели место у 33,3% пострадавших.
3. Кроме ЗБТ у 24,1% ЛОР-контуженных наблюдались поверхностные осколочные ранения головы, лица и конечностей.
4. Все ЛОР-контуженные при минно-взрывной травме после лечения могут быть возвращены в строй.
5. Разрывы барабанной перепонки среди ЛОР-контуженных в локальной войне имеют место в 34,7% случаев, а среди всех контуженных (коммоционно-контузионный синдром и ЛОР-контузии) — в 11,3% случаев.
6. В условиях современной локальной войны осложнения при ЛОР-контузиях в виде острых отитов встречаются реже, чем в период Великой Отечественной войны 1941–1945 гг.

7. Гофман В.Р. Результаты лечения ранений ЛОР-органов // Военно-медицинский журнал. 1992. № 6. С. 21–24.
8. Янов Ю.К., Глазников Л.А. Минно-взрывные ранения ЛОР-органов // Хирургия минно-взрывных ранений / под ред. Л.Н. Бисенкова. СПб.: Акрополь, 1993. С. 84–94.
9. Куликовский Г.Г. Общая характеристика ранений носа, горла и уха и контузионных поражений // Опыт советской медицины в Великой Отечественной войне 1941–1945 гг. / под ред. Е.И. Смирнова, Н.Н. Аничкова, Н.Н. Бурденко [и др.]. М., 1951. Т. 8, № 22. С. 13–46.
10. Казначеев В.М., Кудрявцев Б.П., Саввин Ю.Н. Клинические рекомендации по оказанию медицинской помощи пострадавшим с повреждениями головы и шеи в чрезвычайных ситуациях // Клинические рекомендации по политравме. М.: Проект, 2016. С. 7–29.

7. Gofman VR. Rezul'taty lechenija ranenij LOR-organov. *Voennomeditsinskij zhurnal*. 1992;(6):21–24. (In Russ.).
8. Janov JuK. Minno-vzryvnye ranenija LOR-organov. *Hirurgija minno-vzryvnyh ranenij* pod red. L.N. Bisenkova. Saint Petersburg: Akropol: 1993:84–94. (In Russ.).
9. Kulikovskij GG. Obshhaja harakteristika ranenij nosa, gorla i uha i kontuzionnyh porazhenij. *Opyt sovetskoy mediciny v Velikoj Otechestvennoj vojne 1941–1945 gg*. Ed. by E.I. Smirnova, N.N. Anichkova, N.N. Burdenko [et al.]. Moscow. 1951;8(22):13–46. (In Russ.).
10. Kaznacheev VM, Kudryavcev BP, Savvin YuN. Klinicheskie rekomendacii po okazaniju medicinskoj pomoshhi postradavshim s povrezhdenijami golovy i shei v chrezvychajnyh situacijah. *Klinicheskie rekomendacii po politravme*. Moscow: Proekt, 2016:7–29. (In Russ.).

ОБ АВТОРАХ

***Ксения Юрьевна Королева**, слушатель ординатуры;
e-mail: koroljova1996@gmail.com; ORCID:0000-0001-5020-769X

Андрей Александрович Горохов, доктор медицинских наук,
профессор

Василий Геннадьевич Миронов, доктор медицинских наук,
доцент; e-mail: mironov_lor@mail.ru;
ORCID: 0000-0003-1502-7997

Алексей Николаевич Касаткин, старший врач-
оториноларинголог

Наима Наипсултановна Байтемирова, аспирант

AUTHORS INFO

***Ksenia Yu. Koroleva**, student of the residency;
e-mail: koroljova1996@gmail.com; ORCID: 0000-0001-5020-769X

Andrey A. Gorokhov, doctor of medical sciences, professor

Vasily G. Mironov, doctor of medical sciences, associate
professor; e-mail: mironov_lor@mail.ru;
ORCID: 0000-0003-1502-7997

Alexei N. Kasatkin, senior physician-otolaryngologist

Naima N. Baytemirova, postgraduate student

УДК 616-006.6-008.9-055.2:271.5/431.7

DOI: <https://doi.org/10.17816/brmma.71306>

ПСИХОЛОГИЧЕСКИЙ СТАТУС ПОЖИЛЫХ ПАЦИЕНТОВ, СТРАДАЮЩИХ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИЕЙ ПРИ МЕТАБОЛИЧЕСКОМ СИНДРОМЕ, НА ФОНЕ ХРОНОТЕРАПИИ

© Н.М. Агарков^{1, 2}, О.И. Охотников³, С.И. Корнеева³, Е.О. Москалёва², А.А. Москалёв², В.И. Коломиец³, А.М. Маркелова³, Е.А. Маркелова⁴

¹ Юго-Западный государственный университет, Курск, Россия

² Белгородский государственный национальный исследовательский университет, Белгород, Россия

³ Курский государственный медицинский университет, Курск, Россия

⁴ Информационно-методический центр по экспертизе, учету и анализу средств медицинского применения, Курск, Россия

Резюме. Артериальная гипертензия при метаболическом синдроме в пожилом возрасте способствует формированию когнитивных нарушений и тревожно-депрессивных расстройств. Показано, что степень выраженности названных отклонений психологического континуума достоверно снижается через 1 год под воздействием антигипертензивной фиксированной комбинации амлодипина, лизиноприла и розувастатина в режиме хронотерапии (вечерний прием), чем при традиционном применении (утренний прием) при эквивалентной дозировке 5/10/10 мг в сутки в обоих случаях. Динамика когнитивных нарушений при хронотерапевтическом подходе у больных 60–74 лет, страдающих артериальной гипертензией при метаболическом синдроме, характеризуется достоверным повышением среднего балла по шкале MMSE с исходного $17,8 \pm 0,3$ до $23,5 \pm 0,4$ балла ($p < 0,001$) против $16,9 \pm 0,3$ до $20,4 \pm 0,4$ балла ($p < 0,001$) при утреннем приеме препарата. Ситуативная тревожность снизилась с $40,0 \pm 2,2$ до $30,6 \pm 1,8$ балла ($p < 0,05$) и с $40,8 \pm 2,5$ до $33,5 \pm 1,9$ балла ($p < 0,05$), личностная тревожность с $48,8 \pm 2,0$ до $26,4 \pm 1,9$ ($p < 0,001$) и с $44,9 \pm 1,9$ до $30,7 \pm 1,7$ ($p < 0,01$) балла при вечернем и утреннем приеме соответственно. Депрессивные нарушения при хронотерапии уменьшились незначительно: 14,1% против 7,7% при традиционной схеме, но, несмотря на это, в обеих группах соответствовали расстройствам депрессивного спектра. Полученные результаты свидетельствуют о большей эффективности хронотерапевтического, а не традиционного применения фиксированной комбинации амлодипина, лизиноприла и розувастатина при артериальной гипертензии с метаболическим синдромом.

Ключевые слова: психологический континуум; артериальная гипертензия; метаболический синдром; фиксированная комбинация амлодипина; лизиноприла и розувастатина; пожилой возраст; хронотерапия.

Как цитировать:

Агарков Н.М., Охотников О.И., Корнеева С.И., Москалёва Е.О., Москалёв А.А., Коломиец В.И., Маркелова А.М., Маркелова Е.А. Психологический статус пожилых пациентов, страдающих артериальной гипертензией при метаболическом синдроме, на фоне хронотерапии // Вестник Российской военно-медицинской академии. 2021. Т. 23, № 2. С. 59–66. DOI: <https://doi.org/10.17816/brmma.71306>

DOI: <https://doi.org/10.17816/brmma.71306>

PSYCHOLOGICAL STATUS OF ELDERLY PATIENTS SUFFERING ARTERIAL HYPERTENSION IN METABOLIC SYNDROME AGAINST THE BACKGROUND OF CHRONOTHERAPY

© N.M. Agarkov^{1,2}, O.I. Okhotnikov³, S.I. Korneeva³, E.O. Moskaleva², A.A. Moskalev², V.I. Kolomiets³, A.M. Markelova³, E.A. Markelova⁴

¹ Southwestern State University, Kursk, Russia

² Belgorod State National Research University, Belgorod, Russia

³ Kursk State Medical University, Kursk, Russia

⁴ Information and Methodological Center for Examination, Accounting and Analysis of Means of Medical Use, Kursk, Russia

ABSTRACT: Arterial hypertension in the metabolic syndrome in the elderly contributes to the formation of cognitive disorders and anxiety-depressive disorders. It is shown that the severity of these deviations of the psychological continuum significantly decreases after 1 year, under the influence of an antihypertensive fixed combination of amlodipine, mesinopril and rosuvastatin in the chronotherapy mode (evening reception), than in the traditional application (morning reception in the equivalent dosage of 5/10/10 mg per day in both cases. The dynamics of cognitive impairment in chronotherapeutic approach in patients 60–74 flights from arterial hypertension with metabolic syndrome is characterized by a significant increase in the average score on a scale MMSE, f source 17.8 ± 0.3 to 23.5 ± 0.4 points ($p < 0.001$), against 16.9 ± 0.3 to 20.4 ± 0.4 points ($p < 0.001$) in the morning taking the drug. Situational anxiety decreased from 40.8 ± 2.2 to 30.6 ± 1.8 points ($p > 0.05$) and from 40.0 ± 2.5 to 32.1 ± 2.0 points ($p > 0.05$), personal anxiety from 48.8 ± 2.0 to 25.4 ± 1.9 ($p < 0.001$) and from 44.9 ± 1.9 to 30.7 ± 1.7 ($p < 0.01$) points in the evening and morning the reception, respectively. Depressive disorders decreased slightly more significantly in chronotherapy (14.1% vs. 7.7%) than in the traditional scheme, but despite this, both cases with (groups) corresponded to depressive spectrum disorders. The results obtained indicate that chronotherapy is more effective than the traditional use of a fixed combination of amlodipine, lisinopril and rosuvastatin in arterial hypertension with metabolic syndrome.

Keywords: psychological continuum; arterial hypertension; metabolic syndrome; fixed combination of amlodipine, mesinopril and rosuvastatin; old age; chronotherapy.

To cite this article:

Agarkov NM, Okhotnikov OI, Korneeva SI, Moskaleva EO, Moskalev AA, Kolomiets VI, Markelova AM, Markelova EA. Psychological status of elderly patients suffering arterial hypertension in metabolic syndrome against the background of chronotherapy. *Bulletin of the Russian Military Medical Academy*. 2021;23(2):59–66. DOI: <https://doi.org/10.17816/brmma.71306>

Received: 04.05.2021

Accepted: 29.05.2021

Published: 20.06.2021

ВВЕДЕНИЕ

Сочетание артериальной гипертензии (АГ) с метаболическим синдромом (МС) рассматривается исследователями как ведущий фактор риска сердечно-сосудистых и цереброваскулярных заболеваний и осложнений, особенно у пациентов пожилого возраста [1, 2]. У пациентов, страдающих АГ при МС, риск развития сердечно-сосудистых осложнений возрастает в 2–3 раза, а риск сахарного диабета и смерти от всех причин — в 5 раз по сравнению с больными без МС [3].

АГ в большинстве стран встречается у 50–60% пожилых людей [4, 5], а в нашей стране в названной возрастной когорте достигает 75–80% [1]. Среди населения в связи с повышением возраста увеличивается распространенность МС. Данные эпидемиологических исследований свидетельствуют о том, что частота МС увеличивается постепенно по мере старения организма, резко возрастая у лиц старше 50 лет и достигая максимального значения в 60–69 лет [4]. Тенденция к непрерывному увеличению количества лиц, страдающих МС, наблюдаемая в пожилом и старческом возрасте, позволяет считать МС возраст-ассоциированным заболеванием [1].

АГ при МС среди пожилого населения индустриальных стран встречается в настоящее время от 44,9% в Японии [6] до 50,9% в Испании [7]. АГ при МС у больных пожилого и старческого возраста протекает тяжелее, с более выраженными нарушениями углеводного обмена и поражением системы кровообращения [8]. У пациентов 60–74 лет АГ в сочетании с МС часто диагностируются тревожно-депрессивные расстройства [9, 10]. АГ при МС оказывает существенное влияние на формирование у пожилых людей когнитивных нарушений, которые, наряду с тревожно-депрессивными расстройствами, редко анализируются на фоне реализуемого антигипертензивного лечения. Известно о влиянии лекарственных препаратов с антихолинергической нагрузкой на когнитивные функции у пациентов 80 лет и старше с эссенциальной АГ [11, 12]. Однако оценка влияния других групп антигипертензивных средств, в том числе фиксированной комбинации (ФК) амлодипина, лизиноприла и розувастатина при традиционном (утреннем приеме), у пациентов, страдающих АГ при МС, на психологический домен не нашла отражения в научных публикациях. Не сообщается также о динамике психического статуса пожилых пациентов, страдающих АГ при МС, при использовании вышеуказанной ФК в режиме хронотерапии (вечернем приеме препарата).

Цель исследования — изучить психологический континуум у пожилых пациентов, страдающих АГ при МС, на фоне хронотерапии ФК амлодипина, лизиноприла и розувастатина.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В клинических условиях 63 пациентам в возрасте 60–74 лет, страдающим АГ при МС, которые составили основную группу (ОГ), проведена хронотерапия ФК «Эк-вамер», содержащей амлодипин, лизиноприл и розувастатин в дозе 5/10/10 мг в вечернее время (20 ч). Контрольная группа (КГ) пациентов 60–74 лет, страдающих АГ при МС, в количестве 58 человек получала ФК амлодипина, лизиноприла и розувастатина в утренние часы (традиционная терапия) в той же дозировке 5/10/10 мг. Пациенты обеих групп были сопоставимы по основным клинико-демографическим показателям (табл.).

Таблица. Основные клинико-демографические показатели больных обеих групп до начала терапии

Table. The main clinical and demographic indicators of patients of both groups before the start of therapy

Показатель	КГ	ОГ
Возраст, лет	70,2 ± 2,2	69,4 ± 2,4
ИМТ, кг/м ²	31,9 ± 1,1	30,2 ± 1,3
Мужчины/женщины, абс. число	28/30	28/35
Длительность АГ, лет	10,6 ± 2,5	9,8 ± 2,7
1-я степень АГ, %	38,6	36,5
2-я степень АГ, %	61,4	63,5
Офисное систолическое давление, мм рт. ст.	163,8 ± 3,8	162,8 ± 3,7
Офисное диастолическое давление, мм рт. ст.	98,7 ± 1,8	100,9 ± 1,7
ЧСС, уд/мин	76,0 ± 1,0	77,6 ± 1,1

Примечание: КГ — контрольная группа; ОГ — основная группа; ИМТ — индекс массы тела; АГ — артериальная гипертензия; ЧСС — частота сердечных сокращений.

При диагностике МС учитывались критерии, изложенные в «Рекомендациях экспертов Всероссийского научного общества кардиологов по диагностике и лечению метаболического синдрома» 2-го пересмотра [13]. Основным критерием диагностики МС, согласно данным рекомендациям, являлся центральный (абдоминальный) тип ожирения — окружность талии более 80 см у женщин и более 94 см у мужчин. Дополнительными критериями МС выступали:

- артериальная гипертензия (АД > 130/85 мм рт. ст.);
- повышение уровня триглицеридов (> 1,7 ммоль/л);
- снижение уровня холестерина липопротеидов высокой плотности (ХС ЛПВП) (< 1,0 ммоль/л у мужчин и < 1,2 ммоль/л у женщин);
- повышение уровня холестерина липопротеидов низкой плотности (ХС ЛПНП) (> 3,0 ммоль/л);
- гипергликемия натощак (глюкоза в плазме крови натощак > 6,1 ммоль/л);

- нарушение толерантности к глюкозе (глюкоза в плазме крови через 2 ч после нагрузки глюкозой в пределах $> 7,8$ и $< 11,1$ ммоль/л).

Наличие у пациента центрального ожирения и двух дополнительных критериев являлось основанием для диагностирования у него МС [13].

Диагностика АГ основывалась на «Национальных рекомендациях Всероссийского научного общества кардиологов по профилактике, диагностике и лечению артериальной гипертензии» 4-го пересмотра [14].

Критериями исключения выступали: возраст моложе 45 и старше 74 лет; наличие сахарного диабета II типа, АГ III–IV степени; деменция, психическое заболевание и недееспособность, почечная и печеночная недостаточность, злокачественное новообразование; наличие за последние 6 мес перенесенного острого инфаркта миокарда, аортокоронарного шунтирования, чрезкожного коронарного вмешательства, острого нарушения мозгового кровообращения, острого воспалительного процесса; наличие когнитивных нарушений тяжелой степени, синдрома старческой астении.

Изучение когнитивных нарушений проводилось до начала и через 1 год после лечения по шкале «Мини-экзаменация психического состояния» (Mini-mental state examination — MMSE) [15]. Градация степени выраженности когнитивных дисфункций выполнялась согласно данной шкале: 0–10 баллов — тяжелые нарушения, 11–19 баллов — нарушения умеренной степени, 20–23 балла — нарушения легкой степени, 24–27 баллов — отсутствие когнитивных нарушений.

Ситуативная и личностная тревожность оценивались по опроснику Спилбергера–Ханина [16]. Уровень ситуативной и личностной тревожности определялся в зависимости от величины суммы баллов: 20–35 баллов — низкий уровень, 36–50 — средний, 51–60 — повышенный, 61–70 — выраженный, 71–80 баллов — высокий. Депрессивное состояние пациентов исследовалось по шкале «Центр эпидемиологических исследований — Депрессия» (Center for Epidemiologic Studies — Depression — CES-D) [17]. По количеству набранных пациентами баллов выделялись: отсутствие депрессии — до 18 баллов, расстройства депрессивного спектра — от 18 до 24 баллов и депрессивное состояние — свыше 24 баллов.

Исследование осуществлялось в соответствии с принципами Хельсинкской декларации и стандартами надлежащей клинической практики (Good Clinical Practice) [18].

При обработке полученных данных использовалась программа Statistica 10.0 и непараметрический Т-критерий Уайта.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Когнитивные нарушения по среднеарифметическому баллу шкалы MMSE у больных обеих групп на начальном

этапе наблюдения соответствовали умеренной степени выраженности (рис. 1).

Проведенная хронотерапия ФК амлодипина, лизиноприла и розувастатина в течение 12 мес позволила достоверно уменьшить когнитивный дефицит у включенных в исследование пациентов, независимо от способа применения ФК амлодипина, лизиноприла и розувастатина, но более существенно в ОГ. Когнитивные нарушения по шкале MMSE отсутствовали после вечернего приема ФК амлодипина, лизиноприла и розувастатина у $12,3 \pm 4,1\%$ больных ОГ и $7,5 \pm 4,3\%$ больных КГ при традиционном лечении ($p > 0,05$). Однако улучшение когнитивных функций после лечения пожилых пациентов, страдающих АГ при МС, достоверно выше в ОГ: $32,4 \pm 3,2\%$ ($p < 0,05$) против $20,7 \pm 5,3\%$ в КГ.

Проведенная хронотерапия ФК амлодипина, лизиноприла и розувастатина достоверно уменьшила ситуативную тревожность у больных обеих групп (рис. 2), и изначально средний ее уровень после лечения сменился на низкий. Однако использованные варианты лечения ФК амлодипина, лизиноприла и розувастатина не оказали статистически значимого влияния на показатели ситуативной тревожности в сравниваемых группах.

О позитивном влиянии хронотерапии ФК амлодипина, лизиноприла и розувастатина у пожилых больных АГ при МС свидетельствуют также показатели личностной тревожности (рис. 3), достоверное ($p < 0,05$) снижение которых произошло на момент завершения наблюдения.

Кроме того, хронотерапия ФК амлодипина, лизиноприла и розувастатина оказалась более эффективной, что подтверждается достоверным ($p < 0,05$) различием среднего балла личностной тревожности после лечения, который стал ниже в ОГ ($p < 0,05$).

На фоне хронотерапии ФК амлодипина, лизиноприла и розувастатина существенно ($p < 0,05$) снизилась степень депрессивных нарушений по шкале CES-D у больных обеих групп, страдающих АГ при МС (рис. 4). Однако, независимо от способа применения, лечение не привело к нормализации депрессивного статуса. Последний как в начале лечения, так и на момент завершения наблюдения в обеих группах расценивался как расстройство депрессивного спектра.

О влиянии ФК амлодипина, лизиноприла и розувастатина на изменение когнитивных функций у пожилых пациентов, равно как и у пациентов другого возраста, страдающих АГ при МС, в научных публикациях не сообщается. При анализе литературы не выявлено также информации о влиянии этой ФК у пациентов с изолированной АГ. Известно лишь, что после 6 мес лечения свободной комбинацией розувастатина с нимодипином у 60 наблюдавшихся пациентов с сердечно-сосудистой патологией и умеренными когнитивными нарушениями, вызванными поражением мелких сосудов головного мозга, отмечалось улучшение когнитивного статуса, более существенное ($p < 0,05$), чем в контрольной группе

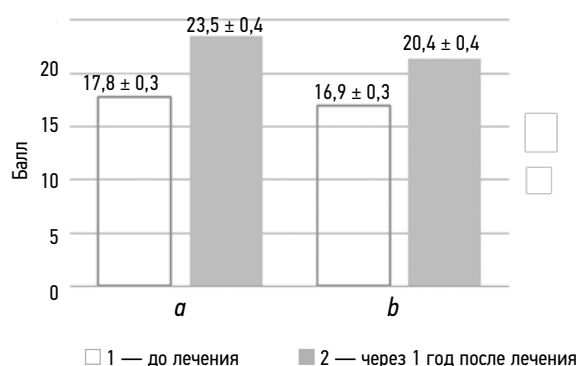


Рис. 1. Динамика когнитивных нарушений по среднему баллу шкалы MMSE при вечернем приеме фиксированной комбинации амлодипина, лизиноприла и розувастатина (a) и утреннем (b) у больных пожилого возраста, страдающих артериальной гипертензией при метаболическом синдроме ($M \pm m$)

Fig. 1. Dynamics of cognitive impairment by mean MMSE scale score at evening amlodipine, lisinopril and rosuvastatin (a) and morning (b) amlodipine fixed combination intake in elderly patients suffering from artherial hyperstention in metabolic syndrome ($M \pm m$)

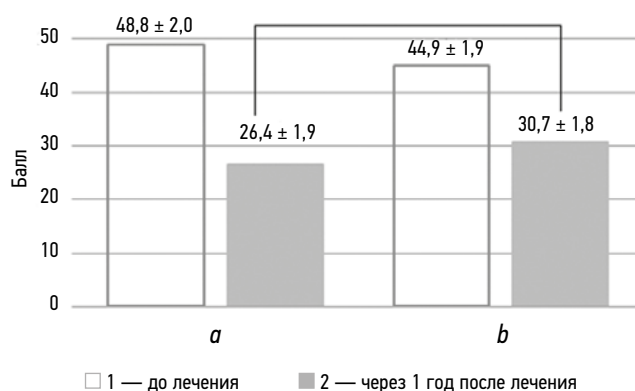


Рис. 3. Динамика личностной тревожности при вечернем (a) и утреннем (b) приеме фиксированной комбинации амлодипина, лизиноприла и розувастатина у больных пожилого возраста, страдающих метаболическим синдромом с артериальной гипертензией ($M \pm m$)

Fig. 3. Dynamics of personal anxiety during evening (a) and morning (b) intake of fixed combination amlodipine, lisinopril and rosuvastatin in elderly patients suffering from metabolic syndrome with artherial hyperstention ($M \pm m$)

($n = 60$), не получавшей розувастатин, а принимавшей только нимодипин [2]. Авторами сделан вывод о том, что комбинация розувастатина и нимодипина является безопасной и эффективной при лечении когнитивных нарушений у пациентов, страдающих сердечно-сосудистыми заболеваниями.

О.Д. Остроумова и др. [11], анализируя когнитивные функции у пациентов 80 лет и старше, страдающих эссенциальной АГ, которые принимали антихолинергические лекарственные средства, в отличие от пациентов, не принимавших подобные препараты, выявили более

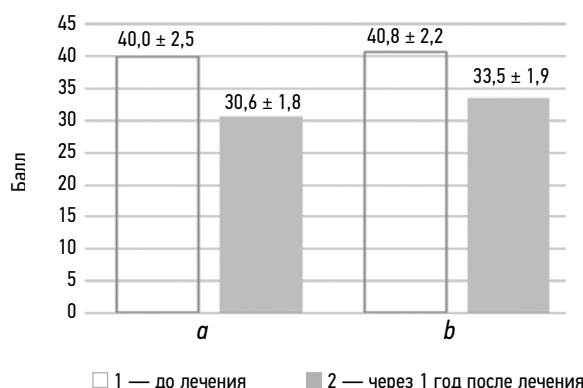


Рис. 2. Динамика ситуативной тревожности при вечернем приеме фиксированной комбинации амлодипина, лизиноприла и розувастатина (a) и утреннем (b) у больных пожилого возраста, страдающих артериальной гипертензией при метаболическом синдроме ($M \pm m$)

Fig. 2. Dynamics of situational anxiety during evening intake of fixed combination amlodipine, lisinopril and rosuvastatin (a) and morning (b) in elderly patients suffering from artherial hyperstention in metabolic syndrome ($M \pm m$)

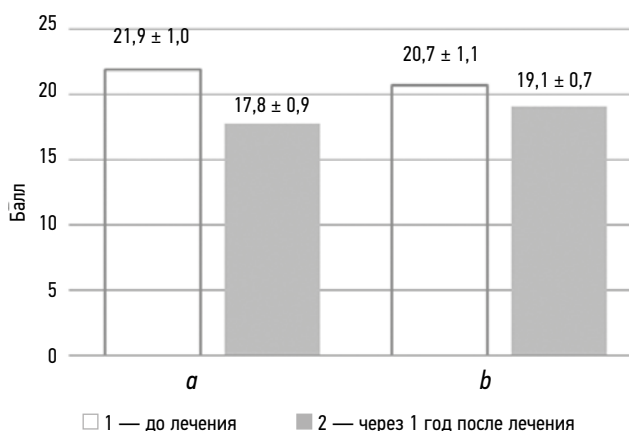


Рис. 4. Динамика депрессивных нарушений по шкале CES-D при вечернем (a) и утреннем (b) приеме фиксированной комбинации амлодипина, лизиноприла и розувастатина у больных пожилого возраста, страдающих артериальной гипертензией при метаболическом синдроме ($M \pm m$)

Fig. 4. Dynamics of depressive disorders on the CES-D scale during evening (a) and morning (b) intake of fixed combination amlodipine, lisinopril and rosuvastatin in elderly patients suffering from artherial hyperstention in metabolic syndrome ($M \pm m$)

выраженное снижение когнитивных функций по следующим шкалам: MMSE, узнаваемых картинок по Бостонскому тесту и по когнитивной субшкале ADAS-cog. Так, средний балл по шкале MMSE составил 21 и 22,5 балла ($p < 0,040$), по Бостонскому тесту — 27 и 30 баллов ($p < 0,014$) и по субшкале ADAS-cog 16,7 и 12,7 баллов ($p < 0,030$) у пациентов, страдающих эссенциальной АГ, принимавших и не принимавших антихолинергические препараты, соответственно. По другим когнитивным шкалам наблюдалась тенденция в сторону когнитивного снижения, но результаты не достигли статистической

значимости. При оценке уровня депрессии достоверных различий по шкале GDS-15 в сравниваемых группах выявлено не было.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Применение у пожилых пациентов, страдающих АГ при МС, ФК амлодипина, лизиноприла и розувастатина в режиме хронотерапии и по традиционной схеме улучшает психологический континуум. Однако более существенное снижение когнитивного дефицита, личностной тревожности и депрессивных нарушений отмечается при хронотерапевтическом подходе. На динамику ситуативной тревожности ФК амлодипина, лизиноприла и розувастатина в обследованных группах больных АГ при МС не оказывает значимого

влияния при обоих режимах дозирования. Поэтому проведение хронотерапии данной ФК у пациентов 60–74 лет, страдающих АГ, сочетанной с МС, позволит в большей степени сохранить психологический домен и функциональную активность.

ДОПОЛНИТЕЛЬНО

Авторы заявляют об отсутствии потенциального конфликта интересов.

Финансирование статьи отсутствует.

Работа выполнена в соответствии с этическими стандартами Хельсинкской декларации и Всемирной медицинской ассоциации «Этические принципы проведения научных исследований с участием человека».

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Сергеева В.А. Принципы антигипертензивной терапии при метаболическом синдроме // Клиническая медицина. 2013. Т. 91, № 6. С. 4–8.
2. Zhang J., Liu N., Yang Ch. Effects of rosuvastatin in combination with nimodipine in patients with mild cognitive impairment caused by cerebral small vessel disease // Panminerra Med. 2019. Vol. 61. No. 4. P. 439–443. DOI: 10.23736/S0031-0808.18.03475-4
3. Toshima T. Risk factors for the metabolic syndrome components of hypertension, diabetes mellitus, and dyslipidemia after living donor liver transplantation // HPB (Oxford). 2019. Vol. 1365. No. 182. P. 30695–30701. DOI: 10.1016/j.hpb.2019.08.008
4. Сатыбалдиева А.Д. Особенности течения эссенциальной артериальной гипертензии у лиц пожилого и старческого возраста // Вестник Алматинского государственного института усовершенствования врачей. 2017. № 1. С. 22–28.
5. Крюков Е.В., Потехин Н.П., Фурсов А.Н., и др. Гипертонический криз: современный взгляд на проблему и оптимизация лечебно-диагностических подходов // Клиническая медицина. 2016. Т. 94. № 1. С. 52–56.
6. Zhang J., Wang W.L. Risk factors of metabolic syndrome after liver transplantation // Hepatobiliary Pancreat Dis. Int. 2015. Vol. 14. No. 6. P. 582–587. DOI: 10.1016/S1499-3872(15)60037-6
7. Ascaso J.F. Prevalence of metabolic syndrome and cardiovascular disease in a hypertriglyceridemic population // Eur. J. Intern Med. 2011. Vol. 22. No. 2. P. 177–181. DOI: 10.1016/j.ejim.2010.12.011
8. Гаспарян А.Ю. Особенности метаболического синдрома у лиц пожилого и старческого возраста, жителей блокадного Ленинграда // Системные гипертензии. 2008. Вып. 5. С. 263–269.
9. Джериева И.С. Ассоциация между депрессией и метаболическим синдромом // Клиническая медицина. 2015. Т. 93, № 1. С. 62–65.
10. Михайловская Н.С. Взаимосвязь тревожно-депрессивных расстройств с течением ишемической болезни сердца, коморбидной с метаболическим синдромом // Запорожский медицинский журнал. 2015. № 5. С. 23–27.
11. Остроумова О.Д. Влияние лекарственных препаратов с антихолинергической активностью на когнитивные функции пациентов 80 лет и старше с эссенциальной артериальной гипертензией // Артериальная гипертензия. 2019. Т. 25. № 3. С. 246–257.
12. Ibrahim M.S. Risk models and scores for metabolic syndrome: systematic review protocol // BMJ OPEN. 2019. Vol. 9. No. 9. P. e027326. DOI: 10.1136/bmjopen-2018-027326
13. Рекомендации экспертов Всероссийского научного общества кардиологов по диагностике и лечению метаболического синдрома (второй пересмотр) // Практическая медицина. 2010. Т. 44, № 5. С. 81–101.
14. Национальные рекомендации экспертов Всероссийского научного общества кардиологов по диагностике и лечению артериальной гипертензии (4-й пересмотр) // Системные гипертензии. 2010. № 3. С. 5–26.
15. Folstein M.F., Folstein S.E., McHugh P.R. "Mini-mental state". A practical method for grading the cognitive state of patients for the clinician // Journal of Psychiatric Research. 1975. Vol. 12. No. 3. P. 189–198. DOI: 10.1016/0022-3956(75)90026-6
16. Ханин Ю.Л. Исследование тревоги в спорте // Вопросы психологии. 1978. № 6. С. 92–99.
17. Андрищенко А.В., Дробижев М.Ю., Добровольский А.В. Сравнительная оценка шкал CES-D, BDI и HADS(D) в диагностике депрессий в общемедицинской практике // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. 2003. № 5. С. 11–18.
18. World Medical Association. Declaration of Helsinki: Ethical principles for medical research involving human subjects // JAMA. 2013. Vol. 310. No. 20. P. 2191–2194. DOI: 10.1001/jama.2013.281053

REFERENCES

1. Sergeeva VA. Principles of antihypertensive therapy in metabolic syndrome. *Klinicheskaya medicina*. 2013;91(6):4–8. (In Russ.).
2. Zhang J, Liu N, Yang Ch. Effects of rosuvastatin in combination with nimodipine in patients with mild cognitive impairment caused by cerebral small vessel disease. *Panminerva Med*. 2019;61(4):439–443. DOI: 10.23736/S0031-0808.18.03475-4
3. Toshima T. Risk factors for the metabolic syndrome components of hypertension, diabetes mellitus, and dyslipidemia after living donor liver transplantation. *HPB (Oxford)*. 2019;1365(182):30695–30701. DOI: 10.1016/j.hpb.2019.08.008
4. Satybaldieva AD. Features of the course of essential arterial hypertension in the elderly and senile age. *Vestnik Almatinskogo gosudarstvennogo instituta usovershenstvovaniya vrachej*. 2017;1:22–28. (In Russ.).
5. Kryukov EV, Potekhin NP, Fursov AN, et al. Hypertensive crisis: modern view of the problem and optimization of diagnostic and therapeutic modalities. *Clinical Medicine (Russian Journal)*. 2016;94(1):52–56. (In Russ.).
6. Zhang J, Wang WL. Risk factors of metabolic syndrome after liver transplantation. *Hepatobiliary Pancreat Dis Int*. 2015;14(6):582–587. DOI: 10.1016/S1499-3872(15)60037-6
7. Ascaso JF. Prevalence of metabolic syndrome and cardiovascular disease in a hypertriglyceridemic population. *Eur J Intern Med*. 2011;22(2):177–181. DOI: 10.1016/j.ejim.2010.12.011
8. Gasparyan AY. Features of metabolic syndrome in elderly and senile people, residents of besieged Leningrad. *Sistemnye gipertenzii*. 2008;5:263–269. (In Russ.).
9. Dzherieva IS. Association between depression and metabolic syndrome. *Klinicheskaya medicina*. 2015;93(1):62–65. (In Russ.).
10. Mikhailovskaya NS. Relationship of anxiety and depressive disorders with the course of coronary heart disease, comorbid with metabolic syndrome. *Zaporozhskij medicinskij zhurnal*. 2015;5:23–27. (In Russ.).
11. Ostroumova OD. Effect of drugs with anticholinergic activity on the cognitive functions of patients 80 years and older with essential arterial hypertension. *Arterial'naya gipertenziya*. 2019;25(3):246–257. (In Russ.).
12. Ibrahim MS. Risk models and scores for metabolic syndrome: systematic review protocol. *BMJ OPEN*. 2019;9(9):e027326. DOI: 10.1136/bmjopen-2018-027326
13. Rekomendacii ekspertov Vserossiyskogo nauchnogo obshchestva kardiologov po diagnostike i lecheniyu metabolicheskogo sindroma (vtoroy peresmotr). *Prakticheskaya medicina*. 2010;44(5):81–101. (In Russ.).
14. Nacional'nye rekomendacii ekspertov Vserossiyskogo nauchnogo obshchestva kardiologov po diagnostike i lecheniyu arterial'noj gipertenzii (4-j peresmotr). *Sistemnye gipertenzii*. 2010;3:5–26. (In Russ.).
15. Folstein MF, Folstein SE, McHugh PR. «Mini-mental state». A practical method for grading the cognitive state of patients for the clinician. *Journal of Psychiatric Research*. 1975;12(3):189–198. DOI: 10.1016/0022-3956(75)90026-6
16. Khanin YuL. Research on anxiety in sports. *Voprosy psikhologii*. 1978;6:92–99. (In Russ.).
17. Andryushchenko AV, Drobizhev MYu, Dobrovolsky AV. Comparative evaluation of the CES-D, BDI and HADS(D) scale in the diagnosis of depression in General medical practice. *Zhurnal neurologii i psikiatrii im. S.S. Korsakova*. 2003;5:11–18. (In Russ.).
18. World Medical Association. Declaration of Helsinki: Ethical principles for medical research involving human subjects. *JAMA*. 2013;310(20):2191–2194. DOI: 10.1001/jama.2013.281053

ОБ АВТОРАХ

***Николай Михайлович Агарков**, доктор медицинских наук, профессор; e-mail: vitalaxen@mail.ru

Олег Иванович Охотников, доктор медицинских наук, профессор

Снежана Ивановна Корнеева, кандидат медицинских наук; e-mail: mitikhina2@mail.ru

Екатерина Олеговна Москалева, студент; e-mail: vitalaxen@mail.ru

Александр Александрович Москалев, студент; e-mail: anton-titov-2001@mail.ru

AUTHORS INFO

***Nikolai M. Agarkov**, doctor of medical sciences, professor of the department of biomedical engineering, Southwestern State Donation University; e-mail: vitalaxen@mail.ru

Oleg I. Okhotnikov, doctor of medical sciences, professor

Snezhana I. Korneeva, candidate of medical sciences; e-mail: mitikhina2@mail.ru

Ekaterina O. Moskaleva, student; e-mail: vitalaxen@mail.ru

Alexander A. Moskaev, student; e-mail: anton-titov-2001@mail.ru

Всеволод Игоревич Коломиец, ординатор;
e-mail: kurskmed@mail.ru,

Александра Михайловна Маркелова, сотрудник;
e-mail: markela@yandex.ru

Елена Александровна Маркелова, сотрудник;
e-mail: markela@yandex.ru

Vsevolod I. Kolomyets, resident;
e-mail: kurskmed@mail.ru,

Alexandra M. Markelova, an employee;
e-mail: markela@yandex.ru

Elena A. Markelova, an employee;
e-mail: markela@yandex.ru

УДК 616.14-007.64

DOI: <https://doi.org/10.17816/brmma.26306>

ПРОФИЛАКТИКА ГЕМОРРАГИЧЕСКИХ ОСЛОЖНЕНИЙ ПРИ ГИБРИДНЫХ ВМЕШАТЕЛЬСТВАХ НА СОННЫХ И КОРОНАРНЫХ АРТЕРИЯХ В УСЛОВИЯХ ГИПОАГРЕГАЦИИ И ГИПОКОАГУЛЯЦИИ

© А.Н. Казанцев, К.П. Черных, Г.Ш. Багдавадзе

Александровская больница, Санкт-Петербург, Россия

Резюме. Анализируются геморрагические осложнения у пациентов после гибридных вмешательств, включающих чрескожное коронарное вмешательство и каротидную эндартерэктомию. Демонстрируется новый способ гемостаза и дренирования раны после каротидной эндартерэктомии. Установлено, что на предоперационном этапе показатели коагулограммы находились в пределах нормы, однако по агрегатограмме имелась гипоагрегация по двум из четырех индукторов у всех 84 прооперированных больных. После завершения второго этапа реваскуляризации в показателях коагулограммы абсолютное частичное тромбированное время среди всех больных в 5–6 раз превышало норму. По данным агрегатограммы отмечалась тотальная гипоагрегация. Все острые гематомы после каротидной эндартерэктомии, требующие ревизии, формировались у пациентов с традиционным способом гемостаза и дренирования раны после каротидной эндартерэктомии ($p = 0,038$), что было сопряжено с более частым повреждением черепно-мозговых нервов ($p = 0,0002$). Таким образом, комбинированная конечная точка, включающая показатель поражения черепно-мозговых нервов, плюс острая гематома у больных с традиционным способом гемостаза и дренированием раны после каротидной эндартерэктомии значительно превышала ее у пациентов, которым применяли новую тактику (местные гемостатики с минимальной электрокоагуляцией и установка двух дренажей в паравазальное и клетчаточное пространство) ($p < 0,0001$). Случаев раневых осложнений в зоне каротидной эндартерэктомии зафиксировано не было. Таким образом, новая методика гемостаза и дренирования раны после каротидной эндартерэктомии на фоне гипокоагуляции, а также гипоагрегации показала свою эффективность и превентивную роль в профилактике геморрагических осложнений, поражений черепно-мозговых нервов.

Ключевые слова: каротидная эндартерэктомия; чрескожное коронарное вмешательство; острая гематома; геморрагические осложнения; невропатия; ишемический инсульт; дренирование послеоперационной раны; церебральный атеросклероз; коагулограмма.

Как цитировать:

Казанцев А.Н., Черных К.П., Багдавадзе Г.Ш. Профилактика геморрагических осложнений при гибридных вмешательствах на сонных и коронарных артериях в условиях гипоагрегации и гипокоагуляции // Вестник Российской военно-медицинской академии. 2021. Т. 23, № 2. С. 67–74. DOI: <https://doi.org/10.17816/brmma.26306>

DOI: <https://doi.org/10.17816/brmma.26306>

PREVENTION OF HEMORRHAGIC COMPLICATIONS DURING HYBRID INTERFERENCE IN THE SLEEPY AND CORONARY ARTERIES UNDER CONDITIONS OF HYPO-AGREGATION AND HYPOCAAGULATION

© A.N. Kazantsev, K.P. Chernykh, G.Sh. Bagdavadze

Alexander Hospital, Saint Petersburg, Russia

ABSTRACT: Hemorrhagic complications in patients after hybrid interventions including percutaneous coronary intervention and carotid endarterectomy are analyzed. Demonstrate a new method of hemostasis and wound drainage after carotid endarterectomy. It was found that at the preoperative stage, the coagulogram parameters were within the normal range, but the aggregatogram showed hypoaggregation for two of the four inducers in all 84 operated patients. After the completion of the second stage of revascularization, the absolute partial thrombosed time in all patients was five to six times higher than normal in the coagulogram parameters. According to the aggregatogram, there was a total hypo-aggregation. All acute hematomas after carotid endarterectomy requiring revision were formed in patients with the traditional method of hemostasis and wound drainage after carotid endarterectomy ($p = 0.038$), which was associated with more frequent damage to the cranial nerves ($p = 0.0002$). Thus, the combined endpoint, including the indicator of cranial nerve damage + acute hematoma in patients with the traditional method of hemostasis and wound drainage after carotid endarterectomy, significantly exceeded it in patients who used a new tactic (local hemostatics with minimal electrocoagulation and installation of two drains in the paravascular and clitoral space) ($p < 0.0001$). There were no cases of wound complications in the area of carotid endarterectomy. Thus, the new technique of hemostasis and wound drainage after carotid endarterectomy against the background of hypocoagulation and hypoaggregation has shown its effectiveness and preventive role in the prevention of hemorrhagic complications, damage to the cranial nerves.

Keywords: carotid endarterectomy; percutaneous coronary intervention; acute hematoma; revision; hemorrhagic complications; neuropathy; ischemic stroke; drainage of the postoperative wound; cerebral atherosclerosis; coagulation.

To cite this article:

Kazantsev AN, Chernykh KP, Bagdavadze GSh. Hybrid interference in the sleepy and coronary arteries under conditions of hypo-aggregation and hypocoagulation. *Bulletin of the Russian Military Medical Academy*. 2021;23(2):67–74. DOI: <https://doi.org/10.17816/brmma.26306>

ВВЕДЕНИЕ

В настоящее время каротидная эндартерэктомия (КЭЭ) является наиболее распространенной операцией, направленной на профилактику неблагоприятных ишемических осложнений в головном мозге (ГМ) [1, 2]. Однако в ряде случаев у пациентов, имеющих гемодинамически значимые стенозы сонных артерий, выявляются окклюзионно-стенотические поражения коронарного русла, которые также требуют коррекции [3, 4].

Ввиду отсутствия рандомизированных исследований и неопределенности в российских и зарубежных рекомендациях вопрос о выборе стратегии реваскуляризации у этих пациентов остается открытым. Для определения тактики и очередности этапов хирургической коррекции в медицинском учреждении создается мультидисциплинарная комиссия, состоящая из сердечно-сосудистого хирурга, эндоваскулярного хирурга, кардиолога, невролога. Как правило, решение данного консилиума основано на опыте учреждения, где проводится лечение. В случаях, когда имеется симптомное поражение как брахиоцефальных артерий, так и коронарных, больной может направляться на simultанное вмешательство [5, 6].

От объема и диффузности венечного атеросклероза зависит вид его коррекции: коронарное шунтирование (КШ) или чрескожное коронарное вмешательство (ЧКВ). Так, при наличии одно-, двухсосудистого поражения коронарных артерий, отсутствии таких особенностей, как кальциноз, извитость и маленький диаметр последних, наиболее целесообразно проведение ЧКВ [5]. Еще одним известным плюсом последнего является низкая травматичность и отсутствие необходимости применения искусственного кровообращения, что создает возможность лечения для больных с отягощенным коморбидным фоном и высоким хирургическим риском. Это особенно актуально для пациентов, страдающих мультифокальным атеросклерозом (МФА), сопровождающимся сахарным диабетом, хронической обструктивной болезнью легких (ХОБЛ), хронической почечной недостаточностью (ХПН), ожирением и т. д. [7]. Таким образом, стало возможным проведение гибридного вмешательства, под которым понимается проведение ЧКВ и далее, с перерывом до получаса, КЭЭ в одном медицинском учреждении.

По данным действующих рекомендаций, госпитальная летальность в клинике, которая проводит КЭЭ, не должна превышать 3%, а показатель «летальность + осложнения» — 6%. Под так называемыми осложнениями подразумеваются, прежде всего, такие неблагоприятные осложнения, как инфаркт миокарда (ИМ) и острое нарушение мозгового кровообращения/транзиторная ишемическая атака (ОНМК/ТИА) [5, 6]. Однако о критериях допустимого количества геморрагических осложнений не сообщается.

Цель исследования — проанализировать частоту и структуру геморрагических осложнений после гибридного вмешательства ЧКВ + КЭЭ на фоне полной гипoaгрегации и гипокоагуляции.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

С 2012–2017 гг. проведено 84 гибридных операции ЧКВ+ классическая КЭЭ с пластикой артерии заплатой из диэпоксиобработанного ксеноперикарда. На первом этапе больной поступал в рентген-операционную, где ему выполнялось ЧКВ, во время которого внутриаpтериально вводилось 10 000 ЕД гепарина. Далее в течение получаса пациент транспортировался в сосудистую операционную, где ему выполнялась КЭЭ, во время которой вводилось еще 5000 ЕД гепарина. После завершения операции и экстубации он получал нагрузочную дозу клопидогреля 600 мг перорально. До 2015 г. гемостаз и дренирование раны после КЭЭ нами выполнялись следующим образом. Паравазальное пространство коагулировалось электрокоагуляцией. Ушивались ткани между внутренней яремной веной (ВЯВ) и сонными артериями, образуя футляр над артерией. Сверху укладывался дренаж, и производилось послойное ушивание раны. В рамках настоящей работы эти больные ($n = 38$) вошли в 1-ю группу. После 2015 г. методика гемостаза была изменена. После завершения основного этапа операции рана тампонируется на 5 мин. Затем тампон извлекается и производится укутывание артерии гемостатической губкой «Тахокомб» или «Серджисел» (Takeda Austria GmbH, Австрия) (рис. 1).

Это позволяет остановить диффузное кровотечение по ходу шва. Далее в это пространство укладывается первый дренаж (рис. 2).

На следующем этапе производится ушивание тканей между ВЯВ и сонными артериями. Сверху укладывается второй дренаж (рис. 3), и ушиваются оставшиеся ткани над ним (рис. 4). Пациенты, которым применялась такая методика, вошли во 2-ю группу ($n = 46$).

Всем пациентам на пред-, интра- и послеоперационном этапах проводилась коагулограмма; на пред- и послеоперационном — агрегатограмма. Под первичными конечными точками понималось развитие геморрагических осложнений (острая гематома в зоне КЭЭ, разрешившаяся консервативно или требующая ревизии). Под вторичными контрольными точками понималось развитие таких неблагоприятных кардиоваскулярных осложнений, как летальный исход, ИМ и ОНМК/ТИА. Определение типа распределения осуществлялось с помощью критерия Колмогорова – Смирнова. Сравнение количественных признаков в группах проводили с помощью критерия Манна – Уитни. При оценке качественных признаков использовали критерий χ^2 Пирсона с поправкой Йетса. Различия оценивались как значимые при $p < 0,05$. Результаты исследований обработаны

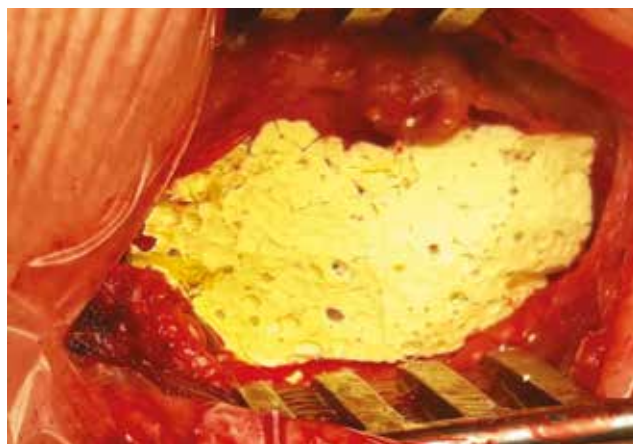


Рис. 1. Укутывание артерии гемостатической губкой «Тахокомб»

Fig. 1. Haemostatic sponge "Tachocomb" wrapping of artery

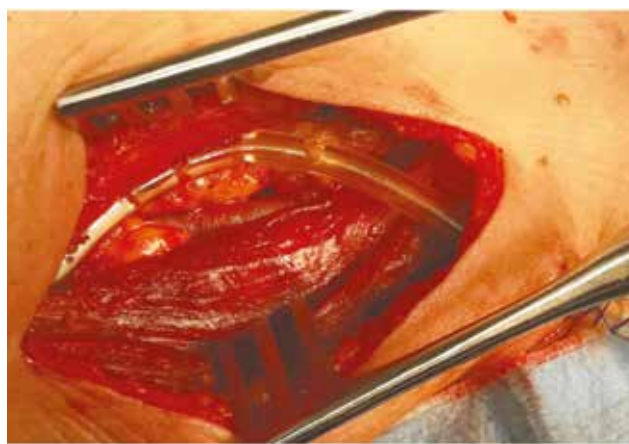


Рис. 2. Установка первого дренажа

Fig. 2. Installation of first drain



Рис. 3. Установка второго дренажа

Fig. 3. Installation of second drain



Рис. 4. Конечный результат

Fig. 4. End Result

при помощи пакета прикладных программ GraphPad Prism.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

По всем клинико-демографическим и ангиографическим показателям группы пациентов были сопоставимы (табл. 1). Большинство относилось к мужскому полу. Каждый третий страдал сахарным диабетом и перенес ИМ в анамнезе. В половине случаев пациенты перенесли ОНМК/ТИА. По данным коронарографии чаще всего определялось гемодинамически значимое поражение двух коронарных артерий.

На предоперационном этапе все больные получали ацетилсалициловую кислоту по 100 мг в обед. Значимых отклонений коагулограммы от нормы не выявлено. По данным агрегатограммы отмечалась гипоагрегация по двум показателям в обеих группах. После введения 10 000 ЕД гепарина во время ЧКВ и 5000 ЕД перед КЭЗ отмечалось значимое повышение абсолютного частичного тромбированного времени (АЧТВ) в обеих группах относительно предоперационного этапа ($p = 0,000$).

После завершения КЭЗ и введения больному 600 мг клопидогреля отмечалось снижение показателя АЧТВ, однако он все еще в 5–6 раз превышал норму. Отмечалась также гипоагрегация со всеми индукторами. На фоне совокупного влияния двойной антиагрегантной терапии (100 мг ацетилсалициловой кислоты + 600 мг клопидогреля) и массивных доз внутриаартериального введения антикоагулянта (гепарин 10 000 ЕД + 5000 ЕД) регистрировались колебания показателя международного нормализованного отношения (МНО).

В госпитальном послеоперационном периоде получены значимые различия в формировании геморрагических осложнений. В 1-й группе чаще развивалась гематома в зоне КЭЗ, требующая экстренной ревизии. Также в 1-й группе показатель «поражение ЧМН» был значимо больше, чем во 2-й группе, ввиду более интенсивного применения электрокоагуляции и выполнения повторного вмешательства (табл. 2).

Случаев раневых осложнений в послеоперационном периоде не зафиксировано. Дренажи удалялись на следующий день после операции. Согласно постулатам, описанным А.В. Покровским в своей фундаментальной статье «Классическая каротидная эндартэктомия» [8], после

Таблица 1. Демографические, клинко-ангиографические и периоперационные показатели пациентов обеих групп, абс. (%)**Table 1.** Demographic, clinical-angiographic and perioperative measures of patients of both groups, abs. (%)

Показатель	Группа		p
	1-я	2-я	
Возраст, лет ($M \pm m$)	64,8 $\pm$ 7,3	63,6 $\pm$ 5,7	0,85
Мужской пол	28 (73,7)	31 (67,4)	0,69
СН 1–2 ФК	30 (79)	36 (78,2)	0,84
ПИКС	14 (36,8)	17 (37)	0,82
СД	12 (31,6)	15 (32,6)	0,89
АГ	38 (100)	46 (100)	–
ХОБЛ	1 (2,6)	2 (4,3)	0,86
ХПН	2 (5,2)	3 (6,5)	0,82
МФА	15 (39,5)	18 (39)	0,82
ФВ ЛЖ, мл ($M \pm m$)	60,5 $\pm$ 3,7	61,3 $\pm$ 4,2	0,75
EuroScoreII, усл. ед. ($M \pm m$)	3,2 $\pm$ 1,3	2,8 $\pm$ 0,7	0,46
ЧКВ в прошлом	6 (15,8)	9 (19,5)	0,87
ОНМК/ТИА в прошлом	19 (50)	21 (45,6)	0,85
Двухсторонние стенозы ВСА	27 (71)	33 (72)	0,86
Однососудистое поражение КА	9 (23,7)	16 (34,7)	0,38
Двухсосудистое поражение КА	29 (76,3)	30 (65,3)	0,38
Изолированное поражение СтЛКА	0 (0)	0 (0)	–
СтЛКА + 1 КА	0 (0)	0 (0)	–
СтЛКА+ многососудистое	0 (0)	0 (0)	–
Всего пациентов с поражением СтЛКА	0 (0)	0 (0)	–
SYNTAX, балл ($M \pm m$)	11,6 $\pm$ 3,7	13,4 $\pm$ 2,5	0,71
Время пережатия ВСА, мин ($M \pm m$)	28,7 $\pm$ 6,1	26,9 $\pm$ 5,8	0,1

Примечание: СН — сердечная недостаточность; ФК — функциональный класс; ПИКС — постинфарктный кардиосклероз; СД — сахарный диабет; АГ — артериальная гипертензия; ФВ ЛЖ — фракция выброса левого желудочка; EuroScoreII — шкала оценки риска кардиохирургических вмешательств; ВСА — внутренняя сонная артерия; КА — коронарная артерия; СтЛКА — ствол левой коронарной артерии; SYNTAX — шкала оценки тяжести поражения коронарного русла.

Таблица 2. Неблагоприятные осложнения в госпитальном периоде в зависимости от стратегии реваскуляризации, абс. (%)**Table 2.** Adverse complications in the hospital period depending on revascularization strategy, abs. (%)

Показатель	Группа		p
	1-я	2-я	
Смерть	0 (0)	0 (0)	–
Инфаркт миокарда	1 (2,6)	2 (4,3)	0,86
ОНМК/ТИА	1 (2,6)	1 (2,2)	0,56
Острая гематома, связанная с КЗЭ, потребовавшая ревизии	5 (13,1)	0 (0)	0,038
Развитие гематомы, купированной консервативно	4 (10,5)	1 (2,2)	0,25
Развитие гематомы в области вмешательства	9 (23,6)	1 (2,2)	0,007
Синдром Горнера	3 (7,8)	0 (0)	0,17
Травматизация языкоглоточного нерва	2 (5,2)	0 (0)	0,39
Травматизация подъязычного нерва	5 (13,2)	2 (4,3)	0,29
Травматизация верхнего ларингиального нерва	10 (26,3)	4 (8,6)	0,06
Травматизация блуждающего нерва	0 (0)	0 (0)	–
Общее число поврежденных ЧМН	20 (52,6)	6 (13,04)	0,0002
Комбинированная конечная точка (поражение ЧМН + острая гематома)	29 (76,3)	7 (15,2)	< 0,0001

Примечание: ОНМК/ТИА — острое нарушение мозгового кровообращения / транзиторная ишемическая атака; КЗЭ — каротидная эндартерэктомия; ЧМН — черепно-мозговые нервы.

завершения основного этапа операции необходимо установить активный дренаж через контрапертуру и удалить его на следующий день после вмешательства. Однако ни в этой публикации, ни в действующих рекомендациях не уделяется достаточного внимания борьбе с геморрагическими осложнениями и нюансам дренирования раны у больных с гипоагрегацией/гипокоагуляцией после гибридного вмешательства (КЭЗ + ЧКВ) [6, 9–11].

Интерес вызывает новая методика гемостаза и установки дренажа. Применение представленных гемостатиков позволяет отказаться от избыточной коагуляции тканей в паравазальном пространстве, что сочетается со снижением числа случаев повреждения ЧМН (см. табл. 2). Дополнительным преимуществом этого подхода является остановка диффузного кровотечения по ходу анастомоза между заплатой и артерией. Это позволяет избежать наложения дополнительных одинарных швов, которые могут изменить размеры просвета сосуда, что приведет к повышению вероятности развития рестеноза.

Отдельного внимания заслуживает установка двойного дренажа в паравазальное и клетчаточное пространство. При тромбозе одного дренажа второй выполняет страховочную функцию. Так, в условиях развития острой гематомы кровь не будет сдавливать органы шеи, сонные артерии, смещать трахею и вызывать циркуляторно-дыхательную недостаточность, поступая по второму дренажу.

Другим преимуществом установки двух дренажей является их диагностическая роль. Во время развития кровотечения мы можем дифференцировать, по какому из двух дренажей поступает отделяемое, а соответственно, и в каком пространстве формируется кровотечение. Если геморрагическое отделяемое идет по первому дренажу в паравазальной области, то пациент должен быть интубирован и незамедлительно доставлен в операционную, где ему будет производиться ревизия раны. В ситуации, когда кровь поступает по второму дренажу из клетчаточного пространства, интубация не требуется. В условиях перевязочного кабинета производится снятие нескольких швов и ушивание участка кровотечения. Как правило, простое прижатие на фоне гипоагрегации и гипокоагуляции неэффективно. В нашей практике такой подход не сочетался с развитием раневых и воспалительных осложнений. Повторная же ревизия раны в операционной характеризуется дополнительной травматизацией, выраженным воспалительным ответом, отеком тканей, более длительным периодом искусственной вентиляции

легких после вмешательства [7, 10–12]. Поэтому установка двойного дренажа и диагностированное кровотечение по второму из них позволяет избежать необходимости проведения радикальной ревизии.

Другим нюансом является факт повторной интубации. Данная процедура может не только механически усилить кровотечение, но и повредить органы шеи, что приведет к развитию ларингита, фарингита, в отдельных случаях — травме пищевода [10, 11]. В этой ситуации диагностическая роль двойного дренажа и дифференциация источника кровотечения из клетчаточного пространства может предотвратить повторный визит больного в операционную.

Дополнительный вопрос может вызывать эффективность диагностического механизма при тромбозе одного из дренажей. Если происходит тромбоз первого дренажа в паравазальном пространстве, кровь проходит через первый слой тканей и поступает по второму дренажу, при этом отмечается выраженная припухлость тканей с признаками острой гематомы, редко — снижение сатурации. Если же происходит тромбоз второго дренажа в клетчаточном пространстве, в этой ситуации кровь выделяется диффузно между кожными швами, сочетаясь с более выраженными признаками припухлости и отека без снижения сатурации. Подобная ситуация наблюдается крайне редко ввиду наличия гипоагрегации/гипокоагуляции. Еще одним преимуществом установки двойного дренажа с точки зрения диагностического подхода выявления источника кровотечения является отсутствие необходимости в проведении мультиспиральной компьютерной томографии, что снижает лучевую нагрузку и минимизирует финансовые расходы учреждения.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Продemonстрирована превентивная роль новой методики гемостаза и дренирования раны после КЭЗ на фоне гипоагрегации/гипокоагуляции. Данная тактика имеет высокую актуальность для больных, направляемых на гибридную реваскуляризацию сердца и головного мозга, когда на фоне применения двойной антиагрегантной терапии введение протамин сульфата не купирует развитие геморрагических осложнений. Отсутствие случаев раневых осложнений, снижение количества острых гематом и необходимости в повторной ревизии раны подтверждают безопасность представленной тактики лечения.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Mousa A., Broce M. Carotid endarterectomy before and after CREST // *J. Endovasc. Ther.* 2016. Vol. 23. No. 3. P. 536–537. DOI: 10.1177/1526602816640817
2. Hopkins L.N., Roubin G.S., Chakhtoura E.Y., et al. The carotid revascularization endarterectomy versus stenting trial: credentialing of interventionalists and final results of lead-in phase // *J. Stroke Cerebrovasc. Dis.* 2010. Vol. 19. No. 2. P. 153–162. DOI: 10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2010.01.001
3. Барбараш Л.С., Тарасов Р.С., Казанцев А.Н., и др. Факторы неблагоприятного прогноза различных хирургических стратегий лечения пациентов с сочетанным поражением коронарных и брахицефальных артерий в отдаленном послеоперационном периоде // *Кардиология и сердечно-сосудистая хирургия*. 2017. Т. 10, № 2. С. 22–39. DOI: 10.17116/kardio201710222-39
4. Казанцев А.Н. Персонализированный выбор оптимальной стратегии хирургического лечения пациентов с сочетанным поражением коронарного русла и брахицефальных артерий // *Сибирский медицинский журнал (г. Томск)*. 2017. Т. 32, № 1. С. 14–23.
5. Национальные рекомендации по ведению пациентов с заболеваниями брахицефальных артерий // *Ангиология и сосудистая хирургия*. 2013. Т. 19, № 2. С. 4–68.
6. Aboyans V., Ricco J.B., Bartelink M.E.L., et al. ESC Scientific Document Group. 2017 ESC Guidelines on the Diagnosis and Treatment of Peripheral Arterial Diseases, in collaboration with the European Society for Vascular Surgery (ESVS): Document covering atherosclerotic disease of extracranial carotid and vertebral, mesenteric, renal, upper and lower extremity arteries Endorsed by: the European Stroke Organization (ESO) The Task Force for the Diagnosis and Treatment of Peripheral Arterial Diseases of the European Society of Cardiology (ESC) and of the European Society for Vascular Surgery (ESVS) // *Eur. Heart J.* 2018. Vol. 39. No. 9. P. 763–816. DOI: 10.1093/eurheartj/ehx095
7. Виноградов Р.А., Матусевич В.В. Результаты применения гломуссохраняющих каротидных эндартерэктомий // *Медицинский вестник Северного Кавказа*. 2017. Т. 12. № 4. С. 467–468. DOI: 10.14300/mnnc.2017.12130
8. Покровский А.В. «Классическая» каротидная эндартерэктомия // *Ангиология и сосудистая хирургия*. 2001. № 1. С. 101–104.
9. Казанцев А.Н., Тарасов Р.С., Бурков Н.Н., и др. Каротидная эндартерэктомия: трехлетние результаты наблюдения в рамках одноцентрового регистра // *Ангиология и сосудистая хирургия*. 2018. Т. 24, № 3. С. 101–108.
10. Казанцев А.Н., Тарасов Р.С., Бурков Н.Н., и др. Госпитальные результаты чрескожного коронарного вмешательства и каротидной эндартерэктомии в гибридном и поэтапном режимах // *Ангиология и сосудистая хирургия*. 2019. Т. 25, № 1. С. 101–107. DOI: 10.33529/angio2019114
11. Казанцев А.Н., Черных К.П., Лидер Р.Ю., и др. Сравнительные результаты классической и эверсионной каротидной эндартерэктомии // *Кардиология и сердечно-сосудистая хирургия*. 2020. Т. 13, № 6. С. 550–555. DOI: 10.17116/kardio202013061550
12. Виноградов Р.А., Пыхтеев В.С., Лашевич К.А. Отдаленные результаты открытого хирургического и эндоваскулярного лечения стенозов внутренних сонных артерий // *Ангиология и сосудистая хирургия*. 2017. Т. 23, № 4. С. 164–170.

REFERENCES

1. Mousa A., Broce M. Carotid endarterectomy before and after CREST. *J Endovasc Ther.* 2016;23(3):536–537. DOI: 10.1177/1526602816640817
2. Hopkins LN, Roubin GS, Chakhtoura EY, et al. The carotid revascularization endarterectomy versus stenting trial: credentialing of interventionalists and final results of lead-in phase. *J Stroke Cerebrovasc Dis.* 2010;19(2):153–162. DOI: 10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2010.01.001
3. Barbarash LS, Tarasov RS, Kazantsev AN, et al. Factors of poor prognosis of various surgical strategies for the treatment of patients with combined lesions of the coronary and brachycephalic arteries in the long-term postoperative period. *Cardiology and Cardiovascular Surgery.* 2017;10(2):22–39. (In Russ.). DOI: 10.17116/kardio201710222-39
4. Kazantsev AN. Personalized choice of the optimal strategy for surgical treatment of patients with combined lesions of the coronary bed and brachiocephalic artery. *Siberian Medical Journal (Tomsk).* 2017;32(1):14–23. (In Russ.).
5. National guidelines for the management of patients with diseases of the brachiocephalic arteries. *Angiology and vascular surgery.* 2013;19(2):4–68. (In Russ.).
6. Aboyans V, Ricco JB, Bartelink MEL, et al. ESC Scientific Document Group. 2017 ESC Guidelines on the Diagnosis and Treatment of Peripheral Arterial Diseases, in collaboration with the European Society for Vascular Surgery (ESVS): Document covering atherosclerotic disease of extracranial carotid and vertebral, mesenteric, renal, upper and lower extremity arteries Endorsed by: the European Stroke Organization (ESO) The Task Force for the Diagnosis and Treatment of Peripheral Arterial Diseases of the European Society of Cardiology (ESC) and of the European Society for Vascular Surgery (ESVS). *Eur Heart J.* 2018;39(9):763–816. DOI: 10.1093/eurheartj/ehx095
7. Vinogradov RA, Matushevich VV. Results of the use of glomus-sparing carotid endarterectomy. *Medical Bulletin of the North Caucasus.* 2017;12(4):467–468. (In Russ.). DOI: 10.14300/mnnc.2017.12130
8. Pokrovsky AV. "Classical" carotid endarterectomy. *Angiology and vascular surgery.* 2001;1:101–104. (In Russ.).
9. Kazantsev AN, Tarasov RS, Burkov NN, et al. Carotid endarterectomy: three-year follow-up results in a single-center register. *Angiology and Vascular Surgery.* 2018;24(3):101–108. (In Russ.).
10. Kazantsev AN, Tarasov RS, Burkov NN, et al. Hospital results of percutaneous coronary intervention and carotid endarterectomy in hybrid and staged modes. *Angiology and Vascular Surgery.* 2019;25(1):101–107. (In Russ.). DOI: 10.33529/angio2019114

11. Kazantsev AN, Chernykh KP, Lider RYu, et al. Comparative results of classical and eversional carotid endarterectomy. *Cardiology and cardiovascular surgery*. 2020;13(6):550–555. (In Russ.). DOI: 10.17116/kardio202013061550

12. Vinogradov RA, Pykhteev VS, Lashevich KA. Long-term results of open surgical and endovascular treatment of stenosis of the internal carotid arteries. *Angiology and Vascular Surgery*. 2017;23(4):164–170. (In Russ.).

ОБ АВТОРАХ

***Антон Николаевич Казанцев**, сердечно-сосудистый хирург;
e-mail: dr.antonio.kazantsev@mail.ru;
ORCID: 0000-0002-1115-609X

Константин Петрович Черных, сердечно-сосудистый хирург;
e-mail: cvs.doc@yandex.ru; ORCID: 0000-0002-5089-5549

Годерзи Шотаевич Багдавадзе, ординатор;
e-mail: gud_777@bk.ru; ORCID: 0000-0001-5970-6209

AUTHORS INFO

***Anton N. Kazantsev**, cardiovascular surgeon;
e-mail: dr.antonio.kazantsev@mail.ru;
ORCID: 0000-0002-1115-609X

Konstantin P. Chernykh, cardiovascular surgeon;
e-mail: cvs.doc@yandex.ru; ORCID: 0000-0002-5089-5549

Goderzi Sh. Baghdavadze, resident;
e-mail: gud_777@bk.ru; ORCID: 0000-0001-5970-6209

УДК 616.441-089

DOI: <https://doi.org/10.17816/brmma.64670>

НОВАЯ МОЛЕКУЛЯРНО-ГЕНЕТИЧЕСКАЯ ПАНЕЛЬ В ЛЕЧЕБНО-ДИАГНОСТИЧЕСКОМ АЛГОРИТМЕ У БОЛЬНЫХ УЗЛОВЫМИ ОБРАЗОВАНИЯМИ ЩИТОВИДНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

© П.Н. Ромащенко, Н.А. Майстренко, Д.С. Криволапов, М.С. Симонова

Военно-медицинская академия имени С.М. Кирова МО РФ, Санкт-Петербург, Россия

Резюме. Увеличение числа больных узловыми образованиями щитовидной железы требует разработки наиболее эффективных методов предоперационной диагностики, позволяющих своевременно выявлять и дифференцировать фолликулярные неоплазии и высокодифференцированный рак. Проведено комплексное исследование, позволившее оптимизировать диагностику и выбор лечебной тактики у больных данной категории посредством использования новой молекулярно-генетической панели. Анализируются результаты обследования и хирургического лечения 60 пациентов, страдающих доброкачественными и злокачественными образованиями щитовидной железы, дооперационная диагностика которых была дополнена иммуноцитохимическими и молекулярно-генетическими методиками исследования клеточного материала, полученного при тонкоигольной аспирационной биопсии. Определено пороговое значение уровня экспрессии Galektin-3 для дифференциальной диагностики потенциальной злокачественности фолликулярных неоплазий щитовидной железы. Доказана значимость мутации гена BRAF V600E в выявлении папиллярного рака, особенностей его клинического течения и определении рациональной хирургической тактики. Установлено предельное значение натрий-йодидного симпортера для прогнозирования резистентности рака щитовидной железы к терапии радиоактивным йодом, которая определяет необходимость расширения объема оперативного вмешательства. Определено место данных молекулярно-генетических маркеров в лечебно-диагностическом алгоритме у больных узловыми образованиями щитовидной железы.

Ключевые слова: щитовидная железа; узловые образования щитовидной железы; рак щитовидной железы; фолликулярные неоплазии; хирургия щитовидной железы; дифференциальная диагностика; лечебно-диагностический алгоритм; молекулярно-генетическая панель.

Как цитировать:

Ромащенко П.Н., Майстренко Н.А., Криволапов Д.С., Симонова М.С. Новая молекулярно-генетическая панель в лечебно-диагностическом алгоритме у больных узловыми образованиями щитовидной железы // Вестник Российской военно-медицинской академии. 2021. Т. 23, № 2. С. 75–82. DOI: <https://doi.org/10.17816/brmma.64670>

DOI: <https://doi.org/10.17816/brmma.64670>

A NEW MOLECULAR-GENETIC PANEL IN THE ALGORITHM OF DIAGNOSIS AND TREATMENT IN PATIENTS WITH TIROID NODULES

© P.N. Romashchenko, N.A. Maistrenko, D.S. Krivolapov, M.S. Simonova

Military Medical Academy named after S.M. Kirov of the Ministry of Defense of the Russian Federation, Saint Petersburg, Russia

ABSTRACT: The increase in the number of patients with thyroid nodules requires the development of the most effective methods of preoperative diagnosis, allowing timely detection and differentiation of follicular neoplasia and highly differentiated cancer. A comprehensive study was carried out, which made it possible to optimize the diagnosis and choice of therapeutic tactics in patients of this category through the use of a new molecular genetic panel. Results of examination and surgical treatment of 60 patients suffering from benign and malignant thyroid gland formations are analyzed, pre-operative diagnosis of which was supplemented by immunocytochemical and molecular genetic methods of studying cellular material obtained during fine-needle aspiration biopsy. The threshold value of the Galektin-3 expression level for the differential diagnosis of follicular neoplasia in the direction of adenomas or well-differentiated thyroid cancer was determined. The significance of the BRAF V600E gene mutation in the detection of papillary thyroid cancer, the features of its clinical course and the determination of rational surgical tactics was proved. The limit value of the sodium-iodide symporter for predicting the resistance of thyroid cancer to radioactive iodine therapy, which determines the need to expand the scope of surgical intervention, has been established. The place of these molecular genetic markers in the algorithm of diagnosis and treatment in patients with thyroid nodules was determined.

Keywords: thyroid gland; thyroid nodules; thyroid cancer; follicular neoplasms; differential diagnosis; thyroid surgery; molecular genetic panel; algorithm of diagnosis and treatment.

To cite this article:

Romashchenko PN, Maistrenko NA, Krivolapov DS, Simonova MS. A new molecular-genetic panel in the algorithm of diagnosis and treatment in patients with tiroid nodules. *Bulletin of the Russian Military Medical Academy*. 2021;23(2):75–82. DOI: <https://doi.org/10.17816/brmma.64670>

Received: 05.04.2021

Accepted: 01.06.2021

Published: 22.06.2021

ВВЕДЕНИЕ

Перечень основных диагностических и лечебных мероприятий у больных узловыми образованиями щитовидной железы (УОЩЖ) во всем мире един и практически не оставляет спорных моментов. Цитологическое исследование клеточного материала, полученного при пункционной тонкоигльной аспирационной биопсии (ПТАБ), остается «золотым стандартом» морфологической диагностики УОЩЖ на дооперационном этапе [1, 2]. Однако данный метод имеет высокую диагностическую значимость только в верификации рака ЩЖ (РЩЖ), которая снижается при выявлении фолликулярных неоплазий — образований с неопределенным потенциалом злокачественности, требующих хирургического лечения ввиду онкологической настороженности [3, 4]. В связи с этим в настоящее время продолжают научные изыскания, направленные на создание новых и усовершенствование уже известных методов диагностики с целью повышения диагностических возможностей верификации образований ЩЖ и выработки наиболее рациональной тактики лечения [5–7]. Понимание того, что образование опухолевых клеток осуществляется вследствие мутаций в онкогенах, которые влекут за собой ингибирование апоптоза, неконтролируемую пролиферацию клеток и повышенную экспрессию определенных белков-рецепторов позволило начать поиск перспективных биомаркеров РЩЖ, а также проводить молекулярно-генетический анализ, направленный на выявление экспрессии различных генов и оценку соматических мутаций. Данные методы позволят на дооперационном этапе получить дополнительную информацию о распространенности онкологического процесса, биологических свойствах опухоли, степени ее агрессивности, риске рецидивирования, прогнозе эффективности хирургического лечения и радиойодтерапии [8–11].

Цель исследования — обосновать новую молекулярно-генетическую панель в лечебно-диагностическом алгоритме у больных узловыми образованиями щитовидной железы.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В исследование включены 60 пациентов, страдающих различными УОЩЖ, прошедших обследование и лечение в клинике факультетской хирургии имени С.П. Федорова Военно-медицинской академии имени С.М. Кирова в период с ноября 2019 по ноябрь 2020 г., которым с целью уточнения характера образований ЩЖ и лечебно-диагностической тактики общий стандарт обследования был дополнен определением молекулярно-генетической панели в клеточном материале, полученном при ПТАБ. Комплексное обследование больных осуществлялось в соответствии с российскими клиническими рекомендациями по диагностике и лечению

хирургических заболеваний ЩЖ [2, 12]. Оперативные вмешательства выполнены с использованием трех методик: традиционной; минимально инвазивной эндоскопически-ассистированной (minimally invasive video-assisted thyroidectomy — MIVAT) и минимально инвазивной неэндоскопической (minimally invasive nonendoscopic thyroidectomy — MIT) [6, 7]. В целях облегчения поиска гортанных нервов и контроля их проводимости все операции выполняли с применением оборудования для интраоперационного нейромониторинга (ИОНМ) [2].

Исследование выполнено в два этапа: на первом этапе оптимизирована дооперационная диагностика высокодифференцированного РЩЖ (ВДРЩЖ) путем исследования уровня экспрессии Galectin-3 и мутации гена BRAF V600E; на втором этапе изучены прогностические возможности определения уровня экспрессии натрий-йодидного симпортера (NIS) в выявлении резистентности ВДРЩЖ к терапии радиоактивным йодом (РЙТ). Иммуноцитохимические и молекулярно-генетические методики исследования клеточного материала образований ЩЖ проводили в клинической диагностической лаборатории общества с ограниченной ответственностью «МедЛабСПб» (Россия) по усовершенствованной методике проточной флуоцитометрии (ПФЦ) и общепризнанной методике полимеразной цепной реакции (ПЦР) [5].

С целью определения показаний к оперативному вмешательству и оценки диагностической значимости молекулярно-генетических методов исследования по результатам цитологического исследования пункционного материала пациенты были разделены на четыре группы: 1-ю ($n = 21$) составили больные с выявленными признаками РЩЖ (Bethesda VI); 2-ю ($n = 3$) — с образованиями, подозрительными на РЩЖ (Bethesda V); 3-ю ($n = 26$) — с фолликулярными неоплазиями различной степени (Bethesda IV); 4-ю ($n = 10$) — с доброкачественными коллоидными узлами (Bethesda II) [13].

Все пациенты ($n = 26$), у которых по результатам окончательного гистологического исследования подтвердился ВДРЩЖ, с целью оценки эффективности проведенного лечения и прогнозирования резистентности к РЙТ были разделены на три группы: 1-ю ($n = 10$) составили больные, которые перенесли только операцию с последующим снижением уровня тиреоглобулина (ТГ) крови и антител к нему (АТ-ТГ) ниже пороговых значений; 2-ю ($n = 9$) — операцию с последующей РЙТ и отсутствием по данным контрольной сцинтиграфии всего тела патологического накопления радиофармпрепарата (РФП), а также определяемого уровня ТГ и АТ-ТГ; 3-ю ($n = 7$) — операцию с последующей РЙТ с отсутствием патологического накопления РФП при контрольной сцинтиграфии всего тела, но со стойким сохранением уровня ТГ крови.

Статистическую обработку полученных данных проводили на персональном компьютере с помощью пакета прикладных программ Statistica for Windows 7.0 и Microsoft Excel (Microsoft Corp., Соединенные Штаты

Америки). Осуществляли определение числовых характеристик исследуемых показателей и традиционных показателей описательной статистики, таких как число наблюдений, максимальное и минимальное значение признака, среднее арифметическое, стандартное отклонение и относительная величина. Достоверность различий переменных в выборках оценивали по t -критериям Стьюдента и Фишера (достоверным считали различие при $p < 0,05$ и $f < 0,05$). Оценку показателей информативности методов исследования осуществляли по таким показателям как чувствительность, специфичность, точность, положительная и отрицательная прогностическая ценность. Оценку эффективности бинарных классификаторов на основе логистической регрессии осуществляли методом ROC-анализа (Receiver Operator Characteristic) с определением порога или точки отсечения (cut-off value) и площади под кривой (Area Under Curve — AUC). Значение AUC 1.0 принимали за «идеальную» модель. Для обозначения числовых значений общепринятых физических величин и размеров использовали единицы СИ.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Установлено, что показаниями к хирургическому лечению были: фолликулярные опухоли и подозрение на РЩЖ — 29 (48,3%), РЩЖ — 21 (35%) и коллоидный зоб с компрессией органов шеи — 10 (16,7%). Тиреоидэктомия выполнена у 23 (38,3%) больных, гемитиреоидэктомия — у 27 (45%); субтотальная резекция ЩЖ — у 10 (16,7%). Хирургическое вмешательство было дополнено у 12 больных центральной ($n = 8$) и боковой

($n = 4$) лимфаденэктомией при подозрении на метастатическое поражение соответствующей группы лимфоузлов. Оперативные вмешательства с использованием традиционного доступа были выполнены у 24 (40%) пациентов, при помощи минимально инвазивных — у 36 (60%), табл. 1.

Результаты планового гистологического исследования операционного материала позволили установить, что в 1-й группе пациентов с цитологически подтвержденным РЩЖ ($n = 21$) окончательный диагноз ВДРЩЖ подтвердился у 20 (95,2%); у больных 2-й группы с подозрением на РЩЖ ($n = 3$) — у 2 (66,7%). У 1 больного 1-й группы и у 1 2-й были диагностированы фолликулярные аденомы. В 3-й группе пациентов с фолликулярными неоплазиями ($n = 26$) у 22 (84,6%) больных гистологически были определены фолликулярные аденомы, у 4 (15,4%) — ВДРЩЖ. У всех обследуемых 4-й группы, страдающих «коллоидным зобом» ($n = 10$), подтверждено наличие доброкачественного процесса в виде разной степени пролиферирующего коллоидного зоба (табл. 2).

Сопоставление результатов цитологического исследования клеточного материала, полученного при ПТАБ, с окончательным гистологическим исследованием операционного материала подтвердило высокие показатели чувствительности (100%) и отрицательной прогностической ценности (100%) данного метода диагностики в выявлении ВДРЩЖ. Однако с учетом группы фолликулярных неоплазий данный метод имеет низкую специфичность (29,4%), точность (60%) и положительную прогностическую ценность (29,8%).

Таблица 1. Объем и варианты оперативных вмешательств у больных узловыми образованиями щитовидной железы

Table 1. Scope and options for surgical interventions in patients with thyroid nodular formations

Объем оперативного вмешательства	Методика операции	
	традиционная, $n = 24$	минимально инвазивная, $n = 36$
Тиреоидэктомия, $n = 23$	6/2*/4**	17/4*
Гемитиреоидэктомия, $n = 27$	9/1*	18/1*
Резекция щитовидной железы, $n = 10$	9	1

Примечание: * в том числе выполнена центральная лимфаденэктомия; ** в том числе выполнена боковая лимфаденэктомия.

Таблица 2. Результаты гистологического исследования операционного материала в обследуемых группах

Table 2. Results of histological examination of operating material in the examined groups

Заключение цитологического исследования	Заключение гистологического исследования	Количество пациентов	
		абс.	%
Bethesda VI, $n = 21/35\%$	Папиллярный рак	19	90,4
	Фолликулярный рак	1	4,8
	Фолликулярная аденома	1	4,8
Bethesda V, $n = 3/5\%$	Папиллярный рак	2	66,7
	Фолликулярная аденома	1	33,3
Bethesda IV, $n = 26/46,3\%$	Фолликулярная аденома	22	84,6
	Папиллярный рак	3	11,5
	Фолликулярный рак	1	3,9
Bethesda II, $n = 10/16,7\%$	Узловой коллоидный зоб	10	100

Таким образом, по результатам гистологического исследования окончательный диагноз ВДРЩЖ различной распространенности был диагностирован у 26 больных (табл. 3). Установлено, что классический вариант гистологического типа папиллярного рака выявлен у 23 (88,5%), фолликулярный вариант папиллярного рака — у 1 (3,8%), фолликулярный рак — у 2 (7,7%).

Применение международной системы стратификации рисков для больных ВДРЩЖ позволило определить показания к проведению РИТ у 16 (61,5%) пациентов, отнесенных к группе промежуточного ($n = 10$) и высокого ($n = 6$) риска рецидивирования, в то время как у 10 (38,5%) больных, имеющих низкий риск рецидива, было обосновано только хирургическое лечение.

Определение Galectin-3 в клеточном материале методом ПФЦ установило среднее значение его экспрессии — $60,1 \pm 15\%$ среди 26 больных с подтвержденным ВДРЩЖ, минимальное при этом составило 47,6%, максимальное — 89,9%. Только у одного из пациентов, страдающего ВДРЩЖ, был отмечен исключительно низкий уровень экспрессии данного маркера — 9,5%, что, вероятнее всего, связано с фолликулярным вариантом гистологического типа папиллярного РЩЖ. Максимальные значения экспрессии Galectin-3 (86,5 и 89,9%) были обнаружены у больных фолликулярными карциномами. У пациентов, страдающих фолликулярными аденомами ЩЖ, выявлен большой разброс уровней экспрессии Galectin-3: максимальное значение составило 57,2%, минимальное — 1,3% и в среднем — $26,5 \pm 17,9\%$. Среди всех 10 больных коллоидным зобом экспрессия данного маркера не превышала 27,8% (рис. 1).

По данным ROC-анализа, оптимальной отсечкой для разделения доброкачественных и злокачественных УОЩЖ по уровню экспрессии Galectin-3 стало значение 47,6%. Полученные результаты позволили установить высокие показатели чувствительности (96,2%), специфичности (88,2%), точности (91,7%), положительной (86,2%) и отрицательной (96,8%) прогностической ценности определения Galectin-3 методом ПФЦ ($AUC = 0,950$) (рис. 2).

Таблица 3. Распределение пациентов, страдающих высокодифференцированным раком щитовидной железы, в рамках классификации TNM

Table 3. Distribution of patients with highly differentiated thyroid cancer within TNM classification

T	N	M	Папиллярный рак, $n = 24$	Фолликулярный рак, $n = 2$
T1a-b	N0	M0	7	2
	N1a	M0	3	—
	N0	M0	2	—
T2	N1a	M0	1	—
	N1b	M0	1	—
	N0	M0	4	—
T3a-b	N1a	M0	4	—
	N1b	M0	1	—
	N1b	M0	1	—
T4a-b	N1b	M0	1	—
	I		9	2
	II		14	—
	III		1	—

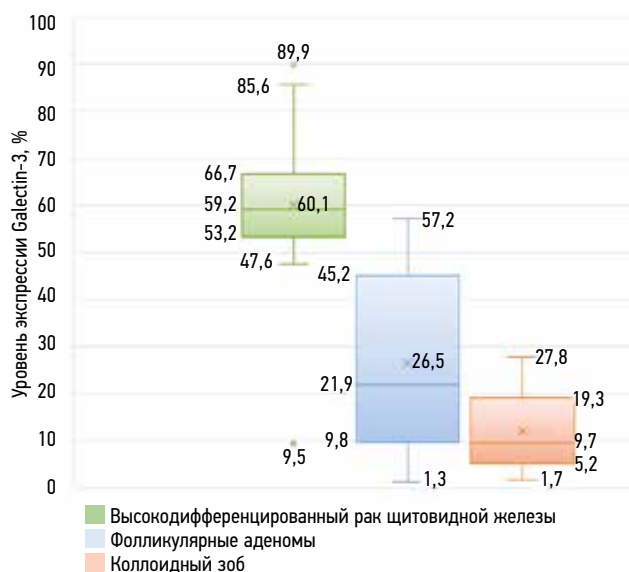


Рис. 1. Результаты исследования уровня экспрессии Galectin-3 методом проточной флуоцитометрии в доброкачественных и злокачественных образованиях щитовидной железы

Fig. 1. Results of the study of the level of Galectin-3 expression by flow fluocytometry in benign and malignant thyroid tumors

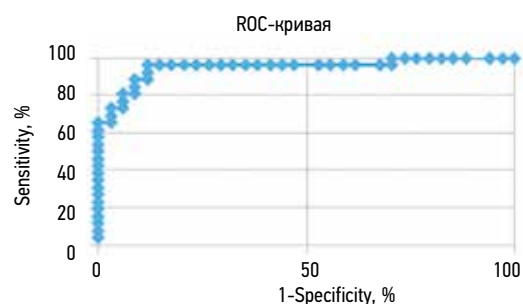


Рис. 2. ROC-анализ эффективности исследования уровня экспрессии Galectin-3 методом проточной флуоцитометрии в дифференциальной диагностике доброкачественных и злокачественных образований щитовидной железы

Fig. 2. ROC-analysis of the effectiveness of the study of the level of Galectin-3 expression by flow fluocytometry in the differential diagnosis of benign and malignant thyroid tumors

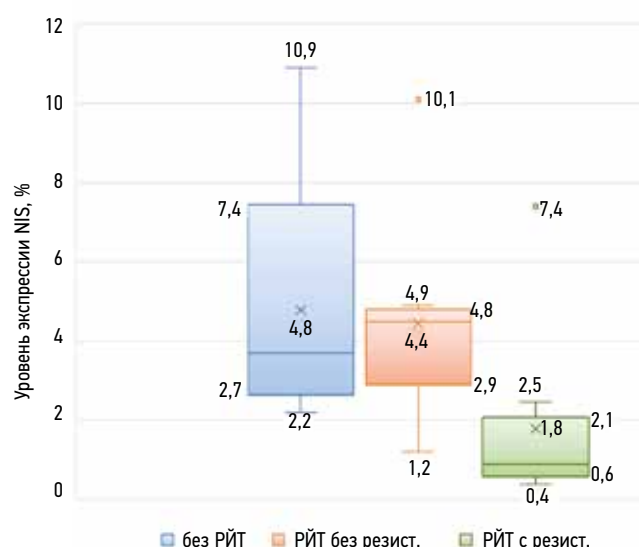


Рис. 3. Уровень экспрессии NIS по группам эффективности терапии радиоактивным йодом (РИТ)

Fig. 3. Level of NIS expression by groups of radioiodine therapy efficacy

Проведенный анализ результатов оценки Galectin-3 в группах больных показал, что среди пациентов, страдающих цитологически подтвержденным РЩЖ ($n = 21$), и с подозрением на него ($n = 3$) низкий уровень экспрессии маркера в 2 случаях (9,5 и 10,2%) указывал на доброкачественный процесс. В группе больных фолликулярными неоплазиями отмечено, что у 18 (69,2%) из 26 пациентов его экспрессия была снижена и колебалась от 1,34 до 45,8%, а гистологическая картина во всех случаях характеризовалась доброкачественными изменениями. Лишь у 4 (13,8%) пациентов, страдающих фолликулярными аденомами, уровни экспрессии Galectin-3 превышали его пороговый уровень в 47,6% и составили 49,5; 51,1; 53,9 и 57,2% соответственно. У 4 пациентов с высокими значениями экспрессии данного маркера (58,3; 60,4; 65,8 и 89,9%) был верифицирован ВДРЩЖ.

Таким образом, определение экспрессии Galectin-3 в пункционном материале позволяет улучшить диагностику РЩЖ на дооперационном этапе, предполагать его наличие у пациентов, страдающих фолликулярными неоплазиями, с высокими значениями экспрессии данного маркера и, наоборот, может свидетельствовать о доброкачественном процессе у больных с цитологически «злокачественным» заключением с более низкой его экспрессией.

Проведенный анализ выявления мутации V600E гена BRAF методом ПЦР в клеточном материале, полученном при ПТАБ, позволил установить, что среди 26 пациентов, страдающих гистологически доказанным ВДРЩЖ, данный маркер определен у 22 (84,6%). При этом BRAF-мутация отмечена у 22 из 24 больных папиллярной карциномой ЩЖ и исключена при фолликулярных карциномах. BRAF-мутация также не выявлена у 10 пациентов, страдающих коллоидным зобом.

Оценка мутации V600E гена BRAF в группах больных показала, что среди 21 пациента, страдающего цитологически подтвержденным РЩЖ, у 2 BRAF-отрицательных пациентов диагностированы фолликулярная аденома и фолликулярная карцинома. У 2 больных 2-й группы папиллярная карцинома ЩЖ сопровождалась наличием мутации, у 1 пациента, страдающего фолликулярной аденомой, мутация не выявлена. В 3-й группе пациентов BRAF-мутация выявлена у 3 больных папиллярной карциномой и у 1 — фолликулярной аденомой, тогда как остальные пациенты были BRAF-отрицательными.

Изучение взаимосвязи BRAF-мутации с факторами агрессивного течения РЩЖ показало, что данная мутация выявлена у 4 пациентов, страдающих мультицентричной опухолью, у 11 — с метастатическим поражением регионарных лимфоузлов и у 10 — с признаками прорастания капсулы ЩЖ и/или распространения карциномы за ее пределы. В то же время у 2 BRAF-отрицательных больных ни одного из вышеперечисленных факторов не выявлено (см. табл. 3). Полученные данные свидетельствуют о том, что выявленная склонность к более агрессивному течению BRAF-положительного папиллярного РЩЖ требует выполнения радикального объема оперативного вмешательства — тиреоидэктомии и профилактической центральной лимфаденэктомии даже при микрокарциномах. Отсутствие данной мутации позволяет планировать органосберегающий объем резекции ЩЖ.

Изучение диагностической значимости позволило установить, что чувствительность выявления мутации V600E гена BRAF методом ПЦР составила 84,6%, специфичность — 97,1%, точность — 91,7%, положительная и отрицательная прогностическая ценность — 95,7 и 89,2% соответственно.

Таким образом, мутация V600E гена BRAF, определенная в пункционном материале методом ПЦР, является высокоспецифичным маркером папиллярной карциномы ЩЖ. Выявление BRAF-мутации у пациентов, страдающих фолликулярной опухолью, с вероятностью до 97,1% позволяет говорить о наличии папиллярного РЩЖ с более агрессивным течением, в то время как BRAF-статус больных доброкачественными образованиями является отрицательным. Также нельзя исключить наличие BRAF-отрицательного фолликулярного и папиллярного РЩЖ.

Оценка уровня мембранной экспрессии NIS методом ПФЦ в клеточном материале ПТАБ показала возможность его использования в качестве прогностического для оценки эффективности РИТ. Так, высокие уровни экспрессии NIS ($4,8 \pm 3,5$ и $4,4 \pm 1,3\%$) наблюдались в первых двух группах пациентов, где было проведено только хирургическое лечение ввиду низкого риска рецидива заболевания ($n = 10$) и где операции дополнены эффективно проведенной РИТ ($n = 9$).

Самое низкое среднее значение экспрессии данного белка — $1,8 \pm 0,5\%$ отмечено у пациентов 3-й группы ($n = 7$) с резистентностью к РИТ. Полученные данные позволили установить критичный уровень экспрессии NIS для развития радиоодрезистентности — $< 1,8\%$, что требует обязательного выполнения тиреоидэктомии с профилактической лимфаденэктомией ввиду повышенного риска рецидива ВДРЩЖ даже после комбинированного лечения (рис. 3).

Таким образом, применение предложенной молекулярно-генетической панели в лечебно-диагностическом алгоритме у пациентов с образованиями ЩЖ позволяет более точно определить характер патологических изменений в ЩЖ на основе изучения генетических механизмов формирования и развития онкологического процесса и выбрать наиболее рациональный вариант хирургического лечения в каждом конкретном случае с целью улучшения его результатов и снижения риска рецидивирования онкологического процесса.

ВЫВОДЫ

1. Выявление уровня экспрессии Galectin-3 ниже и выше $47,6\%$ в клеточном материале фолликулярных неоплазий методом ПФЦ на дооперационном этапе позволяет прогнозировать наличие у пациента аденомы или ВДРЩЖ с точностью до $91,7\%$ соответственно.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Брынова О.В. Диагностика заболеваний щитовидной железы с использованием жидкостной и традиционной цитологии // *Новости клинической цитологии России*. 2018. Т. 22, № 3–4. С. 16–21.
2. Майстренко Н.А., Ромащенко П.Н., Криволапов Д.С. Современные подходы к диагностике и хирургическому лечению заболеваний щитовидной железы // *Военно-медицинский журнал*. 2018. Т. 339, № 1. С. 37–46.
3. Решетова О.Н., Иванцова А.А., Мокеев А.Г. Тонкоигольная аспирационная биопсия узлового зоба с применением метода жидкостной цитологии: диагностическая значимость, анализ полученных результатов // *Вестник медицинского института «РЕАВИЗ»*. 2019. № 3. С. 131–136.
4. Sanabria A., Kowalski L.P., Shah J.P., et al. Growing incidence of thyroid carcinoma in recent years: Factors underlying overdiagnosis // *Head. Neck*. 2017. Vol. 40. No. 4. P. 855–866. DOI: 10.1002/hed.25029
5. Лукьянов С.А., Сергийко С.В., Титов С.Е., и др. Перспективы использования молекулярно-генетических панелей в дооперационной дифференциальной диагностике узловых образований щитовидной железы // *Новости хирургии*. 2020. Т. 28, № 3. С. 284–289. DOI: 10.18484/2305-0047.2020.2.284
6. Ромащенко П.Н., Майстренко Н.А., Криволапов Д.С., и др. Современные диагностические и малоинвазивные технологии в хирургии щитовидной железы // *Вестник Российской военно-медицинской академии*. 2019. № S1. С. 101–105.
7. Ромащенко П.Н., Майстренко Н.А., Криволапов Д.С. Современные возможности диагностики и хирургического лечения заболеваний щитовидной железы // *Избранные вопросы клинической хирургии*. Самара, 2018. С. 189–198.
8. Tavares C., Coelho M.J., Eloy C., et al. NIS expression in thyroid tumors, relation with prognosis clinicopathological and molecular features // *Endocr. Connect*. 2018. Vol. 7. No. 1. P. 78–90. DOI: 10.1530/EC-17-0302
9. Vuong H.G., Altibi A.M., Duong U.N., et al. Prognostic implication of BRAF and TERT promoter mutation combination in papillary thyroid carcinoma — A meta-analysis // *Clin. Endocrinol. (Oxf)*. 2017. Vol. 87. P. 411–417. DOI: 10.1111/cen.13413
10. Yip L., Sosa J.A. Molecular-directed treatment of differentiated thyroid cancer: advances in diagnosis and treatment // *JAMA Surg*. 2016. Vol. 151. No. 7. P. 663–670. DOI: 10.1001/jamasurg.2016.0825
11. Zhang M., Lin O. Molecular testing of thyroid nodules: a review of current available tests for fine-needle aspiration specimens // *Arch. Pathol. Lab. Med*. 2016. Vol. 140. No. 12. P. 1338–1344. DOI: 10.5858/arpa.2016-0100-RA
12. Самохвалова Н.А., Майстренко Н.А., Ромащенко П.Н. Программный подход к лечению вторичного гиперпаратиреоза при хронической болезни почек. *Вестник хирургии им. И.И. Грекова*. 2013. Т. 172, № 2. С. 43–46. DOI: 10.24884/0042-4625-2013-172-2-043-046
13. Cibas ES, Ali SZ. The 2017 Bethesda system for reporting thyroid cytopathology // *Thyroid*. 2017. Vol. 11. No. 27. P. 1341–1346. DOI: 10.1089/thy.2017.0500

REFERENCES

1. Brynova OV. Diagnosis of thyroid diseases using liquid and traditional cytology. *Russian news of clinical cytology*. 2018;22(3–4):16–21. (In Russ.).
2. Maistrenko NA, Romashchenko PN, Krivolapov DS. Modern approaches to the diagnosis and surgical treatment of thyroid disorders. *Military medical journal*. 2018;339(1):37–46. (In Russ.).
3. Reshetova ON, Ivantsova AA, Mokeev AG. Fine-needle aspiration biopsy and liquid-based cytology of the nodular goiter: diagnostic value and analysis of the results. *Bulletin of the Medical University "Reaviz"*. 2019;(3):131–136. (In Russ.).
4. Sanabria A, Kowalski LP, Shah JP, et al. Growing incidence of thyroid carcinoma in recent years: Factors underlying overdiagnosis. *Head Neck*. 2017;40(4):855–866. DOI: 10.1002/hed.25029
5. Lukyanov SA, Sergiyko SV, Titov SE, et al. Prospects of molecular genetic panels use in the preoperative differential diagnosis of nodular lesions of the thyroid gland. *News of surgery*. 2020;28(3):284–289 (In Russ.). DOI: 10.18484/2305-0047.2020.2.284
6. Romashchenko PN, Maistrenko NA, Krivolapov DS, et al. Modern diagnostic and minimally invasive technology in thyroid surgery. *Bulletin of the Russian Military medical academy*. 2019;(S1):101–105. (In Russ.).
7. Romashchenko PN, Maistrenko NA, Krivolapov DS. Modern possibilities of diagnostics and surgical treatment of diseases of the thyroid gland. *Izbrannye voprosy klinicheskoy hirurgii*. Samara, 2018:189–198. (In Russ.).
8. Tavares C, Coelho MJ, Eloy C, et al. NIS expression in thyroid tumors, relation with prognosis clinicopathological and molecular features. *Endocr Connect*. 2018;7(1):78–90. DOI: 10.1530/EC-17-0302
9. Vuong HG, Altibi AM, Duong UN, et al. Prognostic implication of BRAF and TERT promoter mutation combination in papillary thyroid carcinoma-A meta-analysis. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2017;87:411–417. DOI: 10.1111/cen.13413
10. Yip L, Sosa JA. Molecular-directed treatment of differentiated thyroid cancer: advances in diagnosis and treatment. *JAMA Surg*. 2016;151(7):663–670. DOI: 10.1001/jamasurg.2016.0825
11. Zhang M, Lin O. Molecular testing of thyroid nodules: a review of current available tests for fine-needle aspiration specimens. *Arch Pathol Lab Med*. 2016;140(12):1338–1344. DOI: 10.5858/arpa.2016-0100-RA
12. Samohvalova NA, Maistrenko NA, Romashchenko PN. Programmed approach to the treatment of secondary hyperparathyroidism in chronic renal disease. *Grekov's bulletin of surgery*. 2013;172(2):43–46. (In Russ.). DOI: 10.24884/0042-4625-2013-172-2-043-046
13. Cibas ES, Ali SZ. The 2017 Bethesda system for reporting thyroid cytopathology. *Thyroid*. 2017;11(27):1341–1346. DOI: 10.1089/thy.2017.0500

ОБ АВТОРАХ

***Мария Сергеевна Симонова**, клинический ординатор;

e-mail: mariasimonova62@gmail.com;

ORCID: 0000-0002-8359-1875; SPIN-код: 6004-1995

Павел Николаевич Ромащенко, доктор медицинских наук, профессор; e-mail: romashchenko@rambler.ru;

SPIN-код: 3850-1792

Николай Анатольевич Майстренко, доктор медицинских наук, профессор; e-mail: nik.m.47@mail.ru;

ORCID: 0000-0002-1405-7660; SPIN-код: 2571-9603

Денис Сергеевич Криволапов, кандидат медицинских наук; e-mail: d.s.krivolapov@yandex.ru; ORCID: 0000-0002-9499-2164;

SPIN-код: 2195-5001

AUTHORS INFO

***Maria S. Simonova**, clinical resident; e-mail:

mariasimonova62@gmail.com; ORCID: 0000-0002-8359-1875;

SPIN-код: 6004-1995

Pavel N. Romashchenko, doctor of medical sciences, professor; e-mail: romashchenko@rambler.ru;

SPIN-код: 3850-1792

Nicolay A. Maistrenko, doctor of medical sciences, professor; e-mail: nik.m.47@mail.ru;

ORCID: 0000-0002-1405-7660; SPIN-код: 2571-9603

Denis S. Krivolapov, candidate of medical sciences; e-mail: d.s.krivolapov@yandex.ru;

ORCID: 0000-0002-9499-2164; SPIN-код: 2195-5001

УДК 617.735-007.23

DOI: <https://doi.org/10.17816/brmma.71307>

КОГНИТИВНЫЕ И ТРЕВОЖНО-ДЕПРЕССИВНЫЕ НАРУШЕНИЯ У ПАЦИЕНТОВ, СТРАДАЮЩИХ ВОЗРАСТНОЙ МАКУЛЯРНОЙ ДЕГЕНЕРАЦИЕЙ И КАТАРАКТОЙ

© Н.М. Агарков^{1, 2}, М.М. Яблоков³, Д.А. Коняев³, Е.В. Попова³¹ Юго-Западный государственный университет, Курск, Россия² Белгородский государственный национальный исследовательский университет, Белгород, Россия³ Тамбовский филиал межотраслевого научно-технического комплекса «Микрохирургия глаза имени академика С.Н. Фёдорова», Тамбов, Россия

Резюме. Рассмотрены когнитивные нарушения и тревожно-депрессивные расстройства у больных возрастной макулярной дегенерацией и катарактой пожилого возраста. Обследовано 125 больных 60–74 лет, страдающих возрастной макулярной дегенерацией, сочетанной с катарактой, на базе Тамбовского филиала межотраслевого научно-технического комплекса «Микрохирургия глаза имени академика С.Н. Фёдорова». Контролем служили 74 больных аналогичного возраста без возрастной макулярной дегенерации. Тревожность оценивалась по опроснику Спилбергера – Ханина, депрессивный статус — по шкале «Центр эпидемиологических исследований — Депрессия». Достоверность различий определяли по *U*-критерию Манна – Уитни. Установлено, что среди пациентов пожилого возраста, страдающих возрастной макулярной дегенерацией, сочетанной с катарактой, выявлены когнитивный дефицит, средний уровень личностной тревожности, значительный удельный вес со средним уровнем и повышенным уровнем личностной тревожности, расстройства депрессивного характера, а в контрольной группе — низкий уровень тревожности и отсутствие в целом депрессивных нарушений. Следовательно, возрастная макулярная дегенерация увеличивает частоту когнитивных и тревожно-депрессивных нарушений, а пациенты, страдающие данной офтальмологической патологией, нуждаются в гериатрическом обследовании и коррекции когнитивных и тревожно-депрессивных нарушений. В целом макулярная дегенерация выступает ведущей причиной потери зрения в пожилом возрасте и может способствовать развитию когнитивных и тревожно-депрессивных нарушений, которые практически не изучены среди данного контингента.

Ключевые слова: возрастная макулярная дегенерация; катаракта; пожилые люди; когнитивные нарушения; тревожно-депрессивные нарушения; гериатрия; офтальмологические заболевания; гериатрические синдромы.

Как цитировать:

Агарков Н.М., Яблоков М.М., Коняев Д.А., Попова Е.В. Когнитивные и тревожно-депрессивные нарушения у пациентов, страдающих возрастной макулярной дегенерацией и катарактой // Вестник Российской военно-медицинской академии. 2021. Т. 23, № 2. С. 83–90. DOI: <https://doi.org/10.17816/brmma.71307>

DOI: <https://doi.org/10.17816/brmma.71307>

COGNITIVE AND ANXIETY-DEPRESSIVE DISORDERS IN PATIENTS WITH AGE-RELATED MACULAR DEGENERATION AND CATARACTS

© N.M. Agarkov^{1,2}, M.M. Yablokov³, D.A. Konyaev³, E.V. Popova³

¹ Southwestern State University, Kursk, Russia

² Belgorod State National Research University, Belgorod, Russia

³ Tambov branch of the intersectoral scientific and technical complex "Eye Microsurgery named after Academician S.N. Fedorov", Tambov, Russia

ABSTRACT: Cognitive impairment and anxiety-depressive disorders in patients with age-related macular degeneration and cataract of old age are considered. 125 patients 60–74 years old suffering from age-related macular degeneration combined with cataract were examined at the Tambov branch of the interdisciplinary scientific and technical complex "Eye Microsurgery named after Academician S.N. Fedorov". 74 patients of similar age without age-related macular degeneration served as controls. Anxiety was assessed by the Spielberger – Hanin questionnaire, depressive status by the "Center for Epidemiological Studies — Depression scale". The validity of the differences was determined by the Mann – Whitney's *U*-criterion. It was established that among elderly patients suffering from age-related macular degeneration combined with cataract, cognitive deficits, an average level of personal anxiety, a significant specific gravity with an average level and an increased level of personal anxiety, depressive disorders, and in the control group — a low level of anxiety and the absence of generally depressive disorders. Therefore, age-related macular degeneration increases the incidence of cognitive and anxiety-depressive impairment, and patients suffering from this ophthalmic pathology need geriatric examination and correction of cognitive and anxiety-depressive impairment. In general, macular degeneration is the leading cause of vision loss in old age and can contribute to the development of cognitive and anxiety-depressive disorders, which are practically unexplored among this contingent.

Keywords: age macular degeneration; cataract; elderly people; cognitive impairment; anxiety-depressive disorders; geriatrics; ophthalmological diseases; geriatric syndromes.

To cite this article:

Agarkov NM, Yablokov MM, Konyaev DA, Popova EV. Cognitive and anxiety-depressive disorders in patients with age-related macular degeneration and cataracts. *Bulletin of the Russian Military Medical Academy*. 2021;23(2):83–90. DOI: <https://doi.org/10.17816/brmma.71307>

ВВЕДЕНИЕ

У людей пожилого и старческого возраста ведущими причинами слепоты и снижения зрения в современных условиях в различных государствах выступают возрастная макулярная дегенерация (ВМД) и катаракта [1–3]. ВМД представляет собой возрастассоциированное заболевание, установлена прямая зависимость частоты данной патологии от возраста [4]. Так, ВМД встречается в 40% случаев среди лиц старше 40 лет и в 58–100% случаев у людей старше 60 лет [5].

Катаракта — одно из наиболее распространенных заболеваний в пожилом возрасте [2]. В развитых странах катаракта встречается приблизительно у 50% людей в возрасте от 65 до 74 лет, у 70% — старше 75 лет. Увеличение количества больных катарактой и ВМД будет происходить по мере роста продолжительности жизни населения.

Однако с возрастом ассоциируется не только частота ВМД и катаракты, но и распространенность у данных пациентов нарушений в психоэмоциональной сфере, в основе которых лежат общие механизмы развития как при болезни Альцгеймера, так и ВМД, и имеются клиничко-морфологические и патогенетические параллели между вышеназванными заболеваниями [4]. Больные ВМД находятся в состоянии постоянного стресса, приводящего к формированию психосоматической патологии: депрессия, невроз, нарушение сна, психоз и др. [6]. Тревожно-депрессивные и когнитивные нарушения наиболее часто встречаются у больных, страдающих ВМД и катарактой. Вместе с тем указанные нарушения у пожилых пациентов с сочетанной ВМД и катарактой практически не анализировались, несмотря на то, что депрессия и когнитивные нарушения у больных ВМД усугубляются при наличии катаракты [7].

Цель исследования — изучить когнитивные и тревожно-депрессивные расстройства у пожилых больных ВМД, страдающих катарактой.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Исследование проведено в Тамбовском филиале межотраслевого научно-технического комплекса «Микрохирургия глаза имени академика С.Н. Фёдорова» в 2016–2019 гг. у 125 больных в возрасте 60–74 лет, страдающих ВМД 3–4 стадии, сочетанной с катарактой (основная группа — ОГ). Диагноз ВМД устанавливался на основе электронной периметрии, электроретинографии, флуоресцентной ангиографии, оптической когерентной томографии. Для выявления катаракты использовали визиометрию, автокераторефрактометрию, офтальмобиомикроскопию, спектральную оптическую когерентную томографию.

У включенных в исследование пациентов когнитивные нарушения оценивались по шкале «Мини-экзаменация

психического состояния» (Mini-mental state examination — MMSE) [8, 9], личностная тревожность — по опроснику Спилберга – Ханина [10], депрессивное состояние — по шкале «Центр эпидемиологических исследований — Депрессия» (Center for Epidemiologic Studies — Depression — CES-D) [11]. Контрольной группой (КГ) служили 74 больных в возрасте 60–74 лет, страдающих ВМД, с отсутствием катаракты, обследованных аналогично ОГ.

Критериями исключения из ОГ и КГ служили: возраст менее 60 лет и старше 74 лет, наличие выраженной деменции, психологического заболевания, злокачественного новообразования, метаболического синдрома, артериальной гипертензии 3–4 стадии, сахарного диабета 1-го и 2-го типов, гиперхолестеринемии и дислипидемии, атеросклероза церебральных сосудов, ожирения.

Достоверность различий определяли по *U*-критерию Манна – Уитни.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Больные сравниваемых групп не имели достоверных различий по наличию сопутствующей патологии, показателям липидного и углеводного обмена (табл. 1).

Средний балл когнитивных нарушений по шкале MMSE в ОГ был достоверно ($p < 0,001$) ниже, чем в КГ (рис. 1).

Таблица 1. Клинические показатели пациентов обеих групп, $M \pm m$

Показатель	ОГ	КГ
Артериальная гипертензия I–II степени	$5,3 \pm 2,0$	$7,7 \pm 3,1$
ИБС	$52,6 \pm 4,5$	$48,1 \pm 5,8$
Нарушение толерантности к глюкозе	$3,5 \pm 1,6$	$3,8 \pm 2,2$
Болезни органов дыхания	$56,4 \pm 4,5$	$50 \pm 5,8$
Желчнокаменная болезнь	$12,2 \pm 2,9$	$15,2 \pm 4,2$
Мочекаменная болезнь	$24,6 \pm 3,9$	$19 \pm 4,6$
Острые нарушения мозгового кровообращения в анамнезе	$2,5 \pm 1,4$	$1,9 \pm 1,2$
ХСН I–II ФК	$43,9 \pm 4,4$	$40,4 \pm 5,7$
Общий холестерин, ммоль/л	$4,7 \pm 0,5$	$4,9 \pm 0,4$
Триглицериды, ммоль/л	$1,6 \pm 0,2$	$1,7 \pm 0,3$
ЛПВП, ммоль/л	$1,2 \pm 0,1$	$1,3 \pm 0,2$
ЛПНП, ммоль/л	$2,4 \pm 0,5$	$2,2 \pm 0,3$
Глюкоза, ммоль/л	$5 \pm 0,9$	$5,3 \pm 0,7$

Примечание: ИБС — ишемическая болезнь сердца; ХСН — хроническая сердечная недостаточность; ФК — функциональный класс; ЛПВП — липопротеиды высокой плотности; ЛПНП — липопротеиды низкой плотности.

Величина среднего балла среди пациентов ОГ указывает на наличие деменции легкой степени. У пациентов КГ в соответствии с градацией шкалы MMSE выявлены преддементные когнитивные нарушения. Эти результаты свидетельствуют о влиянии ВМД, сочетанной с катарактой, на формирование более существенного когнитивного дефицита по сравнению с больными того же возраста с отсутствием катаракты.

Распределение пациентов сравниваемых групп по степени выраженности или отсутствию когнитивных нарушений (табл. 2) выявило, что у больных пожилого возраста, страдающих ВМД и катарактой, преобладает деменция легкой степени, которая верифицирована почти в 70% случаев, что статистически достоверно выше, чем в КГ.

Значительный удельный вес приходится также на больных, имеющих преддементные когнитивные нарушения. Кроме того, среди пациентов пожилого возраста, страдающих ВМД и катарактой, 2,4% имеют деменцию умеренной степени выраженности при отсутствии ее в КГ. Отсутствие когнитивных нарушений ОГ установлено у достоверно меньшей части больных, чем в КГ.

Изучение когнитивных нарушений у больных пожилого возраста, страдающих ВМД и катарактой, с учетом составляющих шкал MMSE (табл. 3) свидетельствует, что развитие когнитивных нарушений обусловлено, прежде всего, нарушениями памяти и концентрации внимания, по которым выявлены выраженные нарушения у значительного числа пациентов ОГ, что достоверно превышает показатели КГ.

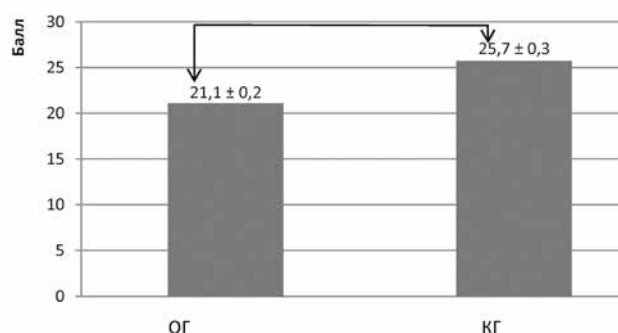


Рис. 1. Степень когнитивных нарушений у пациентов обеих групп

Fig. 1. Degree of cognitive impairment in patients of both groups

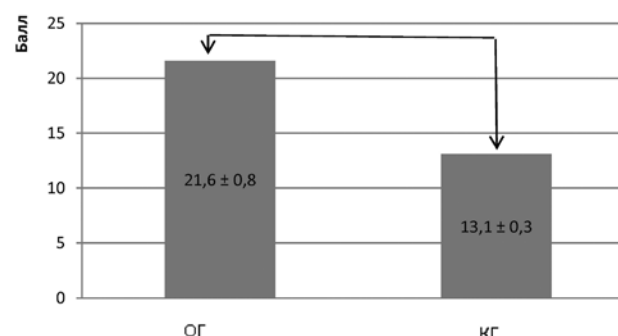


Рис. 2. Уровень депрессивных расстройств у обследуемых обеих групп

Fig. 2. Level of depressive disorders in patients of both groups

Таблица 2. Распределение пациентов обеих групп по степени когнитивных нарушений ($p \pm mp$), %

Table 2. Distribution of patients in both groups by degree of cognitive violations ($p \pm mp$), %

Показатель	КГ	ОГ	p
Деменция умеренной степени	0	2,4 ± 1,4	–
Деменция легкой степени	20,3 ± 4,7	68 ± 4,2	< 0,001
Преддементные когнитивные нарушения	14,9 ± 4,1	24 ± 3,8	> 0,05
Отсутствие когнитивных нарушений	64,8 ± 5,6	5,6 ± 2,1	< 0,001

Примечание: ОГ — основная группа; КГ — контрольная группа.

У 7 (5,6%) больных отмечены выраженные нарушения в последовательности действий. В единичных случаях выраженные когнитивные нарушения наблюдались по шкалам: ориентация во времени, ориентация в пространстве, слуховое восприятие. У небольшой части больных ОГ выявлены нарушения в чтении, письме и копировании рисунков. Выраженные когнитивные нарушения у пациентов КГ по большинству шкал являются единичными, а по шкалам «название предметов», «последовательность действий» вообще отсутствуют. Следовательно, структура составляющих шкалы MMSE однозначно показывает большую выраженность нарушений когнитивных функций у пожилых больных ВМД и катарактой и меньший когнитивный дефицит у представителей этого же возраста, страдающих ВМД без катаракты.

Величина среднего балла депрессивного состояния, установленного для представителей ОГ и КГ (рис. 2), демонстрирует достоверные ($p < 0,001$) различия с более высокой величиной у больных ОГ. Поскольку степень депрессивных нарушений находится в диапазоне от 18 до 24 баллов, согласно шкале депрессии CES-D, у пациентов ОГ имеются расстройства депрессивного спектра. В КГ среднеарифметический балл указывает на отсутствие в целом депрессивных нарушений.

При углубленном анализе структуры депрессивного статуса пациентов в изучаемых группах (табл. 4)

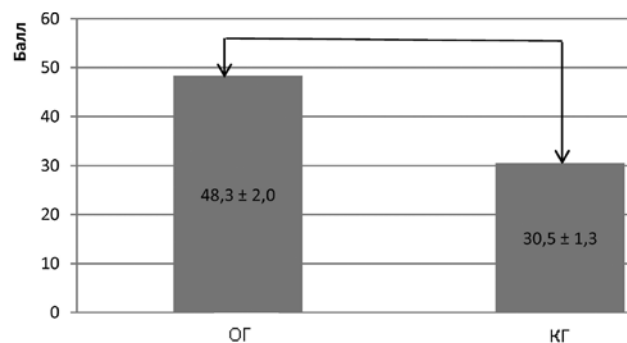


Рис. 3. Уровень личностной тревожности у обследуемых обеих групп

Fig. 3. Level of personal anxiety in both groups surveyed

выявлено, что у значительной части пациентов ОГ отсутствуют депрессивные расстройства. Однако это существенно меньше, чем в КГ, где у подавляющего большинства уровень депрессивного статуса соответствует

норме. Кроме того, почти у 40% больных ОГ диагностированы расстройства депрессивного характера, а у каждого пятого пациента из этой группы — депрессивное состояние.

Таблица 3. Выраженность когнитивных нарушений по отдельным показателям шкалы MMSE в обеих группах, %

Table 3. Expression of cognitive impairment by individual MMSE scale measures in both groups, %

Показатель	Степень нарушений	ОГ	КГ
Ориентация во времени	Выраженные	0	1,4
	Легкие	13,7	24,3
	Отсутствуют	86,3	74,3
Ориентация в пространстве	Выраженные	1,3	2,7
	Легкие	27,4	36,5
	Отсутствуют	71,3	60,8
Слуховое восприятие	Выраженные	0	2,7
	Легкие	6,2	24,3
	Отсутствуют	93,8	72,9
Концентрация внимания	Выраженные	11,3	5,4
	Легкие	49,9	41,9
	Отсутствуют	38,8	52,7
Память	Выраженные	18,8	8,1
	Легкие	36,2	37,8
	Отсутствуют	45	54,1
Название предметов	Выраженные	0	0
	Легкие	0	4,1
	Отсутствуют	100	95,9
Повторение слов	Имеются	25	10,8
	Отсутствуют	75	89,2
Последовательность действий	Выраженные	2,5	0
	Легкие	11,2	12,2
	Отсутствуют	86,3	87,8
Чтение	Имеются	0	6,8
	Отсутствуют	100	93,2
Написание	Имеются	11,2	5,4
	Отсутствуют	88,8	94,6
Перерисовывание образца	Имеются	18,7	2,7
	Отсутствуют	81,3	97,3

Примечание: ОГ — основная группа; КГ — контрольная группа.

Таблица 4. Структура депрессивного состояния у пациентов обеих групп ($p \pm mp$), %

Table 4. Depressive structure in patients of both groups ($p \pm mp$), %

Показатель	ОГ	КГ	p
Депрессивное состояние	18,4 ± 3,5	4,1 ± 2,3	< 0,001
Расстройства депрессивного характера	39,2 ± 4,4	10,8 ± 3,6	< 0,001
Отсутствие депрессивного расстройства	42,4 ± 4,4	85,1 ± 4,1	< 0,001

Примечание: ОГ — основная группа; КГ — контрольная группа.

Таблица 5. Распределение больных обеих групп по уровню личностной тревожности ($p \pm mp$), %**Table 5.** Distribution of patients of both groups by personal level anxiety ($p \pm mp$), %

Уровень личностной тревожности	ОГ	КГ	p
Низкий	$5,6 \pm 2,1$	$77 \pm 4,9$	$< 0,001$
Средний	$45,6 \pm 4,5$	$16,2 \pm 4,3$	$< 0,001$
Повышенный	$33,6 \pm 4,2$	$6,8 \pm 2,9$	$< 0,001$
Выраженный	$12,8 \pm 4,2$	0	—
Высокий	$2,4 \pm 1,4$	0	—

Примечание: ОГ — основная группа; КГ — контрольная группа.

У больных ОГ уровень тревожности по шкале личностной тревожности опросника Спилберга–Ханина, как и по ситуативной тревожности, достоверно ($p < 0,001$) превышает одноименный показатель в КГ (рис. 3). По величине среднего балла уровень личностной тревожности у пожилых больных ОГ соответствует среднему уровню тревожности. Напротив, в КГ больных личностная тревожность соответствует низкому уровню и указывает на негативное влияние рассматриваемых заболеваний в ее формировании.

Распределив больных обеих групп по уровню личностной тревожности, мы выявили, что максимальную долю среди пациентов ОГ составляют лица со средним уровнем тревожности. Их удельный вес статистически достоверно выше, чем доля больных с повышенным уровнем личностной тревожности в ОГ и доля пациентов со средним и повышенным уровнями личностной тревожности в КГ (табл. 5). При этом имеет место незначительная доля больных ОГ, имеющих низкий уровень личностной тревожности, и значительно высока их доля с выраженным уровнем личностной тревожности.

М. Luca, A. Luca, C. Calandra [12] указывают на то, что тревожно-депрессивные состояния сопровождаются преждевременным старением как отдельных клеток, так и организма в целом и, соответственно, могут способствовать развитию ВМД (которая, как известно, связана с кумулятивным воздействием ультрафиолетового облучения и свободно-радикального повреждения клеток сетчатки) и возрастной катаракты.

Таким образом, высокий тревожно-депрессивный статус больных ОГ в сравнении с КГ свидетельствует о существенном влиянии ВМД на формирование тревожно-депрессивных расстройств и других нарушений психоэмоциональной сферы. Считается, что депрессивные состояния достоверно коррелируют не только с частотой развития ВМД и катарактой, но и с распространенностью болезни Паркинсона, причем эту ассоциацию невозможно объяснить только лишь пожилым возрастом больных и повышенной встречаемостью этих расстройств именно в пожилом возрасте [13]. Нельзя исключить, что митохондриальная дисфункция дофаминэргических нейронов может вызывать свободнорадикальное повреждение норадренэргических нейронов, свободнорадикальное

повреждение хрусталика — преждевременное развитие катаракты, а свободнорадикальное повреждение сетчатки — ускоренную ВМД [14].

Исследование психологической составляющей у пациентов, страдающих ВМД, проведенное в Германии, показало, что депрессия и тревога встречаются у данных пациентов чаще, чем в других изучаемых группах — в 30,1 и 17,9%, соответственно [7]. В нашем исследовании проявления депрессии различной степени выявлены в 57,6% случаев больных ВМД и катарактой. B.L. Brody, et al. [15] также подтвердили высокую распространенность (32,5%) депрессивных расстройств среди пациентов, страдающих ВМД, что в 2 раза превышает частоту депрессии среди остального населения той же возрастной группы. Несколько ниже установлена частота депрессии у больных, страдающих ВМД, подвергнутых субмакулярной хирургии [7].

Нами показано, что у пожилых пациентов, страдающих ВМД и сочетанной катарактой, не только выше частота депрессивных нарушений, но и чаще регистрируются депрессивные состояния и расстройства депрессивного характера по шкале CES-D, что может усугублять течение ВМД. M. Singer [16] указывает, что депрессия может служить фактором риска неблагоприятного прогноза офтальмологических заболеваний, в том числе ВМД, и одной из причин, способствующих снижению комплаентности.

Выявленный нами высокий удельный вес больных ВМД со средним уровнем личностной и ситуативной тревожности, а у трети пациентов — повышенный уровень личностной тревожности, указывает на необходимость ее коррекции на различных этапах оказания медицинской помощи. В противном случае, по мнению С.О. Милюткиной, М.А. Ковалевской [17], по мере прогрессирования ВМД и увеличения функциональных нарушений будет происходить снижение социально-психологической адаптации больных ВМД с появлением тревожно-депрессивных расстройств.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Полученные результаты свидетельствуют о существенном влиянии ВМД и катаракты на развитие расстройств эмоциональной сферы. Расширенный анализ

указанных психоэмоциональных нарушений позволил выявить более значительные отклонения от нормы у значительной части пациентов на фоне изучаемой патологии. Формирование ВМД и катаракты сопровождается деменцией легкой степени с выраженными когнитивными нарушениями памяти и концентрации внимания. Это свидетельствует о необходимости коррекции и профилактики данных нарушений посредством специально организованной психологической помощи в структуре офтальмологической службы.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Воробьева И.В. Мониторинг отдельных патогенетически значимых биохимических маркеров в слезной жидкости, офтальмологических показателей при сочетанной патологии диабетической ретинопатии и возрастной макулярной дегенерации на фоне ангиопротекторной и антиоксидантной терапии // Офтальмология. 2018. Т. 15, № 2. С. 189–199.
2. Полунина Е.Г., Макаров И.А., Макарова Е.Ю., Анджелова Д.В. Современные возможности профилактики возникновения и прогрессирования катаракты // Офтальмология. 2017. Т. 14, № 2. С. 120–124.
3. Daien V., Le Pape A., Heve D. Incidence, Risk Factors, and Impact of Age on Retinal Detachment after Cataract Surgery in France: A National Population Study // *Ophthalmology*. 2015. Vol. 122. No. 11. P. 2179–2185.
4. Ермилов В.В., Нестерова А.А., Махонина О.В. Патологические корреляции между болезнью Альцгеймера и возрастной макулярной дегенерацией // Вестник медицинских технологий. 2013. № 1. С. 12–14.
5. Richard A.A. Alzheimer's Disease and the Eye // *J. Ophthalmology*. 2009. Vol. 2. P. 103–111.
6. Бибков М.М., Суркова В.К. Проблема оказания паллиативной помощи пациентам с тяжелой офтальмопатологией // Все новости офтальмологии. 2012. С. 1–5.
7. Jordanova N., Ristova J., Loleska S. Depression in ophthalmological patients // *Prilozi*. 2014. Vol. 35. No. 2. P. 53–58.
8. Балунов О.А., Лукина Л.В., Семенова Н.В., Ситник Л.И. Совершенствование полипрофессиональной модели оказания лечебно-диагностической помощи при пограничных психических расстройствах у больных с органическими заболеваниями головного мозга. СПб: Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр психиатрии и неврологии имени В.М. Бехтерева» Министерства здравоохранения Российской Федерации, 2012.

REFERENCES

1. Vorobyova IV. Monitoring of individual pathogenetically significant biochemical markers in lacrimal fluid, ophthalmological parameters in the combined pathology of diabetic retinopathy and age-related macular degeneration against the background of angioprotective and antioxidant therapy. *Oftal'mologiya*. 2018;15(2):189–199. (In Russ.).
2. Polunina EG, Makarov IA, Makarova EYu, Angelova DV. Modern possibilities of preventing the occurrence and progression of cataracts. *Oftal'mologiya*. 2017;14(2):120–124. (In Russ.).

ДОПОЛНИТЕЛЬНО

Авторы заявляют об отсутствии потенциального конфликта интересов.

Финансирование статьи отсутствует.

Работа выполнена в соответствии с этическими стандартами Хельсинкской декларации и Всемирной медицинской ассоциации «Этические принципы проведения научных исследований с участием человека».

9. Folstein M.F., Folstein S.E., McHugh P.R. "Mini-mental state". A practical method for grading the cognitive state of patients for the clinician // *Journal of Psychiatric Research*. 1975. Vol. 12. No. 3. P. 189–198.
10. Ханин Ю.Л. Исследование тревоги в спорте // Вопросы психологии. 1978. № 6. С. 92–99.
11. Андриященко А.В., Дробинцев М.Ю., Добровольский А.В. Сравнительная оценка шкал CES-D, BDI и HADS(D) в диагностике депрессий в общемедицинской практике // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. 2003. № 5. С. 11–18.
12. Luca M., Luca A., Calandra C. Accelerated aging in major depression: the role of nitro-oxidative stress // *Oxid. Med. Cell. Longev*. 2013. Vol. 11. P. 230–236.
13. Lai S.W., Lin C.L., Liao K.F. Increased risk of Parkinson's disease in cataracta patients: a population – based cohort study // *Parkinsonism Relat Disord*. 2015. Vol. 21. No. 1. P. 68–71.
14. Hawkins B.S., Miskala P.H., Bass E.B., Bressler N.M. Surgical removal vs observation for subfoveal choroidal neovascularization, either associated with the ocular histoplasmosis syndrome or idiopathic: II. Quality-of-life findings from a randomized clinical trial: SST Group H Trial: SST Report No. 10 // *Arch Ophthalmol*. 2004. Vol. 122. No. 11. P. 1616–1628.
15. Brody B.L., Gamst A.C., Williams R.A. Depression, visual acuity, comorbidity, and disability associated with age-related macular degeneration // *Ophthalmology*. 2001. Vol. 108. P. 1893–1901.
16. Singer M. Advances in the management of macular degeneration // *F1000 Prime Reports*. 2014. Vol. 10. P. 141–147.
17. Милюткина С.О., Ковалевская Т.И. Функциональные нарушения макулярной области сетчатки как фактор развития социально-психологической области дезадаптации у больных возрастной макулярной дегенерацией // Актуальные вопросы психиатрии, наркологии и медицинской психологии. 2014. Т. 17, № 1. С. 128–136.

3. Daien V, Le Pape A, Heve D. Incidence, Risk Factors, and Impact of Age on Retinal Detachment after Cataract Surgery in France: A National Population Study. *Ophthalmology*. 2015;122(11):2179–2185.
4. Ermilov VV, Nesterova AA, Makhonina OV. Pathological correlations between Alzheimer's disease and age-related macular degeneration. *Vestnik medicinskih tekhnologii*. 2013;1:12–14. (In Russ.).
5. Richard AA. Alzheimer's Disease and the Eye. *J. Ophthalmology*. 2009;2:103–111.

6. Bibikov MM, Surkova VK. The problem of providing palliative care to patients with severe ophthalmopathology. *Vse novosti oftal'mologii*. 2012;1–5. (In Russ.).
7. Jordanova N, Ristova J, Loleska S. Depression in ophthalmological patients. *Prilozi*. 2014;35(2):53–58.
8. Balunov OA, Lukina LV, Semenova NV, Sitnik LI. *Sovershenstvovanie poliprofessional'noj modeli okazaniya lechebno-dagnosticheskoy pomoshchi pri pogranichnyh psichicheskikh rasstrojstvakh u bol'nyh s organicheskimi zabolevaniyami golovnogo mozga*. Saint-Petersburg: Federal'noe gosudarstvennoe byudzhethoe uchrezhdenie "Nacional'nyj medicinskij issledovatel'skij centr psichiatrii i nevrologii imeni V.M. Bekhtereva" Ministerstva zdravoohraneniya Rossijskoj Federacii; 2012. (In Russ.).
9. Folstein MF, Folstein SE, McHugh PR. "Mini-mental state". A practical method for grading the cognitive state of patients for the clinician. *Journal of Psychiatric Research*. 1975;12(3):189–198.
10. Khanin YuL. Research on anxiety in sports. *Voprosy psichologii*. 1978;6:92–99. (In Russ.).
11. Andryushchenko AV, Drobizhev MYu, Dobrovolsky AV. Comparative evaluation of the CES-D, BDI and HADS(D) scale in the diagnosis of depression in General medical practice. *Zhurnal nevrologii i psichiatrii im. S.S. Korsakova*. 2003;5:11–18. (In Russ.).
12. Luca M, Luca A, Calandra C. Accelerated aging in major depression: the role of nitro-oxidative stress. *Oxid. Med. Cell. Longev*. 2013;11:230–236.
13. Lai SW, Lin CL, Liao KF. Increased risk of Parkinson's disease in cataract patients: a population – based cohort study. *Parkinsonism Relat Disord*. 2015;21(1):68–71.
14. Hawkins BS, Miskala PH, Bass EB, Bressler NM. Surgical removal vs observation for subfoveal choroidal neovascularization, either associated with the ocular histoplasmosis syndrome or idiopathic: II. Quality-of-life findings from a randomized clinical trial: SST Group H Trial: SST Report No. 10. *Arch Ophthalmol*. 2004;122(11):1616–1628.
15. Brody BL, Gamst AC, Williams RA. Depression, visual acuity, comorbidity, and disability associated with age-related macular degeneration. *Ophthalmology*. 2001;108:1893–1901.
16. Singer M. Advances in the management of macular degeneration. *F1000 Prime Reports*. 2014;10:141–147.
17. Milyutkina SO, Kovalevskaya TI. Functional disorders of the macular region of the retina as a factor in the development of the socio-psychological area of maladjustment in patients with age-related macular degeneration. *Aktual'nye voprosy psichiatrii, narkologii i medicinskoj psichologii*. 2014;17(1):128–136. (In Russ.).

ОБ АВТОРАХ

***Николай Михайлович Агарков**, доктор медицинских наук;
e-mail: vitalaxen@mail.ru

Максим Михайлович Яблоков, врач-офтальмолог;
e-mail: mntk@mntk-tambov.ru

Дмитрий Александрович Коняев, аспирант;
e-mail: vitalaxen@mail.ru

Наталья Викторовна Попова, врач-офтальмолог;
e-mail: fgu@mntk.ru

AUTHORS INFO

***Nikolai M. Agarkov**, doctor of medical sciences;
e-mail: vitalaxen@mail.ru

Maxim M. Yablokov, ophthalmologist;
e-mail: mntk@mntk-tambov.ru

Dmitry A. Konyaev, graduate student;
e-mail: vitalaxen@mail.ru

Natalia V. Popova, ophthalmologist;
e-mail: fgu@mntk.ru

УДК 616-089.878

DOI: <https://doi.org/10.17816/brmma.70776>

ХИРУРГИЧЕСКОЕ ЛЕЧЕНИЕ ПОСЛЕДСТВИЙ ОГНЕСТРЕЛЬНОГО РАНЕНИЯ ПОЯСНИЧНОГО ОТДЕЛА ПОЗВОНОЧНИКА С ПРИМЕНЕНИЕМ ЭНДОСКОПИЧЕСКОЙ ТЕХНИКИ

© Г.Г. Булыщенко¹, А.И. Гайворонский^{1, 2}, П.С. Лиев¹, М.В. Кузнецов¹, Д.В. Свистов¹¹ Военно-медицинская академия имени С.М. Кирова МО РФ, Санкт-Петербург, Россия² Санкт-Петербургский государственный университет, Санкт-Петербург, Россия

Резюме. Представлен клинический случай лечения пациента с отдаленными последствиями огнестрельного ранения поясничного отдела позвоночника с периодом наблюдения в течение пятнадцати лет. В последние полтора года, неоднократно рецидивирующая забрюшинная флегмона, ассоциированная с инородным телом поясничного отдела позвоночника, послужила поводом для решения вопроса о хирургическом лечении (удалении инородного тела — пули). Расположение инородного тела и предшествующий опыт эндоскопического удаления инородного тела сыграли решающую роль в выборе оперативной тактики. Удаление ранящего снаряда выполнено с применением чрескожного трансфोरаминального эндоскопического доступа. Выбор такого доступа был продиктован особенностью расположения инородного тела (соотносительно эндоскопической трубки при фораминальном доступе), а также достаточным опытом использования методики чрескожной эндоскопической хирургии. Вместе с тем достаточно детально был проработан план конверсии как заднебоковым, так и передним открытыми доступами с привлечением соответствующих специалистов. Так, в случае неудачи планировалось перевести эндоскопический доступ в «открытый», используя в качестве проводника к инородному телу уже установленную рабочую трубку эндоскопа. При неэффективности, по каким-либо причинам, этого варианта операции планировался следующий, третий этап: ушивание ран, переворот пациента на спину с выполнением правостороннего ретроперитонеального подхода к переднебоковой поверхности тел L_I и L_{II}. К счастью, цель операции была достигнута при использовании самого щадящего варианта пособия. Приведенный клинический случай свидетельствует, что методика чрескожной трансфोरаминальной эндоскопической хирургии не ограничивается в показаниях лечением дегенеративно-дистрофических заболеваний позвоночника.

Ключевые слова: огнестрельное пулевое непроникающее ранение позвоночника; поясничный отдел позвоночника; чрескожная трансфोरаминальная эндоскопическая хирургия; эндоскопическое удаление инородного тела; дегенеративно-дистрофические заболевания позвоночника.

Как цитировать:

Булыщенко Г.Г., Гайворонский А.И., Лиев П.С., Кузнецов М.В., Свистов Д.В. Хирургическое лечение последствий огнестрельного ранения поясничного отдела позвоночника с применением эндоскопической техники // Вестник Российской военно-медицинской академии. 2021. Т. 23, № 2. С. 91–98. DOI: <https://doi.org/10.17816/brmma.70776>

DOI: <https://doi.org/10.17816/brmma.70776>

SURGICAL TREATMENT OF THE CONSEQUENCES OF A GUNSHOT WOUND TO THE LUMBAR SPINE USING ENDOSCOPIC TECHNIQUES

© G.G. Bulyshchenko¹, A.I. Gaivoronsky^{1, 2}, P.S. Liev¹, M.V. Kuznetsov¹, D.V. Svistov¹

¹ Military Medical Academy named after S.M. Kirov of the Ministry of Defense of the Russian Federation, Saint Petersburg, Russia

² Saint Petersburg State University, Saint Petersburg, Russia

ABSTRACT: A clinical case of treatment of a patient with long-term consequences of a gunshot wound to the lumbar spine with a follow-up period of fifteen years is presented. In the last year and a half, the repeatedly recurrent retroperitoneal phlegmon associated with a foreign body of the lumbar spine has prompted a decision on the issue of surgical treatment (removal of a foreign body – a bullet). The location of the foreign body and previous experience with endoscopic foreign body removal played a decisive role in the choice of surgical tactics. Removal of the wounding projectile was performed using a percutaneous transforaminal endoscopic approach. The choice of such an approach was dictated by the peculiarity of the location of the foreign body (coaxial with the endoscopic tube in the foraminal approach), as well as sufficient experience in using the technique of percutaneous endoscopic surgery. At the same time, the conversion plan was worked out in sufficient detail with both posterolateral and anterior open approaches with the involvement of appropriate specialists. So, in case of failure, it was planned to transfer endoscopic access to “open,” using the already installed working tube of the endoscope as a conductor to a foreign body. In case of inefficiency, for some reason, this version of the operation was planned for the next, third stage: wound suturing, patient turning on the back with a right-hand retroperitoneal approach to the anterior-lateral surface of L1 and LII bodies. Fortunately, the purpose of the operation was achieved using the most gentle version of the allowance. The given clinical case testifies that the technique of percutaneous transforaminal endoscopic surgery is not limited in indications to the treatment of degenerative-dystrophic diseases of the spine.

Keywords: non-penetrating gunshot bullet wound of the spine; lumbar spine; percutaneous transforaminal endoscopic surgery; endoscopic removal of foreign body; degenerative-dystrophic diseases of the spine.

To cite this article:

Bulyshchenko GG, Gaivoronsky AI, Liev PS, Kuznetsov MV, Svistov DV. Surgical treatment of the consequences of a gunshot wound to the lumbar spine using endoscopic techniques. *Bulletin of the Russian Military Medical Academy*. 2021;23(2):91–98. DOI: <https://doi.org/10.17816/brmma.70776>

ВВЕДЕНИЕ

В структуре повреждений позвоночника огнестрельные ранения занимают третье место после кататравмы и дорожно-транспортных происшествий [1–3]. Эпидемиология огнестрельных ранений позвоночника в мирное время составляет около 29,4 на 10 000 000 населения в развитых странах и до 50 на 1 000 000 — в развивающихся. Чаще этому виду повреждений подвержены лица мужского пола в возрасте от 15 до 34 лет (по данным разных авторов, 78–91%) [4], от 10 до 24,5% приходится на ранения поясничного отдела позвоночника, из которых проникающие составляют около 14% [5–7].

Ранения пояснично-крестцового отдела позвоночника, как правило, сопровождаются огнестрельными повреждениями органов брюшной полости и забрюшинного пространства. Решающим фактором прогноза в остром и раннем периодах является своевременность оказания неотложной хирургической помощи по поводу повреждений полых и паренхиматозных органов [3]. Проникающие ранения с повреждением спинного мозга и корешков конского хвоста представляют наибольшую опасность в плане ранних осложнений огнестрельных ранений позвоночника [8]. При этом нестабильность при пулевых ранениях позвоночника встречается редко. В связи с этим вопрос о необходимости удаления ранящего снаряда уходит на второй план. Длительное пребывание металлического инородного тела в организме сопряжено с риском токсического воздействия, прежде всего свинца [9], а также развитием тяжелых гнойно-воспалительных осложнений [10].

Цель исследования — обосновать возможность успешного хирургического лечения пациента в периоде отдаленных последствий огнестрельного слепого непроникающего ранения поясничного отдела позвоночника с применением видеоэндоскопической техники.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Обследован мужчина 39 лет, обратившийся в клинику нейрохирургии Военно-медицинской академии имени С.М. Кирова (ВМА) с жалобами на рецидивирующие флегмоны забрюшинного пространства, сопровождающиеся болью в спине.

Из анамнеза известно, что в 2006 г. пациент получил огнестрельное ранение. Пистолетная пуля, войдя в тело через переднебоковую стенку живота, повредила толстую и тонкую кишки и остановилась в межпозвоночном диске L₁–L₂, в 2 мм от передней стенки позвоночного канала. В соответствии с клинко-рентгенологической классификацией огнестрельных ранений позвоночника Н.С. Косинской [11], пациент получил слепое непроникающее ранение. По данным медицинской документации, неврологический дефицит отсутствовал, что свидетельствовало о неосложненном характере ранения.

Во время первичной хирургической обработки пациенту были резецированы участки толстой и тонкой кишки, сформирована колостома. В дальнейшем неоднократно выполнялись оперативные вмешательства на органах брюшной полости для устранения последствий ранения. Учитывая непроникающий и неосложненный характер ранения, от удаления пули принято решение отказаться. В середине 2019 г. у пациента возникло отдаленное последствие в виде флегмоны забрюшинного пространства с частыми рецидивами. По поводу чего неоднократно выполнялись операции вскрытия и дренирования гнойных очагов ретроперитонеальным доступом (рис. 1).

При выполнении компьютерной томографической фистулографии, во время последнего рецидива забрюшинной флегмоны, было выявлено наличие свищевого хода между полостью флегмоны и областью расположения

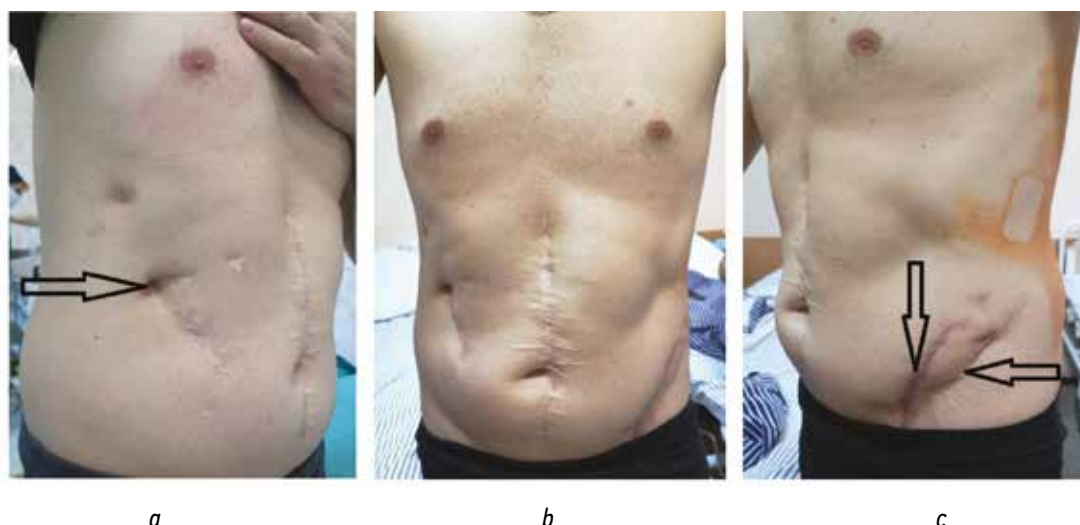


Рис. 1. Внешний вид пациента П.: *a* — рубец от входного отверстия; *b* — рубец после лапаротомии и этапного лечения повреждений внутренних органов; *c* — рубцы от операций вскрытия и дренирования ретроперитонеальных флегмон
Fig. 1. Appearance of the patient P.: *a* — scar from the bullet; *b* — scar after laparotomy and staged treatment of internal injuries; *c* — scars from operations of opening and drainage of retroperitoneal phlegmon

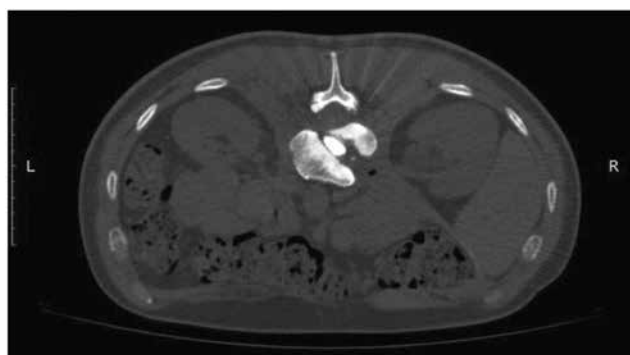


Рис. 2. Дооперационные компьютерные томограммы поясничного отдела позвоночника пациента П. На сагиттальных срезах и 3D-реконструкции визуализируется сформировавшийся костный блок между телами L_1 и L_{II}

Fig. 2. Preoperative computed tomograms of the lumbar spine of patient P. On sagittal sections and 3D reconstruction, the formed bone block between bodies L_1 and L_{II} is visualized



Рис. 3. Этап эндоскопического трансфораминального доступа к инородному телу поясничного отдела позвоночника

Fig. 3. Stage of endoscopic transforaminal access to a foreign body of the lumbar spine



Рис. 4. Фотографии эндоскопического этапа операции: *a* — в глубине раны визуализирована головная часть пули; *b* — этап частичной резекции нижнего края тела L_1 позвонка

Fig. 4. Photos of the endoscopic stage of the operation: *a* — the bullet head is visualized in the depth of the wound; *b* — stage of partial resection of the lower edge of the L_1 vertebral body

инородного тела. С учетом возможной причинно-следственной связи с рецидивирующей флегмоной пациенту было рекомендовано удаление инородного тела из позвоночника. После проведенного дообследования (выполнения дооперационных компьютерных томограмм, рис. 2) пациент госпитализирован в клинику нейрохирургии ВМА для планового оперативного вмешательства.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Под общей многокомпонентной анестезией с интубацией трахеи в положении больного на животе под рентгенологическим контролем в прямой и боковой проекциях в нижнюю часть левого межпозвоночного отверстия L_1-L_{II} последовательно установлены игла 18G и проводник. Игла удалена. В месте пункции выполнен разрез кожи и мягких тканей длиной 1 см. По проводнику установлен конусообразный направитель. Под рентген-контролем по конусообразному направителю последовательно установлена рабочая трубка. После рентген-контроля в двух проекциях направитель, проводник и направляющие трубки удалены (рис. 3).

В рабочую трубку установлен эндоскоп SpineTip фирмы Karl Storz (Германия). Дальнейший ход оперативного вмешательства осуществлялся под эндоскопическим контролем. Визуализированы костные структуры межпозвоночного отверстия — верхняя позвоночная вырезка и верхний суставной отросток L_{II} позвонка, а также эпидуральная клетчатка, переднее эпидуральное пространство. С применением конхотомов выполнена частичная флавэктомия фораминальной части желтой связки, удалены фрагменты задней части межпозвоночного диска. Визуализировано инородное тело. Ткань диска, окружающая пулю, грязно-серого цвета с многочисленными вкраплениями металлических частиц. Оболочка пули разрушена, трудноотделима от окружающих тканей. С целью создания канала для удаления инородного тела с применением высокооборотистых боров выполнена частичная резекция нижнего края тела L_1 позвонка (рис. 4).

Пулю мобилизована при помощи крючков и лопаток разных размеров, фиксирована щипцами и извлечена вместе с рабочей трубкой (рис. 5). Продолжительность этапа извлечения составила 35 мин. Технические сложности были связаны с тем, что закругленная головная часть пули фиксировалась щипцами ненадежно, а диаметр раскрытых щипцов с захваченной пулей почти в 2 раза превышал диаметр рабочей трубки. Вследствие этого при соприкосновении бранш щипцов с трубкой пуля выскакивала. Кроме того, в сформированном в межпозвоночном промежутке канале постоянно приходилось изменять траекторию движения из-за выступающих даже на 1–2 мм анатомических образований. Калибр извлеченной пули составил 7,62 мм, длина 15 мм.

Под флюороскопическим контролем рабочая трубка и эндоскоп повторно установлены трансфораминально на уровне L_1-L_{II} . Выявлено большое количество фрагментов оболочки пули, которые при помощи щипцов и кусачек удалены. Несколько фрагментов оболочки с окружающими мягкими тканями взяты на бактериологическое исследование. Гемостаз биполярной коагуляцией. После контрольной ревизии операционной раны рабочая трубка с эндоскопом удалены. Рана кожи ушита узловым швом. Асептическая повязка на послеоперационную рану. Интраоперационная кровопотеря менее 20 мл. Во время операции проводилась антибиотикопрофилактика ванкомицином внутривенно капельно 1 г.

Пациент вертикализирован в первые сутки после оперативного вмешательства. В ближайшем послеоперационном периоде отмечен субфебрилитет до $37,8^{\circ}\text{C}$. На фоне парентерального введения цефтриаксона по 1 г 2 раза в сутки лихорадка прекратилась в течение 2-х суток. При бактериологическом исследовании материала, взятого на операции, высеяна *Escherichia coli*, чувствительная к большинству антибактериальных препаратов. Пациент выписан из стационара на седьмые сутки после операции. На момент выписки жалоб не предъявлял, неврологический статус — на дооперационном уровне.

Внешний вид послеоперационной раны и контрольные компьютерные томограммы представлены на рис. 6.

На клиническом разборе, посвященном определению тактики лечения пациента П., был выработан многоэтапный план оперативного вмешательства по удалению инородного тела поясничного отдела позвоночника. Начать операцию планировалось наименее травматичным из возможных способов: чрескожным трансфораминальным эндоскопическим доступом [12]. Выбор доступа определило расположение инородного тела в непосредственной близости от межпозвонкового отверстия в проекции треугольника Камбина. С учетом отсутствия в отечественной и зарубежной литературе сведений о выполнении подобного рода операций успех вмешательства не был гарантирован. До настоящего времени опубликовано единственное клиническое наблюдение удаления ранящего снаряда из просвета позвоночного канала с применением эндоскопической техники, выполненное также в ВМА [1]. Несмотря на отсутствие полной аналогии, именно этот опыт, а также освоенная техника трансформинального доступа [12] определили выбор оперативной тактики.

В случае неудачи планировалось перевести эндоскопический доступ в «открытый», используя в качестве проводника к инородному телу уже установленную рабочую трубку эндоскопа [13]. При неэффективности, по каким-либо причинам, этого варианта операции планировался следующий, третий этап: ушивание ран, переворот пациента на спину с выполнением правостороннего ретроперитонеального подхода к переднебоковой поверхности тел L_1



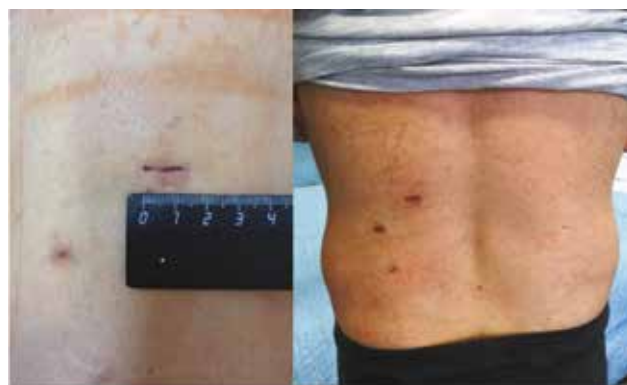
a



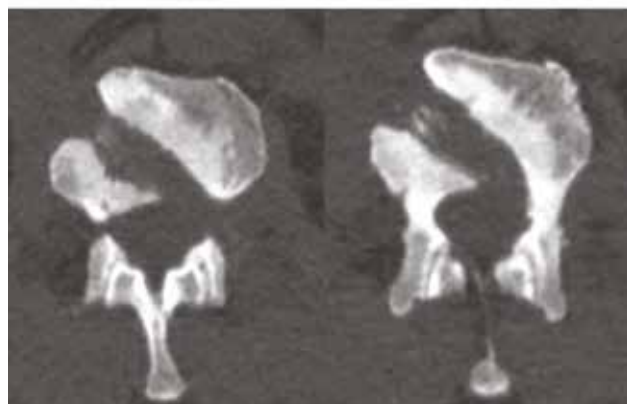
b

Рис. 5. Интраоперационные фотографии: а — извлеченная пуля; б — стенка канала, через который извлекалось инородное тело

Fig. 5. Intraoperative photographs: a — removed bullet; b — the wall of the channel through which the foreign body was removed



a



b

Рис. 6. Внешний вид послеоперационной раны: а — 7-е сутки после вмешательства; б — послеоперационные компьютерные томограммы в аксиальной проекции

Fig. 6. Appearance of the postoperative wound: a — 7th day after the intervention; b — postoperative computed tomograms in axial projection

и L_{II} [10]. К счастью, цель операции была достигнута при использовании самого щадящего варианта пособия.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Приведенный клинический пример свидетельствует, что бурно развивающаяся в последние годы методика трансфораминальной эндоскопической хирургии

не ограничивается в показаниях дегенеративно-дистрофическими заболеваниями позвоночника и доказывает эффективность малоинвазивной методики в лечении отдаленных последствий огнестрельных ранений. Данный пример говорит и о необходимости расширения линейки эндоскопических инструментов, что в значительной мере приумножит возможности эндоскопической хирургии в целом.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Кравцов М.Н. Ландик С.А., Дубинин А.А., и др. Чрескожная видеоэндоскопическая хирургия при огнестрельном проникающем ранении поясничного отдела позвоночника (обзор литературы и клиническое наблюдение) // Нейрохирургия. 2018. Т. 20, № 2. С. 66–73. DOI: 10.17650/1683-3295-2018-20-2-66-73
2. Henry E. Aryan, M.D., Arun P., et al. Gunshot Wounds to the Spine in Adolescents // Neurosurgery. 2005. Vol. 57. No. 4. P. 748–752. DOI: 10.1227/01.NEU.0000175728.93653.b1
3. Могила В.В., Максимов С.А. Особенности огнестрельных ранений позвоночника и спинного мозга пояснично-крестцового отдела // Таврический медико-биологический вестник. 2013. Т. 16, № 61. С. 123–125.
4. Jakoi A., Iorio J., Howell R., et al. Gunshot Injuries of the Spine // Spine J. 2015. Vol. 15. No. 9. P. 2077–2085. DOI: 10.1016/j.spinee.2015.06.007
5. Bono C.M., Heary R.F. Gunshot wounds to the spine // The Spine Journal. 2004. Vol. 4. No. 2. P. 230–240. DOI: 10.1016/S1529-9430(03)00178-5
6. Jaiswal M., Mittal R.S. Concept of gunshot wound spine // Asian Spine J. 2013. Vol. 7. No. 4. P. 359–364. DOI: 10.4184/asj.2013.7/4/359
7. Farmer J.C., Vaccaro A.R., Balderston R.A. The changing nature of admissions to a spinal cord injury center: violence on the rise // Journal of spinal disorders. 1998. Vol. 11. No. 5. P. 400–403. PMID: 9811100
8. Bumpass D.B., Buchowski J.M., Park A., et al. An update on civilian spinal gunshot wounds: treatment, neurological recovery, and complications // Spine 2015. Vol. 40. No. 7. P. 450–461. DOI: 10.1097/BRS
9. Apte A., Bradford K., Dente C. Lead toxicity from retained bullet fragments: a systematic review and meta-analysis // Journal of Trauma and Acute Care Surgery. 2019. Vol. 87. No. 3. P. 707–716. DOI: 10.1097/TA.0000000000002287. PMID: 30939573
10. Волков П.В., Сорокин К.В. Отдаленные последствия проникающего огнестрельного ранения поясничного отдела позвоночника с формированием прервертебрального абсцесса // Нейрохирургия. 2011. № 4. С. 69–73.
11. Косинская Н.С. Рентгенодиагностика огнестрельных ранений позвоночника и спинного мозга // Опыт советской медицины в Великой Отечественной войне 1941–1945 гг. / под ред. Е.И. Смирнова. М.: Медгиз, 1955. С. 138–154.
12. Булыщенко Г.Г., Гайворонский А.И., Орлов В.П., и др. Основные параметры чрескожного эндоскопического трансфораминального доступа с применением TESSYS // Российский нейрохирургический журнал им. профессора А.Л. Поленова. 2017. Т. 9, № 1. С. 14–19.
13. Crutcher C.L., Wilson J.M., DiGiorgioet A.M., et al. Minimally invasive management of civilian gunshot wounds to the lumbar spine: a case series and technical report // Operative neurosurgery. 2020. Vol. 19. No. 3. P. 219–225. DOI: 10.1093/ons/opa030
14. Кравцов М.Н. Ландик С.А., Дубинин А.А., и др. Чрескожная видеоэндоскопическая хирургия при огнестрельном проникающем ранении поясничного отдела позвоночника (обзор литературы и клиническое наблюдение) // Нейрохирургия. 2018. Т. 20, № 2. С. 66–73. DOI: 10.17650/1683-3295-2018-20-2-66-73
15. Henry E. Aryan, M.D., Arun P., et al. Gunshot Wounds to the Spine in Adolescents // Neurosurgery 2005. Vol. 57. No. 4. P. 748–752. DOI: 10.1227/01.NEU.0000175728.93653.b1
16. Могила В.В., Максимов С.А. Особенности огнестрельных ранений позвоночника и спинного мозга пояснично-крестцового отдела // Таврический медико-биологический вестник. 2013. Т. 16, № 61. С. 123–125.
17. Jakoi A., Iorio J., Howell R., et al. Gunshot Injuries of the Spine // Spine J. 2015. Vol. 15. No. 9. P. 2077–2085. DOI: 10.1016/j.spinee.2015.06.007
18. Bono C.M., Heary R.F. Gunshot wounds to the spine // The Spine Journal. 2004. Vol. 4. No. 2. P. 230–240. DOI: 10.1016/S1529-9430(03)00178-5
19. Jaiswal M., Mittal R.S. Concept of gunshot wound spine. *Asian Spine J* 2013. Vol. 7. № 4. P. 359–364. DOI: 10.4184/asj.2013.7/4/359
20. Farmer J.C., Vaccaro A.R., Balderston R.A. The changing nature of admissions to a spinal cord injury center: violence on the rise // Journal of spinal disorders. 1998. Vol. 11. № 5. P. 400–403. PMID: 9811100
21. Bumpass D.B., Buchowski J.M., Park A., et al. An update on civilian spinal gunshot wounds: treatment, neurological recovery, and complications // Spine 2015. Vol. 40. № 7. P. 450–461. DOI: 10.1097/BRS
22. Apte A., Bradford K., Dente C. Lead toxicity from retained bullet fragments: a systematic review and meta-analysis // Journal of Trauma and Acute Care Surgery. 2019. Vol. 87. № 3. P. 707–716. DOI: 10.1097/TA.0000000000002287. PMID: 30939573
23. Волков П.В., Сорокин К.В. Отдаленные последствия проникающего огнестрельного ранения поясничного отдела позвоночника с формированием прервертебрального абсцесса // Нейрохирургия. 2011. № 4. С. 69–73.
24. Косинская Н.С. Рентгенодиагностика огнестрельных ранений позвоночника и спинного мозга // Опыт советской медицины в Великой Отечественной войне 1941–1945 гг. / под ред. Е.И. Смирнова. М.: Медгиз, 1955. С. 138–154.

25. Булыщенко Г. Г., Гайворонский А.И., Орлов В.П., и др. Основные параметры чрескожного эндоскопического трансфораминального доступа с применением TESSYS // Российский нейрохирургический журнал им. профессора А.Л. Поленова. 2017. Т. 9, № 1. С. 14–19.

26. Crutcher C.L., Wilson J.M., DiGiorgioet A.M., et al. Minimally invasive management of civilian gunshot wounds to the lumbar spine: a case series and technical report // Operative neurosurgery. 2020. Vol. 19. № 3. P. 219–225. DOI: 10.1093/ons/opaa030

REFERENCES

1. Kravtsov MN, Landik SA, Dubinin AA, et al. Full-endoscopic surgery for gunshot penetrating wound of the lumbar spine (literature review and clinical case). *Neyrokhirurgiya*. 2018;20(2):66–73 (In Russ.). DOI: 10.17650/1683-3295-2018-20-2-66-73
2. Henry E. Aryan, M.D, Arun P, et al. Gunshot Wounds to the Spine in Adolescents. *Neurosurgery*. 2005;57(4):748–752. DOI: 10.1227/01.NEU.0000175728.93653.b1
3. Mogila VV, Maksimov SA. Features of gunshot wounds of the spine and spinal cord of the lumbosacral region. *Tavrishesky medico-biologicheskyy vestnik*. 2013;16(61):123–125. (In Russ.).
4. Jakoi A, Iorio J, Howell R, et al. Gunshot Injuries of the Spine. *Spine J*. 2015;15 (9): 2077–2085. DOI: 10.1016/j.spinee.2015.06.007
5. Bono CM, Heary RF. Gunshot wounds to the spine. *The Spine Journal*. 2004;4 (2): 230–240. DOI:10.1016/S1529-9430(03)00178-5
6. Jaiswal M, Mittal RS. Concept of gunshot wound spine. *Asian Spine J*. 2013;7(4): 359–364. DOI:10.4184/asj.2013.7/4/359
7. Farmer JC, Vaccaro AR, Balderston RA. The changing nature of admissions to a spinal cord injury center: violence on the rise. *Journal of spinal disorders*. 1998;11(5):400–403. PMID: 9811100
8. Bumpass DB, Buchowski JM, Park A, et al. An update on civilian spinal gunshot wounds: treatment, neurological recovery, and complications. *Spine*. 2015;40(7):450–461. DOI: 10.1097/BRS
9. Apte A, Bradford K, Dente C. Lead toxicity from retained bullet fragments: a systematic review and meta-analysis. *Journal of Trauma and Acute Care Surgery*. 2019;87(3): 707–716. DOI: 10.1097/TA.0000000000002287. PMID: 30939573
10. Volkov PV, Sorokin KV. Long terms results of non-penetrative gunshot wound of lumbar spine with prevertebral abscess forming. *Neyrokhirurgiya*. 2011;(4):69–73 (In Russ.).
11. Kosinskaya NS. X-ray diagnostics gunshot wounds of the spine and spinal cord. *The experience of Soviet medicine in the Great Patriotic War 1941–1945*. Ed. by E.I. Smirnov. Moscow: Medgiz. 1955;138–154.
12. Bulyschenko GG, Gaivoronsky AI, Orlov VP, et al. Basic parameters of percutaneous endoscopic transforaminal approach using tessys. *Rossiyskiy neyrokhirurgicheskiy jurnal im. Professor Polenova*. 2017;9 (1):14–19. (In Russ.).
13. Crutcher CL, Wilson JM, DiGiorgioet AM, et al. Minimally invasive management of civilian gunshot wounds to the lumbar spine: a case series and technical report. *Operative neurosurgery*. 2020;19(3):219–225. DOI: 10.1093/ons/opaa030

14. Kravtsov MN, Landik SA, Dubinin AA, et al. Full-endoscopic surgery for gunshot penetrating wound of the lumbar spine (literature review and clinical case). *Neyrokhirurgiya*. 2018;20 (2):66–73 (In Russ.). DOI: 10.17650/1683-3295-2018-20-2-66-73.
15. Henry E Aryan, MD, Arun P, et al. Gunshot Wounds to the Spine in Adolescents. *Neurosurgery*. 2005;57(4):748–752. DOI: 10.1227/01.NEU.0000175728.93653.b1
16. Mogila VV, Maksimov SA. Features of gunshot wounds of the spine and spinal cord of the lumbosacral region. *Tavrishesky medico-biologicheskyy vestnik*. 2013;16(61):123–125. (In Russ.).
17. Jakoi A, Iorio J, Howell R, et al. Gunshot Injuries of the Spine. *Spine J*. 2015;15 (9): 2077–2085. DOI: 10.1016/j.spinee.2015.06.007
18. Bono CM, Heary RF. Gunshot wounds to the spine. *The Spine Journal*. 2004;4 (2): 230–240. DOI:10.1016/S1529-9430(03)00178-5
19. Jaiswal M, Mittal RS. Concept of gunshot wound spine. *Asian Spine J*. 2013;7(4): 359–364. DOI:10.4184/asj.2013.7/4/359
20. Farmer JC, Vaccaro A.R, Balderston R.A. The changing nature of admissions to a spinal cord injury center: violence on the rise. *Journal of Spinal Disorders*. 1998;11(5):400–403. PMID: 9811100
21. Bumpass DB, Buchowski JM, Park A, et al. An update on civilian spinal gunshot wounds: treatment, neurological recovery, and complications. *Spine*. 2015;40(7):450–461. DOI: 10.1097/BRS
22. Apte A, Bradford K, Dente C. Lead toxicity from retained bullet fragments: a systematic review and meta-analysis. *Journal of Trauma and Acute Care Surgery*. 2019;87(3): 707–716. DOI: 10.1097/TA.0000000000002287. PMID: 30939573
23. Volkov PV, Sorokin KV. Long terms results of non-penetrative gunshot wound of lumbar spine with prevertebral abscess forming. *Neyrokhirurgiya*. 2011;(4):69–73 (In Russ.).
24. Kosinskaya NS X-ray diagnostics gunshot wounds of the spine and spinal cord. *The experience of Soviet medicine in the Great Patriotic War 1941–1945*. Ed. by E.I. Smirnov. Moscow: Medgiz. 1955;138–154.
25. Bulyschenko GG, Gaivoronsky AI, Orlov VP, et al. Basic parameters of percutaneous endoscopic transforaminal approach using tessys. *Rossiyskiy neyrokhirurgicheskiy jurnal im. Professor Polenova*. 2017;9 (1):14–19. (In Russ.).
26. Crutcher CL, Wilson JM, DiGiorgioet AM, et al. Minimally invasive management of civilian gunshot wounds to the lumbar spine: a case series and technical report. *Operative neurosurgery*. 2020;19(3):219–225. DOI: 10.1093/ons/opaa030

ОБ АВТОРАХ

*Павел Сергеевич Лиев, слушатель;
e-mail: lievsurgeon@gmail.com

Геннадий Геннадьевич Булыщенко, кандидат медицинских наук

AUTHORS INFO

*Pavel S. Liev, listener;
e-mail: lievsurgeon@gmail.com

Gennady G. Bulyschenko, candidate of medical sciences

Алексей Иванович Гайворонский, доктор медицинских наук, профессор

Михаил Владимирович Кузнецов, начальник отделения

Дмитрий Владимирович Свистов, кандидат медицинских наук, доцент

Alexey I. Gayvoronsky, doctor of medical sciences, professor

Mikhail V. Kuznetsov, head of the department

Dmitry V. Svistov, candidate of medical sciences, associate professor

УДК 616-006.6

DOI: <https://doi.org/10.17816/brmma.70384>

ДИАГНОСТИКА И Т-СТАДИРОВАНИЕ РАКА ЖЕЛУДКА: СРАВНЕНИЕ СТАНДАРТНОЙ КОМПЬЮТЕРНОЙ ТОМОГРАФИИ И КОМПЬЮТЕРНО-ТОМОГРАФИЧЕСКОЙ ПНЕВМОГАСТРОГРАФИИ

© И.Д. Амелина¹, Л.Н. Шевкунов¹, А.М. Карачун^{1,2}, А.Е. Михнин^{1,2}, Д.В. Нестеров^{1,2,3}¹ Национальный медицинский исследовательский центр онкологии имени Н.Н. Петрова, Санкт-Петербург, Россия² Северо-Западный государственный медицинский университет имени И.И. Мечникова, Санкт-Петербург, Россия³ Российский научный центр радиологии и хирургических технологий имени академика А.М. Гранова, Санкт-Петербург, Россия

Резюме. Рассматриваются преимущества компьютерно-томографической пневмогастрографии с возможностью трехмерной визуализации и виртуальной гастроскопии в диагностировании рака желудка. В исследование вошли 479 пациентов, с гистологически установленным диагнозом рак желудка, проходившие лечение в Национальном медицинском исследовательском центре онкологии имени Н.Н. Петрова с 2011 по 2018 г. Из них 232 пациента получили предоперационную химиотерапию. Все пациенты были прооперированы: 70 — в объеме эндоскопической диссекции, 40 была выполнена проксимальная субтотальная резекция, 166 — дистальная субтотальная резекция, 203 — гастрэктомия. Всем пациентам на дооперационном этапе была проведена стадирующая компьютерная томография на 64-срезовом рентгеновском компьютерном томографе: 208 больным — компьютерная томография по стандартному протоколу без прицельной подготовки желудка к исследованию, 271 больному — с прицельной подготовкой желудка к исследованию по протоколу компьютерно-томографической пневмогастрографии. Чувствительность компьютерной томографии в оценке Т-стадии оценивались путем сравнения с патоморфологическими данными. Из 208 пациентов, которым была выполнена компьютерная томография по стандартному протоколу, опухоль желудка выявлена у 111 (53,4%), из 271 пациента, которым была выполнена компьютерно-томографическая пневмогастрография, опухоль желудка выявлена у 267 (98,52%), что является статистически значимым различием в сравнении методов компьютерной томографии (Pearson, χ^2 — 144,223, df = 1; p < 0,001). Выявлены статистически значимые различия при сравнении компьютерной томографии по стандартному протоколу и компьютерно-томографической пневмогастрографии в диагностировании рака желудка для всех категорий опухолей: T/yT1 — 8,2 и 94,4% (Pearson, χ^2 — 99,205, df = 1; p < 0,001), T/yT2 — 47,8 и 100% (Pearson, χ^2 — 24,681, df = 1; p < 0,001), T/yT3 — 72,3 и 100% (Pearson, χ^2 — 33,114, df = 1; p < 0,001), T/yT4 — 90 и 100% (Pearson, χ^2 — 4,789, df = 1; p = 0,029) соответственно. Также имеются статистически значимые различия при сравнении чувствительности компьютерной томографии по стандартному протоколу и компьютерно-томографической пневмогастрографии в определении опухолевой инвазии для всех категорий опухолей: T/yT1 — 0 и 69,4% (Pearson, χ^2 — 67,880, df = 1; p < 0,001), T/yT2 — 26,1 и 71,1% (Pearson, χ^2 — 11,666, df = 1; p < 0,001), T/yT3 — 32,9 и 84,6% (Pearson, χ^2 — 54,900, df = 1; p < 0,001), T/yT4 — 73,3 и 95,7% (Pearson, χ^2 — 7,916, df = 1; p = 0,005) соответственно. В целом чувствительность компьютерной томографии по стандартному протоколу в отношении определения Т-стадии рака желудка составила 28,4%, компьютерно-томографической пневмогастрографии — 77,1% (Pearson, χ^2 — 113,505, df = 1; p < 0,001). Компьютерно-томографическая пневмогастрография с возможностью трехмерной визуализации и виртуальной гастроскопией значительно повышает показатели эффективности диагностирования рака желудка — как ранних форм (категории T1), так и с более глубокой инвазией (категории T2–T4), демонстрирует высокие показатели чувствительности в определении T/yT-стадии.

Ключевые слова: рак желудка; ранний рак желудка; протокол сканирования; компьютерная томография; компьютерно-томографическая пневмогастрография; виртуальная гастроскопия; Т-стадия; yT-стадия.

Как цитировать:

Амелина И.Д., Шевкунов Л.Н., Карачун А.М., Михнин А.Е., Нестеров Д.В. Диагностика и Т-стадирование рака желудка: сравнение стандартной компьютерной томографии и компьютерно-томографической пневмогастрографии // Вестник Российской военно-медицинской академии. 2021. Т. 23, № 2. С. 99–106. DOI: <https://doi.org/10.17816/brmma.70384>

DOI: <https://doi.org/10.17816/brmma.70384>

DIAGNOSIS AND T-STAGING OF GASTRIC CANCER: COMPARISON OF STANDARD COMPUTED TOMOGRAPHY AND COMPUTED-TOMOGRAPHIC PNEUMOGASTROGRAPHY

© I.D. Amelina¹, L.N. Shevkunov¹, A.M. Karachun^{1, 2}, A.E. Mikhnin^{1, 2}, D.V. Nesterov^{1, 2, 3}¹ National Medical Research Center of Oncology named after N.N. Petrov, Saint Petersburg, Russia² North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov, Saint Petersburg, Russia³ Russian Scientific Center for Radiology and Surgical Technologies named after Academician A.M. Granova, Saint Petersburg, Russia

ABSTRACT: The advantages of computed tomographic pneumogastrography with the possibility of three-dimensional visualization and virtual gastroscopy in diagnosing gastric cancer are considered. The study included 479 patients with histologically diagnosed gastric cancer who were treated at the National Medical Research Center of Oncology named after N.N. Petrov from 2011 to 2018. 232 patients received preoperative chemotherapy. All patients underwent surgery: 70 — in the volume of endoscopic dissection, 40 — proximal subtotal resection, 166 — distal subtotal resection, 203 — gastrectomy. All patients at the preoperative stage underwent staging computed tomography on a 64-slice X-ray computed tomograph: 208 patients underwent computed tomography according to the standard protocol without targeted preparation of the stomach for the study, 271 patients with targeted preparation of the stomach for the study according to the computed tomographic pneumogastrography protocol. The sensitivity of the computed tomography in assessing the T-stage was assessed by comparison with pathomorphological data. Of the 208 patients who underwent computed tomography according to the standard protocol, a gastric cancer was detected in 111 (53.4%), out of 271 patients who underwent computed tomography pneumogastrography, a gastric cancer was detected in 267 (98.52%), which is a statistically significant difference in comparing computed tomography methods (Pearson, χ^2 — 144.223, df = 1; p < 0.001). There are statistically significant differences when comparing computed tomography according to the standard protocol and computed tomographic pneumogastrography in detecting gastric cancer for all tumor categories: T/yT1 — 8.2 and 94.4% (Pearson, χ^2 — 99.205, df = 1; p < 0.001), T/yT2 — 47.8 and 100% (Pearson, χ^2 — 24.681, df = 1; p < 0.001), T/yT3 — 72.3 and 100% (Pearson, χ^2 — 33.114, df = 1; p < 0.001), T/yT4 — 90.0 and 100% (Pearson, χ^2 — 4.789, df = 1; p = 0.029) respectively. There are also statistically significant differences when comparing the sensitivity of computed tomography according to the standard protocol and computed tomographic pneumogastrography in determining tumor invasion for all tumor categories: T/yT1 — 0 and 69.4% (Pearson, χ^2 — 67.880, df = 1; p < 0.001), T/yT2 — 26.1 and 71.1% (Pearson, χ^2 — 11.666, df = 1; p < 0.001), T/yT3 — 32.9 and 84.6% (Pearson, χ^2 — 54.900, df = 1; p < 0.001), T/yT4 — 73.3 and 95.7% (Pearson, χ^2 — 7.916, df = 1; p = 0.005) respectively. In general, the sensitivity of the computed tomography according to the standard protocol for determining the T-stage of gastric cancer was 28.4%, computed tomographic pneumogastrography — 77.1% (Pearson, χ^2 — 113.505, df = 1; p < 0.001). Computed tomographic pneumogastrography with the possibility of three-dimensional visualization and virtual gastroscopy significantly increases the indicators of the effectiveness of diagnosing gastric cancer — both early forms (category T1) and with deeper invasion (categories T2–T4), demonstrates high sensitivity in determining T/yT-stages.

Keywords: gastric cancer; early gastric cancer; scanning protocol; computed tomography; computed tomography pneumogastrography; virtual gastroscopy; T-stage; yT-stage.

To cite this article:

Amelina ID, Shevkunov LN, Karachun AM, Mikhnin AE, Nesterov DV. Diagnosis and T-staging of gastric cancer: comparison of standard computed tomography and computed-tomographic pneumogastrography. *Bulletin of the Russian Military Medical Academy*. 2021;23(2):99–106. DOI: <https://doi.org/10.17816/brmma.70384>

ВВЕДЕНИЕ

В России в 2019 г. было зарегистрировано 30 662 больных раком желудка (РЖ), из которых у 60,9% была выявлена III–IV стадия заболевания. Несмотря на проводимое лечение, летальность на первом году с момента постановки диагноза составила 45,8% [1]. Неудовлетворительные результаты лечения РЖ связаны не только с его поздней диагностикой, но и с неверным стадированием на начальном этапе, что влечет за собой выбор неправильной тактики лечения. Наиболее важным аспектом стадирования с последующим выбором оптимального подхода к лечению является достоверная и качественная визуализация, в частности с использованием лучевых методов диагностики.

Компьютерная томография (КТ) с внутривенным болюсным контрастированием и многофазным сканированием рассматривается как один из основных методов оценки местного распространения опухолевого процесса и исключения отдаленных метастазов. Однако в настоящее время отсутствует стандартизованный протокол КТ-сканирования при РЖ, и, как показывает практика, проведение КТ без прицельной подготовки желудка к исследованию недостаточно.

Для адекватной визуализации любого полого органа желудочно-кишечного тракта необходимо его растяжение, для оценки желудка используют контрастные агенты: газ или жидкость, чаще всего используют обычную воду. Но с использованием воды или раствора контрастного препарата как контрастного агента ранние РЖ зачастую не визуализируются. Jeong-Sik Yu, et al. [4] провели исследование с участием больных ранним РЖ, которым проводилась гидро-КТ, и в 98% ранний РЖ не был обнаружен.

Точность выявления первичной опухоли в зависимости от протокола КТ-сканирования по литературным данным варьирует от 36–48% до 73–96% [3]. A.Y. Kim, et al. [5] говорят о преимуществе 3D КТ-визуализации с использованием объемного рендеринга и виртуальной гастроскопии над 2D-изображениями с обычной осевой двумерной КТ.

Виртуальная КТ-гастроскопия с мультипланарной реконструкцией (Multi-Planar Reconstruction, MPR) является полезной модальностью в оценке РЖ [6, 7]. Изображения, полученные с использованием данного метода, могут помочь в планировании объема хирургического вмешательства, демонстрируя достоверную локализацию и границы опухоли [8, 9]. Hye Jin Kim, et al. [10] показали более высокие диагностические показатели — до 98% в отношении оценки РЖ при проведении КТ-гастроскопии, тогда как без КТ-гастроскопии показатели составили 87%. MPR-реконструкции и объемное отображение (volume rendering, VR) помогают в оценке распространения опухоли и имеют высокую прогностическую ценность, что делает КТ предпочтительным

для диагностики РЖ. Показатели диагностической точности при Т-стадировании РЖ методом КТ также достаточно вариабельны и могут составлять 20–95,5% [2, 11]. Роль компьютерной томографии в диагностировании и оценке глубины инвазии РЖ, даже если спорна, может иметь фундаментальное значение в определении тактики лечения, как при ранних формах, так и при местно распространенном процессе.

Цель исследования — продемонстрировать преимущества КТ-пневмогастрографии с возможностью трехмерной визуализации и виртуальной гастроскопией в диагностировании РЖ: как ранних форм в пределах слизистого и подслизистого слоев (категории T1), так и с более глубокой инвазией (категории T2–T4) в сравнении с протоколом КТ-сканирования с внутривенным болюсным усилением и многофазным сканированием без прицельной подготовки желудка к исследованию.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В исследование вошли 479 пациентов, с гистологически установленным диагнозом РЖ, проходивших лечение в Национальном медицинском исследовательском центре онкологии имени Н.Н. Петрова с 2011 по 2018 г. Из них 232 пациента получили предоперационную химиотерапию. Все пациенты были прооперированы: 40 — в объеме проксимальной субтотальной резекции, 166 — в объеме дистальной субтотальной резекции, 203 — в объеме гастрэктомии, 70 — в объеме эндоскопической диссекции. Всем пациентам на дооперационном этапе была проведена стадирующая компьютерная томография на 64-срезовом рентгеновском компьютерном томографе: 208 больным — КТ по стандартному протоколу без прицельной подготовки желудка к исследованию (КТ-СТ), 271 больному — с прицельной подготовкой желудка к исследованию по протоколу КТ-пневмогастрография (КТ-ПГГ). Оценка глубины инвазии РЖ методом КТ-СТ и КТ-ПГГ была определена с учетом международной классификации стадий злокачественных новообразований (TNM-классификации) на основании опыта визуализации. Т-стадия оценивалась анализом аксиальных, коронарных, сагиттальных КТ-изображений, а также трехмерных реконструкций. Показатели чувствительности были рассчитаны для пациентов, которым выполнялась КТ-СТ и КТ-ПГГ, с учетом соответствия патоморфологических данных.

Протокол КТ по стандартной методике. Прицельной подготовки пациента к исследованию при приведении КТ по стандартному протоколу не требуется. За 10–15 мин до начала исследования пациент принимает *per os* 5% водный раствор контрастного препарата в объеме 150–200 мл. Сканирование проводится на спине. Непосредственно перед исследованием выполняется сканограмма с определением зоны сканирования — от бифуркации трахеи до уровня подвздошных костей. Параметры

сканогаммы: kV — 120, mAs — 50, длина — 800 мм. Сканирование проводится сначала в артериальную, затем в портальную фазы. Параметры артериальной фазы: kV — 120, mAs — 250, толщина среза — 2 мм, интервал реконструкции — 1 мм, Pitch — 1, задержка сканирования — Bolus tracking, позиция ROI — брюшная аорта, значение ROI — 150 HU. Параметры портальной фазы: kV — 120, mAs — 250, толщина среза — 2 мм, интервал реконструкции — 1 мм, Pitch — 1, задержка сканирования — Gate Bolus + 50–60 с. При данном протоколе нет прицельной

подготовки желудка к исследованию, т. е. желудок находится в спавшемся состоянии либо заполнен пищевыми массами, что может скрыть заболевание или, напротив, имитировать патологическое состояние (рис. 1. *a, b*).

Реконструкция и анализ изображений должны проводиться в соответствии из полученных исходных данных при КТ-сканировании.

Протокол КТ-пневмогастрографии. На исследование пациент приходит натощак (не менее 6 ч голодания). Непосредственно перед исследованием в положении

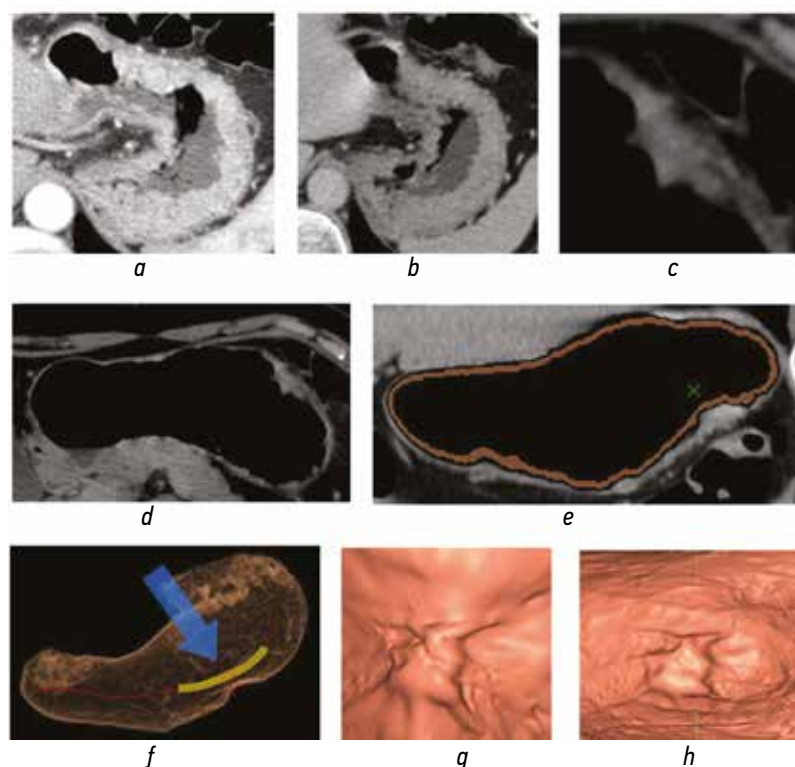


Рис. 1. Рак желудка категории T3. В артериальную и портальную фазы сканирования (*a, b*) при компьютерной томографии по стандартному протоколу без прицельной подготовки желудка к исследованию рака желудка категории T3 не визуализируется. Визуализация этого же случая рака желудка при проведении компьютерной томографии и пневмогастрографии с трехмерной реконструкцией и виртуальной гастроскопией (*c–h*)

Fig. 1. Gastric cancer category T3. In the arterial and portal scanning phases (*a, b*), gastric cancer of the T3 category is not visualized by computed tomography according to the standard protocol without targeted preparation of the stomach for examination. Visualization of the same case of gastric cancer during computed tomography and pneumogastrography with three-dimensional reconstruction and virtual gastroscopy (*c–h*)

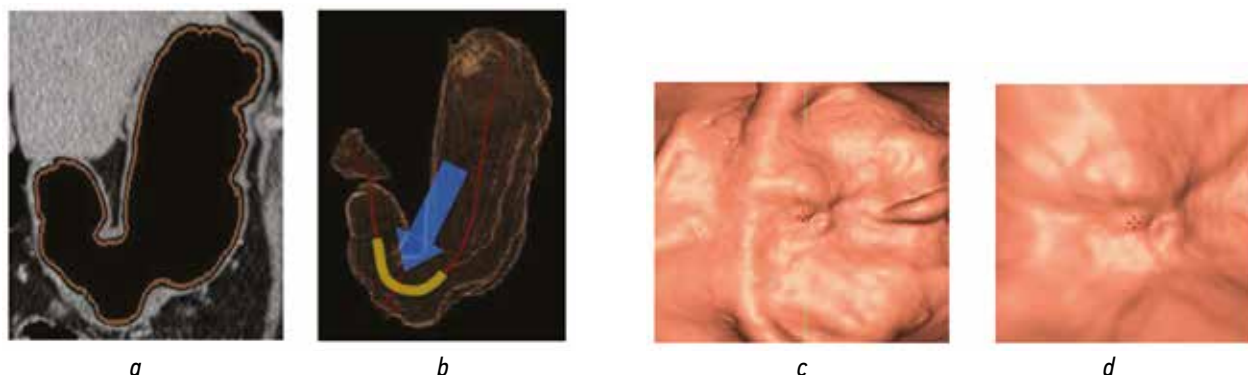


Рис. 2. Визуализация раннего рака желудка категории T1 методом компьютерной томографии и пневмогастрографии с трехмерной реконструкцией и виртуальной гастроскопией (*a–d*)

Fig. 2. Visualization of early gastric cancer category T1 by computed tomography and pneumogastrography with three-dimensional reconstruction and virtual gastroscopy (*a–d*)

на спине выполняется сканограмма с определением зоны сканирования — от бифуркации трахеи до уровня подвздошных костей. Параметры сканограммы: kV — 120, mAs — 50, длина — 800 мм. Сканирование проводится сначала в артериальную, затем в портальную фазы. Параметры артериальной фазы: kV — 120, mAs — 250, толщина среза — 2 мм, интервал реконструкции — 1 мм, Pitch — 1, задержка сканирования — Bolus tracking, позиция ROI — брюшная аорта, значение ROI — 150 HU. Параметры портальной фазы: kV — 120, mAs — 250, толщина среза — 2 мм, интервал реконструкции — 1 мм, Pitch — 1, задержка сканирования — Care Bolus + 50–60 с. После окончания портальной фазы сканирования пациент принимает per os газообразующую смесь в составе *Acidum Citricum* — $1 \pm 0,5$ г, растворенной в 5 ± 1 мл воды, и *Natrii Bicarbonati* — $2 \pm 0,5$ г, запивая небольшим количеством воды в объеме не более 30 мл. Затем снова выполняется сканограмма с прежними параметрами и проводится ранняя отсроченная фаза. Параметры ранней отсроченной фазы: kV — 120, mAs — 250, толщина среза — 2 мм, интервал реконструкции — 1 мм, Pitch — 1, задержка сканирования — Care Bolus + 240–300 с. При этом пациент удерживает образовавшийся газ до окончания сканирования. Для лучшей визуализации предпочтительно использовать полипозиционное сканирование в отсроченную фазу: при локализации опухоли в кардиальном отделе и своде желудка, в частности для оценки возможного распространения на пищевод, — на животе, в антральном отделе, для исключения распространения на двенадцатиперстную кишку — на левом боку, при локализации опухоли в теле желудка — на спине. Визуализация при полипозиционном сканировании помогает переместить содержимое желудка и расправить газом сокращенные отделы в месте локализации опухоли.

Эффект раздутого желудка газообразующей смесью — достаточно краткосрочный процесс, образовавшийся газ частично проходит в тонкую кишку, частично выходит через рот, что способствует активизации перистальтики, при этом отрыжка может явиться причиной развития артефактов. Тем самым артериальная или венозная фаза могут быть испорчены. Также необходимо учитывать, что операция проводится в условиях ненаполненного желудка, поэтому необходимо сопоставление информации, полученной во время одного исследования, без растяжения желудка и с растяжением. Проведение раздувания желудка в раннюю отсроченную фазу контрастирования явилось наиболее оптимальным: границы образования визуализируются на КТ-изображениях наиболее четко ввиду различий скорости вымывания контрастного вещества из неизмененных стенок желудка и опухоли [12]. Из трех видов пероральных агентов (положительных, нейтральных и отрицательных) именно отрицательные (газ) предпочтительнее при построении

трехмерных реконструкций с использованием опции виртуальной гастроскопии (см. рис. 1, с–h).

Перед интерпретацией полученных КТ-изображений необходимо оценить, адекватна ли подготовка пациента, достаточно ли растяжение просвета желудка. Если растяжение недостаточно, это может помешать выявлению патологических изменений, и этот факт необходимо учитывать при анализе полученных результатов. Для обнаружения и определения локализации опухоли необходимо проанализировать 2D- и 3D-изображения, виртуальную гастроскопию. Любое атипичное изменение структуры рельефа желудочных складок (истончение, гипертрофия, конвергенция, деформация с образованием площадки, ниши или неравномерных утолщений) должно обратить на себя внимание и быть сопоставлено со всеми фазами сканирования 2D- и 3D-изображений. При обнаружении патологических изменений необходимо определить точную локализацию с указанием отдела и стенки желудка, протяженности изменений, проксимальной и дистальной границ. Сопоставление всех фаз сканирования 2D- и 3D-изображений также дает информацию для определения морфологического типа опухоли. Затем определяется глубина инвазии опухоли с помощью 2D-изображений (рис. 2).

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Группу пациентов, которым была выполнена КТ-СТ, составили 61 (29,3%) больной с патологической глубиной инвазии pT/ypT1, 23 (11,1%) — pT/ypT2, 94 (45,2%) — pT/ypT3, 30 (14,4%) — pT/ypT4. Из 208 пациентов, которым была выполнена КТ-СТ, опухоль желудка выявлена у 111 (53,4%), эту группу составили 5 (8,2%) случаев с глубиной инвазии pT/ypT1, 11 (47,8%) — pT/ypT2, 68 (72,3%) — pT/ypT3, 27 (90%) — pT/ypT4.

У 97 (46,6%) пациентов, которым была выполнена КТ-СТ, опухоль желудка не была диагностирована, эту группу составили 56 (91,8%) случаев с глубиной инвазии pT/ypT1, 12 (52,2%) — pT/ypT2, 26 (27,7%) — pT/ypT3 и 3 (10%) — pT/ypT4 (табл. 1).

Из табл. 1 видно, что при любой глубине инвазии опухоль желудка может быть обнаружена методом КТ-СТ, однако верно стадированы 59 (28,4%) пациентов из 208, а идентифицировать ранние раки с глубиной инвазии pT/ypT1 не представляется возможным. При глубине инвазии pT/ypT2 6 пациентов из 23 были стадированы верно (26,1%), при pT/ypT3 — 31 пациент из 94 (32,9%), при pT/ypT4 — 22 из 30 пациентов верно стадированы (73,3%) (табл. 2).

У 5 (2,4%) пациентов отмечалось занижение стадии (при T4 выставлась T3), в остальных случаях (47 из 208 — 22,6%) неверного стадирования при визуализируемой опухоли отмечалось завышение стадии.

Чувствительность КТ-СТ в отношении определения глубины инвазии T/ypT1, T/ypT2, T/ypT3, T/ypT4 стадии РЖ

составила 0, 26,1, 32,9 и 73,3% соответственно. Группу пациентов, которым была выполнена КТ-ПГГ, составили 72 (26,6%) больных с патологической глубиной инвазии pT/ypT1, 38 (14,0%) — pT/ypT2, 104 (38,4%) — pT/ypT3, 46 (16,9%) — pT/ypT4 и 11 (4,1%) пациентов с полным патоморфологическим регрессом после проведения предоперационной химиотерапии (ypT0).

Из 271 пациентов, которым была выполнена КТ-ПГГ, опухоль желудка выявлена у 267 (98,5%), эту группу составили 68 (94,4%) случаев с глубиной инвазии pT/ypT1, 38 (100%) — pT/ypT2, 104 (100%) — pT/ypT3, 46 (100%) — pT/ypT4 и 11 (100%) — ypT0 (с полным патоморфологическим регрессом вследствие проведения предоперационной химиотерапии). У 4 (1,5%) пациентов, которым была выполнена КТ-ПГГ, опухоль желудка не была выявлена, эту группу составили только случаи с глубиной инвазии pT1 (табл. 3).

Из табл. 3 видно, что при любой глубине инвазии опухоль желудка может быть выявлена методом КТ-ПГГ, ранние раки с глубиной инвазии в пределах слизистого и подслизистого слоев (T1) не только визуализируются, но в 50 случаях из 72 верно стадированы (табл. 4). При глубине инвазии pT/ypT2 27 пациентов из 38 были стадированы верно, при pT/ypT3 88 пациентов из 104 стадированы верно, при pT/ypT4 44 из 46 пациентов стадированы верно. В общей сложности методом КТ-ПГГ верно стадированы 209 (77,1%) пациентов из 271.

У 2 (0,74%) пациентов отмечалось занижение стадии (при T4 выставялась T3), в остальных случаях (56 из 271 — 20,66%) неверного стадирования при визуализируемой опухоли отмечалось завышение стадии. Чувствительность метода КТ-ПГГ в отношении определения T/ypT1, T/ypT2, T/ypT3, T/ypT4 стадии РЖ составила 69,4; 71,1; 84,6 и 95,7% соответственно.

Таблица 1. Выявление РЖ методом стандартной компьютерной томографии в соответствии с определенной pT/ypT-стадией, $n = 208$
Table 1. Detection of gastric cancer by standard computed tomography in accordance with a definite pT / ypT-stage, $n = 208$

Выявление РЖ (КТ-СТ)	pT1/ypT1, $n = 61$ (29,3%)	pT2/ypT2, $n = 23$ (11,1%)	pT3/ypT3, $n = 94$ (45,2%)	pT4/ypT4, $n = 30$ (14,4%)
Выявлено, n (%)	5 (8,2)	11 (47,8)	68 (72,3)	27 (90)
Не выявлено, n (%)	56 (91,8)	12 (52,2)	26 (27,7)	3 (10)

Таблица 2. Сравнение клинической cT/ycT-стадии, установленной методом стандартной компьютерной томографии, с патологической pT/ypT стадией, $n = 208$
Table 2. Comparison of the clinical cT/ycT-stage, established by the standard computed tomography, with the pathological pT/ypT-stage, $n = 208$

Глубина инвазии клиническая (КТ-СТ)	Глубина инвазии патологическая			
	pT1/ypT1	pT2/ypT2	pT3/ypT3	pT4/ypT4
cT/ycT0	56	12	26	3
cT/ycT1	0	0	0	0
cT/ycT2	3	6	0	0
cT/ycT3	2	4	31	5
cT/ycT4	0	1	37	22

Таблица 3. Выявление РЖ методом компьютерно-томографической пневмогастрографии в соответствии с определенной pT/ypT-стадией, $n = 271$
Table 3. Detection of gastric cancer by computed tomography pneumogastrography in accordance with a definite pT/ypT-stage, $n = 271$

Выявление РЖ (КТ-ПГГ)	ypT0, $n = 11$ (4,1%)	pT1/ypT1, $n = 72$ (26,6%)	pT2/ypT2, $n = 38$ (14,0%)	pT3/ypT3, $n = 104$ (38,4%)	pT4/ypT4, $n = 46$ (16,9%)
Выявлено, n (%)	11 (100)	68 (94,4)	38 (100)	104 (100)	46 (100)
Не выявлено, n (%)	0	4 (5,6)	0	0	0

Таблица 4. Сравнение клинической cT/ycT-стадии, установленной методом компьютерно-томографической пневмогастрографии, с патологической pT/ypT-стадией, $n = 271$
Table 4. Comparison of the clinical cT/ycT stage, established by the computed tomography pneumogastrography, with the pathological pT/ypT-stage, $n = 271$

Глубина инвазии клиническая (КТ-ПГГ)	Глубина инвазии патологическая				
	ypT0	pT1/ypT1	pT2/ypT2	pT3/ypT3	pT4/ypT4
cT/ycT0	0	4	0	0	0
cT/ycT1	0	50	0	0	0
cT/ycT2	3	14	27	0	0
cT/ycT3	7	3	9	88	2
cT/ycT4	1	1	2	16	44

Таблица 5. Сравнение и уровни статистической значимости различий стандартной компьютерной томографии и компьютерно-томографической пневмогастрографии в выявлении рака желудка**Table 5.** Comparison and levels of statistical significance of differences between standart computed tomography and computed tomography pneumogastrography in the detection of gastric cancer

T/yT-стадия	Выявление РЖ (КТ-СТ), n	Выявление РЖ (КТ-СТ), %	Выявление РЖ (КТ-ПГГ), n	Выявление РЖ (КТ-ПГГ), %	Pearson χ^2	p-level
T/yT1	5	8,2	68	94,4	99,205	< 0,001
T/yT2	11	47,8	38	100	24,681	< 0,001
T/yT3	68	72,3	104	100	33,114	< 0,001
T/yT4	27	90,0	46	100	4,789	= 0,029

Таблица 6. Сравнение стандартной компьютерной томографии и КТ-ПГГ в определении глубины опухолевой инвазии и уровни статистической значимости различий чувствительности в T-стадировании**Table 6.** Comparison of standart computed tomography and computed tomography pneumogastrography in determining the depth of tumor invasion and the levels of statistical significance of differences in sensitivity in T-staging

T/yT-стадия	Se оценки T/yT-стадии РЖ КТ-СТ, n	Se оценки T/yT-стадии РЖ КТ-ПГГ, n	Se КТ-СТ %	Se КТ-ПГГ %	Pearson χ^2	p-level
T/yT1	0	50	0	69,4	67,880	< 0,001
T/yT2	6	27	26,1	71,1	11,666	< 0,001
T/yT3	31	88	32,9	84,6	54,900	< 0,001
T/yT4	22	44	73,3	95,7	7,916	= 0,005

Примечание: Se (sensitivity) — чувствительность. РЖ — рак желудка.

При сравнении методов КТ в выявлении РЖ определяются статистически значимые различия для всех категорий опухолей: T/yT1, T/yT2 и T/yT3 $p < 0,001$, для T/yT4 $p < 0,05$ (табл. 5).

В определении чувствительности глубины опухолевой инвазии также имеются статистически значимые различия при КТ-СТ и КТ-ПГГ для всех категорий: T/yT1, T/yT2 и T/yT3 $p < 0,001$, для T/yT4 $p < 0,05$ (табл. 6).

Идентифицировать РЖ категории yT0 методом КТ затруднительно, так как сохраняется патологический «масс-эффект» с нарушением дифференцировки слоев стенки желудка, представляющий собой патоморфологически в большем своем объеме фиброзную ткань.

Таким образом, из 208 пациентов, которым была выполнена КТ-СТ, опухоль желудка выявлена у 111 (53,4%), из 271 пациента, которым была выполнена КТ-ПГГ, опухоль желудка выявлена у 267 (98,52%), что является статистически значимым различием в сравнении методов КТ-диагностики (Pearson, $\chi^2 = 144,223$; $df = 1$; $p < 0,001$). В целом, чувствительность метода КТ-СТ

в отношении определения T-стадии РЖ составила 28,4%, КТ-пневмогастрографии — 77,1% (Pearson, $\chi^2 = 113,505$; $df = 1$; $p < 0,001$).

ВЫВОДЫ

1. Выявление и адекватная оценка местного распространения РЖ с помощью КТ без прицельной подготовки желудка к исследованию затруднительна.

2. КТ-пневмогастрография позволяет диагностировать РЖ — как ранние формы (категории T1), так и с более глубокой инвазией (категории T2–T4).

3. КТ-пневмогастрография с возможностью трехмерной визуализации и виртуальной гастроскопией демонстрирует высокие показатели чувствительности в определении глубины инвазии раннего и местно распространенного РЖ.

4. Данные, полученные с помощью КТ-пневмогастрографии, помогают в определении оптимальной тактики лечения больного РЖ.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- Каприн А.Д., Старинский В.В., Петрова Г.В. Состояние онкологической помощи населению России в 2018 году. М.: МНИОИ им. П.А. Герцена — филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, 2019.
- Seevaratnam R., Cardoso R., McGregor C., et al. How useful is preoperative imaging for tumor, node, metastasis (TNM) staging of gastric cancer? A meta-analysis // Gastric Cancer. 2012. Vol. 15. No. 1. P. 3–18. DOI: 10.1007/s10120-011-0069-6
- Lee M., Choi D., Park M. Gastric cancer: Imaging and staging with MDCT based on the 7th AJCC guidelines // Abdom. Imaging. 2012. Vol. 37. P. 531–540. DOI: 10.1007/s00261-011-9780-3
- Yu J.-S., Choi S.H., Choi W.H., et al. Value of nonvisualized primary lesions of gastric cancer on preoperative MDCT // AJR. 2007. Vol. 189. P. 315–319. DOI: 10.2214/AJR.07.2672
- Kim A.Y., Kim H.J., Ha H.K. Gastric cancer by multidetector row CT: preoperative staging // Abdom. Imaging. 2005. Vol. 30. P. 465–472. DOI: 10.1007/s00261-004-0273-5

6. Almeida M.F.A., Verza L., Bitencourt A.G.V., et al. Computed tomography with a stomach protocol and virtual gastroscopy in the staging of gastric cancer: an initial experience // *Radiol. Bras.* 2018. Vol. 51. No. 4. P. 211–217. DOI: 10.1590/0100-3984.2017.0097
7. Zytoon A.A., El-Atfey S.I.B., Hassanein S.A.-H. Diagnosis of gastric cancer by MDCT gastrography: diagnostic characteristics and management potential // *Egypt. J. Radiol. Nucl. Med.* 2020. Vol. 51. No. 30. DOI: 10.1186/s43055-020-0148-y
8. Kim J.W., Shin S.S., Heo S.H., et al. The role of three-dimensional multidetector CT gastrography in the preoperative imaging of stomach cancer: emphasis on detection and localization of the tumor // *Korean J. Radiol.* 2015. Vol. 16. No. 1. P. 80–89. DOI: 10.3348/kjr.2015.16.1.80
9. Tsurumaru D., Nishimuta Y., Muraki T., et al. CT gastrography "wall-carving technique" of gastric cancer: impact of contrast

- enhancement based on layer depth // *Japanese Journal of Radiology.* 2019. Vol. 37. P. 597–604. DOI: 10.1007/s11604-019-00845-z
10. Kim H.J., Kim A.Y., Oh S.T., et al. Gastric cancer staging at multi-detector row CT gastrography: comparison of transverse and volumetric CT scanning // *Radiology.* 2005. Vol. 236. P. 879–885. DOI: 10.1148/radiol.2363041101
11. Kim A.Y., Kim H.J., Ha H.K. Gastric cancer by multidetector row CT: preoperative staging // *Abdom. Imaging.* 2005. Vol. 30. P. 465–472. DOI: 10.1007/s00261-004-0273-5
12. Патент РФ № 2621952 C1 РФ, МПК A61B 6/03 (2006.01), A61K 49/04 (2006.01). Способ компьютерно-томографического исследования желудка. Амелина И.Д., Мищенко А.В.; ФГБУ «НМИЦ онкологии имени Н.Н. Петрова» Минздрава РФ. № 2016112501; заявл. 01.04.2016; опубл. 08.06.2017, Бюл. № 16.

REFERENCES

1. Caprin AD, Starinsky VV, Petrov GV. *The state of cancer care for the population of Russia in 2018*. M.: MNIOL them. P.A. Herzen — branch of the Federal State Budgetary Institution "National Medical Research Center of Radiology" of the Ministry of Health of Russia; 2019. (In Russ.).
2. Seevaratnam R, Cardoso R, McGregor C, et al. How useful is preoperative imaging for tumor, node, metastasis (TNM) staging of gastric cancer? A meta-analysis. *Gastric Cancer.* 2012;15(1):3–18. DOI: 10.1007/s10120-011-0069-6
3. Lee M, Choi D, Park M. Gastric cancer: Imaging and staging with MDCT based on the 7th AJCC guidelines. *Abdom Imaging.* 2012;37:531–540. DOI: 10.1007/s00261-011-9780-3
4. Yu J-S, Choi SH, Choi WH, et al. Value of nonvisualized primary lesions of gastric cancer on preoperative MDCT. *AJR.* 2007;189:315–319. DOI: 10.2214/AJR.07.2672
5. Kim AY, Kim HJ, Ha HK. Gastric cancer by multidetector row CT: preoperative staging. *Abdom Imaging.* 2005;30:465–472. DOI: 10.1007/s00261-004-0273-5
6. Almeida MFA, Verza L, Bitencourt AGV, et al. Computed tomography with a stomach protocol and virtual gastroscopy in the staging of gastric cancer: an initial experience. *Radiol Bras.* 2018;51(4):211–217. DOI: 10.1590/0100-3984.2017.0097
7. Zytoon AA, El-Atfey SIB, Hassanein SA-H. Diagnosis of gastric cancer by MDCT gastrography: diagnostic characteristics and

- management potential. *Egypt J Radiol Nucl Med.* 2020;51(30). DOI: 10.1186/s43055-020-0148-y
8. Kim JW, Shin SS, Heo SH, et al. The role of three-dimensional multidetector CT gastrography in the preoperative imaging of stomach cancer: emphasis on detection and localization of the tumor. *Korean J Radiol.* 2015;16(1):80–89. DOI: 10.3348/kjr.2015.16.1.80
9. Tsurumaru D, Nishimuta Y, Muraki T, et al. CT gastrography "wall-carving technique" of gastric cancer: impact of contrast enhancement based on layer depth. *Japanese Journal of Radiology.* 2019;37:597–604. DOI: 10.1007/s11604-019-00845-z
10. Kim HJ, Kim AY, Oh ST, et al. Gastric cancer staging at multi-detector row CT gastrography: comparison of transverse and volumetric CT scanning. *Radiology.* 2005;236:879–885. DOI: 10.1148/radiol.2363041101
11. Kim AY, Kim HJ, Ha HK. Gastric cancer by multidetector row CT: preoperative staging. *Abdom Imaging.* 2005;30:465–472. DOI: 10.1007/s00261-004-0273-5
12. Patent RUS No. 2621952 C1 RF, IPC A61B 6/03 (2006.01), A61K 49/04 (2006.01). *Method for computed tomographic examination of the stomach*. Amelina ID, Mishchenko AV; NN Petrov National Medical Research Center of Oncology of the Ministry of Health of the Russian Federation. No. 2016112501; declared 04.01.2016; publ. 06.08.2017, Bul. No. 16. (In Russ.).

ОБ АВТОРАХ

***Инна Дмитриевна Амелина**, младший научный сотрудник;
e-mail: dr.innamelina@gmail.com; ORCID: 0000-0002-5128-001X;
SPIN-код: 9055-6450

Лев Николаевич Шевкунов, кандидат медицинских наук;
e-mail: levka1978@mail.ru; ORCID: 0000-0003-4533-1658;
SPIN-код: 9559-7880

Алексей Михайлович Карачун, доктор медицинских наук, доцент; e-mail: dr.a.karachun@gmail.com;
ORCID: 0000-0001-6641-7229; SPIN-код: 6088-9313;
SCOPUS: 6505903635; WOS RESEARCH: AAC-4011-2019 A

Александр Евгеньевич Михнин, доктор медицинских наук;
e-mail: dr-alex5@yandex.ru

Денис Валерьевич Нестеров, кандидат медицинских наук;
e-mail: cireto@gmail.com; ORCID: 0000-0002-8022-6864

AUTHORS INFO

***Inna D. Amelina**, candidate of sciences;
e-mail: dr.innamelina@gmail.com; ORCID: 0000-0002-5128-001X;
SPIN-code: 9055-6450

Lev N. Shevkunov, candidate of sciences in medicine; e-mail: levka1978@mail.ru; ORCID: 0000-0003-4533-1658;
SPIN-code: 9559-7880

Aleksey M. Karachun, doctor of sciences in medicine; e-mail: dr.a.karachun@gmail.com; ORCID: 0000-0001-6641-7229;
SPIN-code: 6088-9313; SCOPUS: 6505903635; WOS RESEARCH: AAC-4011-2019

Alexander E. Mikhnin, doctor of sciences in medicine; e-mail: dr-alex5@yandex.ru

Denis V. Nesterov, candidate of sciences in medicine; e-mail: cireto@gmail.com; ORCID: 0000-0002-8022-6864

УДК 159.075

DOI: <https://doi.org/10.17816/brmma.71308>

ВЛИЯНИЕ ФАЗ ПОЛОВОГО ЦИКЛА НА КОГНИТИВНЫЕ СПОСОБНОСТИ И ФИЗИЧЕСКУЮ ВЫНОСЛИВОСТЬ

© Е.Б. Филиппова, Е.М. Лесова, Н.В. Мургаева

Военно-медицинская академия имени С.М. Кирова МО РФ, Санкт-Петербург, Россия

Резюме. Исследовалась зависимость когнитивных способностей, связанных преимущественно с функциями правого и левого полушария, а также физической выносливости от фаз полового цикла. Установлено, что в первый день цикла у женщин число решенных «правополушарных» задач в тестах Айзенка было больше, чем в середине цикла, число «левополушарных» задач не отличалось. В начале цикла все испытуемые без исключения решили больше «правополушарных» задач по сравнению с овариальной фазой; в середине цикла большинство испытуемых решили больше «левополушарных» задач. Предполагается, что функциональные различия, связанные с активностью левого и правого полушарий, модулируются, по-видимому, влиянием половых стероидов: низкий уровень половых стероидов в начале цикла способствует активации функций правого полушария, а увеличение их концентрации в середине цикла оказывает на них тормозное влияние. При выполнении физической нагрузки каждой ступени частота сердечных сокращений была выше в лютеальную фазу цикла, чем перед овуляцией; с увеличением нагрузки в дни перед овуляцией частота сердечных сокращений снижалась, а в лютеальную фазу — повышалась. Следовательно, повышенное содержание эстрогенов перед овуляцией способствует снижению физической выносливости, а уменьшение их концентрации в лютеальную фазу повышает способность к выполнению физической нагрузки. Влияние половых стероидов, по-видимому, способствует активации функций, характеризующих своеобразие психического и физического статуса женского пола, в частности лучших вербальных способностей, меньших способностей к зрительно-пространственному анализу и меньшей физической выносливости у женщин.

Ключевые слова: когнитивные способности; межполушарная асимметрия; половой цикл; физическая выносливость; частота сердечных сокращений.

Как цитировать:

Филиппова Е.Б., Лесова Е.М., Мургаева Н.В. Влияние фаз полового цикла на когнитивные способности и физическую выносливость // Вестник Российской военно-медицинской академии. 2021. Т. 23, № 2. С. 107–112. DOI: <https://doi.org/10.17816/brmma.70776>

DOI: <https://doi.org/10.17816/brmma.71308>

INFLUENCE OF SEXUAL CYCLE PHASES ON COGNITIVE ABILITIES AND PHYSICAL ENDURANCE

© E.B. Filippova, E.M. Lesova, N.V. Murgaeva

Military Medical Academy named after S.M. Kirov of the Ministry of Defense of the Russian Federation,, Saint Petersburg, Russia

ABSTRACT: We researched the dependence of cognitive abilities, mostly connected to functions of right and left hemispheres, and physical endurance on phases of sexual cycle. We discovered that on the first day of the cycle the number of correct tasks, connected with functions of the right hemisphere, was bigger than in the middle of the cycle, while no difference was detected in tasks, connected with functions of the left hemisphere. In the beginning of the cycle all test subjects correctly answered more "right hemisphere" questions, than during the ovulation phase, in the middle of the cycle the majority of test subjects correctly answered more "left hemisphere" tasks. We assume that sexual steroids moderate functional differences, connected with functions of right and left hemisphere. Precisely, low level of sexual steroids in the beginning of the cycle helps to activate functions of the right hemisphere, while steroids' concentration in the middle of the cycle stops those functions. The level of heartbeat under the physical load was bigger in the luteal phase than before the ovulation; with the increase of load the heartbeat decreased before the ovulation and increase in the luteal phase. We assume that increased content of estrogens before the ovulations lead to decrease in physical endurance, while the decrease of concentration of estrogens in the luteal phase increased this endurance. Therefore, influence of sexual steroids helps to activate functions, which characterize specific psychological and physical status of women sex, particularly verbal abilities, lower abilities for visual analysis, and lower physical endurance of women.

Keywords: cognitive abilities; interpolar asymmetry; physical endurance; pulse; sexual cycle.

To cite this article:

Filippova EB, Lesova EM, Murgaeva NV. Influence of sexual cycle phases on cognitive abilities and physical endurance. *Bulletin of the Russian Military Medical Academy*. 2021;23(2):107–112. DOI: <https://doi.org/10.17816/brmma.71308>

Received: 01.05.2021

Accepted: 04.06.2021

Published: 20.06.2021

ВВЕДЕНИЕ

Привлечение женщин к службе в Вооруженных силах Российской Федерации в настоящее время увеличивается, в связи с этим исследование особенностей функционирования женского организма является актуальной задачей. Однако известно, что функциональное состояние женщин нестабильно и модулируется влиянием половых стероидов в течение полового цикла [1–7]. Отмечены колебания познавательных процессов — внимания, памяти, мышления и др. — в течение цикла [1, 2, 6, 7]. При этом прослеживается неоднородность, а иногда и противоречивость сведений, в особенности это касается предменструального и менструального периода цикла. Так, лучшие показатели внимания и вербальной памяти были обнаружены в менструальный период цикла (1-й день), а их снижение отмечено в период овуляции [5, 6, 10, 11]. Н.В. Вольф, О.М. Разумникова [8] и др. [2] указывают, что высокий уровень половых гормонов в начале лютеальной фазы способствует выполнению вербальных тестов и снижает пространственные способности. Отмечено снижение умственной работоспособности и общего функционального состояния в овуляторную фазу цикла [3]. В лютеиновую фазу цикла по сравнению с фолликулярной возрастают индекс, амплитуда и частота альфа-, тета- и дельта-ритма и снижается мощность бета1-ритма, что указывает на избирательное влияние прогестерона и эстрогенов на функциональное состояние нейронов коры больших полушарий, изменяются параметры вызванных потенциалов [9, 10].

Важной характеристикой нервно-психической деятельности субъекта является функциональная асимметрия больших полушарий мозга, которая проявляется в соматических, сенсорных, когнитивных и других функциях. Функциональная асимметрия характеризуется также половыми различиями, в частности, наблюдаются различия в анатомии височных областей коры, связанных с речевой функцией, а также в предпочтении руки, моторных функциях и когнитивных способностях [6, 8, 11–13]. Считается, что предпочтение левой руки или амбидекстрия чаще наблюдаются у взрослых мужчин, тогда как женщины отличаются большим предпочтением правой руки [12, 15]. Увеличение функциональной асимметрии мозга коррелирует с повышением работоспособности человека [3, 5]. Установлено, что адаптация организма к внешней среде связана с функциональной асимметрией мозга и различается у левой и правой [5, 14].

Цель исследования — выявить существование зависимости когнитивных способностей, связанных преимущественно с функциями левого и правого полушария, и физической выносливости женщин от фаз полового цикла.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Функциональная асимметрия когнитивных способностей исследовалась с использованием тестов Айзенка. Учитывалось количество правильно решенных зрительно-пространственных и вербально-логических задач. Тестирование осуществлялось в первый день цикла и в день предполагаемой овуляции. Последовательность тестирования была равновероятной. Физическая выносливость женщин исследовалась при работе на велоэргометре с увеличивающейся нагрузкой: 1; 1,5; 2 и 2,5 Вт на кг массы тела; частота вращения педалей составляла 60 об/мин. Каждая нагрузка выполнялась в течение 5 мин, между нагрузками предлагался отдых в течение 1 мин. Вращение педалей при нагрузке 2,5 Вт/кг осуществлялось до отказа, при этом регистрировалась частота сердечных сокращений (ЧСС) и предельное время выполнения работы. Испытуемыми были женщины в возрасте 18–20 лет с устойчивым половым циклом. У 5 из них физическая выносливость исследовалась в первый раз в овариальную фазу цикла, второй — в лютеальную, у остальных испытуемых последовательность исследования была обратной.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

В первый день цикла число решенных «правополушарных» задач составляло $13 \pm 1,2$, в середине цикла — $8 \pm 1,6$. Число «левополушарных» задач равнялось $7,1 \pm 1,6$ в начале цикла и $8 \pm 1,1$ в середине. При индивидуальном сравнении когнитивных способностей у каждой испытуемой оказалось, что в начале цикла, т. е. в фолликулярную фазу, все испытуемые без исключения решили больше «правополушарных» задач по сравнению с овариальной ($p \leq 0,05$). В середине цикла 73% испытуемых решили больше «левополушарных» задач; у 20% испытуемых наблюдалась противоположная закономерность, у 7% испытуемых различий не наблюдалось.

Таким образом, низкий уровень половых стероидов в начале цикла способствует активации функций правого полушария, а увеличение их концентрации в середине цикла оказывает на них тормозное влияние. Сходные данные были получены С.М. Ситяевой [15]: перед менструацией наблюдалось ухудшение вербальных функций и вербально-логического мышления и улучшение показателей пространственного мышления. Автор объясняет это различиями уровня гормонов в активации левого и правого полушарий мозга. Предполагается, что при повышении уровня эстрогена, наблюдающегося к середине цикла, происходит активация левого полушария, обеспечивающего определенную стратегию переработки информации, поэтому возможны лучшие показатели выполнения вербально-логических задач. В следующей предменструальной фазе происходит снижение уровня

эстрогена, при этом обнаруживаются активация правого полушария и повышение успешности выполнения пространственных операций. Разноречивость сведений об изменениях характеристик познавательных процессов в течение полового цикла, по мнению того же автора, возможно, связана с индивидуальными различиями реагирования на колебания гормонального фона. Указанные различия, в свою очередь, определяются индивидуально-типологическими особенностями, важной составляющей которых выступает межполушарная организация мозга, проявляющаяся в специфике функциональной асимметрии [3, 8, 12, 14, 15]. Полученные нами результаты указывают на тормозное влияние повышенного содержания половых стероидов на когнитивные способности правого полушария; влияния фаз полового цикла на те же способности левого полушария не наблюдалось.

Выявлено влияние фаз полового цикла на выносливость женщин при работе на велоэргометре. Так, средняя величина ЧСС при последовательно увеличивающейся нагрузке составляла в лютеальную фазу цикла $136 \pm 2,8$; $172 \pm 2,5$; $180 \pm 1,8$ и $185 \pm 2,1$ уд/мин, перед овуляцией — $131 \pm 3,6$; $158 \pm 2,7$; $128 \pm 3,1$ и $124 \pm 2,9$ уд/мин соответственно. То есть ЧСС при выполнении каждой нагрузки была выше в лютеальную фазу цикла, чем перед овуляцией ($p < 0,05$). С увеличением нагрузки перед овуляцией ЧСС уменьшалась, а в лютеальную — увеличивалась. Перед овуляцией только 27% испытуемых смогли выполнять нагрузку 2,5 Вт/кг: среднее время работы до отказа составляло 2 мин. В лютеальную фазу такую нагрузку выполнили 46% девушек; среднее время работы до отказа составляло 2,5 мин. Следовательно, повышенное содержание эстрогенов в овариальную фазу цикла способствует, по-видимому, снижению физической выносливости.

Полученные результаты согласуются с данными о влиянии половых гормонов на выполнение физической нагрузки [3, 5, 14]. Центральная нервная система является одной из мишеней половых гормонов, не связанных непосредственно с репродуктивной функцией. Рецепторы к половым стероидным гормонам обнаружены в миндале, гиппокампе, коре, базальных ганглиях, мозжечке, ядрах шва мозгового ствола и голубого пятна, клетках глии и других структурах головного мозга, подтверждая участие половых стероидов в контроле психофизиологических, когнитивных и соматических функций [4, 5, 15–17].

При исследовании баланса отделов вегетативной нервной системы (ВНС) в разные фазы менструального цикла было установлено, что вегетативное равновесие увеличивается в середине цикла, а перед менструацией снижается за счет активации симпатического отдела ВНС, что выражается в тахикардии и увеличении индекса напряжения [5, 14].

При исследовании variability сердечного ритма отмечены увеличение ЧСС, амплитуды моды (АМо), повышение соотношения низкочастотной части спектра сердечного ритма к низкочастотной (LF/HF), уменьшение LF и HF в лютеальную фазу менструального цикла по сравнению с фолликулярной. При этом в лютеальную фазу преобладает влияние симпатического отдела ВНС, в фолликулярную фазу — парасимпатического [5].

В исследовании Е.Н. Каревой и др. [4] при сопоставлении variability сердечного ритма с уровнем стероидных гормонов в покое и после работы на велоэргометре в фолликулярную фазу цикла было установлено, что у ваготоников по сравнению с симпатотониками и нормотониками регистрировались самые низкие значения содержания фолликулостимулирующего гормона (ФСГ), тестостерона и кортизола. Низкие значения концентрации эстрадиола отмечены у нормотоников по сравнению с ваготониками и симпатотониками. Дозированная велоэргометрическая нагрузка вызывала достоверные изменения содержания этих гормонов у лиц с различными типологическими особенностями высшей нервной деятельности. И.В. Ефимовой, Е.В. Будыкой [3], А.П. Кузнецовым и др. [5] обнаружены корреляционные связи между содержанием ФСГ, лютеинизирующего гормона, эстрадиолом, кортизолом и психофизиологическими показателями. При преобладании парасимпатического или симпатического тонууса ВНС наблюдаются различия в содержании половых гормонов. Увеличение концентрации половых гормонов после выполнения мышечной нагрузки характерно для ваготоников.

Нами установлено, что ЧСС при выполнении каждой нагрузки была больше в лютеальную фазу цикла, чем перед овуляцией ($p < 0,05$), что согласуется с данными А.П. Кузнецова и др. [5], О.А. Цигулевой, Т.Н. Колесниковой [14]. С увеличением нагрузки перед овуляцией ЧСС уменьшалась, а в лютеальную фазу — увеличивалась. Время выполнения максимальной нагрузки в лютеальную фазу также увеличилось.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Функциональные различия, связанные с активностью левого и правого полушарий, модулируются, по-видимому, под влиянием половых стероидов. Такое влияние способствует активации функций, характеризующих своеобразие психического и физического статуса женского пола, в частности лучших вербальных способностей, относительно меньших зрительно-пространственных способностей и меньшей физической выносливости у женщин. Динамику функционального состояния женского организма следует учитывать при выполнении профессиональных обязанностей женщин-военнослужащих, в том числе при планировании заданий, основанных на зрительном анализе и значительной физической нагрузке.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Бугаева Н.А., Корягина Ю.В. Особенности восприятия времени и пространства у девушек в различные фазы овариально-менструального цикла (ОМЦ) // *Фундаментальные исследования*. 2004. № 2. С. 116–118.
2. Вольф Н.В., Разумникова О.М., Брызгалов А.О., и др. Нейрофизиологические основы половых различий полушарной организации селективного внимания и вербальной памяти // *Бюллетень Сибирского отделения Российской академии медицинских наук*. 2004. № 2. С. 82–89.
3. Ефимова И.В., Будыка Е.В. Адаптационные возможности организма у студенток в разные фазы овариально-менструального цикла // *Физиология человека*. 1993. № 1. С. 112–118.
4. Карева Е.Н., Олейникова О.М., Панов В.О., и др. Эстрогены и головной мозг // *Вестн. Росс. акад. мед. наук*. 2012. Т. 67, № 2. С. 48–59.
5. Кузнецов А.П. Взаимоотношения между содержанием половых гормонов и психофизиологическими показателями в покое и после физической нагрузки у девушек 18–23 лет с различным тонусом вегетативной нервной системы // *Человек. Спорт. Медицина*. 2016. Т. 16, № 4. С. 18–26.
6. Разумникова О.М., Вольф Н.В. Половые различия межполушарного взаимодействия при распределенном и направленном внимании // *Журнал высшей нервной деятельности им. И.П. Павлова*. 2006. Т. 56, № 3. С. 327–333.
7. Ситяева С.М. Динамика психофункционального состояния девушек в зависимости от фазы менструального цикла, индивидуально-типологических и возрастных особенностей: автореф. дис. ... канд. биол. наук. Новосибирск, 2005.
8. Вольф Н.В., Разумникова О.М. Время унимануальных реакций при сравнении латерализованных вербальных стимулов: особенности межполушарных взаимодействий, связанные с полом испытуемых // *Физиология человека*. 2002. Т. 28, № 4. С. 21–35.
9. Ходырев Г.Н., Циркин В.И. Параметры основных ритмов ЭЭГ в фолликулярную и лютеиновую фазы менструального цикла // *Вестник Нижегородского университета им. Н.И. Лобачевского*. 2012. № 6–1. С. 76–82.
10. Цветовский С.Б. Полушарные различия среднелатентных акустических вызванных потенциалов у мужчин и женщин // *Физиология человека*. 2007. Т. 3, № 1. С. 131–134.
11. Боголепова И.Н., Малюфеева Х.Б., Улингс М. Структурная асимметрия речедвигательных полей 44 и 45 коры мозга человека в постнатальном онтогенезе // *Бюллетень экспериментальной биологии и медицины*. 1999. № 10. С. 471–476.
12. Будыка Е.В., Зуева Е.А., Шестакович И.С. Некоторые характеристики познавательных процессов лиц, различающихся латерализацией моторных и сенсорных функций // *Современные направления исследований функциональной межполушарной асимметрии и пластичности мозга. Экспериментальные и теоретические аспекты нейропластичности*. М.: Научный мир, 2010. С. 104–108.
13. Bell E.C., Willson M.C., Wilman A.H., Dave P.H. Males and females differ in brain activation during cognitive tasks // *Neuroimage*. 2006. Vol. 30. No. 2. P. 529–538. DOI: 10.1016/j.neuroimage.2005.09.049
14. Цигулева О.А., Колесникова Т.Н. Изменение показателей сердечно-сосудистой системы в разные фазы менструального цикла // *Вестник Уральской медицинской академии наук*. 2004. № 3 (49). С. 129–131.
15. Бабичев В.Н. Влияние эстрогенов на центральную нервную систему // *Вестник РАМН*. 2006. № 6. С. 45–54.
16. Gordon H.W., Lee P.A. A relationship between gonadotropins and visuospatial function // *Neuropsychologia*. 1986. Vol. 24. P. 563–576. DOI: 10.1016/0028-3932(86)90100-4
17. Hampson E., Kimura D. Reciprocal effects of hormonal fluctuations on human motor and perceptual-spatial skills // *Behav. Neurosci.* 1988. Vol. 102. No. 3. P. 456–459. DOI: 10.1037//0735-7044.102.3.456

REFERENCES

1. Bugaeva NA, Korjagina JuV. Osobennosti vospriyatija vremeni i prostranstva u devushek v razlichnye fazy ovarial'no-menstrual'nogo cikla (OMC). *Fundamental'nye issledovanija*. 2004;(2):116–118. (In Russ.).
2. Vol'f NV, Razumnikova OM, Bryzgalov AO, et al. Nejrofiziologicheskie osnovy polovyh razlichij polusharnoj organizacii selektivnogo vnimanija i verbal'noj pamjati. *Bjulljuten' Sibirskogo otdelenija Rossijskoj akademii medicinskih nauk*. 2004;(2):82–89. (In Russ.).
3. Efimova IV, Budyka EV. Adaptacionnye vozmozhnosti organizma u studentok v raznye fazy ovarial'no-menstrual'nogo cikla. *Fiziologija cheloveka*. 1993;(1):112–118. (In Russ.).
4. Kareva EN, Oleynikova OM, Panov VO, et al. Jestrogeny i glavnoj mozg. *Vestnik Ross. akad. med. Nauk*. 2012;67(2):48–59. (In Russ.).
5. Kuznecov AP. Vzaimootnoshenija mezhdru sodержaniem polovyh gormonov i psihofiziologicheskimi pokazateljami v pokoe i posle fizicheskogo nagruzki u devushek 18–23 let s razlichnym tonusom vegetativnoj nervnoj sistemy. *Chelovek. Sport. Medicina*. 2016;16(4):18–26. (In Russ.).
6. Razumnikova OM, Vol'f NV. Polovye razlichija mezhpolutsharnogo vzaimodejstviya pri raspredelennom i napravlennom vnimanii. *Zhurnal vysshej nervnoj dejatel'nosti im. IP Pavlova*. 2006;56(3):327–333. (In Russ.).
7. Sitjaeva SM. *Dinamika psiho-funkcional'nogo sostojanija devushek v zavisimosti ot fazy menstrual'nogo cikla, individual'no-tipologicheskikh i vozrastnyh osobennostej*. [abstract dissertation]. Novosibirsk; 2005. (In Russ.).
8. Vol'f NV, Razumnikova OM. Vremja unimanual'nyh reakcij pri sravnenii lateralizovannyh verbal'nyh stimulov: osobennosti mezhpolutsharnykh vzaimodejstvij, svjazannye s polom ispytuemyh. *Fiziologija cheloveka*. 2002;28(4):21–35. (In Russ.).
9. Hodyrev GN, Cirkin VI. Parametry osnovnyh ritmov EEG v follikulyarnuyu i lyuteinovuyu fazy menstrual'nogo cikla. *Vestnik Nizhegorodskogo universiteta im. NI Lobachevskogo*. 2012;6–1:76–82. (In Russ.).
10. Cvetovskij SB. Polusharnye razlichija srednelatentnyh akusticheskikh vyzvannyh potencialov u muzhchin i zhenshin. *Fiziologija cheloveka*. 2007;3(1):131–134. (In Russ.).

11. Bogolepova IN. Strukturnaya asimmetriya rechedvigatel'nyh polej 44 i 45 kory mozga cheloveka v postnatal'nom ontogeneze. *Byulleten' eksperimental'noj biologii i mediciny*. 1999;10:471–476. (In Russ.).
12. Budyka EV, Zueva EA, Shestakovich IS. Nekotorye harakteristiki poznatel'nyh processov lic, razlichayushchihsya lateralizaciej motornyh i sensoryh funkcij. *Sovremennye napravleniya issledovanij funkcional'noj mezhpolutarnoj asimmetrii i plastichnosti mozga. Eksperimental'nye i teoreticheskie aspekty nejroplastichnosti*. Moscow: Nauchnyj mir; 2010. (In Russ.).
13. Bell EC, Willson MC, Wilman AH, Dave PH. Males and females differ in brain activation during cognitive tasks. *Neuroimage*. 2006;30(2):529–538. DOI: 10.1016/j.neuroimage.2005.09.049
14. Ciguleva OA, Kolesnikova TN. Izmenenie pokazatelej serdechno-sosudistoj sistemy v raznye fazy menstrual'nogo cikla. *Vestnik Ural'skoj med. akad. nauk*. 2004;3(49):129–131. (In Russ.).
15. Babichev VN. Vlijanie jestrogenov na central'nuju nervnuju sistemu. *Vestnik RAMN*. 2006;6:45–54. (In Russ.).
16. Gordon HW, Lee PA. A relationship between gonadotropins and visuospatial function. *Neuropsychologia*. 1986;24:563–576. DOI: 10.1016/0028-3932(86)90100-4
17. Hampson E, Kimura D. Reciprocal effects of hormonal fluctuations on human motor and perceptual-spatial skills. *Behav Neurosci*. 1988;102(3):456–459. DOI: 10.1037//0735-7044.102.3.456

ОБ АВТОРАХ

***Елена Борисовна Филиппова**, кандидат биологических наук, доцент; e-mail: vmeda-nio@mil.ru

Елена Михайловна Лесова, преподаватель

Наталья Васильевна Мургаева, старший преподаватель

AUTHORS INFO

***Elena B. Filippova**, candidate of biological sciences, associate professor associate; e-mail: vmeda-nio@mil.ru

Elena M. Lesova, lecturer

Natalya V. Murgaeva, senior lecturer

УДК 614.4

DOI: <https://doi.org/10.17816/brmma.57170>

ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНЫЕ ТИПЫ РЕФЛЕКСИВНОСТИ У ЛИЦ МОЛОДОГО ВОЗРАСТА НА ФОНЕ ЭПИДЕМИИ COVID-19

© И.М. Улюкин, С.А. Пережогин, И.М. Ковалишин

Военно-медицинская академия имени С.М. Кирова МО РФ, Санкт-Петербург, Россия

Резюме. Исследованы дифференциальные типы рефлексивности (как деятельности человека, направленной на осмысление своих собственных действий) у 66 лиц молодого возраста на фоне эпидемии COVID-19 с целью эффективного проведения медико-психологических и социальных интервенций в интересах сохранения эпидемиологического благополучия в обществе в период настоящей эпидемии. Установлено, что у всех обследованных лиц показатели шкал используемой методики значимо не отличаются от данных, полученных ранее ее авторами. У обследованного контингента достоверно преобладает системная рефлексия (показатели которой сравнимы с данными тех лет, когда отсутствовали столь значимые глобальные потрясения) при более низком (по сравнению с данными контрольной группы) уровне интроспекции и квазирефлексии. Большой разброс данных, полученных Д.А. Леонтьевым и Е.Н. Осиным, по сравнению с нашими данными обусловлен, вероятно, временным аспектом, различным профессиональным контингентом обследованных лиц и происходящими в современном обществе актуальными процессами. Таким образом, отсутствие значимых отличий от данных, полученных ранее, обусловлено, вероятно, культурными и возрастными особенностями обследованных. Это свидетельствует о возможности проводить адекватное медико-психологическое сопровождение данной категории лиц на фоне текущей пандемии COVID-19.

Ключевые слова: заболевание; вызванное коронавирусом; интроспекция; квазирефлексия; лица молодого возраста; медико-психологическое сопровождение; рефлексивность; системная рефлексия; эпидемия.

Как цитировать:

Улюкин И.М., Пережогин С.А., Ковалишин И.М. Дифференциальные типы рефлексивности у лиц молодого возраста на фоне эпидемии COVID-19 // Вестник Российской военно-медицинской академии. 2021. Т. 23, № 2. С. 113–118. DOI: <https://doi.org/10.17816/brmma.57170>

DOI: <https://doi.org/10.17816/brmma.57170>

DIFFERENTIAL TYPES OF REFLEXIVITY IN YOUNG PEOPLE AGAINST THE BACKDROP OF THE COVID-19 EPIDEMIC

© I.M. Uliukin, S.A. Perezhogin, I.M. Kovalishin

Military Medical Academy named after S.M. Kirov of the Ministry of Defense of the Russian Federation, Saint Petersburg, Russia

ABSTRACT: Differential types of reflexivity (as human activities aimed at understanding their own actions) were studied in 66 persons against the background of the COVID-19 epidemic in order to effectively carry out medical, psychological and social interventions in order to maintain epidemiological well-being in society during the current epidemic. It was established that in all examined persons the indicators of scales, the methodology used do not significantly differ from the data obtained earlier by its authors. The surveyed contingent is reliably dominated by systemic reflexion (the indicators of which are comparable to those of those years when there were no such significant global shocks) with a lower (compared to the control group) level of introspection and quasi-reflexion. The bigger variability of data, received by D.A. Leontyev and E.N. Osin, in comparison with our data is caused probably by temporary aspect, various professional contingent of the examined persons, and the relevant processes flowing nowadays in society. Thus, the absence of significant differences from the data obtained earlier is probably due to the cultural and age characteristics of the examined. This indicates the possibility of adequate medical and psychological support for this category of persons against the background of the current COVID-19 pandemic.

Keywords: disease caused by the coronavirus; introspection; quasi-reflection; young people; medical and psychological support; reflexivity; systemic reflection; epidemic.

To cite this article:

Uliukin IM, Perezhogin SA, Kovalishin IM. Differential types of reflexivity in young people against the backdrop of the COVID-19 epidemic. *Bulletin of the Russian Military Medical Academy*. 2021;23(2):113–118. DOI: <https://doi.org/10.17816/brmma.57170>

Received: 30.12.2020

Accepted: 20.05.2021

Published: 20.06.2021

ВВЕДЕНИЕ

Известно, что обычно пациенты с невыраженной симптоматикой болезни, вызванной коронавирусом SARS-CoV-2 (COVID-19), полностью выздоравливают без каких-либо отдаленных последствий [1], тогда как у больных со среднетяжелыми и тяжелыми формами этого заболевания могут развиваться нарушения регуляции систем функционирования организма (по данным разных авторов, основными последствиями инфекционного процесса являются поражения дыхательной и центральной нервной системы [1–3]). Так, после тяжелой формы COVID-19 у некоторых пациентов отмечены постоянная одышка, которая может присутствовать в покое, при пассивной мобилизации или только при нагрузке, постоянно низкие показатели пульсоксиметрии (в состоянии покоя, пассивной или активной готовности) [2, 3].

Поскольку COVID-19 исследуется недавно, представление о реабилитации больных после перенесенного заболевания окончательно не сформировано, как и мнение о его отдаленных результатах, а также понимание больными (реконвалесцентами) возможностей преодоления трудностей и неопределенности ситуации после выздоровления. Поэтому в настоящее время сформировались рабочие определения таких состояний, как «постострый COVID-19» (продолжающийся более 3 нед с момента появления первых симптомов) и «хронический COVID-19» (продолжающийся более 12 нед) [4]. N.J. Lambert [5] указывает на то, что такое состояние может длиться от 6 мес до года и более, а серьезные поздние эффекты могут стать постоянными (в том числе у пациентов, которые не имели клинических симптомов либо перенесли легкие формы COVID-19), причем это состояние в равной степени встречается у госпитализированных и у негоспитализированных пациентов (в том числе примерно у 10% молодых людей в возрасте 18–49 лет) [6]. Больные такое состояние называют «долгий ковид» (*англ.* Long Covid), или «дальнобойщик» (*англ.* Long Haulers) [7], и к наиболее частым симптомам они относят нечеткие и меняющиеся признаки (усталость, боли в мышцах и теле, одышка и затрудненное дыхание, возможное ухудшение состояния по причине, в частности, респираторных и сердечных заболеваний, инсультов, значительной депрессии, тревоги) [4].

Проблемы, связанные с Long Covid, о которых сообщают пациенты, включают неуверенность в том, когда и полностью ли они выздоровеют, крайнюю усталость и повторяющиеся (или новые) симптомы в разное время, которые могут быть связаны или не связаны с COVID-19; эта неуверенность сочетается у них с беспокойством о доходах и чувством вины за то, что человек не может способствовать удовлетворению потребностей семьи, и может усугубляться неспособностью врача по тем или иным причинам поставить диагноз Long Covid (либо

другого заболевания) или обеспечить эффективное лечение, иную поддержку [8].

Вместе с тем в исследовании T. Greenhalgh [4] отмечено, что, поскольку многие люди не проходят тестирование (а ложноотрицательные тесты являются распространенным явлением), положительный тест на COVID-19 может не рассматриваться в качестве предварительного условия для постановки диагноза.

Так как человек прогнозирует не только развитие конъюнктуры, но и личностную цену принимаемого в ней решения, основным компонентом толерантности к неопределенности является когнитивный компонент (благодаря которому индивид способен воспринимать и упорядочивать информацию, обладающую слабовыраженной структурой, и, соответственно, оставаться открытым к неизведанной и новой действительности об окружающем мире), но не менее значим и поведенческий компонент (который помогает индивиду контролировать ситуацию неопределенности) [9]. Поэтому на сложившуюся к настоящему времени ситуацию с пандемией COVID-19 будут влиять стратегии тестирования [10, 11], а в плане медико-психологического сопровождения больных и переболевших людей — рефлексия, которая рассматривается как важнейшая регулятивная составляющая личности, позволяющая ей сознательно выстраивать свою жизнедеятельность [12].

Известно, что под рефлексией понимается способ ориентирования и совершения выбора из множества возможностей необходимого и достаточного для самоорганизации жизнедеятельности органических систем [13]. При этом «рефлексия является такой синтетической психической реальностью, которая может выступать (и реально выступает) и как психический процесс, и как психическое свойство, и как психическое состояние одновременно, но не сводится ни к одному из них» [14].

Считается, что наиболее ярко идея о позитивной роли рефлексии в становлении личности разработана в публикациях С.Л. Рубинштейна [15], где отмечено, что именно становление рефлексии является решающим, поворотным моментом, который дает человеку возможность сознательно строить собственную жизнь (бытие определяет неразвитое сознание, но развитое сознание может начать со своей стороны определять бытие [16]). Рефлексия определяет механизм произвольного манипулирования идеальными содержаниями в умственном плане, основанный на переживании дистанции между своим сознанием и его интенциональным (направленным) объектом [17, 18], и направленность этого процесса на самого себя как на объект рефлексии. Полагают, что прогрессивная направленность рефлексии, ее системность, направленность субъекта на познание как своего «Я», так и «Другого» во взаимодействии, а также ее функции самодетерминации, самоорганизации, саморегулирования, самоориентирования, саморазвития является определенным способом жизни

человека, и свидетельствует о наличии общественной нормы [13].

Цель исследования — изучить дифференциальные типы рефлексивности (как деятельности человека, направленной на осмысление своих собственных действий) у лиц молодого возраста на фоне эпидемии COVID-19 для эффективного проведения медико-психологических и социальных интервенций в интересах сохранения эпидемиологического благополучия в обществе в период настоящей эпидемии.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Экспериментально-психологическое исследование 66 лиц молодого возраста (мужчин — 44 (66,67%); женщин — 22(33,33%); средний возраст $24,58 \pm 1,79$ года) проведено в соответствии с методикой «Дифференциальный тест рефлексивности» [19], включающей 30 утверждений, сгруппированных в три шкалы: «Системная рефлексия (СР)», «Интрореплексия (И)», «Квазирефлексия (К)».

Считается, что наиболее адаптивной является системная рефлексия, в которой направленность сознания на себя происходит не за счет, а в дополнение к его направленности на внешнюю ситуацию, она представляет собой единственную полноценную разновидность рефлексии, в полной мере выполняющую приписываемые рефлексии позитивные функции (остальные разновидности являются психологически неполноценными и отвечают за психологически неблагоприятные последствия направленности сознания на себя; интрореплексия, кроме того, выступает промежуточным звеном между квазирефлексией и системной рефлексией).

Д.А. Леонтьев, Е.Н. Осин [19] утверждают, что показатель системной рефлексии не подвержен эффектам социальной желательности, тогда как показатели интрореплексии и в небольшой степени квазирефлексии могут быть подвержены эффектам социальной желательности по типу эгоистического искажения ответов (эти показатели могут снижаться в ситуации, когда респонденты мотивированы на приукрашивание своих субъектных качеств, например, при отборе кадров).

На момент обследования все были здоровы; ранее, 120 дней назад, 10 (22,7%) мужчин перенесли COVID-19 в форме острого респираторного заболевания легкого течения и выписаны из стационара в соответствии с нормативными документами [1]. Данные собственного исследования сравнивались с результатами, которые были получены авторами методики «Дифференциальный тест рефлексивности» [19] и выступили в качестве контрольной группы (КГ).

Исследование осуществлялось в соответствии с принципами доказательной медицины [21], было проверяющим гипотезу, рандомизированным, открытым, контролируемым. У всех обследованных было получено

добровольное информированное согласие на участие в исследовании. Работа была выполнена в соответствии с положениями «Конвенции о защите личности в связи с автоматической обработкой персональных данных» [22]. Исследование проводилось групповым методом в течение 40 мин. Все обследованные лица имели законченное высшее образование, поэтому предполагалось, что опрошенный способен оценить характер собственных переживаний, возникающих при прочтении утверждения, и привести их в соответствие с предложенной в методике шкалой. Исследование носило индифферентный характер (обследованные не были заинтересованы в его результатах).

Статистическая обработка материалов исследования проведена с использованием пакета прикладных программ «Statistica for Windows» [23]. Полученные количественные признаки представлены в виде $M \pm m$, где M — среднее значение признака, m — стандартная ошибка средней величины. При сравнении полученных данных использовался t -критерий Стьюдента. В качестве значимых принимались результаты со степенью достоверности не ниже 95% ($p < 0,05$). С помощью коэффициента корреляции Пирсона определяли силу линейной связи между величинами.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Установлено, что у всех обследованных лиц показатели шкал значимо не отличаются ($p > 0,05$) от данных, полученных ранее авторами методики, т. е. в КГ, что обусловлено, вероятно, культурными и возрастными особенностями обследованных. При этом у обследованных лиц достоверно преобладает системная рефлексия (показатели которой сравнимы с данными тех лет, когда не было столь значимых глобальных потрясений) при более низком (по сравнению с данными КГ) уровне интрореплексии и квазирефлексии. Показатели КГ (а в ней были суммарные данные групп «М + Ж») несколько выше показателей нашей группы «М + Ж» (СР = $37,94 \pm 3,95$; И = $21,57 \pm 5,15$; К = $23,78 \pm 4,42$), что, возможно, обусловлено умонастроениями людей в тот период развития нашего общества (табл.).

Таблица. Показатели «Дифференциального теста рефлексивности» у лиц молодого возраста, балл ($M \pm m$)

Table. Indicators of the "Differential test of reflexivity" in young persons, points ($M \pm m$)

Шкала теста	Обследуемая группа		КГ
	М	Ж	
СР	$38 \pm 4,39$	$37,82 \pm 3,05$	$39,58 \pm 5,15$
И	$20,06 \pm 4,81$	$24,73 \pm 3,98$	$25,11 \pm 5,68$
К	$23,89 \pm 4,43$	$23,54 \pm 4,4$	$27,39 \pm 5,69$

Большой разброс данных авторов методики по сравнению с нашими данными обусловлен, вероятно, временным аспектом (результаты их исследования были опубликованы в 2014 г.), различным профессиональным контингентом обследованных лиц и происходящими в современном обществе актуальными процессами.

В группе мужчин показано статистически достоверное различие между шкалами теста «СР — И» ($p = 0,001$), «СР — К» ($p = 0,001$), «И — К» ($p = 0,002$). Очень слабая корреляционная взаимосвязь выявлена между показателями «СР — И» ($r = 0,13$), умеренная — между показателями «СР — К» ($r = 0,44$) и средняя — между показателями «И — К» ($r = 0,53$).

В группе женщин показано статистически достоверное различие между шкалами «СР — И» ($p < 0,01$),

«СР — К» ($p < 0,01$), «И — К» ($p = 0,51$). Средняя отрицательная корреляционная взаимосвязь выявлена между показателями «СР — И» ($r = -0,53$), слабая — между показателями «СР — К» ($r = -0,21$) и умеренная — между показателями «И — К» ($r = 0,47$).

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Показано, что у лиц молодого возраста достоверно преобладает системная рефлексия (показатели которой сравнимы с данными тех лет, когда не было столь значимых глобальных потрясений) при более низком (по сравнению с данными КГ) уровне интроспекции и квазирефлексии, что свидетельствует об адекватном медико-психологическом сопровождении лиц из группы исследования на фоне текущей пандемии COVID-19.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Временные методические рекомендации. Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19). Версия 9 (26.10.2020). М.: МЗ РФ, 2020. 236 с.
2. Carfi A., Bernabei R., Landi F., Gemelli Against COVID-19 Post-Acute Care Study Group. Persistent Symptoms in Patients After Acute COVID-19 // JAMA. 2020. Vol. 324, No. 6. P. 603–605. DOI: 10.1001/jama.2020.12603
3. Савушкина О.И., Черняк А.В., Крюков Е.В. и др. Функциональные нарушения системы дыхания в период раннего выздоровления после COVID-19 // Медицинский алфавит. 2020. № 25. С. 7–12. DOI: 10.33667/2078-5631-2020-25-7-12
4. Greenhalgh T., Knight M., A'Court C., et al. Management of post-acute covid-19 in primary care // BMJ. 2020. No. 370. P. m3026. DOI: 10.1136/bmj.m3026
5. Lambert N.J., Survivor Corps. COVID-19 "Long Hauler" Symptoms Survey Report. US: Indiana University School of Medicine; 2020. 13 p.
6. Sudre C.H., Murray B., Varsavsky T., et al. Attributes and predictors of Long-COVID: analysis of COVID cases and their symptoms collected by the Covid Symptoms Study App // medRxiv. 2020. DOI: 10.1101/2020.10.19.20214494
7. Sleat D., Wain R., Miller B. Long Covid: Reviewing the Science and Assessing the Risk. UK: Tony Blair Institute for Global Change; 2020. 18 p.
8. Nabavi N. Long covid: How to define it and how to manage it // BMJ. 2020. Vol. 370. P. m3489. DOI: 10.1136/bmj.m3489
9. Сун К.Э. Факторы совладающего поведения // Integral. 2019. № 3. С. 163–173.
10. Данилова И.А. Заболеваемость и смертность от COVID-19. Проблема сопоставимости данных // Демограф. обозрение. 2020. Т. 7, № 1. С. 6–26. DOI: 10.17323/demreview.v7i1.10818
11. Зайцев А.А., Чернов С.А., Крюков Е.В., и др. Практический опыт ведения пациентов с новой коронавирусной инфекцией COVID-19 в стационаре (предварительные итоги и рекомендации) // Лечащий врач. 2020. № 6. С. 74–79.
12. Карпов А.В. Психология рефлексивных механизмов деятельности. М.: ИП РАН, 2004. 424 с.
13. Сизикова Т.Э., Дураченко О.А. Психодиагностика рефлексии как метод развития рефлексии. Ч. 1 // Вестник ЯрГУ. Сер. «Гуманитар. науки». 2018. № 3 (45). С. 81–86.
14. Карпов А.В. Рефлексивность как психическое свойство и методика ее диагностики // Психолог. журн. 2003. Т. 24, № 5. С. 45–57. eLIBRARY ID: 17315991.
15. Рубинштейн С.Л. Человек и мир. М.: Наука, 1997. 192 с.
16. Леонтьев Д.А., Лаптева Е.М., Осин Е.Н., Салихова А.Ж. Разработка методики дифференциальной диагностики рефлексивности // Рефлексивные процессы и управление: Сб. мат. VII Международ. симп., Ноябрь 15–16, 2009. М.: Когито-Центр, 2009. С. 145–150.
17. Леонтьев Д.А. Психология смысла: природа, строение и динамика смысловой реальности. 2-е изд., испр. М.: Смысл, 2003. 487 с.
18. Leontiev D., Salikhova A. Looking at oneself as inner dialogue // Internat. J. for Dialogical Science. 2010. Vol. 4. No. 2. P. 95–104.
19. Леонтьев Д.А., Осин Е.Н. Рефлексия «хорошая» и «дурная»: от объяснительной модели к дифференциальной диагностике // Психология. Журнал Высшей школы экономики. 2014. Т. 11, № 4. С. 110–135.
20. Фролов Д.В., Крюков Е.В., Светлицкая М.В., и др. Физическая реабилитация пациентов с новой коронавирусной инфекцией COVID-19 в военном стационаре с использованием телекоммуникационных технологий (Временные методические рекомендации). М.: ГВКГ им. Н.Н. Бурденко, 2020. 25 с.
21. Флетчер Р., Флетчер С., Вагнер Э. Клиническая эпидемиология. Основы доказательной медицины. М.: Медиа Сфера, 1998. 352 с.
22. Совет Европы: конвенция о защите личности в связи с автоматической обработкой персональных данных. 2-е изд., доп. СПб.: Гражданский контроль, 2002. 36 с.
23. Юнкеров В.И., Григорьев С.Г., Резванцев М.В. Математико-статистическая обработка данных медицинских исследований. СПб.: ВМА, 2011. 318 с.

REFERENCES

1. Vremennye metodicheskie rekomendatsii. *Profilaktika, diagnostika i lechenie novoy koronavirusnoy infekcii (COVID-19)*. Versia 9 (26.10.2020). Moscow: Ministry of Health of the Russian Federation Publisher; 2020. (In Russ.).
2. Carfi A, Bernabei R, Landi F, Gemelli Against COVID-19 Post-Acute Care Study Group. Persistent Symptoms in Patients After Acute COVID-19. *JAMA*. 2020;324(6):603–605. DOI: 10.1001/jama.2020.12603
3. Savushkina OI, Cherniak AV, Kryukov EV, et al. Pulmonary function after COVID-19 in early convalescence phase. *Medical alphabet*. 2020;25:7–12. (In Russ.). DOI: 10.33667/2078-5631-2020-25-7-12
4. Greenhalgh T, Knight M, A'Court C, et al. Management of post-acute covid-19 in primary care. *BMJ*. 2020;370:m3026. DOI: 10.1136/bmj.m3026
5. Lambert NJ, Survivor Corps. COVID-19 "Long Hauler" Symptoms Survey Report. US: Indiana University School of Medicine; 2020. 13 p.
6. Sudre CH, Murray B, Varsavsky T, et al. Attributes and predictors of Long-COVID: analysis of COVID cases and their symptoms collected by the Covid Symptoms Study App. *medRxiv*. 2020 DOI: <https://doi.org/10.1101/2020.10.19.20214494>
7. Sleat D, Wain R, Miller B. Long Covid: Reviewing the Science and Assessing the Risk. UK: Tony Blair Institute for Global Change; 2020. 18 p.
8. Nabavi N. Long covid: How to define it and how to manage it. *BMJ*. 2020;370:m3489. DOI: 10.1136/bmj.m3489
9. Sun KE. Factors coping behavior. *Integral*. 2019;3:163–173. (In Russ.).
10. Danilova I. Morbidity and mortality from COVID-19. The problem of data comparability. *Demographic Review*. 2020;7(1):6–26 (In Russ.). DOI: 10.17323/demreview.v7i1.10818
11. Zajcev AA, Chernov SA, Kryukov EV, et al. Prakticheskij opyt vedeniya pacientov s novoy koronavirusnoj infekciej COVID-19 v stacionare (predvaritel'nye itogi i rekomendatsii). *Lechashchij vrach*. 2020;6:74–79. (In Russ.).
12. Karpov AV. *Psychologia refleksivnykh mekhanizmov deyatel'nosti* (Psychology of reflexive mechanisms of activity). Moscow: IP RAN, 2004. (In Russ.).
13. Sizikova TE, Durachenko OA. Psychodiagnostic of reflection as a method of development of reflection. Part 1. *Bulletin of the Yaroslavl State University*. 2018;3(45):81–86. (In Russ.).
14. Karpov AV. Reflectiveness as a mental quality and the method to diagnose it. *Psikhologicheskij zhurnal (Psychological Journal)*. 2003;24(5):45–57. (In Russ.). eLIBRARY ID: 17315991.
15. Rubinshtein SL. *Chelovek i mir* (Man and the world). Moscow: Nauka; 1997. 192 p.
16. Leontiev DA, Lapteva EM, Osin EN, Salikhova AZh. *Razrabotka metodiki differencialnoy diagnostiki refleksivnosti* (Development of methods for differential diagnostics of reflexivity). Proceedings of VII International. Simp. «Reflexive processes and control» 15–16.10.2009, Moscow. Moscow: Kogito-Center; 2009. P. 145–150. (In Russ.).
17. Leontiev DA. *Psychologia smysla: priroda, stroenie i dinamika* (Psychology of meaning: nature, structure and dynamics of meaningful reality). 2nd, rev. ed. Moscow: Smysl; 2003. (In Russ.).
18. Leontiev D, Salikhova A. Looking at oneself as inner dialogue. *Internat. J. for Dialogical Science*. 2010;4(2):95–104.
19. Leontiev DA, Osin EN. "Good" and "Bad" Reflection: From an Explanatory Model to Differential Assessment. *Psychology. J. of the Higher School of Economics*. 2014;11(4):110–135. (In Russ.).
20. Frolov DV, Kryukov EV, Svetlitskaya MV, et al. *Fizitseskaya reabilitatsia patsientov s novoy koronavirusnoy infekciej COVID-19 v voennom stacionare s ispolzovaniem telekommunikacionnykh tekhnologiy. Vremennye metodicheskie rekomendatsii* (Physical rehabilitation of patients with the novel coronavirus infection COVID-19 in a military hospital using telecommunication technologies. Temporary guidelines). Moscow; 2020. (In Russ.).
21. Fletcher R, Fletcher S, Wagner E. *Clinical Epidemiology: The Basics of Evidence-Based Medicine*. Moscow: Media Sphera 1998. (In Russ.).
22. *Sovet Evropy: konvencija o zashchite lichnosti v svyzi s avtomaticheskoy obrabotkoy personalnykh dannykh* (Council of Europe: Convention for the Protection of Individuals with regard to Automatic Processing of Personal Data). 2nd ed., add. Sankt-Petersburg: Civil control; 2002. (In Russ.).
23. Yunkerov VI, Grigoriev SG, Rezvantsev MV. *Matematiko-statisticheskaya obrabotka dannykh medicinskih issledovaniy* (Mathematical and statistical processing of medical research data). Saint Petersburg: VMA; 2011. (In Russ.).

ОБ АВТОРАХ

***Игорь Михайлович Улюкин**, кандидат медицинских наук;
e-mail: vmeda-nio@mail.ru

Сергей Андреевич Пережогин, оператор научной роты

Иван Максимович Ковалишин, уролог

AUTHORS INFO

***Igor M. Ulyukin**, candidate of medical sciences;
e-mail: vmeda-nio@mail.ru

Sergey A. Prezhogin, operator of a scientific company

Ivan M. Kovalishin, urologist

УДК665.211

DOI: <https://doi.org/10.17816/brmma.58206>

РАЗРАБОТКА ТЕХНОЛОГИИ ПОЛУЧЕНИЯ ЭССЕНЦИАЛЬНЫХ ЖИРНЫХ КИСЛОТ ИЗ ГИДРОЛИЗАТОВ РЫБ ПОВЫШЕННОЙ ЖИРНОСТИ

© Е.Э. Куприна, Е.С. Гришина, А.Н. Яккола, А.Н. Мануйлов, П.И. Демидов, Ю.Г. Ивненко

Национальный исследовательский университет информационных технологий, механики и оптики (ИТМО), Санкт-Петербург, Россия

Резюме. Разработана технология получения биологически активных веществ липоидной природы, обогащенных омега-3-кислотами, из отходов от переработки гидробионтов путем электрохимического гидролиза и криоконцентрирования. Проведен сравнительный анализ состава отходов от разделки сельди и форели и показана целесообразность их использования для получения биологически активных веществ липоидной природы. Разработана технологическая схема и определены выходы жира при его получении из отходов рыб электрохимическим способом. Определен жирнокислотный состав жира, полученного электрохимическим способом. Установлено, что криоконцентрированный жир, полученный из отходов от разделки форели и сельди электрохимическим способом, обладает существенно повышенным содержанием омега-3-кислот и, соответственно, биологической ценностью по сравнению с пищевым и медицинским рыбьим жиром из печени семейства тресковых. Установлено, что при криоконцентрировании концентрация полиненасыщенных жирных кислот возрастает, достигая значений, близких к 90%, что позволяет отнести полученный продукт к биологически активным добавкам. Расчетным путем показано, что для создания функциональных пищевых продуктов на рыбной основе из рыб семейства лососевых достаточно введения 4 г полученной биологически активной добавки на 100 г продукта. Также наблюдается улучшение органолептических свойств пищевых продуктов из нежирных видов рыб. Показано, что для удовлетворения 30% от рекомендуемой суточной нормы потребления омега-3-кислот, при разработке функциональных пищевых продуктов на основе форели радужной и сельди атлантической, необходимо ввести 1,98 г и 1,8 г криоконцентрированного рыбьего жира. После инкапсулирования в нанокapsулы препарат станет пригодным для обогащения омега-3-кислотами любых пищевых продуктов, что является предметом дальнейших исследований.

Ключевые слова: биологически активные пищевые добавки; гидролизат; рыбий жир; криоконцентрирование; омега-3-жирные кислоты; омега-6-жирные кислоты; рыбные отходы; функциональные продукты питания; экстрагирование.

Как цитировать:

Куприна Е.Э., Гришина Е.С., Яккола А.Н., Мануйлов А.Н., Демидов П.И., Ивненко Ю.Г. Разработка технологии получения эссенциальных жирных кислот из гидролизатов рыб повышенной жирности. // Вестник Российской военно-медицинской академии. 2021. Т. 23, № 2. С. 119–130. DOI: <https://doi.org/10.17816/brmma.58206>

DOI: <https://doi.org/10.17816/brmma.58206>

DEVELOPMENT OF TECHNOLOGY FOR PRODUCING ESSENTIAL FATTY ACIDS FROM HYDROLYSATES OF HIGH-FAT FISH

© E.E. Kuprina, E.S. Grishina, A.N. Yakkola, A.N. Manuylov, P.I. Demidov, Y.G. Ivnenko

National Research University of Information Technologies, Mechanics and Optics (ITMO), Saint Petersburg, Russia

ABSTRACT: The technology for obtaining biologically active substances of a lipid nature, enriched with omega-3 acids, from waste from the processing of hydrobionts by means of electrochemical hydrolysis and cryoconcentration has been developed. A comparative analysis of the composition of wastes from cutting herring and trout is carried out, and the expediency of their use for obtaining biologically active substances of a lipid nature is shown. A technological scheme has been developed and fat yields have been determined when it is obtained from fish waste by an electrochemical method. The fatty acid composition of the fat obtained by the electrochemical method has been determined. It was found that cryoconcentrated fat obtained from wastes from trout and herring cutting by the electrochemical method has a significantly increased content of omega-3 acids and, accordingly, biological value compared to edible and medical fish oil from the liver of the cod family. It was found that during cryoconcentration, the concentration of polyunsaturated fatty acids increases, reaching values close to 90%, which allows the resulting product to be classified as biologically active additives. It was shown by calculation that to create functional fish-based food products from fish of the salmon family, it is sufficient to introduce 4 g of the obtained biologically active additive per 100 g of the product. There is also an improvement in the organoleptic properties of foods from lean fish species. It has been shown that in order to meet 30% of the recommended daily intake of omega-3 acids in the development of functional food products based on rainbow trout and Atlantic herring, it is necessary to introduce 1.98 g and 1.8 g of cryoconcentrated fish oil. After encapsulation in nanocapsules, the drug will be suitable for enrichment with omega-3 acids in any food products, which is the subject of further research.

Keywords: biologically active food additives; hydrolyzate; fish oil; cryoconcentration; omega-3-fatty acids; omega-6-fatty acids; fish waste; functional food; extraction.

To cite this article:

Kuprina EE, Grishina ES, Yakkola AN, Manuylov AN, Demidov PI, Ivnenko YG. Development of technology for producing essential fatty acids from hydrolysates of high-fat fish. *Bulletin of the Russian Military Medical Academy*. 2021;23(2):119–130. DOI: <https://doi.org/10.17816/brmma.58206>

Received: 04.01.2021

Accepted: 01.06.2021

Published: 20.06.2021

ВВЕДЕНИЕ

В настоящее время существует острая нехватка омега-3 и омега-6 ненасыщенных жирных кислот в суточном рационе жителей большинства европейских стран, поскольку их основные пищевые источники — жирная морская рыба, морепродукты [1] — необычная еда для людей в континентальных странах.

Структурные компоненты липидов предотвращают отложение липопротеинов низкой плотности и холестерина на стенках кровеносных сосудов, предотвращают агрегацию клеток крови и образование тромбов, снимают воспаления и т. д. [2]. В отсутствие этих основных факторов питания возникают тяжелые сердечно-сосудистые заболевания, сердечные приступы, инсульты, а продолжительность жизни населения снижается. Омега-3 также используется при лечении диабета и артрита [3, 4]. Потребление полиненасыщенных жирных кислот (ПНЖК), согласно рекомендациям по диетическому питанию, заменяет насыщенные жирные кислоты для профилактики сердечно-сосудистых заболеваний [5]. Самыми богатыми источниками омега-3 ПНЖК (омега-3 ЖК) являются жиры из морских рыб, потребление которых увеличивает защиту от сердечно-сосудистых заболеваний [6, 7]. Кроме того, было показано, что омега-3-ЖК из рыбьего жира являются более мощным средством, чем растительные омега-3-ЖК, для ингибирования опухолей молочной железы [8].

Многочисленные исследования показывают, что, помимо самих гидробионтов, большое количество незаменимых жирных кислот также содержится в отходах от их разделки. Поэтому целесообразно использовать их для получения биологически активных добавок (БАД) в виде концентрированных растворов ненасыщенных жирных кислот. Для разработки технологии был изучен биохимический состав лосося и сельди и показана возможность их применения.

Известно, что для получения липидов БАД из жирного рыбного сырья, насыщенного омега-3- и омега-6-ЖК, витаминами и фосфолипидами, имеют преимущества технологии, основанные на гидролизе белковых компонентов сырья с последующим выделением масляных компонентов из белково-липидной эмульсии, например, технология производства концентрата витамина А [9].

Среди существующих технологий гидролиза отходов переработки гидробионтов, а именно кислотно-щелочных, ферментативных и др., была выбрана технология щелочного гидролиза, основанная на синтезе щелочи в процессе электрохимической обработки сырья [10, 11]. Параметры электрохимической обработки были разработаны нами ранее для выделения белка из ракообразных [12, 13]. Технология позволяет сочетать использование нереакционного раствора с непосредственным воздействием постоянного электрического поля на сырье, что обеспечивает быстрое достижение процесса

растворения и гидролиза дисперсного сырья при низких концентрациях гидроксильных ионов и сохранения качества питательных веществ. Липиды отделяют от раствора белка путем разделения с использованием стандартного оборудования.

При исследовании жирнокислотного состава выделенных липидов обнаружено присутствие в них большого количества омега-3-ЖК. Особая ценность липидов, выделенных из белковых гидролизатов, связана с тем, что липиды мышечных тканей (в частности, отходы от разделки гидробионтов), в отличие от липидов, содержащихся во внутренних органах гидробионтов, содержат вещества, обладающие высокой биологической ценностью (фосфолипиды, омега-3-, омега-6-ЖК, витамины), тогда как во внутренних органах преобладают триглицериды. Несмотря на трудности в разделении омега-3- и омега-6-ЖК (из-за связи с белками в виде липопротеиновых комплексов), нами проведено исследование по их получению из липидов в качестве целевого продукта в рамках электрохимической технологии переработки сырья [14–17].

Концентрация полученных компонентов жира является многообещающей из-за проблематичного потребления больших количеств (15–20 г в день) традиционных пищевых добавок — рыбного жира, в связи с его жирной и специфической консистенцией [16, 18]. В связи с этим особый интерес вызывает разработка технологии извлечения незаменимых жирных кислот из рыбьего жира, в частности методом криоконцентрирования, который позволяет сохранить качество жира благодаря использованию низкотемпературных режимов, что существенно замедляет процессы окисления.

Цель исследования — разработать технологию получения эссенциальных жирных кислот из гидролизатов рыб повышенной жирности.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В качестве объектов исследования для получения белково-жировой эмульсии (гидролизата) выбрано сырье из форели радужной (*Oncorhynchus mykiss*) и сельди атлантической (*Clupea harengus*). В качестве образца для криоконцентрирования взят жир, полученный путем отделения из эмульсии. Сырую рыбу получали в охлажденном (форель) и замороженном (сельдь) видах. Форель перевозилась в герметично упакованных пластиковых контейнерах. Хранение осуществлялось в холодильной камере при температуре +5 °С. Замороженная сельдь доставлялась блоками, хранение осуществлялось в морозильной камере при температуре –18 °С.

Для получения белкового гидролизата использовали процесс электрохимической обработки включавший в себя определенные стадии: набухания, экстракция водорастворимых компонентов (альбуминов, углеводов и т. д.) и экстракцию труднорастворимых компонентов

(миофибриллярных и других белков, белково-липидных, белково-гликозидных и др. комплексов). Процесс завершается переходом белков, полипептидов, липидов в раствор в виде эмульсии и выпадением в осадок костной или панцирной ткани. Выбранный способ имеет несколько преимуществ:

- высокий выход (95–98%) липидов из сырья;
- проведение одновременно экстракции жира и его рафинирования (за счет обработки в катодной камере электролизера при значениях $\text{pH} \geq 12,2$);
- сохранение высокого качества получаемых липидов благодаря щадящим режимам обработки (поскольку они не подвергаются длительному воздействию высоких температур, давления (как в технологии сушки прессованием) или растворителей).

В связи с тем, что жир, выделенный из белковых растворов, характеризуется высокими значениями pH , необходима стадия его нейтрализации. Первой стадией гидратации является промывание 10% раствором поваренной соли и горячей водой (температура $+90$ – 100 °C) в соотношении 1:1 до полного удаления щелочи и поверхностно-активных веществ. Количество промывок варьируется от 3 до 5. Каждая промывка завершается перемешиванием массы в течение 10–15 мин, отстаиванием в течение 1–2 ч и сливанием нижней части отстоя. Верхняя часть промывается снова. Для удаления оставшейся влаги промытый жир сушат при температуре около $+140$ °C и вакууме не менее 79,98 кПа при непрерывной работе мешалки. После сушки жир не должен содержать более 0,6% влаги. Затем жир отправляют на сепарирование.

Физико-химические свойства сырья и полученных липидов определяли по ГОСТ 7636-85 [19], а именно, содержание влаги и золы для рыбного сырья, йодное и кислотное число для липидов.

Состав жирных кислот исследовали методом газовой хроматографии (с предварительным метилированием образцов). Полученные образцы рыбьего жира исследовали хроматографическим методом [20]. Анализ качественного состава рыбьего жира проводился на газовом хроматографическом масс-спектрометре GCMS-TQ8040 фирмы Shimadzu (Япония)). Сбор и обработка данных осуществлялись с использованием программного обеспечения указанного прибора. При установлении калибровочных характеристик и проведении измерений массы фракции жирных кислот определенных условий не наблюдалось.

Фракционное деление липидов осуществлялось путем криоконцентрирования. Для этого рыбий жир охлаждали в стеклянных пробирках объемом 50 мл, помещенных в емкость с 28% раствором хлористого кальция, охлаждаемого низкотемпературной холодильной установкой. Температура измерялась внутри образца и в охлаждающей среде с помощью электронных

термометров марки Varan (Россия). После фиксирования фазовых переходов в жире при температурах $+4$, -6 , -14 и -37 °C жир смешивали с ацетоном в соотношении 1:8 и затем повторяли охлаждение от $+20$ до -40 °C. После каждого фазового перехода жир разделяли на твердую и жидкую фракции фильтрованием.

Достоверность данных была достигнута путем планирования количества экспериментов, необходимых и достаточных для достижения уровня достоверности при $p < 0,05$. Статистическая обработка данных проводилась с использованием стандартных методов оценки результатов испытаний для небольших выборок с использованием Microsoft Excel 2010 (Microsoft Corp., США).

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Установлено, что отходы от разделки сельди атлантической и форели радужной, как и сами рыбы, характеризуются ценным химическим составом, высоким содержанием жира (табл. 1), что указывает на целесообразность использования их как сырьевого источника для получения биологически-активного вещества (БАВ) липоидной природы.

Существенных различий в биохимическом составе кожи, костей, плавников и голов сельди атлантической и форели радужной не выявлено. Поэтому для извлечения жира и других пищевых добавок можно использовать все отходы, перечисленные в табл. 1.

Для получения БАВ, насыщенных омега-3 и омега-6-кислотами, витаминами и фосфолипидами, из жирного рыбного сырья была выбрана технология, основанная на электрохимическом гидролизе белковых компонентов сырья с последующим выделением из белково-липидной эмульсии жировых компонентов [13].

Электрохимический способ воздействия на биологическое сырье включает прямое воздействие электрического поля на сырье и водную среду, что позволяет осуществлять точный контроль процессов, упрощает их автоматизацию, а также снижает энергетические затраты. При обработке сырья в электрическом поле ускоряются процессы диффузии и экстракции, увеличивается интенсивность и глубина протекания химических и физических процессов. Благодаря этому происходит интенсификация переработки сырья.

Для электрохимической обработки использовали электролизеры с плоскопараллельным расположением электродов, разделенных ионоселективной мембраной. Были выбраны оптимальные параметры обработки дисперсного сырья, что обеспечило полное растворение фракции белка: ток, напряжение, время обработки суспензии в электролизере, время нагрева суспензии после электролизера в реакторе с мешалкой. Нерастворимый костный остаток отделяли центрифугированием. Липиды из раствора белка выделяли методом сепарирования.

Технологическая схема комплексной переработки отходов (колтычки, плавники, кости, чешуя, кожа) от разделки лососевых рыб электрохимическим способом с получением липидов из белковых растворов представлена на рис. 1.

Выход жира из отходов от разделки форели и сельди при их переработке электрохимическим способом составил 7 и 8% соответственно, что приближается к 90% от теоретического. Данная технология была разработана с целью максимального сохранения качества БАВ липоидной природы благодаря щадящим условиям воздействия на сырье в процессе экстрагирования. Так как существующие технологии, основанные на использовании органических растворителей, высоких температур, химических реагентов, отличаются «жесткостью» воздействия на сырье, это приводит к окислительной порче БАВ из липидов и белков.

Установлено, что рыбий жир, полученный электрохимическим способом из отходов форели и сельди (табл. 2), содержит значительное количество омега-3 полиненасыщенных жирных кислот (около 30% от суммы жирных кислот), но в количествах, недостаточных для удовлетворения суточной потребности человека (согласно методическим рекомендациям (МР) 2.3.1.2432–08) [21], поэтому необходимо было разработать технологию их концентрирования, так как в работе стояла задача получить рыбий жир с повышенным содержанием омега-3-кислот для последующего капсулирования.

Жир из вторичного рыбного сырья фильтровали до получения прозрачной тягучей массы без включений

и хранили при +4 °С. Для концентрирования жира, содержащего омега-3-ЖК, объект исследования охлаждали. Жир помещался в стеклянные пробирки. Процесс охлаждения жира в пробирках проводился на установке, представляющей собой емкость с раствором хлористого кальция, охлаждаемого низкотемпературной холодильной установкой. Средняя скорость охлаждения и замораживания — 0,3 °С/с. Температура фиксировалась внутри образца и в охлаждающей среде термopарами [22, 23].

Установлено, что фазовые переходы в жире интенсивно происходят при температурах: минус 6, 14 и 37 °С. Фазовые переходы сопровождаются выпадением в осадок менее насыщенных двойными связями фракций липидов. После центрифугирования надосадочную фракцию липидов, обогащенную ненасыщенными жирными кислотами, подвергали дальнейшему охлаждению. На рис. 2 представлены фотоснимки выделившихся при криоконцентрировании фракций.

Эксперимент по охлаждению и замораживанию повторяли, смешивая жир с ацетоном в соотношении 1:8, чтобы обеспечить количественное разделение фракций во время замораживания.

В ходе эксперимента охлаждения БАВ липоидной природы из вторичного рыбного сырья была получена кривая зависимости температуры от времени (рис. 3), где наблюдались участки фазовых переходов и разделения фракций, что соответствует данным патента РФ № 2031923 [17].

Измерения температуры проводились термометром Варап со стандартным отклонением 0,14. После каждого

Таблица 1. Химический состав отходов от разделки сельди атлантической и форели радужной, %

Table 1. Chemical composition of waste from cutting Atlantic herring and rainbow trout, %

Часть тела	Влага	Жир	Белок	Зола	Энергетическая ценность, ккал
Сельдь атлантическая					
Мясо с кожей	69,0 ± 0,70	7,3 ± 0,39	22,6 ± 0,37	1,8 ± 0,03	161
Кости	58,6 ± 0,89	10,6 ± 0,33	18,8 ± 0,27	9,2 ± 0,38	175,7
Плавники	65,4 ± 0,95	9,4 ± 0,37	16,7 ± 0,31	10,0 ± 0,21	156
Голова	69,5 ± 0,98	9,7 ± 0,08	13,2 ± 0,20	4,7 ± 0,40	139
Форель радужная					
Мясо с кожей	71,3 ± 0,92	5,3 ± 0,26	22,0 ± 0,88	1,5 ± 0,10	139
Кости	62,4 ± 1,13	11,04 ± 0,72	18,2 ± 0,70	9 ± 0,40	176
Плавники	66,4 ± 0,53	6,6 ± 0,44	16,9 ± 0,70	9,75 ± 0,76	130,7
Голова	70,8 ± 0,64	10,2 ± 0,70	14,8 ± 0,40	3,4 ± 0,28	156

Примечание: различия между образцами сельди и форели статистически значимы, $p < 0,05$.

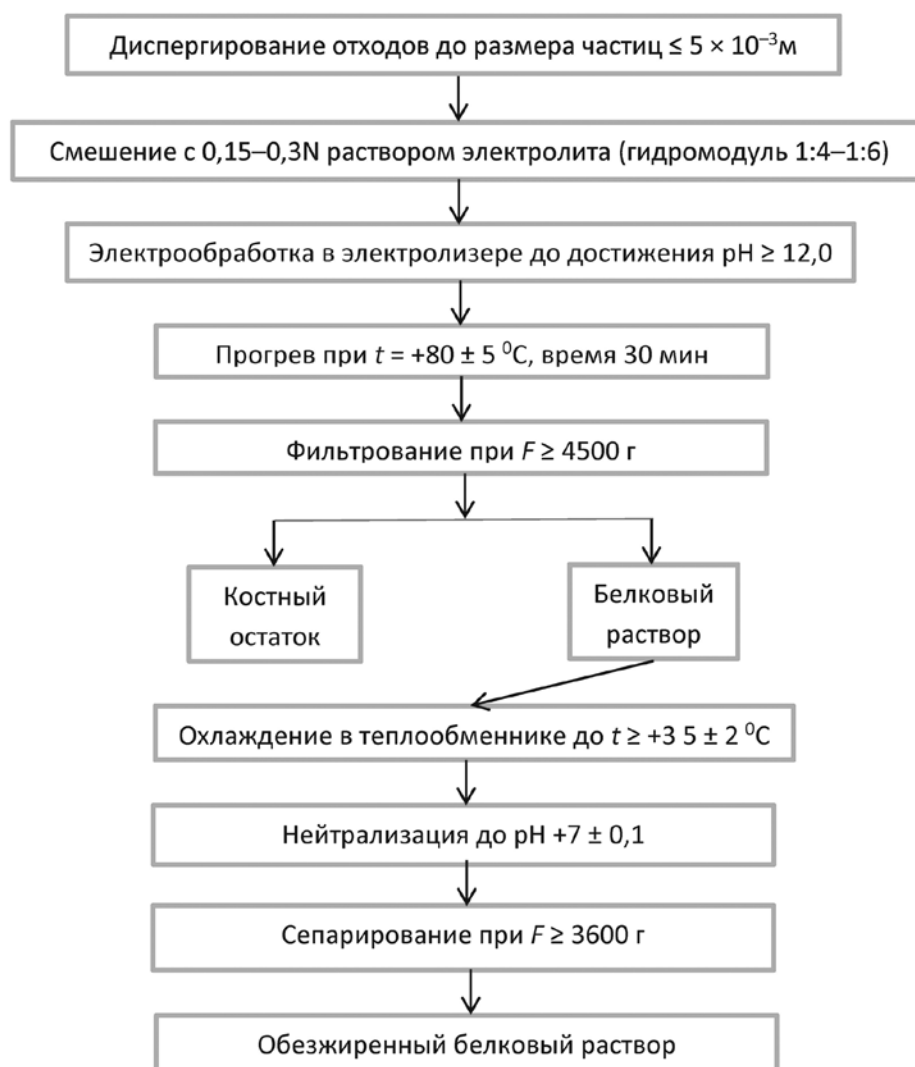


Рис. 1. Технологическая схема комплексной переработки отходов от разделки рыб электрохимическим способом с получением липидов из белковых растворов

Fig. 1. Technological scheme of complex processing of waste from fish cutting by electrochemical method with the production of lipids from protein solutions

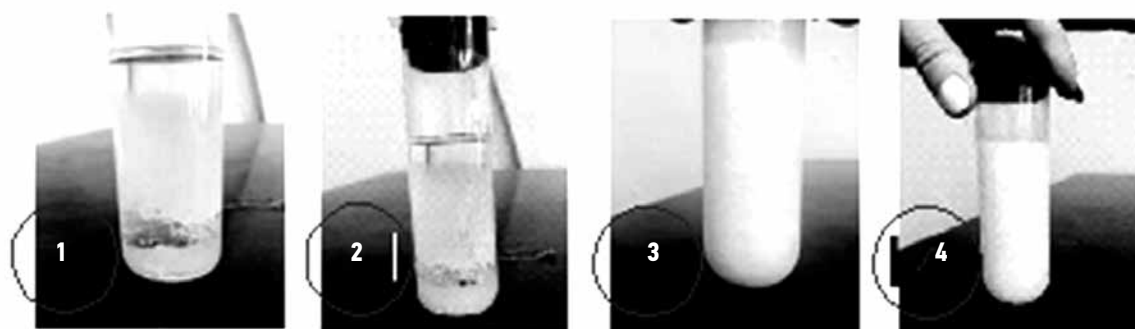


Рис. 2. Жировые фракции, полученные при криоконцентрировании БАВ липоидной природы из вторичного рыбного сырья: 1 — образец жира при +4 °C; 2 — жидкая жировая фракция, отделенная от образца 1 при -6 °C; 3 — жидкая жировая фракция, выделенная из образца 2 при -14 °C; 4 — жидкая жировая фракция, выделенная из образца 3 при -37 °C

Fig. 2. Fat fractions obtained by cryoconcentration of lipid BAS from secondary fish raw materials: 1 — fat sample at +4 °C; 2 — liquid fat fraction separated from sample 1 at -6 °C; 3 — liquid fat fraction isolated from sample 2 at -14 °C; 4 — liquid fat fraction isolated from sample 3 at -37 °C

Таблица 2. Жирнокислотный состав жира образцов сельди и форели, % от суммы жирных кислот**Table 2.** Fatty acid composition of herring and trout samples, % of total fatty acids

Жирная кислота	Индекс жирной кислоты	Средняя проба сельди	Жир из белкового гидролизата сельди	Средняя проба форели
Каприновая	10:0	0,12	0,02	0,02
Лауриновая	12:0	0,28	0,58	0,25
Миристиновая	14:0	2,18	5,98	1,15
Миристолеиновая	14:1	0,06	0,06	0,07
Изо-пентадекановая	15:0i	0,05	0,16	0,20
Антеизо-пентадекановая	15:0ai	0,05	0,05	0,09
Пентадекановая	15:0	0,26	0,31	0,42
Пентадеценовая	15:1	0,05	0,08	0,04
Пальмитиновая	16:0	13,48	10,65	13,15
Гексадеценовая	16:1	0,14	0,12	0,23
Пальмитолеиновая	16:1 9-цис	2,55	4,31	3,43
Маргариновая	17:0	0,22	0,40	0,62
Гептадеценовая	17:1	0,40	0,29	0,49
Стеариновая	18:0	4,1	3,81	4,84
Элаидиновая	18:1 9-транс	0,88	0,81	1,13
Олеиновая	18:1 9-цис	16,80	18,33	20,12
Вакценовая	18:1 11-транс	2,01	1,59	2,05
Октадеценовая	18:1 11-цис	0,09	0,22	0,14
Линолевая	18:2 ω -6	3,59	1,08	1,97
Линоленовая	18:3 ω -6	0,17	0,12	0,06
α -линоленовая	18:3 ω -3	5,80	0,86	0,67
Арахиновая	20:0	0,11	0,16	0,21
Гондоиновая	20:1	6,90	14,31	10,83
Эйкозодиеновая	20:2	0,33	0,39	0,51
Эйкозатриеновая	20:3 8, 11, 14-транс	0,21	0,15	0,23
Арахидионовая	20:4 ω -6	0,87	0,41	1,08
Эйкозапентаеновая	20:5 ω -3	6,25	2,3	5,45
Бегеновая	22:0	0,07	0,06	0,07
Эруковая	22:1	5,99	15,99	11,23
Докозодиеновая	22:2	0,05	0,09	0,13
Докозапентаеновая	22:5 ω -6	3,66	3,71	3,54
Докозагексаеновая	22:6 ω -3	22,30	7,81	12,03
Лигноцериновая	24:0	0,04	0,10	0,04
Нервоновая	24:1	0,78	0,77	1,24

Таблица 3. Зависимость выхода твердой фракции биологически активных веществ липоидной природы из вторичного рыбного сырья от температуры

Table 3. Dependence of the yield of the solid fraction of biologically active substances of lipid nature from secondary fish raw materials on temperature

Температура, °С		+4	-14	-37
Отделившаяся фракция, %	Опыт 1	6,0	92,5	55,2
	Опыт 2	5,1	93,0	56,0

фазового перехода осуществлялось отделение выпавшего осадка липоидов и их количественное определение. Результаты фракционного анализа представлены в табл. 3 и на рис. 4.

Используя процесс криоконцентрирования удалось повысить содержание фракций жира, включающих омега-3-ЖК ориентировочно в 3 раза (табл. 4).

По данным МР 2.3.1.2432-08, суточная потребность в омега-3-ЖК составляет в среднем 7,3 г/сут. Расчет осуществлялся с учетом того, что суточная потребность должна соответствовать 1–2% от суточной калорийности рациона (например, 2400 ккал для II группы населения, включающей людей до 30 лет с коэффициентом активности 1,6). Учитывая, что сельдь атлантическая, отобранная для исследования, содержит 1,64 г /100 г рыбы омега-3, а форель содержит 0,97 г / 100 г, для удовлетворения суточной потребности в омега-3-ЖК, продукты из сельди и форели нуждаются в дополнительном обогащении этими кислотами, что достигается введением в них 22 г рыбьего жира в составе функционального пищевого продукта.

Однако технологически затруднительно ввести такое количество липидов в функциональные продукты питания (ФПП), особенно для продуктов не на фаршевой основе. Этот недостаток позволяет устранить разработанная технология криоконцентрирования липидов. С учетом того,

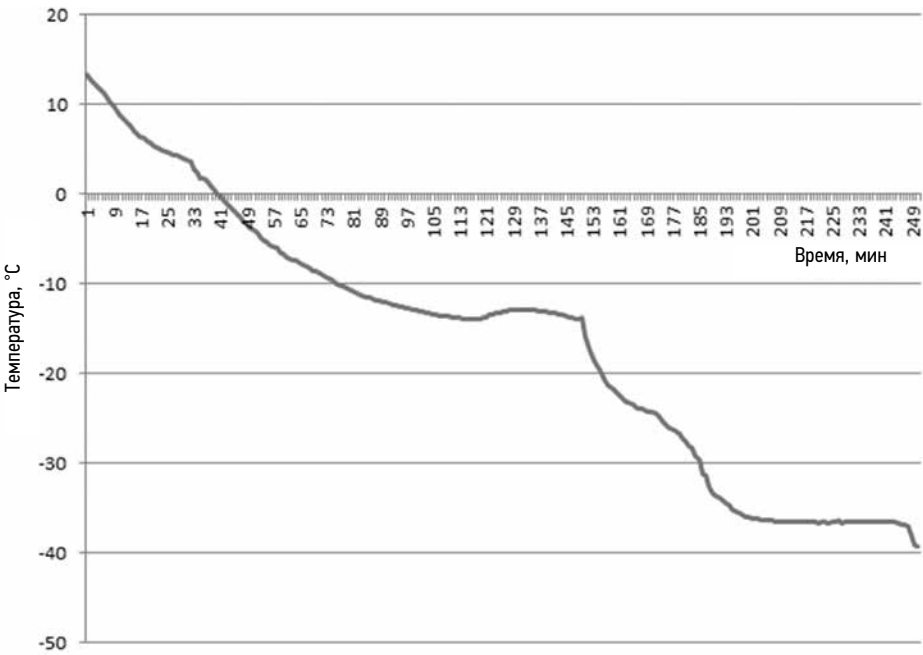


Рис. 3. Зависимость фазовых переходов рыбьего жира от температуры и времени охлаждения и замораживания
Fig. 3. Dependence of phase transitions of fish oil on temperature and time of cooling and freezing

Таблица 4. Биохимические свойства криоконцентрированного жира, выделенного из гидролизата отходов от разделки форели радужной

Table 4. Biochemical properties of cryoconcentrated fat isolated from hydrolysate of waste from cutting rainbow trout

Показатель	БАВ при t +4 °С	БАВ при t -14 °С	Осадок при t -14 °С	БАВ при t -37 °С
Кислотное число, мг КОН/г	1,6	1,7	2,3	2,5
Йодное число, г/100 г	109,03	298,29	207,52	341,38
Эйкозапентаеновая кислота, % в жире	0,75	10,00	–	31,3
Докозагексаеновая кислота, % в жире	1,80	24,07	–	62,7

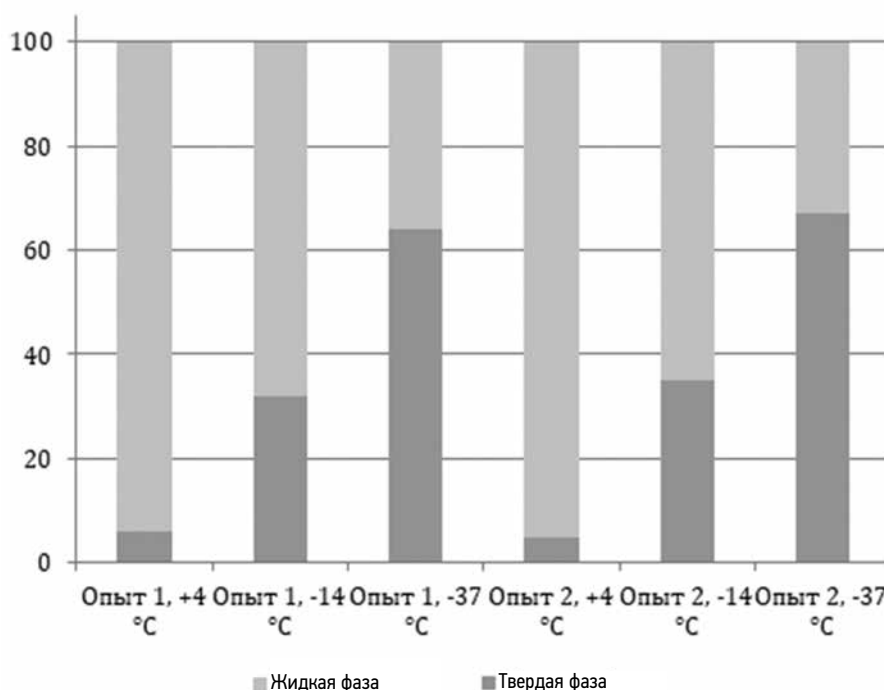


Рис. 4. Фракционный состав биологически активных веществ липоидной природы, полученный из отходов от разделки форели радужной

Fig. 4. Fractional composition of biologically active substances of lipid nature obtained from waste from cutting rainbow trout

что при криоконцентрировании концентрация омега-3-ЖК увеличивается в 3 раза, достаточно введения 6 г жира на 100 г продукта из сельди и 6,6 г жира на 100 г продукта из форели для удовлетворения суточной нормы потребления омега-3-ЖК. Для удовлетворения 30% от суточной нормы потребления омега-3-ЖК необходимое количество вводимого криоконцентрированного жира составляет до 1,8 и 1,98 г соответственно, что технологически легко реализуемо.

По данным Всемирной организации здравоохранения [24], пищевой продукт относится к группе ФПП, если его потребляемая порция (100 г) обеспечивает на 30% суточную норму потребления целевого компонента.

ВЫВОДЫ

1. Разработана технология получения БАВ липоидной природы, обогащенных омега-3-ЖК, из отходов от переработки гидробионтов путем электрохимического гидролиза и криоконцентрирования. Проведен сравнительный анализ состава отходов от разделки сельди и форели,

показана целесообразность их использования для получения БАВ липоидной природы.

2. Создана технологическая схема и определены выходы жира при его получении из отходов рыб электрохимическим способом. Определен жирнокислотный состав жира, полученного электрохимическим способом.

3. Криоконцентрированный жир, полученный из отходов от разделки форели и сельди электрохимическим способом, обладает существенно повышенным содержанием омега-3-ЖК и, соответственно, биологической ценностью по сравнению с пищевым и медицинским рыбным жиром из печени семейства тресковых.

4. Для удовлетворения 30% от рекомендуемой суточной нормы потребления омега-3-ЖК при разработке функциональных пищевых продуктов на основе форели радужной и сельди атлантической необходимо ввести 1,98 г и 1,8 г криоконцентрированного рыбьего жира. После инкапсулирования в нанокapsулы препарат станет пригодным для обогащения омега-3-ЖК любых пищевых продуктов, что является предметом дальнейших исследований.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Ryckebosch E., Bruneel C., Muylaert K., & Foubert I. Microalgae as an alternative source of omega-3 long chain polyunsaturated fatty acids // *Lipid Technology*. 2012. Vol. 24. No. 6. P. 128–130. DOI: 10.1002/lite.20120019
2. De Caterina R., Zampolli A., Del Turco, et al. Nutritional mechanisms that influence cardiovascular disease // *The American Journal of Clinical Nutrition*. 2006. Vol. 83. No. 2. P. 421–426. DOI: 10.1093/ajcn/83.2.421s
3. Weylandt K.H., Kang J.X. Rethinking lipid mediators // *The Lancet*. 2005. Vol. 366. No. 9486. P. 618–620. DOI: 10.1016/s0140-6736(05)67119-x
4. Hurst S., Zainal Z., Caterson B., et al. Dietary fatty acids and arthritis // *Prostaglandins, Leukotrienes and Essential Fatty Acids (PLEFA)*. 2010. Vol. 82. No. 4-6. P. 315–318. DOI: 10.1016/j.plefa.2010.02.008
5. Chowdhury R., Steur M. Invited commentary: dietary polyunsaturated Fatty acids and chronic systemic inflammation – a potentially intriguing link // *American Journal of Epidemiology*. 2015. Vol. 181. No. 11. P. 857–860. DOI: 10.1093/aje/kwv023
6. Nogueira M.S., Scolaro B., Milne G.L., Castro I.A. Oxidation products from omega-3 and omega-6 fatty acids during a simulated shelf life of edible oils // *LWT*. 2019. Vol. 101. P. 113–122. DOI: 10.1016/j.lwt.2018.11.044
7. Lee J.H., O'Keefe J.H., Lavie C.J., Harris W.S. Omega-3 fatty acids: cardiovascular benefits, sources and sustainability // *Nature Reviews Cardiology*. 2009. Vol. 6. No. 12. P. 753–758. DOI: 10.1038/nrcardio.2009.188
8. Liu J., Abdelmagid S.A., Pinelli C.J., et al. Marine fish oil is more potent than plant-based n-3 polyunsaturated fatty acids in the prevention of mammary tumors // *The Journal of Nutritional Biochemistry*. 2018. Vol. 55. P. 41–52. DOI: 10.1016/j.jnutbio.2017.12.011
9. García-Moreno P.J., Pérez-Gálvez R., Espejo-Carpio F.J., et al. Lipid characterization and properties of protein hydrolysates obtained from discarded Mediterranean fish species // *Journal of the Science of Food and Agriculture*. 2013. Vol. 93. No. 15. P. 3777–3784. DOI: 10.1002/jsfa.6266
10. Gajanan P.G., Elavarasan K., Shamasundar B.A. Bioactive and functional properties of protein hydrolysates from fish frame processing waste using plant proteases // *Environmental Science and Pollution Research*. 2016. Vol. 23. No. 24. P. 24901–24911. DOI: 10.1007/s11356-016-7618-9
11. Hleap Zapata J.I., Gutiérrez Castañeda C.A. Hidrolizados de pescado — producción, beneficios y nuevos avances en la industria // *Una revisión Acta Agronómica*. 2017. Vol. 66. No. 3. P. 311–322. DOI: 10.15446/acag.v66n3.52595
12. Kuprina E.E., Kirillov A.I., Ishevski A.L., Murashev S.V. Food supplement based on chitin with enhanced lipid-lowering and sorption properties // *Progress on Chemistry and Application of Chitin and its Derivatives*. 2015. No. 20. P. 156–161. DOI: 10.15259/pcacd.20.14
13. Kuprina E.E., Brosalina A.A., Bobylev V.S., Kirillov A.I. Development of food improving calcium-enriched bioactive agents produced from chitinous wastes generated in the process of aquatic animal processing // *Progress on Chemistry and Application of Chitin and its Derivatives*. 2014. No. 19. P. 53–64. DOI: 10.15259/pcacd.19.06
14. Najm S., Löfqvist C., Hellgren G., et al. Effects of a lipid emulsion containing fish oil on polyunsaturated fatty acid profiles, growth and morbidities in extremely premature infants: a randomized controlled trial // *Clinical Nutrition ESPEN*. 2017. Vol. 20. P. 17–23. DOI: 10.1016/j.clnesp.2017.04.004
15. Jacobsen C., Sørensen A.D., Nielsen N.S. Stabilization of omega-3 oils and enriched foods using antioxidants. Food enrichment with omega-3 fatty acids // *Woodhead Publishing*. 2013. P. 130–149. DOI: 10.1533/9780857098863.2.130
16. Ghelichi S., Sørensen A.D., García-Moreno P.J., et al. Physical and oxidative stability of fish oil-in-water emulsions fortified with enzymatic hydrolysates from common carp (*Cyprinus carpio*) roe // *Food chemistry*. 2017. Vol. 237. P. 1048–1057. DOI: 10.1016/j.foodchem.2017.06.048
17. Патент РФ на изобретение № 2031923/ 27.03.1995. Бюл. № 9. Захарчук А.В., Лобова Е.И., Дубницкая Г.М., Муниин А.А., Левачев М.М. Способ получения рыбьего жира. Доступно по: https://www.fips.ru/registers-doc-view/fips_servlet?DB=RUPAT&rn=783&DocNumber=2031923&TypeFile=html. Ссылка активна на 06.01.2021.
18. Honold P.J., Nouard M.L., Jacobsen C. Fish oil extracted from fish-fillet by-products is weakly linked to the extraction temperatures but strongly linked to the omega-3 content of the raw material // *European Journal of Lipid Science and Technology*. 2016. Vol. 118. No. 6. P. 874–884. doi: 10.1002/ejlt.201500343
19. ГОСТ 7636-85. Рыба, морские млекопитающие, беспозвоночные и продукты их переработки. Методы анализа. Межгосударственный стандарт для стран Евразийского экономического союза: сб. ГОСТов. М.: Стандартиформ, 2010.
20. Godoy HT, Rodriguez-Amaya D. Avaliacao De Metodologias Para A Determinacao De Pro-vitaminas A. Evaluation Of Methodologies For The Determination Of Provitamins A. *Revista de Farmácia e Bioquímica da Universidade de São Paulo*. 1993.
21. Роспотребнадзор. Нормы физиологических потребностей в энергии и пищевых веществах для различных групп населения Российской Федерации. Методические рекомендации. М.: Федеральный центр гигиены и эпидемиологии Роспотребнадзора, 2009.
22. Drusch S. An industry perspective on the advantages and disadvantages of different fish oil delivery systems. Encapsulation technologies and delivery systems for food ingredients and nutraceuticals // *Woodhead Publishing*. 2012. P. 488–504. DOI: 10.1533/9780857095909.4.488
23. Adeyemi W.J., Olayaki L.A. Diclofenac-induced hepatotoxicity: low dose of omega-3 fatty acids have more protective effects // *Toxicology Reports*. 2018. Vol. 5. P. 90–95. DOI: 10.1016/j.toxrep.2017.12.002
24. Fao. Codex Alimentarius: Organically Produced Foods. FAO/WHO, 2001.

REFERENCES

1. Ryckeboosch E, Bruneel C, Muylaert K, & Foubert I. Microalgae as an alternative source of omega-3 long chain polyunsaturated fatty acids. *Lipid Technology*. 2012;24(6):128–130. DOI: 10.1002/lite.20120019
2. De Caterina R., Zampolli A., Del Turco, et al. Nutritional mechanisms that influence cardiovascular disease. *The American Journal of Clinical Nutrition*. 2006;83(2):421–426. DOI: 10.1093/ajcn/83.2.421s
3. Weylandt KH, Kang JX. Rethinking lipid mediators. *The Lancet*. 2005;366(9486):618–620. DOI: 10.1016/s0140-6736(05)67119-x
4. Hurst S, Zainal Z, Caterson B, et al. Dietary fatty acids and arthritis. *Prostaglandins, Leukotrienes and Essential Fatty Acids (PLEFA)*. 2010;82(4–6):315–318. DOI: 10.1016/j.plefa.2010.02.008
5. Chowdhury R, Steur M. Invited commentary: dietary polyunsaturated Fatty acids and chronic systemic inflammation – a potentially intriguing link. *American Journal of Epidemiology*. 2015;181(11):857–860. DOI: 10.1093/aje/kwv023
6. Nogueira MS, Scolaro B, Milne GL, Castro IA. Oxidation products from omega-3 and omega-6 fatty acids during a simulated shelf life of edible oils. *LWT*. 2019;101:113–122. DOI: 10.1016/j.lwt.2018.11.044
7. Lee JH, O'Keefe JH, Lavie CJ, Harris WS. Omega-3 fatty acids: cardiovascular benefits, sources and sustainability. *Nature Reviews Cardiology*. 2009;6(12):753–758. DOI: 10.1038/nrcardio.2009.188
8. Liu J, Abdelmagid SA, Pinelli CJ, et al. Marine fish oil is more potent than plant-based n-3 polyunsaturated fatty acids in the prevention of mammary tumors. *The Journal of Nutritional Biochemistry*. 2018;55:41–52. DOI: 10.1016/j.jnutbio.2017.12.011
9. García-Moreno PJ, Pérez-Gálvez R, Espejo-Carpio FJ, et al. Lipid characterization and properties of protein hydrolysates obtained from discarded Mediterranean fish species. *Journal of the Science of Food and Agriculture*. 2013;93(15):3777–3784. DOI: 10.1002/jsfa.6266
10. Gajanan PG, Elavarasan K, Shamasundar BA. Bioactive and functional properties of protein hydrolysates from fish frame processing waste using plant proteases. *Environmental Science and Pollution Research*. 2016;23(24):24901–24911. DOI: 10.1007/s11356-016-7618-9
11. Hleap Zapata JI, Gutiérrez Castañeda CA. Hidrolizados de pescado – producción, beneficios y nuevos avances en la industria. *Una revisión Acta Agronómica*. 2017;66(3):311–322. DOI: 10.15446/acag.v66n3.52595
12. Kuprina EE, Kirillov AI, Ishevski AL, Murashev SV. Food supplement based on chitin with enhanced lipid-lowering and sorption properties. *Progress on Chemistry and Application of Chitin and its Derivatives*. 2015;(20):156–161. DOI: 10.15259/pcacd.20.14
13. Kuprina EE, Brosalina AA, Bobylev VS, Kirillov AI. Development of food improving calcium-enriched bioactive agents produced from chitinous wastes generated in the process of aquatic animal processing. *Progress on Chemistry and Application of Chitin and its Derivatives*. 2014;(19):53–64. DOI: 10.15259/pcacd.19.06
14. Najm S, Löfqvist C, Hellgren G, et al. Effects of a lipid emulsion containing fish oil on polyunsaturated fatty acid profiles, growth and morbidities in extremely premature infants: a randomized controlled trial. *Clinical Nutrition ESPEN*. 2017;20:17–23. DOI: 10.1016/j.clnesp.2017.04.004
15. Jacobsen C, Sørensen AD, Nielsen NS. Stabilization of omega-3 oils and enriched foods using antioxidants. Food enrichment with omega-3 fatty acids. *Woodhead Publishing*. 2013:130–149. DOI: 10.1533/9780857098863.2.130
16. Ghelichi S, Sørensen AD, García-Moreno PJ, et al. Physical and oxidative stability of fish oil-in-water emulsions fortified with enzymatic hydrolysates from common carp (*Cyprinus carpio*) roe. *Food chemistry*. 2017;237:1048–1057. DOI: 10.1016/j.foodchem.2017.06.048
17. Patent RUS №2031923/27.03.95. Byul. №9. Zaharchuk AV, Lobova EI, Dubnickaja GM, Munin AA, Levachev MM. *Sposob poluchenija ryb'ego zhira*. (In Russ.).
18. Honold PJ, Nouard ML, Jacobsen C. Fish oil extracted from fish-fillet by-products is weakly linked to the extraction temperatures but strongly linked to the omega-3 content of the raw material. *European Journal of Lipid Science and Technology*. 2016;118(6):874–884. DOI: 10.1002/ejlt.201500343
19. GOST 7636-85. Ryba, morskie mlekopitajushhie, bespozvonochnye i produkty ih pererabotki. Metody analiza. Mezhgosudarstvennyj standart dlja countries of the Eurasian Economic Community. Sb. GOSTov. Moscow: Standartinform; 2010. (In Russ.).
20. Godoy HT, Rodriguez-Amaya D. Avaliacao De Metodologias Para A Determinacao De Pro-vitaminas A. Evaluation Of Methodologies For The Determination Of Provitamins A. *Revista de Farmácia e Bioquímica da Universidade de São Paulo*; 1993.
21. Rospotrebnadzor. Normy fiziologicheskikh potrebnostej v jenerгии i pishhevyyh veshhestvakh dlja razlichnykh grupp naselenija Rossijskoj Federacii. Metodicheskie rekomendacii. Moscow: Federal'nyj centr gigieny i jepidemiologii Rospotrebnadzora; 2009. (In Russ.).
22. Drusch S. An industry perspective on the advantages and disadvantages of different fish oil delivery systems. Encapsulation technologies and delivery systems for food ingredients and nutraceuticals. *Woodhead Publishing*; 2012:488–504. DOI: 10.1533/9780857095909.4.488
23. Adeyemi WJ, Olayaki LA. Diclofenac-induced hepatotoxicity: low dose of omega-3 fatty acids have more protective effects. *Toxicology Reports*. 2018;5:90–95. DOI: 10.1016/j.toxrep.2017.12.002
24. Fao. Codex Alimentarius: Organically Produced Foods. FAO/WHO; 2001.

ОБ АВТОРАХ

***Елена Эдуардовна Куприна**, доктор технических наук, профессор; e-mail: elkuprina@yandex.ru

Евгения Сергеевна Гришина, магистрант;
e-mail: grishinas@yandex.ru

Анастасия Николаевна Яккола, аспирант;
e-mail: shokoladnitsa@list.ru

Андрей Николаевич Мануйлов, аспирант;
e-mail: manu2@mail.ru

Павел Игоревич Демидов, аспирант;
e-mail: pademido@mail.ru

Юлия Георгиевна Ивненко, магистрант;
e-mail: tehnojul@mail.ru

AUTHORS INFO

***Elena E. Kuprina**, doctor of technical sciences, professor;
e-mail: elkuprina@yandex.ru

Evgeniya S. Grishina, master's student;
e-mail: grishinas@yandex.ru

Anastasia N. Yakkola, postgraduate student;
e-mail: shokoladnitsa@list.ru

Andrey N. Manuilov, postgraduate student;
e-mail: manu2@mail.ru

Pavel I. Demidov, postgraduate student;
e-mail: pademido@mail.ru

Yulia G. Ivnenko, master's student;
e-mail: tehnojul@mail.ru

УДК 616-092.12

DOI: <https://doi.org/10.17816/brmma.65944>

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ОЦЕНКА РАДИОМОДИФИЦИРУЮЩЕЙ ЭФФЕКТИВНОСТИ НИЗКОИНТЕНСИВНОГО ЭЛЕКТРОМАГНИТНОГО ИЗЛУЧЕНИЯ ПРИ ОСТРОМ РЕНТГЕНОВСКОМ ОБЛУЧЕНИИ МЫШЕЙ

© Г.Н. Кокая^{1, 2}, А.А. Кокая^{1, 3}, В.П. Козяков⁴, А.В. Завирский², В.В. Зацепин², В.А. Башарин², В.Н. Цыган², Э.М. Мавренков²

¹ Общество с ограниченной ответственностью «Авиастанкосервис», Москва, Россия

² Военно-медицинская академия имени С.М. Кирова МО РФ, Санкт-Петербург, Россия

³ Государственный научно-исследовательский институт прикладных проблем, Санкт-Петербург, Россия

⁴ Научно-исследовательский институт гигиены пропатологии и экологии человека, Санкт-Петербург, Россия

Резюме. Установлено, что острое воздействие ионизирующим излучением в дозах 7,5 и 8 Гр приводит к развитию костномозгового синдрома острой лучевой болезни у мышей. На 7-е сутки после воздействия в дозах 7,5 Гр и 8 Гр летальность животных составила 66,7%, на 10-е сутки 83,3 и 86,7%, а к 14-м суткам достигла 91,7 и 100% соответственно. Профилактическое воздействие электромагнитным излучением гелий-неоновым лазером, модулированным препаратами ткани гипоталамических структур головного мозга, селезенки и костного мозга новорожденной мыши (P1-4) до рентгеновского облучения в дозах 7,5 и 8 Гр способствовало снижению летальности животных от острой лучевой болезни в течение первых 14 дней, которая составила 28,6 и 50% соответственно. Однако при данном способе защитного воздействия к 22-м суткам после радиационного поражения в дозе 7,5 Гр летальность достигла 64,3%, в дозе 8 Гр — 90%. Напротив, при лечебно-профилактическом способе воздействия электромагнитным излучением гелий-неоновым лазером, модулированным препаратами ткани гипоталамических структур головного мозга, селезенки и костного мозга новорожденной мыши (P1-4), после радиационного поражения в дозе 7,5 Гр летальность на 25-е сутки составила 23,3%, в дозе 8 Гр — 30% и оставалась на этом уровне более 30 дней. Полагаем, что повышение резистентности мышей к ионизирующему излучению и разный характер течения острой лучевой болезни при профилактическом и лечебно-профилактическом способах воздействия обусловлен несколькими факторами. С одной стороны, это реализация антигипоксического, антиоксидатного эффектов при воздействии электромагнитным излучением модулированным тканью гипоталамических структур головного мозга новорожденной мыши. С другой стороны, воздействие электромагнитным излучением, модулированным препаратами ткани гипоталамических структур головного мозга, селезенки и костного мозга новорожденной мыши, оказывает цитопротективное действие на клетки костного мозга мышей больных острой лучевой болезнью. Возможно также, что данное воздействие способствует адекватной нейроиммунной регуляции при развитии острой лучевой болезни у мышей.

Ключевые слова: ионизирующее излучение; острая лучевая болезнь; резистентность; сверхслабые воздействия; электромагнитное излучение; лазерное излучение; биоструктуры; радиомодифицирующее действие.

Как цитировать:

Кокая Г.Н., Кокая А.А., Козяков В.П., Завирский А.В., Зацепин В.В., Башарин В.А., Цыган В.Н., Мавренков Э.М. Экспериментальная оценка радиомодифицирующей эффективности низкоинтенсивного электромагнитного излучения при остром рентгеновском облучении мышей // Вестник Российской военно-медицинской академии. 2021. Т. 23, № 2. С. 131–138. / DOI: <https://doi.org/10.17816/brmma.65944>

DOI: <https://doi.org/10.17816/brmma.65944>

EXPERIMENTAL EVALUATION OF THE RADIOMODIFYING EFFICIENCY OF LOW-INTENSITY ELECTROMAGNETIC RADIATION IN ACUTE X-RAY IRRADIATION OF MICE

© G.N. Kokaya^{1,2}, A.A. Kokaya^{1,3}, V.P. Kozyakov⁴, A.V. Zavirsky², V.V. Zacepin², V.A. Basharin², V.N. Tsygan², E.M. Mavrenkov²

¹ Ltd Liability Company "Aviastankoservice", Moscow, Russia

² Military Medical Academy named after S.M. Kirov of Ministry of Defense of the Russian Federation, Saint Petersburg, Russia

³ State Research Institute of Applied Problems, Saint Petersburg, Russia

⁴ Scientific Research Institute of Occupational Pathology and Human Ecology Hygiene, Saint Petersburg, Russia

ABSTRACT: It was found that acute exposure to ionizing radiation at doses of 7.5 and 8 Gy leads to the development of bone marrow syndrome of acute radiation sickness in mice. On the 7th day after exposure at doses of 7.5 Gy and 8 Gy, the mortality rate of animals was 66.7%, on the 10th day 83.3 and 86.7%, and by the 14th day it reached 91.7 and 100%, respectively. Prophylactic exposure to electromagnetic radiation from a helium-neon laser modulated with preparations with the tissue of the hypothalamic structures of the brain, spleen and bone marrow of a newborn mouse (P1-4) before X-ray irradiation at doses of 7.5 and 8 Gy contributed to a decrease in the mortality of animals from acute radiation sickness during the first 14 days, which was 28.6 and 50%, respectively. However, with this method of protective action, by the 22nd day after the radiation damage of 7.5 Gy, the mortality rate reached 64.3%, and 8 Gy—90%. On the contrary, with a therapeutic and preventive method of exposure to electromagnetic radiation by a helium-neon laser modulated by drugs with tissue from hypothalamic structures of the brain, spleen and bone marrow of a newborn mouse (R1-4) after a radiation lesion at a dose of 7.5 Gy, the mortality on the 25th day was 23.3%, and 8 Gy — 30% and remained at this level for more than 30 days. We believe that the increase in the resistance of mice to ionizing radiation and the different nature of the course of acute radiation sickness with preventive and therapeutic methods of exposure is due to several factors. On the one hand, it is the realization of antihypoxic, antioxidant effects when exposed to electromagnetic radiation modulated by drugs with tissue from hypothalamic structures of the brain, spleen and bone marrow of a newborn mouse. On the other hand, the effect of electromagnetic radiation modulated by the preparation of the bone marrow and spleen of a newborn mouse has a cytoprotective effect on the bone marrow cells of mice with acute radiation sickness. It is also possible that this effect contributes to adequate neuroimmune regulation in the development of acute radiation sickness in mice.

Keywords: ionizing radiation; acute radiation sickness; resistance; superweak effects; electromagnetic radiation; laser radiation; biostructures; radiomodifying action.

To cite this article:

Kokaya GN, Kokaya AA, Kozyakov VP, Zavirsky AV, Zacepin VV, Basharin VA, Tsygan VN, Mavrenkov EM. Experimental evaluation of the radiomodifying efficiency of low-intensity electromagnetic radiation in acute X-ray irradiation of mice. *Bulletin of the Russian Military Medical Academy*. 2021;23(2):131–138. DOI: <https://doi.org/10.17816/brmma.65944>

Received: 27.04.2021

Accepted: 20.05.2021

Published: 20.06.2021

ВВЕДЕНИЕ

В современных условиях организм человека и животных часто подвержен разного уровня воздействию ионизирующего излучения (ИИ) как природного, так и техногенного происхождения [1]. В последнее столетие человечество сделало стремительный рывок в развитии атомной промышленности, но наряду с этим мы стали свидетелями различных радиационных аварий и чрезвычайных ситуаций [1, 2]. Участие человека в ликвидации последствий радиационных аварий и катастроф несут в себе риски развития острой лучевой болезни (ОЛБ).

Ионизирующее излучение за счет высокой проникающей способности вызывает каскад патофизиологических изменений, в ходе которых одним из ведущих звеньев является ионизация молекул воды и образование свободных радикалов, впоследствии повреждающих дезоксирибонуклеиновую и рибонуклеиновую кислоты (ДНК и РНК) клетки. В зависимости от степени поражения молекулярные изменения в клетках приводят к органическому повреждению органов и тканей, вызывая характерные патологоанатомические и клинические изменения. К типовым патологоанатомическим изменениям костномозговой формы ОЛБ относят опустошение костного мозга и дистрофические изменения в органах, а к клиническим — гематологический и геморрагический синдромы, а также синдромы инфекционных осложнений и органического поражения центральной нервной системы [2, 3]. В основе патогенеза ОЛБ лежит процесс образования свободных радикалов, который характерен для ряда патологических процессов, таких как гипоксия и воспаление. Это и делает ОЛБ весьма интересной с точки зрения экспериментального моделирования на животных для изучения основных патофизиологических процессов и решения наиболее важной задачи — разработки эффективных патогенетически обоснованных медикаментозных и немедикаментозных методов коррекции и лечения не только ОЛБ, но и других патологических состояний.

В современной медицине для лечения ОЛБ используют ряд фармакологических препаратов, среди которых значительное место занимают антиоксиданты (витамин Е и его аналог альфа-токоферол), а также средства, обладающие свойствами иммуномодуляторов (вакцинные препараты из живых и убитых микроорганизмов, полинуклеотиды и цитокины) [1]. В частности, применение интерлейкина-1 β в качестве средства ранней терапии нарушений гемопоэза показало, что он обладает выраженным терапевтическим эффектом в лечении ОЛБ [3, 4]. Однако, несмотря на различные попытки найти универсальное средство патогенетического лечения последствий воздействия ИИ на организм, это направление остается открытым, что и определяет актуальность проблемы для практической медицины.

Наряду с фармакологической коррекцией ключевых звеньев патогенеза поражения организма ИИ следует обратить внимание и на физические методы модификации подобных состояний. Ранее нами [5–7] в серии экспериментальных работ было продемонстрировано повышение устойчивости лабораторных животных к повреждающему действию химических и физических факторов внешней среды (гипоксии, токсическому действию компонентов ракетного топлива, фосфорорганических соединений) на фоне воздействия низкоинтенсивного электромагнитного излучения (ЭМИ) гелий-неонового (He-Ne)-лазера, модулированного препаратом ткани гипоталамических структур головного мозга, селезенки и костного мозга новорожденной мыши (P1-4) (мЭМИ). В частности, при таком воздействии наблюдается снижение летальности и увеличение продолжительности жизни животных в опытных группах по сравнению с контрольными, метаболические и морфологические изменения в органах-мишенях [8].

Возможно, что обнаруженные эффекты носят эндоэргический характер. В результате поглощения биопрепаратами энергии когерентного поляризованного лазерного излучения увеличивается свободная энергия Гельмгольца, аккумулированная в химических связях метаболитов зондируемых препаратов [9, 10]. Атомы информационных макромолекул (ДНК, РНК, белки), поглощая свет, вместе с энергией квантов света приобретают и их момент количества движения, что создает инверсную заселенность ядерных зеемановских уровней. Происходит так называемая химическая поляризация ядер. Таким образом, биохимические реакции в препаратах, запущенные поляризованным лазерным излучением, могут генерировать электромагнитные радиочастотные колебания. В этой ситуации биоструктуры (например, препараты разных тканей) выступают в роли своеобразной молекулярной радиостанции, где каждый вид молекул имеет свои характерные частоты, которые, ввиду наличия в эксперименте ЭМИ газового разряда лазера, могут усиливаться благодаря стохастическому резонансу. Так, в силу указанных причин исходное ЭМИ He-Ne-лазера в результате модуляции биоструктурами приобретает специфические особенности, которые характерны для электромагнитного состояния зондируемого объекта, в силу чего зондируемый объект «донор» параметрически связан с объектом «реципиентом» на которого оказывается воздействие.

В этом случае повышение резистентности мышей к ИИ обусловлено несколькими факторами. С одной стороны, специфичностью действия, мЭМИ He-Ne-лазера зондируемыми препаратами [5]. С другой стороны, использование в качестве биоструктуры препаратов костного мозга и селезенки для модуляции ЭМИ He-Ne-лазера, обусловлено патогенетическим действием ИИ на ткани костного мозга и селезенки. Вероятно, что использование мЭМИ He-Ne-лазера, у экспериментальных

животных приводит к увеличению экспрессии генов специфических нейропептидов и нейротрансмиттеров [5, 7] способствующих повышению резистентности к гипоксии, которая, являясь типовым патологическим процессом, характерна и для ОЛБ. Эксперименты, проведенные нами ранее [10], позволили предположить, что воздействие мЭМИ оказывает цитопротекторное действие на клетки костного мозга животных больных ОЛБ.

Цель исследования — оценить влияние низкоинтенсивного мЭМИ на течение костномозговой формы ОЛБ у мышей.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Для формирования антигипоксического, антиоксидантного эффектов и, как следствие, радиопротекторного эффекта при модулировании ЭМИ He-Ne-лазера был выбран препарат ткани гипоталамических структур головного мозга, селезенки и костного мозга новорожденной мыши (Р1-4). Полагаем, что выбор данного препарата целесообразен и для обеспечения адекватной нейроиммунной регуляции.

Экспериментальные исследования выполнены на 120 белых нелинейных мышах-самцах массой тела 20–24 г, полученных из питомника «Рапполово» (Ленинградская обл.). Животных содержали в стандартных условиях вивария (температура воздуха 18–24 °С, относительная влажность воздуха 40–80%). Доступ животных к корму и воде не ограничивали (режим питания — *ad libitum*). Перед проведением каждого эксперимента животные проходили карантин в течение 14 сут, после которого мышей распределяли на группы путем рандомизации с исключением из эксперимента больных

и ослабленных животных. Эксперименты осуществляли в соответствии с принципами биоэтики и согласно требованиям нормативно-правовых документов о порядке проведения исследовательских работ с применением животных. Общее количество объектов исследования и распределение их по группам представлено в табл. 1.

Животных 1-й и 2-й контрольных групп перед моделированием костномозгового синдрома ОЛБ не подвергали никаким химическим и физическим воздействиям. При этом на мышей 1-й контрольной группы воздействовали рентгеновским излучением в дозе 7,5 Гр, а 2-й контрольной группы — 8 Гр.

Мыши 1а и 2а опытных групп подвергались профилактическому воздействию мЭМИ до моделирования костномозгового синдрома ОЛБ в тех же дозах рентгеновского излучения, что и контрольные группы. Профилактическое воздействие мЭМИ проводили в течение 4 дней по 180 мин ежедневно с экспозицией по 60 мин на каждый препарат ткани, используемый для модуляции ЭМИ.

Профилактическое и лечебное воздействие мЭМИ на животных 1б и 2б опытных групп проводили до моделирования костномозговой формы ОЛБ рентгеновским излучением в тех же дозах и после него. Профилактическое воздействие осуществляли аналогично как в 1а и 2а опытных группах в течение 4 дней по 180 мин ежедневно, а лечебное воздействие мЭМИ проводили в виде 9 сеансов с 1-х по 17-е сутки после рентгеновского излучения через день по 180 мин ежедневно согласно схеме (см. табл. 1).

Общее однократное равномерное облучение животных в дозах 7,5 и 8 Гр моделировали с помощью источника рентгеновского излучения в направлении «спина — живот» на рентгеновской установке «РУМ-17» (Россия).

Таблица 1. Объекты исследования и распределение их по группам

Table 1. Objects of research and their distribution by groups

Группа	Способ воздействия	Доза ИИ, Гр	Схема эксперимента	Экспозиция и способ воздействия мЭМИ
Контрольная 1, n = 15	Без воздействия	7,5	Воздействие ИИ	—
Опытная 1а, n = 15	Профилактический	7,5	Воздействие мЭМИ + ИИ	По 180 мин ежедневно в течение 4 дней; через сутки после последнего воздействия моделировалась ОЛБ
Опытная 1б, n = 30	Профилактический и лечебный	7,5	Воздействие мЭМИ + ИИ + воздействие мЭМИ	По 180 мин ежедневно в течение 4 дней до моделирования ОЛБ и по 180 мин ежедневно в 1, 3, 5, 7, 9, 11, 13, 15, 17-е дни ОЛБ
Контрольная 2, n = 15	Без воздействия	8	Воздействие ИИ	—
Опытная 2а, n = 15	Профилактический	8	Воздействие мЭМИ + ИИ	По 180 мин ежедневно в течение 4 дней; через сутки после последнего воздействия моделировалась ОЛБ
Опытная 2б, n = 30	Профилактический и лечебный	8	Воздействие мЭМИ + ИИ + воздействие мЭМИ	По 180 мин ежедневно в течение 4 дней до моделирования ОЛБ и по 180 минут ежедневно в 1, 3, 5, 7, 9, 11, 13, 15, 17-е дни ОЛБ

Примечание: ИИ — ионизирующее излучение; мЭМИ — модулированное низкоинтенсивное электромагнитное излучение; ОЛБ — острая лучевая болезнь.

Напряжение тока в момент излучения — 180 кВ, сила тока — 10 мА, фильтр: 0,5 Cu + 1,0 Al, фокусное расстояние — 50 см; мощность дозы — 38,2 Р/м.

В качестве источника низкоинтенсивного ЭМИ использован He-Ne-лазер мощностью 0,5 мВт и длиной волны 632,8 нм, который имеет две совмещенные ортогональные линейно поляризованные моды излучения, одночастотные в каждой из них. Генерацию ЭМИ проводили по схеме интерферометра «Фабри-Перо», в которой рабочий лазерный луч многократно проходит через тонкие свежепрепарированные ткани гипоталамических структур головного мозга, селезенки и костного мозга здоровой новорожденной мыши (Р1–4). Полупрозрачные препараты наносили на предметное стекло, накрывали покровным стеклом и помещали на оптическую ось «лазерный луч — препарат». Юстировку стекол с препаратами проводили таким образом, чтобы обеспечить частичное обратное отражение луча, модулированного препаратами, в резонатор лазера. Оптические сигналы регистрировались и подавались на электронную схему, которая управляет режимом генерации лазера, при этом происходит частотная стабилизация когерентного излучения. Расстояние от зондируемого препарата до активного элемента лазера составляло 11 см (рис. 1).

Продолжительность наблюдения за животными составила 30 сут. В ходе исследования оценивали общую летальность, посуточную летальность и среднюю продолжительность жизни погибших мышей, а также их общее функциональное состояние.

Полученные данные анализировали общепринятыми статистическими методами с применением программных пакетов Statistica 10.0 и MS Excel (Microsoft Corp., США). Рассчитывали среднее значение регистрируемых показателей и ошибку средней величины ($M \pm m$). Ошибку средней величины частоты встречаемости признаков (в процентах) с доверительным интервалом для вероятности 95% вычисляли с применением программных пакетов MS-Excel.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Установлено, что ИИ в дозах 7,5 и 8 Гр приводит к быстрому развитию костномозговой формы ОЛБ и высокой летальности облученных животных. В 1-й и 2-й контрольных группах при облучении мышей рентгеновским излучением в дозах 7,5 и 8 Гр на 7-е сутки после воздействия летальность от костномозговой формы ОЛБ

составила 66,7%, на 10-е сутки — 83,3 и 86,7% соответственно. К 11–12-м суткам летальность достигла своего максимума — 91,7% в 1-й контрольной группе и 100% во 2-й контрольной группе (рис. 2–4).

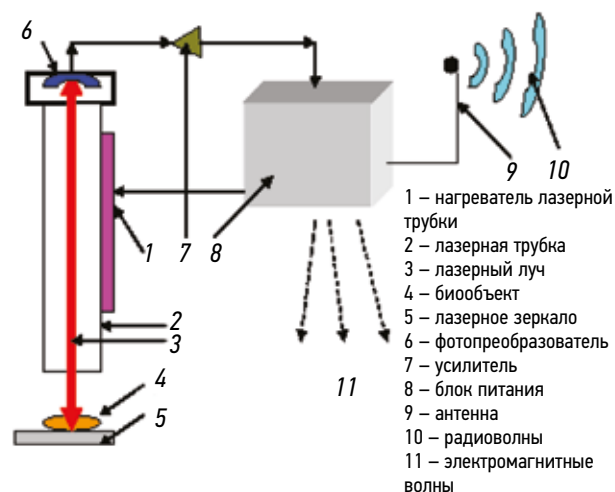


Рис. 1. Схема работы лазерной установки в режиме резонанса с биообъектом

Fig. 1. The scheme of the laser installation in the resonance mode with a biological object

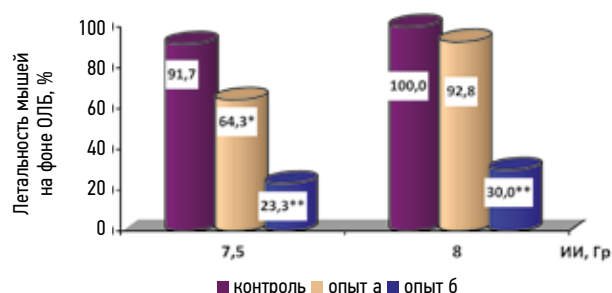


Рис. 2. Летальность мышей в исследуемых группах от костномозговой формы острой лучевой болезни за 30 суток: опыт а — профилактическое воздействие модулированного низкоинтенсивного электромагнитного излучения; опыт б — профилактическое и лечебное воздействие модулированного низкоинтенсивного электромагнитного излучения; * различия по сравнению с контрольными группами, $p < 0,05$ (критерий Фишера); ** по сравнению с контрольными и опытными группами, $p < 0,05$ (критерий Фишера)

Fig. 2. Mortality of mice in the study groups from the bone marrow form of acute radiation sickness for 30 days: experience a — preventive effect of modulated electromagnetic ionization; experience b — preventive and therapeutic effects of modulated electromagnetic ionization; * differences in comparison with the control groups, $p < 0.05$ (Fisher's test); ** in comparison with the control and experimental groups, $p < 0.05$ (Fisher's test)

Таблица 2. Средняя продолжительность жизни погибших мышей от острой лучевой болезни

Table 2. Average lifespan of dead acute radiation sickness mice

Доза ионизирующего излучения, Гр	Контроль, сут	Профилактическое воздействие (опыт а), сут	Профилактическое и лечебное воздействие (опыт б), сут
7,5	7,3 ± 2,5	13,6 ± 6,5*	12,3 ± 1,4*
8	6,0 ± 2,3	12,9 ± 3,6*	16,7 ± 4,5*

Примечание: * различия по сравнению с контрольной группой, $p < 0,05$ (критерий Вилконсона).

Средняя продолжительность жизни погибших животных, облученных дозой 7,5 Гр, составила $7,3 \pm 2,5$ суток, дозой 8 Гр — $6,0 \pm 2,3$ суток (табл. 2).

На фоне костномозговой формы ОЛБ у мышей 1-й и 2-й контрольных групп отмечены резкие изменения функционального состояния (тусклый цвет шерстяного покрова, частичная алопеция, вялость, снижение общей двигательной активности и ориентировочно-исследовательских реакций, снижение или отказ от потребления воды и пищи). Все эти изменения являются типичными для поражения ИИ в указанных дозах. Кроме того, у мышей в ходе эксперимента наблюдался геморрагический синдром, синдром инфекционных осложнений, функциональные поражения центральной нервной системы, которые также являются типичными для костномозговой формы ОЛБ. Данные синдромы связаны друг с другом общими механизмами развития и способны оказывать взаимное влияние друг на друга усиливая негативный эффект от повреждающего действия ИИ и приводя к летальному исходу. Напротив, у экспериментальных групп животных в ответ на профилактическое и лечебно-профилактическое воздействие мЭМИ отмечена положительная динамика в течении костномозговой формы ОЛБ, вызванной ИИ в дозах 7,5 и 8 Гр (см. рис. 2–4).

В ответ на профилактическое воздействие мЭМИ на 7-е сутки после повреждающего действия ИИ в дозе 7,5 Гр летальность мышей в 1а опытной группе составила

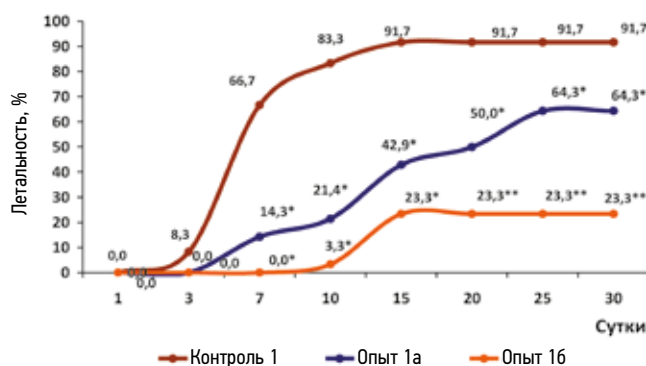


Рис. 3. Влияние модулированного низкоинтенсивного электромагнитного излучения на посуточную летальность мышей, вызванную ионизирующим излучением в дозе 7,5 Гр; опыт 1а — профилактическое воздействие мЭМИ; опыт 1б — профилактическое и лечебное воздействие мЭМИ; * различие по сравнению с контрольной группой, $p < 0,05$ (критерий Фишера); ** по сравнению с контрольной и опытными группами, $p < 0,05$ (критерий Фишера)

Fig. 3. The effect of modulated electromagnetic radiation on the daily mortality of mice caused by IS at a dose of 7.5 Gy: experience 1a — preventive effect of mEMR; experience 1b — preventive and therapeutic effects of mEMR; * difference in comparison with the control group, $p < 0.05$ (Fisher's test); ** — in comparison with the control and experimental groups, $p < 0.05$ (Fisher's test)

14,3%, на 10-е сутки — 21,4%, на 15-е сутки — 42,9% и только на 25-е сутки летальность достигла своего максимума — 64,3% и оставалась на этом уровне более 30 дней, что значимо ($p < 0,05$) отличается от показателя летальности в 1-й контрольной группе (см. рис. 3).

Профилактическое воздействие мЭМИ в сочетании с лечебным в большей степени оказало защитный эффект от повреждающего действия ИИ в дозе 7,5 Гр, чем чисто профилактическое. На 7-е сутки после повреждающего действия ИИ в дозе 7,5 Гр гибели животных в 16 опытной группе не отмечено, на 10-е сутки летальность составила 3,3%, а своего максимума (23,3%) она достигла к 15-м суткам после радиационного воздействия и оставалась на этом уровне весь период наблюдения, что значимо ($p < 0,05$) отличается от показателя летальности в 1-й контрольной и 1а опытной группах (см. рис. 2, 3).

Средняя продолжительность жизни погибших животных на фоне ОЛБ при поражении ИИ в дозе 7,5 Гр в 1а опытной группе составила $13,6 \pm 6,5$ сут, а в 1б опытной группе — $12,3 \pm 1,4$ суток (см. табл. 2). Продолжительность жизни погибших мышей от ОЛБ в ответ на воздействие мЭМИ в 1а и 1б опытных группах значимо ($p < 0,05$) увеличилась по сравнению с 1-й контрольной группой, однако между собой значимых отличий не имела, хотя летальность при профилактическом и лечебном способе воздействия была значимо ($p < 0,05$) ниже, чем при профилактическом, — 23,3 и 64,3% соответственно.

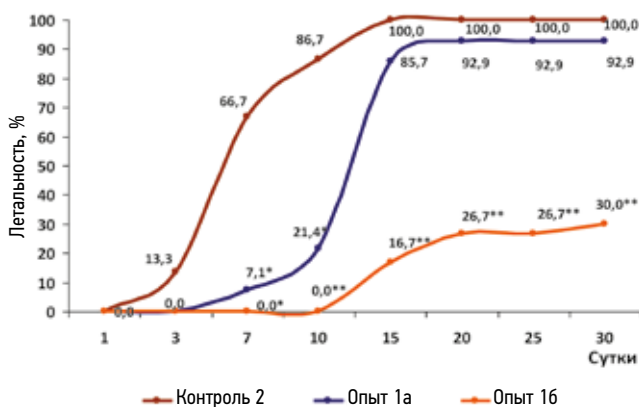


Рис. 4. Влияние модулированного низкоинтенсивного электромагнитного излучения на посуточную летальность мышей, вызванную ионизирующим излучением в дозе 8 Гр: опыт 2а — профилактическое воздействие мЭМИ; опыт 2б — профилактическое и лечебное воздействие мЭМИ; * различия по сравнению с контрольной группой, $p < 0,05$ (критерий Фишера); ** по сравнению с контрольной и опытными группами, $p < 0,05$ (критерий Фишера)

Fig. 4. The effect of modulated electromagnetic radiation on the daily mortality of mice caused by IS at a dose of 8 Gy: experience 2a — preventive influence of mEMR; experience 2b — preventive and therapeutic effects of mEMR; * differences in comparison with the control group, $p < 0.05$ (Fisher's test); ** — in comparison with the control and experimental groups, $p < 0.05$ (Fisher's test)

Аналогичная динамика оцениваемых показателей в ответ на воздействие мЭМИ наблюдалась при моделировании ОЛБ дозой ИИ 8 Гр. В ответ на профилактическое воздействие мЭМИ на 7-е сутки после повреждающего действия ИИ в дозе 8 Гр летальность мышей во 2-й опытной группе составила 7,1%, на 10-е сутки — 21,4 %, что значимо ($p < 0,05$) отличается от летальности во 2-й контрольной группе (см. рис. 4). Однако на 15-е сутки летальность от ОЛБ во 2-й опытной группе выросла до 87,5% и на 20-е сутки достигла своего максимума — 92,9%, оставаясь на этом уровне более 30 дней.

Во 26, как и в 16 опытной группе профилактическое и лечебное воздействие мЭМИ в большей степени оказало защитный эффект от повреждающего действия ИИ в дозе 8 Гр, чем чисто профилактическое.

На 7-е и 10-е сутки после повреждающего действия ИИ в дозе 8 Гр гибели мышей во 26 опытной группе не было, на 15-е сутки летальность составила 16,7%, а своего максимума (30%) она достигла только к 30-м суткам ОЛБ, что значимо ($p < 0,05$) отличается от показателя летальности во 2-й контрольной и 2-й опытной группах (см. рис. 2, 4).

Средняя продолжительность жизни погибших животных на фоне ОЛБ при поражении ИИ 8 Гр во 2-й опытной группе составила $12,9 \pm 3,6$ сут, а во 26 опытной группе — $16,7 \pm 4,5$ суток, что значимо ($p < 0,05$) больше, чем во 2-й контрольной группе — $6,0 \pm 2,3$ сут (см. табл. 2). Продолжительность жизни погибших мышей от ОЛБ в ответ на воздействие мЭМИ во 2-й и 26 опытных группах увеличилось на 7–10 суток по сравнению со 2-й контрольной группой, однако между собой значимых отличий не имела, хотя летальность при профилактическом и лечебном способе воздействия была существенно ниже, чем при профилактическом, — 30 и 92,9 % соответственно ($p < 0,05$).

Выявлено, что в 1-й и особенно в 16 и 26 опытных группах функциональное состояние мышей характеризовалось незначительным снижением общей двигательной активности, сохранением ориентировочно-исследовательской деятельности, отсутствием геморрагического и инфекционного синдромов, а также других патологических состояний.

По нашему мнению, различия в функциональном состоянии мышей, показателях летальности и средней продолжительности жизни в опытных и контрольных группах указывает на то, что в ответ на профилактическое воздействие мЭМИ развитие основного панцитопенического синдрома костномозговой формы ОЛБ происходит с запозданием. Подобное защитное действие мЭМИ, возможно, обусловлено за счет цитопротективного эффекта данного вида излучения на клетки костного мозга экспериментальных животных. В связи с этим пик летальности от ОЛБ в опытных группах смещается

на 12–16-е сутки заболевания (см. табл. 2). Лечебное воздействие в дополнение к профилактическому продолжает препятствовать развитию панцитопенического синдрома костномозговой формы ОЛБ у большинства животных, что обеспечивает низкую летальность и увеличивает среднюю продолжительность жизни погибших мышей (см. рис. 2–4).

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Выявлено, что ионизирующее излучение в дозах 7,5 и 8 Гр приводит к быстрому развитию костномозговой формы ОЛБ и высокой летальности облученных животных. Летальность на 7-е сутки заболевания при радиационном поражении в дозах 7,5 Гр и 8 Гр составила 66,7%, на 10-е сутки — 83,3 и 86,7%, а к 14-м суткам достигла 91,7 и 100% соответственно. Средняя продолжительность жизни составила $7,3 \pm 2,5$ суток при дозе 7,5 Гр, а при дозе 8 Гр — $6 \pm 2,3$ суток.

Использование мЭМИ He-Ne-лазера способствует повышению резистентности мышей к повреждающему действию ИИ в дозах 7,5 Гр и 8 Гр. В ответ на профилактическое воздействие мЭМИ наблюдается снижение летальности животных от костномозговой формы ОЛБ в течение первых 14 дней заболевания, которая при действии ИИ в дозе 7,5 Гр составила 28,6%, а при 8 Гр — 50%. Однако к 22-м суткам после воздействия ИИ в дозе 7,5 Гр летальность мышей достигает 64,3%, а при 8 Гр — 90%. Профилактическое воздействие мЭМИ способствует увеличению средней продолжительности жизни погибших от ОЛБ животных до $13,6 \pm 6,5$ суток при радиационном поражении в дозе 7,5 Гр и до $12,9 \pm 3,6$ суток при радиационном поражении в дозе 8 Гр, в то время как в 1-й и 2-й контрольных группах данный показатель составил $7,3 \pm 2,5$ суток и $6,0 \pm 2,3$ суток соответственно. В ответ на лечебно-профилактическое воздействие мЭМИ наблюдается значительное снижение летальности от ОЛБ и увеличение средней продолжительности жизни погибших животных. Так, летальность от ОЛБ после радиационного воздействия в дозе 7,5 Гр составила 23,3% за весь период наблюдения, а при 8 Гр — 30%, в то время как средняя продолжительность жизни погибших от ОЛБ мышей увеличилась до $12,3 \pm 1,4$ суток при радиационном поражении 7,5 Гр и до $16,7 \pm 4,5$ суток при радиационном поражении в 8 Гр.

Наше предположение о том, что мЭМИ оказывает цитопротекторное действие на клетки костного мозга животных больных ОЛБ, требует более детального экспериментального подтверждения, а полученные данные — дальнейшего углубленного изучения механизмов защитного действия мЭМИ.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Никифоров А.С., Иванов И.М., Свентицкая А.М., и др. Моделирование острого лучевого костномозгового синдрома в эксперименте на мышах // Медико-биологические и социально-психологические проблемы безопасности в чрезвычайных ситуациях. 2017. № 4. С. 66–71.
2. Куценко С.А., Бутомо Н.В., Гребенюк А.Н., и др. Военная токсикология, радиобиология и медицинская защита. СПб.: Фолиант, 2004.
3. Военно-полевая терапия / под ред. Овчинникова Ю.В., Халимова Ю.Ш. СПб.: ЭЛБИ-СПб, 2016.
4. Гребенюк А.Н., Легеза В.И. Перспективы использования радиопротекторов для повышения медицинской противорадиационной защиты Вооруженных сил // Военно-медицинский журнал. 2013. Т. 334, № 7. С. 46–50.
5. Кокая А.А., Миронов А.А., Кокая Н.Г., и др. Специфичность действия электромагнитного излучения, преобразованного различными биоструктурами // Вестник Российской военно-медицинской академии. 2012. № 40. С. 163–168.

REFERENCES

1. Nikiforov AS, Ivanov IM, Sventickaya AM, et al. Modelirovanie ostrogo lucheвого kostnomozgovogo sindroma v eksperimente na myshah. *Mediko-biologicheskie i social'no-psihologicheskie problemy bezopasnosti v chrezvychajnyh situacijah*. 2017;(4):66–71. (In Russ.).
2. Kucenko SA, Butomo NV, Grebenyuk AN, et al. *Voennaya toksikologiya, radiobiologiya i medicinskaya zashchita*. St. Petersburg: Foliant; 2004. (In Russ.).
3. Ovchinnikov YuV, Halimov YuSh, editors. *Voенно-polevaya terapiya*. St. Petersburg: ELBI-SPb; 2016. (In Russ.).
4. Grebenyuk AN, Legeza VI. Perspektivy ispol'zovaniya radioprotektorov dlya povysheniya medicinskoj protivoradiacionnoj zashchity Vooruzhennyh sil. *Voенно-medicinskij zhurnal*. 2013;334(7):46–50. (In Russ.).
5. Kokaya AA, Mironov AA, Kokaya NG, et al. Specifichnost' dejstviya elektromagnitnogo izlucheniya, preobrazovannogo razlichnymi biostруктурами. *Vestnik Rossijskoj Voенно-Medicinskoj akademii*. 2012;(40):163–168. (In Russ.).

ОБ АВТОРАХ

*Георгий Николаевич Кокая, студент;

e-mail: cardgero@yandex.ru

Анна Александровна Кокая, кандидат медицинских наук;

e-mail: kann9988@yandex.ru

Владимир Павлович Козяков, доктор медицинских наук, профессор; e-mail: wpk@bk.ru

Александр Владимирович Завирский, кандидат медицинских наук

Виктор Викторович Зацепин, доктор медицинских наук; e-mail: Zatsepin_vv@mail.ru

Вадим Александрович Башарин, доктор медицинских наук, профессор; e-mail: basharin1@mail.ru

Василий Николаевич Цыган, доктор медицинских наук, профессор; e-mail: vn-t@mail.ru

Эдуард Михайлович Мавренков, доктор медицинских наук; e-mail: Ehd-Mavrenkov@ya.ru; ORCID: 0000-0001-8040-3720; SPIN-код: 8574-8891

6. Кокая А.А., Ведунова М.В., Митрошина Е.В., и др. Чувствительность нейронов к низкоинтенсивному электромагнитному излучению при токсическом действии гидразинов // Вестник Российской военно-медицинской академии. 2013. № 42. С. 109–115.
7. Кокая А.А., Ведунова М.В., Митрошина Е.В., и др. Устойчивость нейронов к нормобарической гипоксии in vitro при воздействии низкоинтенсивным электромагнитным излучением // Вестник Российской военно-медицинской академии. 2014. № 45. С. 127–131.
8. Кокая Н.Г., Кокая А.А., Мухина И.В. Влияние модулированного биоструктурами электромагнитного излучения на отдаленные адаптационные структурные перестройки клеток печени у крыс с экспериментальным сахарным диабетом // Вестник новых медицинских технологий. 2011. № 3. С. 123–126.
9. Бучаченко А.Л. Радиоизлучение и другие магнитные эффекты в химических реакциях. М.: Знание, 2007.
10. Бучаченко А.Л. Новая изотопия в химии и биохимии. М.: Наука, 2007.

6. Kokaya AA, Vedunova MV, Mitroshina EV, et al. CHuvstvitel'nost' neyronov k nizkointensivnomu elektromagnitnomu izlucheniyu pri toksicheskom dejstvii gidrazinov. *Vestnik Rossijskoj Voенно-Medicinskoj akademii*. 2013;(42):109–115. (In Russ.).
7. Kokaya AA, Vedunova MV, Mitroshina EV, et al. Ustojchivost' neyronov k normobaricheskoy gipoksii in vitro pri vozdejstvii nizkointensivnym elektromagnitnym izlucheniem. *Vestnik Rossijskoj Voенно-Medicinskoj Akademii*. 2014;(45):127–131. (In Russ.).
8. Kokaya NG, Kokaya AA, Muhina IV. Vliyanie modulirovannogo biostруктурами elektromagnitnogo izlucheniya na otdalennye adaptacionnye strukturnye perestrojki kletok pečeni u kryс s eksperimental'nym saharным diabetom. *Vestnik novyh medicinskih tekhnologij* 2011;(3):123–126. (In Russ.).
9. Buchachenko AL. *Radioizluchenie i drugie magnitnye efekty v himicheskikh reakcijah*. Moscow: Znanie; 2007. (In Russ.).
10. Buchachenko AL. *Novaya izotopiya v himii i biohimii*. Moscow: Nauka; 2007. (In Russ.).

AUTHORS INFO

*Georgy N. Kokaya, student;

e-mail: cardgero@yandex.ru

Anna A. Kokaya, candidate of medical sciences;

e-mail: kann9988@yandex.ru

Vladimir P. Kozyakov, doctor of medical sciences, professor; e-mail: wpk@bk.ru

Alexander V. Zavirsky, candidate of medical sciences

Viktor V. Zatsepin, doctor of medical sciences;

e-mail: Zatsepin_vv@mail.ru

Vadim A. Basharin, doctor of medical sciences, professor; e-mail: basharin1@mail.ru

Vasily N. Tsygan, doctor of medical sciences, professor; e-mail: vn-t@mail.ru

Eduard M. Mavrenkov, doctor of medicine science; e-mail: Ehd-Mavrenkov@ya.ru; ORCID: 0000-0001-8040-3720; SPIN-code: 8574-8891

УДК [613.67:616-001]:355-055.2

DOI: <https://doi.org/10.17816/brmma.58731>

МЕДИКО-СТАТИСТИЧЕСКИЕ ПОКАЗАТЕЛИ ТРАВМ У ВОЕННОСЛУЖАЩИХ-ЖЕНЩИН ВООРУЖЕННЫХ СИЛ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ (2003–2019 гг.)

© В.В. Хоминец¹, В.И. Евдокимов^{1, 2}, П.П. Сивашенко¹, А.А. Ветошкин², В.В. Иванов¹¹ Военно-медицинская академия имени С.М. Кирова МО РФ, Санкт-Петербург, Россия² Всероссийский центр экстренной и радиационной медицины имени А.М. Никифорова МЧС России, Санкт-Петербург, Россия

Резюме. Анализируются показатели травматизма у военнослужащих-женщин Вооруженных сил России с травмами по ведущим группам за 17 лет (2003–2019 гг.). Проведен выборочный статистический анализ отчетов о состоянии здоровья личного состава по форме 3/МЕД воинских частей, в которых проходили службу около 80% от общего числа военнослужащих-женщин. Показатели травм по видам медико-статистической отчетности соотнесли с группами в XIX классе «Травмы, отравления и некоторые другие последствия воздействия внешних причин» (S00–T98) Международной статистической классификации болезней и проблем, связанных со здоровьем, 10-го пересмотра. Среднегодовой уровень травматизма (первичная заболеваемость) военнослужащих-женщин в 2003–2019 гг. составил $11,70 \pm 0,82\%$, его доля в структуре первичной заболеваемости по всем классам Международной статистической классификации болезней и проблем, связанных со здоровьем, 10-го пересмотра составила $1,7 \pm 0,2\%$, госпитализации — $6,89 \pm 0,54\%$ и $2,5 \pm 0,2\%$ соответственно, дней трудопотерь — $239,5 \pm 17,8\%$ и $3,7 \pm 0,3\%$ соответственно, увольняемости — $0,11 \pm 0,02\%$ и $1,2 \pm 0,2\%$ соответственно, смертности — $22,87 \pm 4,41$ на 100 тыс. военнослужащих-женщин и $18,0 \pm 1,6\%$ соответственно. В динамике отмечается уменьшение уровня и доли травм в проанализированных видах статистической отчетности. Самые выраженные показатели травматизма у военнослужащих-женщин были связаны с травмами колена и голени (9-я группа, S80–S89), травмами области голеностопного сустава и стопы (10-я группа, S90–S99 по Международной статистической классификации болезней и проблем, связанных со здоровьем, 10-го пересмотра), травмами запястья и кисти (7-я группа, S60–S69), травмами головы (1-я группа, S00–S09), травмами локтя и предплечья (6-я группа, S50–S59). Представлена структура видов травм областей тела. Проведена военно-эпидемиологическая оценка негативного влияния травм на здоровье военнослужащих-женщин. Найденные медико-статистические показатели травматизма могут определить стратегию безопасных условий деятельности, профилактики травм, лечебно-оздоровительных и реабилитационных мероприятий среди военнослужащих-женщин.

Ключевые слова: военная медицина; травма, травматизм; вооруженные силы; военнослужащие-женщины; медицинская статистика; заболеваемость; госпитализация; трудопотери, увольняемость; смертность.

Как цитировать:

Хоминец В.В., Евдокимов В.И., Сивашенко П.П., Ветошкин А.А., Иванов В.В. Медико-статистические показатели травм у военнослужащих-женщин вооруженных сил российской федерации (2003–2019 гг.) // Вестник Российской военно-медицинской академии. 2021. Т. 23, № 2. С. 139–154. DOI: <https://doi.org/10.17816/brmma.58731>

DOI: <https://doi.org/10.17816/brmma.58731>

MEDICAL AND STATISTICAL INDICATORS OF INJURIES AMONG SERVICEWOMEN IN THE ARMED FORCES OF THE RUSSIAN FEDERATION (2003–2019)

© V.V. Khominets¹, V.I. Evdokimov^{1, 2}, P.P. Sivashchenko¹, A.A. Vetoshkin², V.V. Ivanov¹

¹ Military Medical Academy named after S.M. Kirov of the Ministry of Defense of the Russian Federation, Saint Petersburg, Russia

² All-Russian Center of Emergency and Radiation Medicine named after A.M. Nikiforov, EMERCOM of Russia, Saint Petersburg, Russia

ABSTRACT: To analyze the rates of injuries in servicewomen in the Russian Armed Forces with injuries in the leading groups for 17 years (2003–2019). We conducted a selective statistical analysis of reports on the health status of personnel in the form 3/MED of military units, in which about 80% of the total number of servicewomen served. Injury rates by medical statistic reporting were correlated with the 19th-grade groups «Injury, poisoning and certain other consequences of external causes» (S00–T98) by the International Statistical Classification of Health-Related Diseases and Problems, 10th Review. The average annual rate of injuries (primary incidence) of servicewomen in 2003–2019 was $11.70 \pm 0.82\text{‰}$, its share in the structure of primary morbidity for all classes of International Statistical Classification of Health-Related Diseases and Problems, 10th Review was $1.7 \pm 0.2\%$, hospitalizations — $6.89 \pm 0.54\text{‰}$ and $2.5 \pm 0.2\%$, days of labor-loss — $239.5 \pm 17.8\text{‰}$ and $3.7 \pm .3\%$, dismissal $0.11 \pm 0.02\text{‰}$ and $1.2 \pm 0.2\%$, mortality rate 22.87 ± 4.41 per 100,000 servicewomen and $18.0 \pm 1.6\%$. The dynamics show a decrease in the level and proportion of injuries in the statistical reporting analyses. The most pronounced injuries in servicewomen were with knee and lower leg injuries (International Statistical Classification of Health-Related Diseases and Problems, 10th Review Chapter XIX, block 9, S80–S89), ankle and foot injuries (block 10, S90–S99), wrist and hand injuries (block 7, S60–S69), head injuries (block 1, S00–S09), elbow and forearm injuries (block 6, S50–S59). The structure of the types of injuries to the areas of the body is presented. Conducted military-epidemiological evaluation of the negative impact of injuries on the health of servicewomen. The found medical and statistical indicators of traumatism can determine the safe conditions of activity, prevention of injuries, health-improving and rehabilitation measures among servicewomen.

Keywords: military medicine; trauma; traumatism; armed forces; military personnel; medical statistics; morbidity; hospitalization; labor loss; dismissal; mortality.

To cite this article:

Khominets VV, Evdokimov VI, Sivashchenko PP, Vetoshkin AA, Ivanov VV. Medical and statistical indicators of injuries among servicewomen in the Armed Forces of the Russian Federation (2003–2019). *Bulletin of the Russian Military Medical Academy*. 2021;23(2):139–154. DOI: <https://doi.org/10.17816/brmma.58731>

ВВЕДЕНИЕ

Экстремальные условия службы в Вооруженных силах (ВС) России могут определять у военнослужащих возникновение ошибочных действий, снижение функциональных резервов организма, появление заболеваний и травм. Травматизм является одним из важнейших показателей безопасности деятельности военнослужащих [1]. Уровень травматизма у офицеров в 2003–2017 гг. составил $17,6 \pm 1,4\%$, или $4,2 \pm 0,4\%$, в структуре первичной заболеваемости [2], у военнослужащих контрактной службы (рядовых, сержантов, старшин) — $18,4 \pm 1,8\%$ и $3,7 \pm 0,3\%$ соответственно [3].

Травматизм — это показатели травм и их последствий, возникающих в определенный период времени в когорте населения [4]. Факторы риска травматизма можно свести к управляемым (группа факторов, характеризующих состояние военнослужащего и средств выполнения задачи) и малоуправляемым (группа факторов, определяемых состоянием среды) [5–8].

В ранее опубликованной нами работе [9] показатели травм у военнослужащих-женщин были представлены выборочно. Оказалось, что уровень травматизма в структуре заболеваемости у военнослужащих-женщин был не высоким, но значимым в структуре смертности.

Цель исследования — проанализировать показатели травматизма у военнослужащих-женщин ВС России с травмами по ведущим группам за 17 лет (2003–2019 гг.).

МАТЕРИАЛЫ МЕТОДЫ

Проведен выборочный статистический анализ медицинских отчетов о состоянии здоровья личного состава и деятельности медицинской службы по форме 3/МЕД воинских частей, в которых проходили службу около 80% от общего числа военнослужащих-женщин ВС России в 2003–2019 гг. [10].

Показатели травм по видам медико-статистической отчетности соотнесли с группами в XIX классе «Травмы, отравления и некоторые другие последствия воздействия внешних причин» (S00–T98) Международной статистической классификации болезней и проблем, связанных со здоровьем, 10-го пересмотра (МКБ-10), табл. 1. Анализировали только группы в XIX классе, которые представляли травмы (1–17-я и 22-я группы).

С 2017 г. в отчетных документах отдельно стали отражаться показатели внешних причин заболеваемости и смертности (XX класс, V01–Y98), которые являются, как правило, дополнительными и поэтому нами не рассматривались.

Сведения о травмах рассчитывали на 1000 военнослужащих-женщин или в ‰. Значимой группой в структуре XIX класса считали долю 5% и более, значимой травмой — долю 1,5% и более. В проанализированных отчетах показатели некоторых групп травм представлялись только обобщенно (например, 2-й, 3-й и 4-й групп). Как правило, это были травмы, сведения о которых

Таблица 1. Группы, представленные в XIX классе «Травмы, отравления и некоторые другие последствия воздействия внешних причин» (S00–T98)

Table 1. Blocks represented in the Chapter XIX "Injury, poisoning and certain other consequences of external causes (S00–T98)"

Группа	Название группы	Таксон
1-я	Травмы головы	S00–S09
2-я	Травмы шеи	S10–S19
3-я	Травмы грудной клетки	S20–S29
4-я	Травмы живота, нижней части спины, поясничного отдела позвоночника и таза	S30–S39
5-я	Травмы плечевого пояса и плеча	S40–S49
6-я	Травмы локтя и предплечья	S50–S59
7-я	Травмы запястья и кисти	S60–S69
8-я	Травмы области тазобедренного сустава и бедра	S70–S79
9-я	Травмы колена и голени	S80–S89
10-я	Травмы области голеностопного сустава и стопы	S90–S99
11-я	Травмы, захватывающие несколько областей тела	T00–T07
12-я	Травмы неуточненной части туловища, конечности или области тела	T08–T14
13-я	Последствия проникновения инородного тела через естественные отверстия	T15–T19
14–16-я	Термические и химические ожоги	T20–T32
17-я	Отморожение	T33–T35
22-я	Последствия травм, отравлений и других воздействий внешних причин	T90–T98

оказывали важное влияние на показатели увольняемости и смертности военнослужащих-женщин, что также нами учитывалось.

При расчете обобщенного показателя военно-эпидемиологической значимости травм для военнослужащих-женщин долю группы в классе в структуре смертности умножали на коэффициент 3, увольняемости — на коэффициент 2, остальные данные имели коэффициент 1. На основе полученной суммы структурных данных определяли оценку значимости последствий травм для нарушения здоровья военнослужащих-женщин.

Статистическую обработку провели с использованием программы Excel (Microsoft Corp., США). Представлены средние арифметические показатели и их статистические ошибки ($M \pm m$). Динамику и прогнозирование показателей травм оценивали с помощью анализа динамических рядов и расчета полиномиального тренда второго порядка [11]. Силу связи показателей полиномиального тренда определяли при помощи коэффициента детерминации (R^2), который характеризовал связь динамики показателей травматизма с построенной кривой (трендом). Чем больше был R^2 (максимальный показатель — 1), тем более объективно был создан тренд. Значок $\uparrow$ — показывал рост показателей, $\downarrow$ — уменьшение, $\cup$ — динамика напоминала U -кривую, $\cap$ — инвертированную U -кривую.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Среднегодовой уровень травматизма военнослужащих-женщин ВС России в 2003–2019 гг. составил $11,70 \pm 0,82\%$, первичной заболеваемости по всем классам МКБ-10 — $647,34 \pm 46,26\%$ (рис. 1). Полиномиальный тренд при низком коэффициенте детерминации

$R^2 = 0,47$ демонстрирует снижение данных травматизма (см. рис. 1 а). Среднегодовая доля травм в 2003–2019 гг. составила $1,9 \pm 0,2\%$ от структуры всей первичной заболеваемости военнослужащих-женщин. Полиномиальный тренд при высоком коэффициенте детерминации $R^2 = 0,83$ показывает уменьшение вклада травм в первичную заболеваемость (см. рис. 1 б).

Выявлено, что 1–2-й ранг травматизма был у военнослужащих с травмами колена и голени (9-я группа) с уровнем $2,3 \pm 0,16\%$ и долей 19,6% и травмами области голеностопного сустава и стопы (10-я группа) — $(2,3 \pm 0,23\%$ и 19,6% соответственно, 3-й ранг — с травмами запястья и кисти 7-я группа) — $1,59 \pm 0,2\%$ и 13,6% соответственно. Доли огнестрельных и взрывных травм были незначительными — 0,5 и 1,1% соответственно (табл. 2).

Ведущих групп с долей 5% и более в структуре травматизма было 6. В сумме их вклад составил 85,9% (рис. 2 а). В динамике структуры травматизма отмечается уменьшение вклада 1-й, 6-й и 10-й группы, увеличение — 7-й, 9-й и 22-й группы и относительная стабильность доли — 5-й группы (рис. 2 б).

Установлено, что самыми распространенными были поверхностные травмы, переломы костей, вывихи, растяжения и перенапряжения капсульно-связочного аппарата (табл. 3).

Выявлено, что при низких коэффициентах детерминации полиномиальные тренды травм колена и голени (9-я группа) и голеностопного сустава и стопы (10-я группа) напоминают инвертированную U -кривую со снижением данных в последний период наблюдения (рис. 3). При разных по значимости коэффициентах детерминации отмечается снижение уровня травматизма

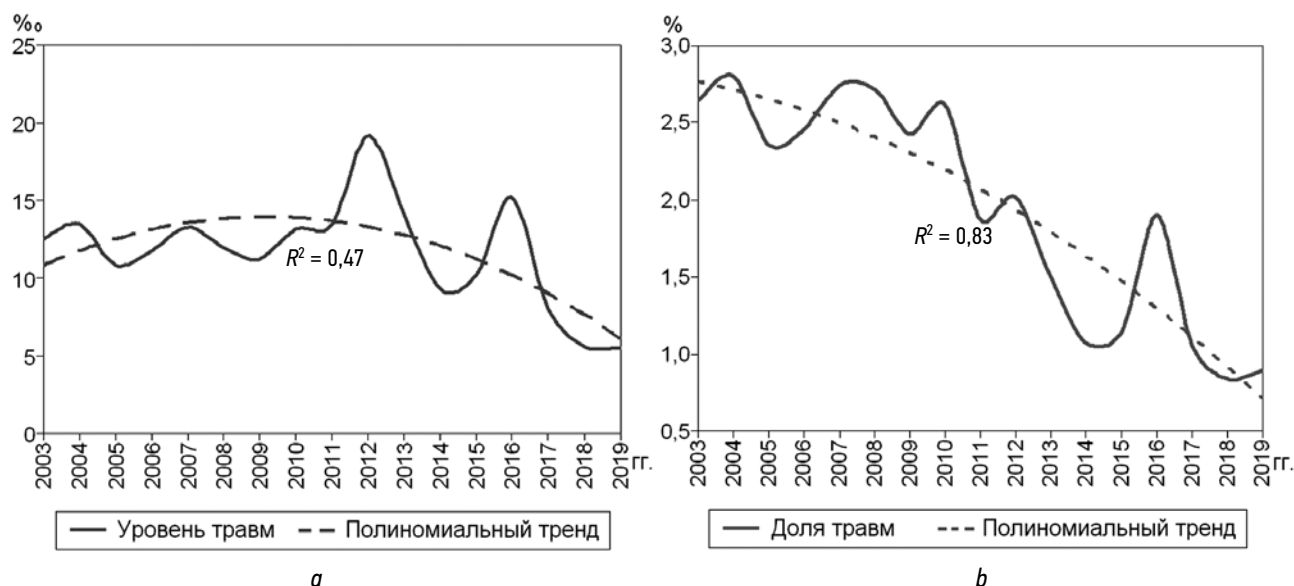


Рис. 1. Уровень травматизма (а) и доля травм в структуре первичной заболеваемости (б) военнослужащих-женщин по всем классам МКБ-10

Fig. 1. The level of injuries (a) and the proportion of injuries in the structure of primary morbidity (b) among servicewomen in all ICD-10 classes

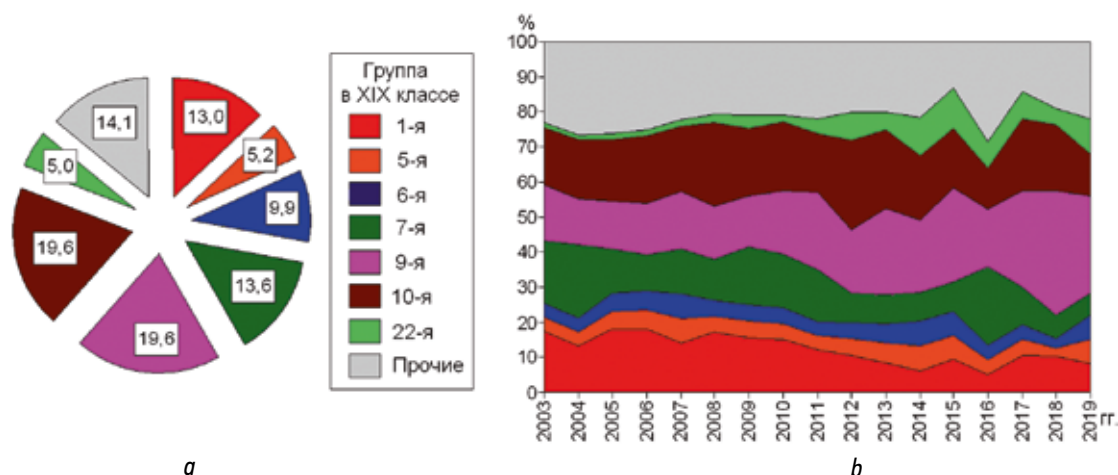


Рис. 2. Динамика структуры (а) и структура (b) травматизма военнослужащих-женщин с ведущими группами травм, %
Fig. 2. Dynamics of the structure (a) and structure (b) of traumatism among servicewomen with leading groups of injuries, %

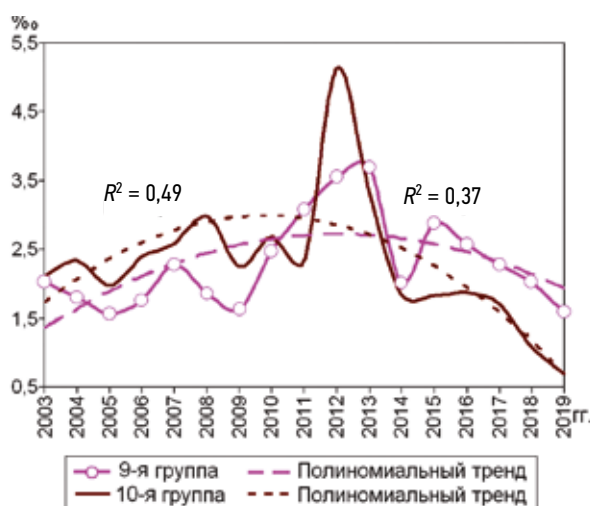


Рис. 3. Уровень травматизма военнослужащих-женщин с травмами 9-й и 10-й групп
Fig. 3. Injury rate among servicewomen with injuries of the blocks 9 and 10

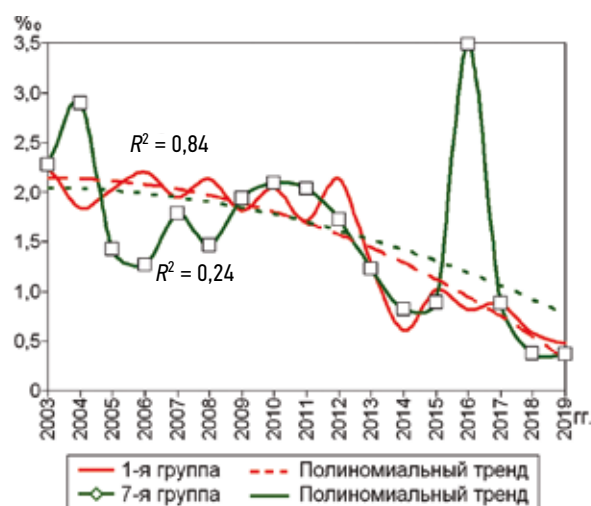


Рис. 4. Уровень травматизма военнослужащих-женщин с травмами 1-й и 7-й групп
Fig. 4. Injury rate among servicewomen with injuries of the blocks 1 and 7



Рис. 5. Уровень травматизма военнослужащих-женщин с переломом костей голени, включая голеностопный сустав (S82), и внутричерепной травмой (S06)
Fig. 5. Injury rate among servicewomen with a Fracture of lower leg, including ankle (S82) and Intracranial injury (S06)

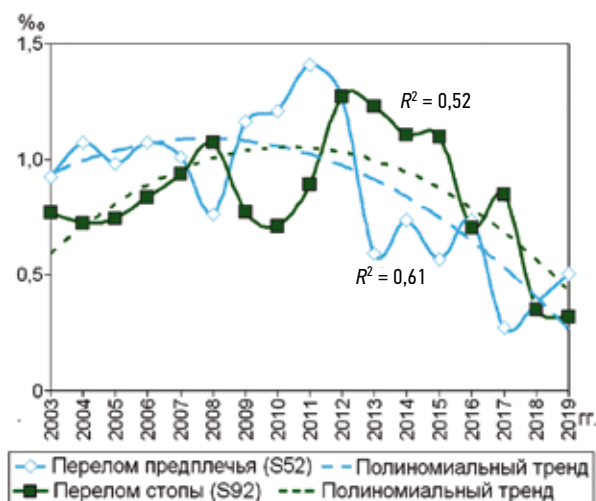


Рис. 6. Уровень травматизма военнослужащих-женщин с переломом костей предплечья (S52) и переломом стопы, исключая перелом голеностопного сустава (S92)
Fig. 6. Injury rate of servicewomen with Fracture of forearm (S52) and Fracture of foot, except ankle (S92)

у военнослужащих-женщин с травмами головы (1-я группа) и травмами запястья и кисти (7-я группа) (рис. 4).

Показатели 16 ведущих травм со вкладом в структуру травматизма составили 72,7% (табл. 4). Так, 1-й ранг частоты травматизма выявлен у военнослужащих-женщин с переломами костей голени, включая голеностопный сустав (S82), с уровнем $1,06 \pm 0,09\%$ и долей 9,1%, 2-й — внутрочерепной травмами (S06) — $0,95 \pm 0,11\%$ и 8,1% соответственно, 3-й — с переломами костей предплечья (S52) — $0,86 \pm 0,08\%$ и 7,4% соответственно.

При разных по значимости коэффициентах детерминации полиномиальные тренды переломов костей голени, включая голеностопный сустав (S82), (рис. 5) и переломов стопы, исключая перелом голеностопного сустава (S92) (рис. 6) напоминают инвертированную U-кривую с уменьшением показателей в последний период наблюдения. При значимых коэффициентах детерминации полиномиальные тренды внутрочерепной травмы (T06) (см. рис. 5) и переломов костей предплечья (S52) (см. рис. 6) демонстрируют снижение данных.

Среднегодовой уровень госпитализации военнослужащих-женщин с травмами (рис. 7) составил $6,89 \pm 0,54\%$, госпитализации по всем классам МКБ-10 — $293,74 \pm 23,94\%$. При низком коэффициенте детерминации ($R^2 = 0,28$) полиномиальный тренд демонстрирует уменьшение данных (см. рис. 7, а). Среднегодовая доля травм составила ($2,5 \pm 0,2\%$ от структуры всей

госпитализации военнослужащих-женщин. При значимом коэффициенте детерминации ($R^2 = 0,65$) полиномиальный тренд показывает уменьшение данных (см. рис. 7, б).

Найдено, что 1-й ранг частоты госпитализаций был у военнослужащих-женщин с травмами колена и голени (9-я группа) с уровнем $1,38 \pm 0,14\%$ и долей 20,1%, 2-й ранг — с травмами головы (1-я группа) — $1,26 \pm 0,13\%$ и 18,3% соответственно, 3-й ранг — с последствиями травм, отравлений и других воздействий внешних причин (22-я группа) — $0,97 \pm 0,17\%$ и 14,2% соответственно. Доли огнестрельных и взрывных травм были незначительными — 0,2 и 1,2% соответственно (табл. 5).

В общей сложности доля травм по ведущим группам (рис. 8) составила 87% от структуры госпитализации военнослужащих-женщин со всеми травмами (см. рис. 8, а). В динамике структуры госпитализации военнослужащих-женщин с ведущими травмами отмечается уменьшение доли травм 1-й и 6-й группы, увеличение — 7-й, 9-й, 10-й и 22-й группы, определенная стабильность — с 5-й группой (см. рис. 8, б).

Среднегодовой уровень дней нетрудоспособности у военнослужащих-женщин с травмами в 2003–2019 гг. (рис. 9) составил $239,5 \pm 17,8\%$, нетрудоспособность по всем классам МКБ-10 — $6606,0 \pm 382,5\%$. Полиномиальный тренд при высоком коэффициенте детерминации ($R^2 = 0,73$) показывает уменьшение данных (см. рис. 9, а).

Таблица 2. Обобщенные показатели травматизма военнослужащих-женщин Вооруженных сил России, обусловленные травмами, в 2003–2019 гг.

Table 2. Summary measures of servicewomen traumatism Armed Forces of Russia, caused by injuries, in 2003–2019

Группа травм в XIX классе	Травматизм (первичная заболеваемость)				
	уровень, ‰	структура, %	ранг	R^2	динамика
1-я	$1,52 \pm 0,16$	13,0	4-й	0,84	↓
2-я	$0,16 \pm 0,13$	1,4	13-й	0,06	↑
3-я	$0,27 \pm 0,03$	2,3	10-й	0,54	↓
4-я	$0,38 \pm 0,03$	3,2	8-й	0,27	н
5-я	$0,61 \pm 0,05$	5,2	6-й	0,44	н↓
6-я	$1,16 \pm 0,12$	9,9	5-й	0,64	↓
7-я	$1,59 \pm 0,20$	13,6	3-й	0,24	↓
8-я	$0,2 \pm 0,04$	1,7	12-й	0,21	н
9-я	$2,3 \pm 0,16$	19,6	1–2-й	0,37	н↑
10-я	$2,3 \pm 0,23$	19,6	1–2-й	0,49	н↓
11-я	$0,25 \pm 0,05$	2,1	11-й	0,09	н↓
12-я	$0,07 \pm 0,02$	0,6	14-й	0,19	↓
13-я	$0,02 \pm 0,01$	0,2	15-й	0,25	н↓
14–16-я	$0,3 \pm 0,05$	2,5	9-й	0,69	↓
17-я	$0,01 \pm 0,0$	0,1	16-й	0,00	→
22-я	$0,58 \pm 0,11$	5,0	7-й	0,46	н↑
Травмы XIX класса,	$11,7 \pm 0,82$	100,0	–	0,47	н↓
в том числе:					
огнестрельные	$0,06 \pm 0,05$	0,5	–	0,06	↑
взрывные	$0,13 \pm 0,08$	1,1	–	0,07	↑

Среднегодовая доля травм составила $3,7 \pm 0,3\%$ от структуры дней трудопотерь у военнослужащих-женщин по всем классам МКБ-10. При очень высоком коэффициенте детерминации ($R^2 = 0,91$) полиномиальный тренд демонстрирует уменьшение показателей (см. рис. 9, б).

В основном в динамике уровней дней трудопотерь по всем группам травм отмечается уменьшение данных (табл. 6). 1-й ранг уровня дней трудопотерь

у военнослужащих-женщин составили показатели травм колена и голени (9-я группа) с уровнем $53,7 \pm 3,5\%$ и долей 22,4%, 2-й ранг — травм голеностопного сустава и стопы (10-я группа) — $39,5 \pm 4,0\%$ и 16,5% соответственно, 3-й ранг — травм головы (1-я группа) — $28,3 \pm 3,5\%$ и 11,8% соответственно. В структуре дней трудопотерь огнестрельные и взрывные травмы составляли только 0,2 и 0,6% соответственно (табл. 6).

Таблица 3. Структура типов травм областей тела у военнослужащих-женщин Вооруженных сил России в 2003–2019 гг., %
Table 3. The structure of types of injuries to areas of the body in servicewomen of the Russian Armed Forces in 2003–2019, %

Тип травмы	Группа травм						
	5-я	6-я	7-я	8-я	9-я	10-я	11-я
Поверхностная травма	24,4	13,2	30,1	33,8	12,3	19,1	17,7
Открытая рана	3,4	1,7	6,4	12,3	2,3	1,4	6,9
Перелом	40,9	74,5	39,0	24,7	46,2	36,9	26,2
Вывих, растяжение и перенапряжение капсульно-связочного аппарата	21,5	6,6	7,2	3,9	30,4	33,3	21,4
Травма нервов	0,4	0,2	0,2	2,0	0,5	0,3	0,0
Травма кровеносных сосудов	0,5	0,5	0,3	1,2	0,8	0,1	0,0
Травма мышцы и сухожилия	3,8	1,9	4,0	9,1	3,3	3,0	0,0
Размозжение	0,0			0,0	0,0	0,0	0,7
Травматическая ампутация	0,0	0,0	10,1	0,4	0,0	0,0	0,0
Другие, неуточненные	5,1	1,4	2,7	12,6	4,2	5,9	27,1

Таблица 4. Обобщенные показатели травматизма военнослужащих-женщин с ведущими травмами в 2003–2019 гг.
Table 4. Summary measures of traumatism of servicewomen with major injuries in the 2003–2019

Таксон по МКБ-10	Название нозологии	($M \pm m$) ‰	%	Ранг	R^2	Динамика
S02	Перелом черепа и лицевых костей	$0,19 \pm 0,02$	1,6	15-й	0,59	↓
S06	Внутричерепная травма, в том числе:	$0,95 \pm 0,11$	8,1	2-й	0,84	↓
S06.0	сотрясение головного мозга	$0,78 \pm 0,11$	6,6		0,73	↓
S20–S29	Травмы грудной клетки (3-я группа)	$0,27 \pm 0,03$	2,3	12-й	0,54	↓
S30–S39	Травмы живота, нижней части спины, поясничного отдела позвоночника и таза (4-я группа)	$0,38 \pm 0,03$	3,2	10-й	0,27	н
S42	Перелом на уровне плечевого пояса и плеча	$0,25 \pm 0,03$	2,1	13–14-й	0,49	н↓
S52	Перелом костей предплечья	$0,86 \pm 0,08$	7,4	3-й	0,61	н↓
S60	Поверхностная травма запястья и кисти	$0,48 \pm 0,08$	4,1	8-й	0,62	↓
S62	Перелом на уровне запястья и кисти	$0,62 \pm 0,07$	5,3	7-й	0,64	↓
S80	Поверхностная травма голени	$0,28 \pm 0,02$	2,4	11-й	0,12	н
S82	Перелом костей голени, включая голеностопный сустав	$1,06 \pm 0,09$	9,1	1-й	0,47	н↑
S83	Вывих, растяжение и перенапряжение капсульно-связочного аппарата коленного сустава	$0,70 \pm 0,07$	6,0	6-й	0,51	↑
S90	Поверхностная травма области голеностопного сустава и стопы	$0,44 \pm 0,07$	3,8	9-й	0,86	н↓
S92	Перелом стопы, исключая перелом голеностопного сустава	$0,85 \pm 0,06$	7,2	4-й	0,52	н↓
S93	Вывих, растяжение и перенапряжение капсульно-связочного аппарата голеностопного сустава и стопы	$0,76 \pm 0,09$	6,5	5-й	0,46	н↓
T20–T25, T27–T32	Термические и химические ожоги (кроме ожогов глаза и его придаточного аппарата)	$0,25 \pm 0,04$	2,1	13–14-й	0,77	↓
T90	Последствия травм головы	$0,18 \pm 0,03$	1,5	16-й	0,12	н↑

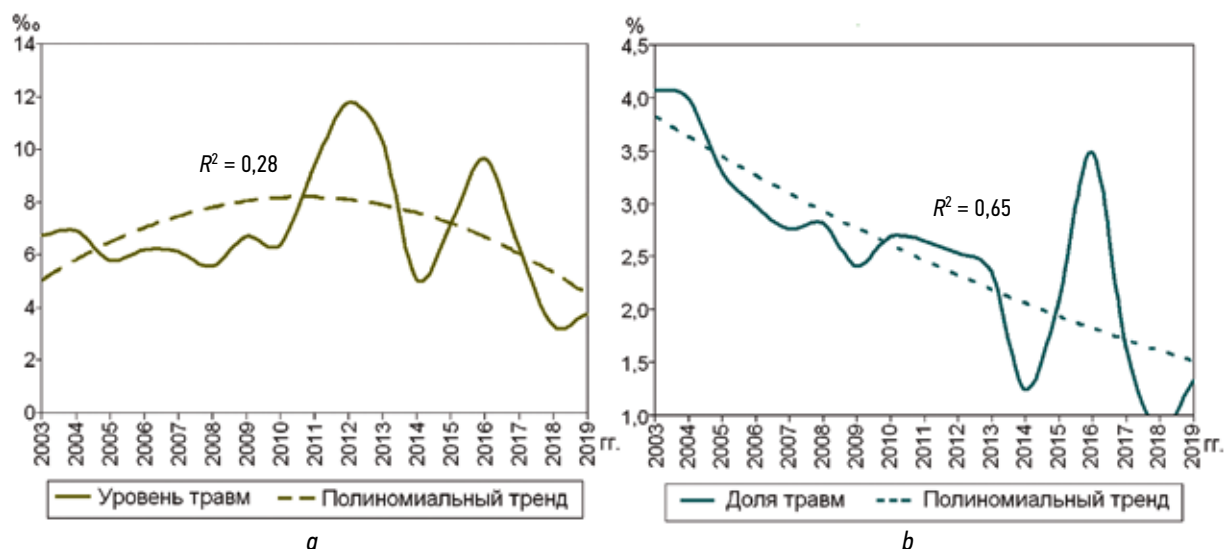


Рис. 7. Уровень (а) и доля (б) травм в структуре госпитализации военнослужащих-женщин по всем классам МКБ-10
Fig. 7. Level (a) and share (b) of injuries in the structure of hospitalization of servicewomen for all ICD-10 classes

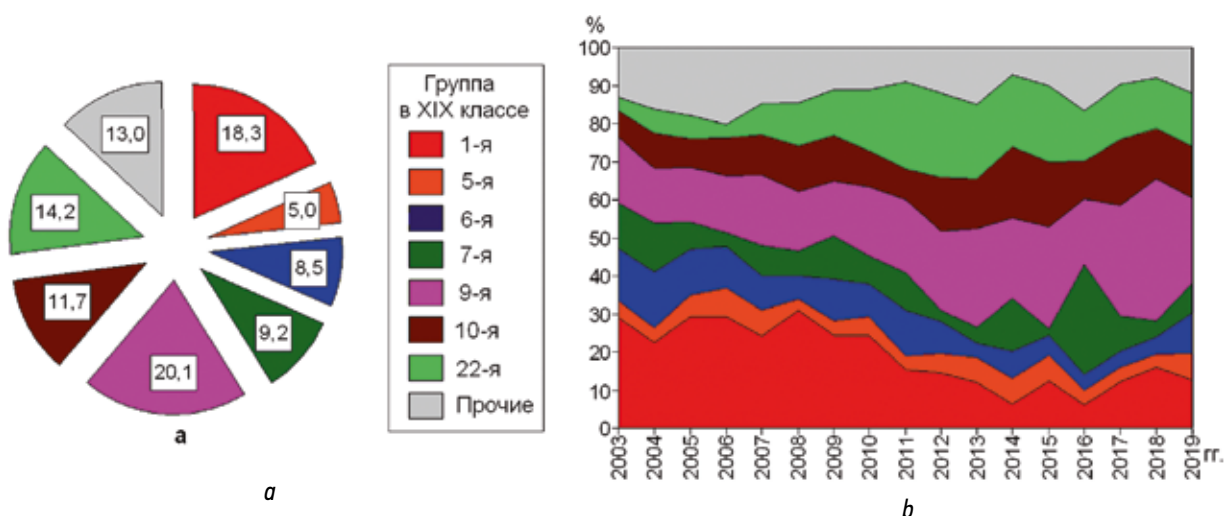


Рис. 8. Структура (а) и динамика структуры (б) госпитализации военнослужащих-женщин с ведущими группами травм, %
Fig. 8. Structure (a) and dynamics of structure (b) hospitalization of servicewomen with leading groups of injuries, %

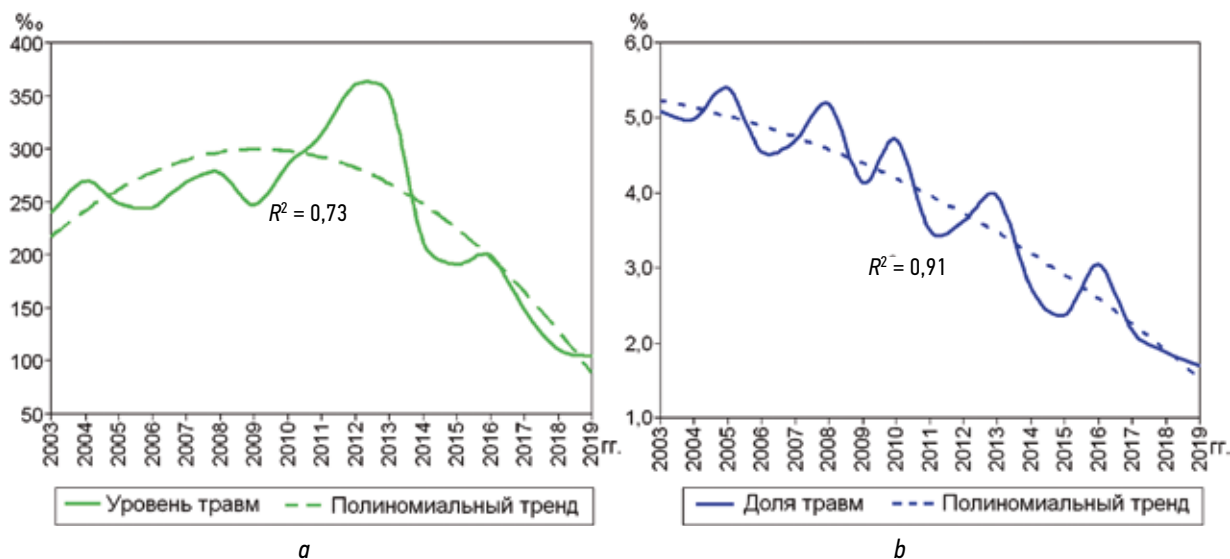


Рис. 9. Уровень (а) и доля травм в структуре дней трудопотерь (б) у военнослужащих-женщин по всем классам МКБ-10
Fig. 9. Level (a) and proportion of injuries in the structure of labor loss days (b) among servicewomen in all ICD-10 classes

В общей сложности доля травм по ведущим группам составила 86,5% от структуры всех трудопотерь военнослужащих-женщин с травмами (см. рис. 10, *a*). В динамике структуры дней трудопотерь у военнослужащих-женщин с ведущими группами травм отмечается уменьшение вклада травм 1-, 6-, 7-й и 10-й групп, увеличение — 9-й и 22-й групп и относительная стабильность доли — 5-й группы (см. рис. 10, *b*).

В среднем длительность 1 случая травматизма у военнослужащих-женщин составляла 37,1 день трудопотерь, в том числе с переломами костей голени, включая голеностопный сустав, (S82) — 45 дней, с переломами костей предплечья (S52) — 49,9 дней, с переломами стопы, исключая перелом голеностопного сустава (S92), с внутричерепными травмами (S06) — 22,4 дня, с переломами на уровне запястья и кисти (S62) — 59,3 дня.

Наиболее длительные трудопотери наблюдались при травме нервов на уровне голеностопного сустава и стопы (S94) — 129 дней, травме кровеносных сосудов на уровне голени (S85) — 78,3 дня, переломе стопы, исключая перелом голеностопного сустава, (S92) — 62,3 дня, переломе на уровне плечевого пояса и плеча (S42) — 61,2 дня, переломе, захватывающем несколько областей тела (T02), и переломе на уровне запястья и кисти (S62) — по 59,3 дня.

Среднегодовой уровень увольняемости военнослужащих-женщин, обусловленных травмами, в 2003–2019 гг. составил $0,11 \pm 0,02\%$, увольняемости по всем классам МКБ-10 — $8,78 \pm 1,34\%$ (рис. 11). Полиномиальный тренд при низком коэффициенте детерминации ($R^2 = 0,41$) напоминает инвертированную U-кривую с пиком показателей в 2012 г. и тенденцией уменьшения данных в последний период наблюдения (см. рис. 11, *a*). Например,

Таблица 5. Обобщенные показатели госпитализации военнослужащих-женщин Вооруженных сил России, обусловленные травмами, в 2003–2019 гг.

Table 5. Generalized indicators of hospitalization of female military personnel Russian Armed Forces, caused by injuries, in 2003–2019

Группа травм в XIX классе	Госпитализация				
	уровень, ‰	структура, %	ранг	R^2	динамика
1-я	$1,26 \pm 0,13$	18,3	2-й	0,80	↓
2-я	$0,05 \pm 0,03$	0,7	13–14-й	0,04	
3-я	$0,11 \pm 0,01$	1,6	12-й	0,37	↓
4-я	$0,24 \pm 0,02$	3,4	8-й	0,25	н↓
5-я	$0,35 \pm 0,04$	5,0	7-й	0,20	н
6-я	$0,58 \pm 0,07$	8,5	6-й	0,43	↓
7-я	$0,63 \pm 0,15$	9,2	5-й	0,01	↑
8-я	$0,13 \pm 0,02$	1,9	11-й	0,19	н↓
9-я	$1,38 \pm 0,14$	20,1	1-й	0,30	н↑
10-я	$0,81 \pm 0,08$	11,7	4-й	0,41	н↑
11-я	$0,15 \pm 0,05$	2,2	9–10-й	0,06	н↓
12-я	$0,05 \pm 0,02$	0,7	13–14-й	0,11	н↓
13-я	$0,01 \pm 0,01$	0,2	15-й	0,21	н↓
14–16-я	$0,15 \pm 0,02$	2,2	9–10-й	0,41	н↓
17-я	$0,01 \pm 0,00$	0,1	16-й	0,02	↑
22-я	$0,97 \pm 0,17$	14,2	3-й	0,54	н↑
Травмы XIX класса,	$6,89 \pm 0,54$	100,0	–	0,28	н↓
в том числе:					
огнестрельные	$0,02 \pm 0,01$	0,3	–	0,02	↑
взрывные	$0,08 \pm 0,03$	1,2	–	0,23	н

в 2018–2019 гг. случаев увольнений военнослужащих-женщин по причине травм не отмечались. Среднегодовая доля травм составила $1,2 \pm 0,2\%$ в структуре увольняемости военнослужащих-женщин по всем классам МКБ-10. При очень низком коэффициенте детерминации ($R^2 = 0,02$) полиномиальный тренд демонстрирует тенденцию незначительного уменьшения показателей (см. рис. 11, *b*).

1-й ранг частоты увольнений военнослужащих-женщин составили данные последствий травм, отравлений и других воздействий внешних причин (22-я группа) с уровнем $0,07 \pm 0,017\%$ и долей 62,7%, 2-й ранг — травм головы (1-я группа) — $0,018 \pm 0,005\%$ и 16%

соответственно, 3-й ранг — травм запястья и кисти (7-я группа) — $0,008 \pm 0,004\%$ и 7,3% соответственно. В структуре увольняемости военнослужащих-женщин взрывные травмы составляли незначительную долю — 1,9% (табл. 7).

В общей сложности доля травм по ведущим группам составила 86% от структуры всех увольнений военнослужащих с травмами (рис. 12 *a*). В динамике структуры увольняемости военнослужащих-женщин с ведущими травмами отмечается уменьшение вклада травм 1-й и 9-й групп, увеличение — 22-й группы (рис. 12 *b*).

Таблица 6. Обобщенные показатели дней трудопотерь у военнослужащих-женщин Вооруженных сил России, обусловленные травмами, в 2003–2019 гг.

Table 6. Summary measures of labor losses in the days of servicewomen Armed Forces of Russia, caused by injuries, in 2003–2019

Группа травм в XIX классе	Дни трудопотерь				
	уровень, ‰	структура, %	ранг	R^2	динамика
1-я	$28,3 \pm 3,5$	11,8	3-й	0,83	↓
2-я	$1,2 \pm 0,6$	0,5	13-й	0,03	u
3-я	$4,9 \pm 0,5$	2,1	11-й	0,46	↓
4-я	$8,8 \pm 1,1$	3,7	8-й	0,32	n
5-я	$13,4 \pm 1,2$	5,6	7-й	0,45	n↓
6-я	$27,5 \pm 2,6$	11,5	4-й	0,75	↓
7-я	$22,1 \pm 2,6$	9,2	6-й	0,62	↓
8-я	$4,8 \pm 0,6$	2,0	12-й	0,29	n↓
9-я	$53,7 \pm 3,5$	22,4	1-й	0,40	n
10-я	$39,5 \pm 4,0$	16,5	2-й	0,57	n↓
11-я	$6,0 \pm 1,1$	2,5	9-й	0,12	↓
12-я	$0,9 \pm 0,3$	0,4	14-й	0,12	↓
13-я	$0,2 \pm 0,0$	0,1	15-й	0,21	↓
14–16-я	$5,3 \pm 1,1$	2,2	10-й	0,13	↓
17-я	$0,1 \pm 0,0$	0,0	16-й	0,01	u
22-я	$22,8 \pm 4,0$	9,5	5-й	0,02	n
Травмы XIX класса,	$239,5 \pm 17,8$	100,0	—	0,73	n↓
в том числе:					
огнестрельные	$0,5 \pm 0,2$	0,2	—	0,08	n
взрывные	$1,4 \pm 0,6$	0,6	—	0,27	n

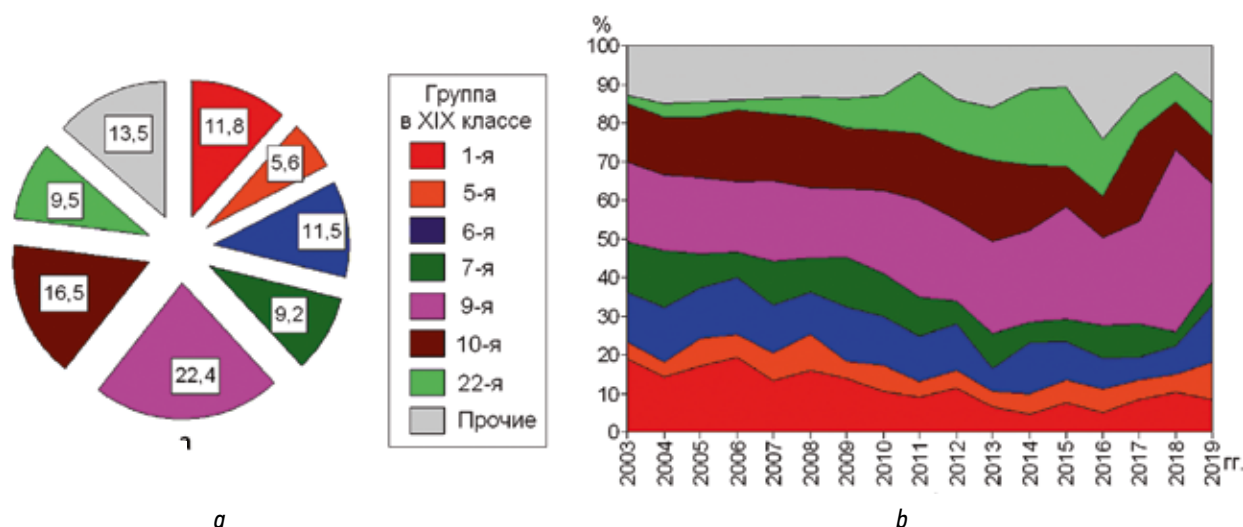


Рис. 10. Динамика структуры (a) и структура (b) дней трудопотерь у военнослужащих-женщин с ведущими группами травм, %
Fig. 10. Dynamics of structure (a) and the Structure (b) days labor losses servicewomen with major injury groups, %

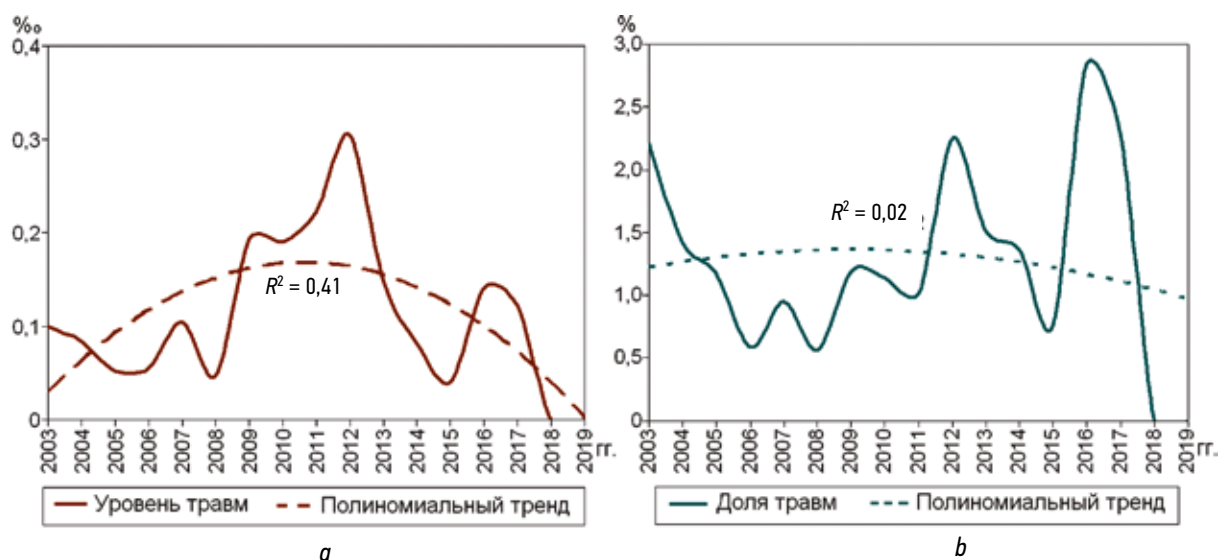


Рис. 11. Уровень (a) и доля травм в структуре увольняемости (b) у военнослужащих-женщин по всем классам МКБ-10
Fig. 11. Level (a) and proportion of injuries in the structure of dismissal (b) among servicewomen in all classes of ICD-10

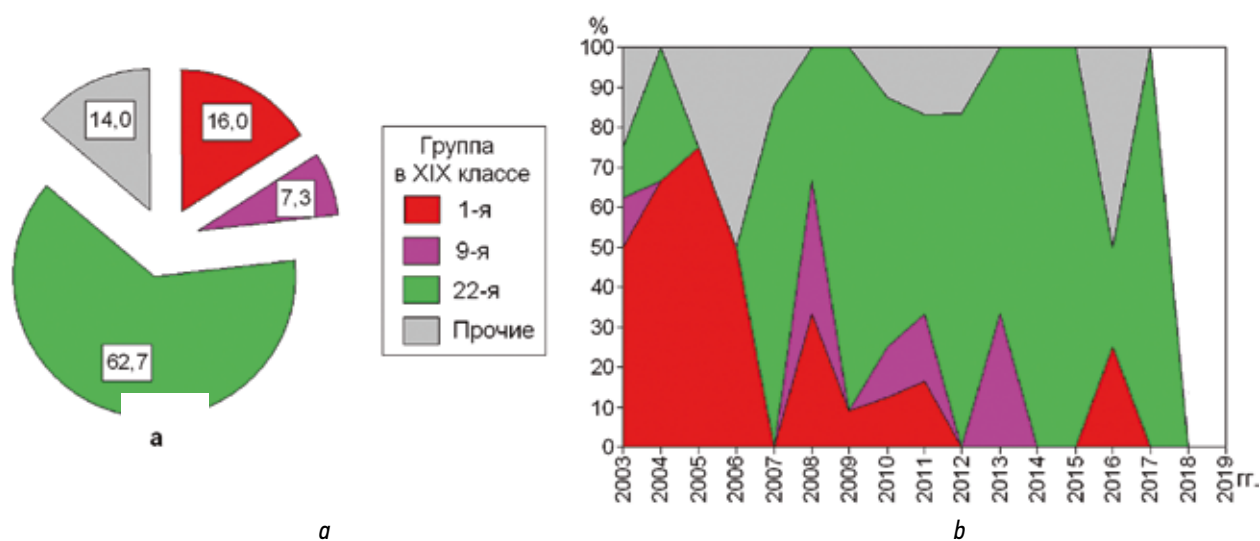


Рис. 12. Структура (a) и динамика структуры (b) увольняемости у военнослужащих-женщин с ведущими группами травм, %
Fig. 12. Level (a) and proportion of injuries in the structure of dismissal (b) among servicewomen in all classes, %

Среднегодовой уровень смертности, обусловленный травмами, в 2003–2019 гг. (рис. 13) составил $11,11 \pm 1,26$ на 100 тыс. военнослужащих-женщин, смертности по всем классам МКБ-10 — $61,74 \pm 4,30$. Полиномиальный тренд при низком коэффициенте детерминации ($R^2 = 0,27$) показывает тенденцию уменьшения данных (см. рис. 13, а). Среднегодовая доля смертности военнослужащих с травмами оказалась $18,0 \pm 1,6\%$ от структуры смертности по всем классам МКБ-10. Полиномиальный тренд при значимом коэффициенте детерминации ($R^2 = 0,56$) демонстрирует снижение показателей (см. рис. 13, б).

1-й ранг частоты смертности составили военнослужащие-женщины с травмами, захватывающими несколько областей тела (11-я группа), с уровнем $7,19 \pm 1,38$ на 100 тыс. военнослужащих и долей 50,8%, 2-й ранг — с травмами головы (1-я группа) — $8,38 \pm 1,81$ и 18,6% соответственно, 3-й — с отморожениями (17-я группа) — $1 \pm 0,44$ и 9,0% соответственно. В структуре смертности огнестрельные травмы составляли незначительную долю 0,8% (табл. 8).

В общей сложности доля ведущих групп составила 83,1% от структуры смертности с травмами

(рис. 14, а). В динамике структуры смертности военнослужащих-женщин отмечается уменьшение доли травм 1-й, 14-й и 17-й групп, увеличение — 11-й группы (рис. 14, б).

Не только практическому врачу, но специалисту в сфере организации военной медицины бывает трудно разобраться в многочисленных показателях медицинской статистики. По алгоритму, представленному ранее, рассчитали вклад групп в XIX классе в структуру сконструированной оценки военно-эпидемиологической значимости травм для военнослужащих-женщин ВС России. На рис. 15 представлена доля 5 ведущих групп травм со вкладом 73,5% в структуру военно-эпидемиологической оценки.

1-й ранг значимости негативных последствий для здоровья военнослужащих-женщин составили показатели травм, захватывающих несколько областей тела (11-я группа), 2-й ранг — последствий травм, отравлений и других воздействий внешних причин (22-я группа), 3-й ранг — травм головы (1-я группа), 4-й ранг — травм колена и голени (9-я группа), 5-й ранг — травм области голеностопного сустава и стопы (10-я группа).

Таблица 7. Обобщенные показатели увольняемости военнослужащих-женщин Вооруженных сил России, обусловленные травмами, в 2003–2019 гг.

Table 7. Summary measures of dismissal of servicewomen of the Russian Armed Forces in 2003–2019 due to injuries

Группа травм в XIX классе	Увольняемость				
	уровень, ‰	структура, %	ранг	R^2	динамика
1-я	$0,018 \pm 0,005$	16,0	2-й	0,54	↓
4-я	$0,002 \pm 0,001$	1,4	8-й	0,46	u
5-я	$0,005 \pm 0,003$	4,7	4-й	0,12	n
6-я	$0,002 \pm 0,002$	1,9	6–7-й	0,07	↑
7-я	$0,002 \pm 0,002$	1,9	6–7-й	0,07	↑
9-я	$0,008 \pm 0,004$	7,3	3-й	0,17	n
11-я	$0,004 \pm 0,003$	3,4	5-й	0,07	n
14–16-я	$0,001 \pm 0,001$	0,7	9-й	0,07	↓
22-я	$0,070 \pm 0,017$	62,7	1-й	0,44	n
Травмы XIX класса,	$0,111 \pm 0,020$	100,0	–	0,41	n↓
в том числе взрывные	$0,002 \pm 0,002$	1,9	–	0,07	↑

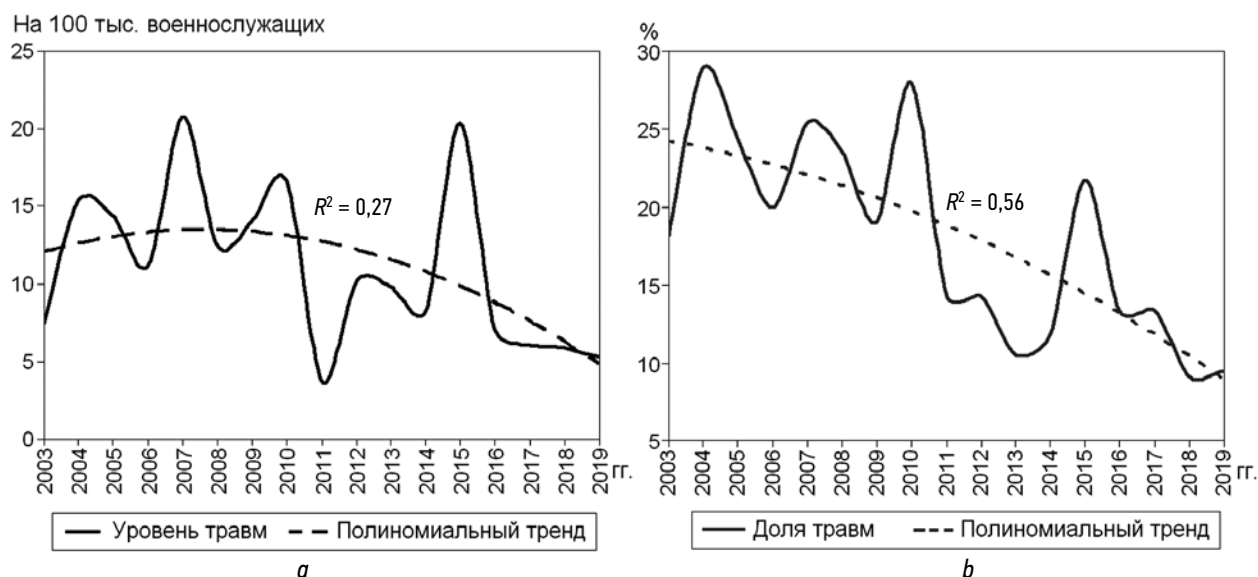


Рис. 13. Уровень (а) и доля травм в структуре смертности (б) военнослужащих-женщин по всем классам МКБ-10

Fig. 13. Level (a) and proportion of injuries in the structure of mortality (b) of servicewomen for all ICD-10 classes

Таблица 8. Обобщенные показатели смертности военнослужащих-женщин Вооруженных сил России в 2003–2019 гг., обусловленные травмами

Table 8. Summary measures of death rates of servicewomen of the Russian Armed Forces in 2003–2019 due to injuries

Группа травм в XIX классе	Смертность				
	уровень, ‰	структура, %	ранг	R ²	динамика
1-я	2,06 ± 0,70	18,6	2-й	0,23	↓
2-я	0,27 ± 0,15	2,4	7-й	0,14	↓
3-я	0,17 ± 0,12	1,5	9-й	0,18	↓
4-я	0,63 ± 0,33	5,7	4-й	0,05	↔↓
11-я	5,65 ± 0,97	50,8	1-й	0,14	↔↑
12-я	0,10 ± 0,10	0,9	10-й	—	—
13-я	0,24 ± 0,24	2,2	8-й	0,05	↑
14–16-я	0,53 ± 0,37	4,7	5-й	0,05	↔
17-я	1,00 ± 0,44	9,0	3-й	0,39	↓
22-я	0,46 ± 0,24	4,2	6-й	0,01	↔
Травмы XIX класса,	11,11 ± 1,26	100,0	—	0,87	↓
в том числе огнестрельные	0,09 ± 0,09	0,8	—	—	—

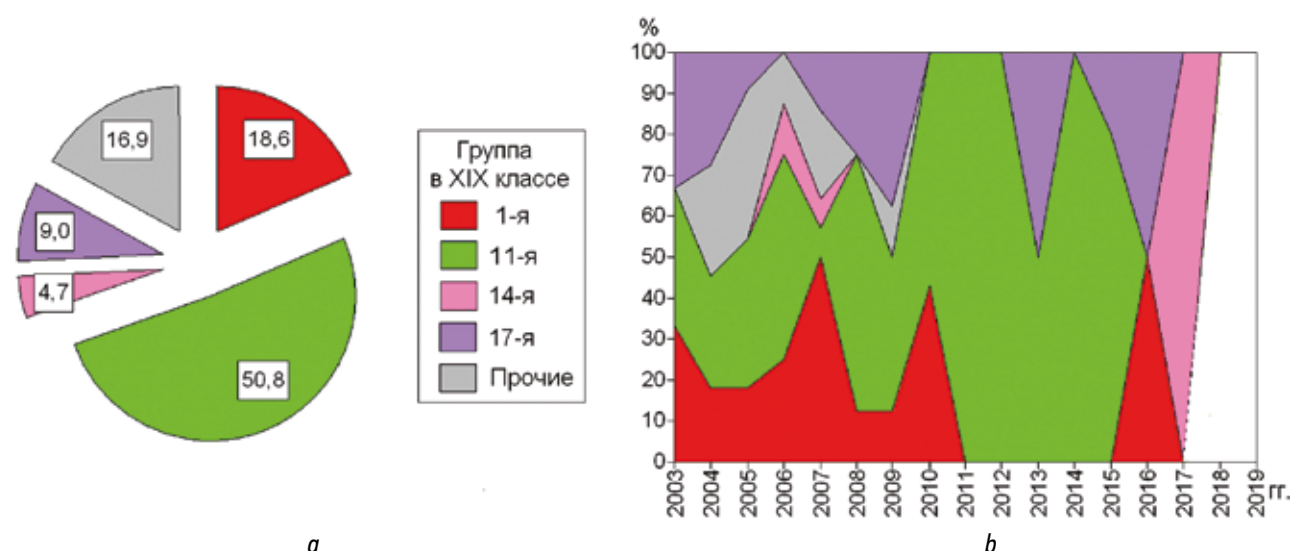


Рис. 14. Структура (а), динамика структуры (b) и смертности военнослужащих-женщин с ведущими группами травм, %
Fig. 14. Structure (a), dynamics of the structure (b) and mortality rate of servicewomen with leading groups of injuries, %

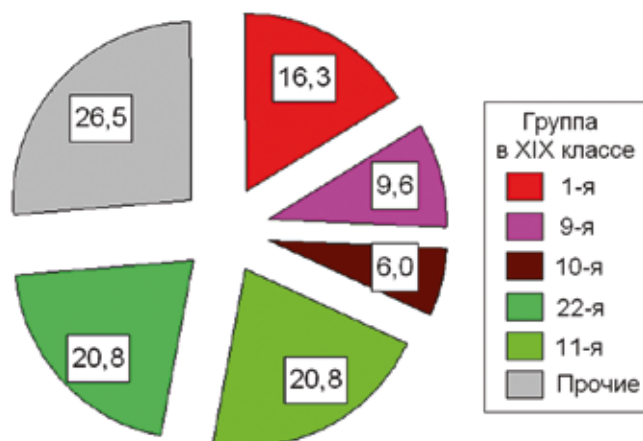


Рис. 15. Доля ведущих групп травм в структуре военно-эпидемиологической значимости для военнослужащих-женщин, %
Fig. 15. The share of the leading groups of injuries in the structure of military-epidemiological significance for servicewomen, %

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Установлено, что среднегодовой уровень травматизма военнослужащих-женщин в 2003–2019 гг. составил $11,70 \pm 0,82\%$, его доля в структуре первичной заболеваемости по всем классам МКБ-10 составила $1,7 \pm 0,2\%$, госпитализации — $6,89 \pm 0,54\%$ и $2,5 \pm 0,2\%$ соответственно, дней трудопотерь — $239,5 \pm 17,8\%$ и $3,7 \pm 0,3\%$ соответственно, увольняемости — $0,11 \pm 0,02\%$ и $1,2 \pm 0,2\%$ соответственно, смертности — $22,87 \pm 4,41$ на 100 тыс. военнослужащих-женщин и $18,0 \pm 1,6\%$ соответственно. В динамике отмечается снижение уровня и доли травм в проанализированных видах статистической отчетности.

Наиболее выраженные показатели травматизма у военнослужащих-женщин были с травмами колена и голени (9-я группа, S80–S89), в области голеностопного сустава и стопы (10-я группа, S90–S99 по МКБ-10), запястья и кисти (7-я группа, S60–S69), головы (1-я группа, S00–S09), локтя и предплечья (6-я группа, S50–S59).

Найденные медико-статистические показатели травматизма могут определить стратегию безопасных условий деятельности, профилактики травм, лечебно-оздоровительных и реабилитационных мероприятий у военнослужащих-женщин.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Ананьин С.А., Дмитроченков А.В., Подушкина И.В. Травматизм у военнослужащих и пути его предупреждения: монография. Н. Новгород: Пламя, 2007. 124 с.
2. Евдокимов В.И., Сивашченко П.П., Иванов В.В. Хоминец В.В. Медико-статистические показатели травм у военнослужащих контрактной службы (рядовых, сержантов и старшин) Вооруженных сил Российской Федерации (2003–2019 гг.) // Медико-биологические и социально-психологические проблемы безопасности в чрезвычайных ситуациях. 2020. № 4. С. 87–104. DOI: 10.25016/2541-7487-2020-0-4-87/104 (In Russ.).
3. Евдокимов В.И., Сивашченко П.П., Иванов В.В. Хоминец В.В. Медико-статистические показатели травм у офицеров Вооруженных сил Российской Федерации (2003–2019 гг.) // Вестник Российской военно-медицинской академии. 2020. № 4. С. 161–167.
4. Травматология и ортопедия: руководство для врачей: в 4 т. СПб.: Гиппократ, 2004. Т. 1: Общие вопросы травматологии и ортопедии / под ред. Н.В. Корнилова, Э.Г. Грязнухина. 765 с.
5. Семенов А.В. Комплексное медико-социальное исследование травматизма у военнослужащих и пути его предупреждения: автореф. дис. ... канд. мед. наук. Рязань, 2006. 25 с.
6. Grimm P.D., Mauntel T.C., Potter B.K. Combat and noncombat musculoskeletal injuries in the US military // *Sports Medicine and Arthroscopy Review*. 2019. Vol. 27. No. 3. P. 84–91. DOI: 10.1097/JSA.0000000000000246
7. Taanila H., Suni J.H., Kannus P., Pihlajamäki H., Ruohola J.P. [et al.]. Risk factors of acute and overuse musculoskeletal injuries among young conscripts: a population-based cohort study // *BMC Musculoskelet Disord*. 2015. No. 16. P. 104. DOI: 10.1186/s12891-015-0557-7
8. Schweizer M.A., Janak J.C., Stockinger Z.T., Monchal T. Description of trauma among French service members in the Department of Defense Trauma Registry: understanding the nature of trauma and the care provided // *Military Medical Research*. 2019. Vol. 6. No. 1. Article 7. DOI: 10.1186/s40779-019-0197-6
9. Сивашченко П.П., Евдокимов В.И., Григорьев С.Г., Иванов В.В., Фёфелов Д.И. Медико-статистическая характеристика заболеваемости военнослужащих-женщин Вооруженных Сил Российской Федерации (2007–2016 гг.) // Военно-медицинский журнал. 2018. № 8. С. 4–11.
10. Показатели состояния здоровья военнослужащих Вооруженных сил Российской Федерации, а также деятельности военно-медицинских подразделений, частей и учреждений в ... / Гл. воен.-мед. упр. Минобороны РФ. М., 2017. 147 с.; 2018. 213 с.; 2019. 195 с.
11. Афанасьев В.Н., Юзбашев М.М. Анализ временных рядов и прогнозирование. М.: Финансы и статистика, 2001. 228 с.

REFERENCES

1. Anan'in SA, Dmitrochenkov AV, Podushkina IV. *Travmatizm u voennosluzhashchikh i puti ego preduprezhdeniya*: monografiya. Nizhnii Novgorod; 2007. (In Russ.).
2. Evdokimov VI, Sivashchenko PP, Ivanov VV, Khominets VV. Medical and statistical indicators of injuries among contract military personnel (privates, sergeants and foreman) in the Armed Forces of the Russian Federation (2003–2019). *Medico-Biological and Socio-Psychological Problems of Safety in Emergency Situations*. 2020;(4):87–104. (In Russ.). DOI: 10.25016/2541-7487-2020-0-4-87/104
3. Evdokimov VI, Sivashchenko PP, Ivanov VV, Khominets VV. Medical and statistical indicators of injuries among officers in the Armed Forces of the Russian Federation (2003–2019). *Bulletin of Russian Military medical Academy*. 2020;(4):161–167. (In Russ.).
4. *Travmatologiya i ortopediya: rukovodstvo dlja vrachej*. In 4 vol. Vol. 1. General questions of traumatology and orthopedics. Eds.: N.V. Kornilov, Ye.G. Grjaznuhin. St. Petersburg; 2004. (In Russ.).
5. Semenov AV. *Kompleksnoe mediko-sotsial'noe issledovanie travmatizma u voennosluzhashchikh i puti ego preduprezhdeniya*: Abstract dissertation PhD Med. Sci. Ryazan'; 2006. (In Russ.).
6. Grimm PD, Mauntel TC, Potter BK. Combat and noncombat musculoskeletal injuries in the US military. *Sports Medicine and Arthroscopy Review*. 2019;27(3):84–91. DOI: 10.1097/JSA.0000000000000246
7. Taanila H, Suni JH, Kannus P, Pihlajamäki H, Ruohola JP, et al. Risk factors of acute and overuse musculoskeletal injuries among young conscripts: a population-based cohort study. *BMC Musculoskelet Disord*. 2015;(16):104. DOI: 10.1186/s12891-015-0557-7
8. Schweizer MA, Janak JC, Stockinger ZT, Monchal T. Description of trauma among French service members in the Department of Defense Trauma Registry: understanding the nature of trauma and the care provided. *Military Medical Research*. 2019;6(1): Article 7. DOI: 10.1186/s40779-019-0197-6
9. Sivashchenko PP, Evdokimov VI, Grigorev SG, Ivanov VV, Fefelov DI. Medical-and-statistic characteristics of morbidity among female military personnel of the Armed Forces of the Russian Federation (2007–2016). *Military Medical Journal*. 2018;(8):4–11. (In Russ.).
10. Pokazateli sostoyaniya zdorov'ya voennosluzhashchikh Vooruzhennykh sil Rossiiskoi Federatsii, a takzhe deyatel'nosti voenno-meditsinskikh podrazdelenii, chastei i uchrezhdenii v ... Glavnoe voenno-meditsinskoe upravlenie Minoborony Rossii [Main military medical directorate of the Russian Ministry of Defense]. Moscow; 2017; 2018; 2019. (In Russ.).
11. Afanas'ev VN, Yuzbashev MM. *Analiz vremennykh ryadov i prognozirovaniye*. Moscow; 2001. (In Russ.).

ОБ АВТОРАХ

***Владимир Иванович Евдокимов**, доктор медицинских наук, профессор; e-mail: 9334616@mail.ru
ORCID 0000-0002-0771-2102

Владимир Васильевич Хоминец, доктор медицинских наук, профессор

Павел Павлович Сивашенко, кандидат медицинских наук, доцент; ORCID 0000-0001-6286-6967

Александр Александрович Ветошкин, кандидат медицинских наук, доцент; e-mail: totoalex5@gmail.com

Валерий Владимирович Иванов, доктор медицинских наук, профессор

AUTHORS INFO

***Vladimir I. Evdokimov**, doctor of medical sciences, professor; e-mail: 9334616@mail.ru ORCID 0000-0002-0771-2102

Vladimir V. Khominets, doctor of medical sciences, professor

Pavel P. Sivashchenko, candidate of medical sciences, associate professor; ORCID 0000-0001-6286-6967

Alexander A. Vetoshkin, candidate of medical sciences, associate professor; e-mail: totoalex5@gmail.com

Valery V. Ivanov, doctor of medical sciences, professor

УДК 614.2:616-006.04

DOI: <https://doi.org/10.17816/brmma.60343>

АНАЛИЗ СТАТИСТИЧЕСКИХ ПОКАЗАТЕЛЕЙ НАСЕЛЕНИЯ САНКТ-ПЕТЕРБУРГА, СТРАДАЮЩИХ ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫМИ НОВООБРАЗОВАНИЯМИ ПОДЖЕЛУДОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

© В.Е. Моисеенко¹, А.В. Павловский¹, Д.А. Гранов¹, Л.В. Кочорова², И.В. Додонова², В.В. Хижа³, А.В. Язенок³, Т.В. Яковенко⁴

¹ Российский научный центр радиологии и хирургических технологий имени академика А.М. Гранова, Санкт-Петербург, Россия

² Первый Санкт-Петербургский медицинский университет имени академика И.П. Павлова, Санкт-Петербург, Россия

³ Медицинский информационно-аналитический центр, Санкт-Петербург, Россия

⁴ Северо-Западный государственный медицинский университет имени И.И. Мечникова, Санкт-Петербург, Россия

Резюме. Заболеваемость и летальность от рака поджелудочной железы являются актуальной медико-социальной проблемой. Оценка статистических показателей в динамике позволяет выявить организационные и клинические проблемы оказания помощи пациентам, страдающим злокачественными новообразованиями поджелудочной железы. Оцениваются медико-статистические показатели заболеваемости злокачественными новообразованиями поджелудочной железы у жителей Санкт-Петербурга. Статистические данные изучены за период с 2014 по 2019 г. Прирост «грубого» показателя первичной заболеваемости изменился с 417,99 на 100 тыс. населения в 2014 г. до 505,6 в 2019 г. В структуре первичной онкологической заболеваемости показатель активного выявления рака поджелудочной железы в 2014 г. составил 3,6%, в 2019 г. — 3,8%. Удельный вес больных с диагнозами, подтвержденными морфологически, увеличился с 48,9 до 61,4%. Удельный вес больных с впервые диагностированной IV стадией заболевания изменился с 39,5% в 2014 г. до 51,4% в 2019 г., а у пациентов с III стадией в 2019 г. составил 33,3% (убыль по сравнению с 2014 г. — 15,3%). В 2019 г. у 15,2% пациентов заболевание диагностировали на II стадии. Удельный вес пациентов с диагностированной I стадией в 2019 г. составил 6,6%, данный показатель в 2014 г. зарегистрирован на уровне 19,2%. С 2014 по 2019 г. одногодичная летальность не изменилась и составила 67,9 и 67,4%, соответственно (убыль — 0,7%). За последние 5 лет значимой тенденции снижения «грубых» показателей заболеваемости и летальности от рака поджелудочной железы не отмечается. Однако в динамике отмечен рост количества больных, состоящих на учете 5 и более лет, и увеличен индекс накопления контингента пациентов, страдающих раком поджелудочной железы.

Ключевые слова: заболеваемость; летальность; рак поджелудочной железы; злокачественные новообразования поджелудочной железы; статистические показатели; население Санкт-Петербурга.

Как цитировать:

Моисеенко В.Е., Павловский А.В., Гранов Д.А., Кочорова Л.В., Додонова И.В., Хижа В.В., Язенок А.В., Яковенко Т.В. Анализ статистических показателей населения Санкт-Петербурга, страдающих злокачественными новообразованиями поджелудочной железы // Вестник Российской военно-медицинской академии. 2021. Т. 23, № 2. С. 155–164. DOI: <https://doi.org/10.17816/brmma.60343>

DOI: <https://doi.org/10.17816/brmma.60343>

ANALYSIS OF STATISTICAL INDICATORS OF THE POPULATION OF SAINT PETERSBURG WITH MALIGNANT NEOPLASMS OF PANCREAS

© V.E. Moiseenko¹, A.V. Pavlovsky¹, D.A. Granov¹, L.V. Kochorova², I.V. Dodonova², V.V. Khizha³, A.V. Yazenok³, T.V. Yakovenko⁴

¹ Russian Scientific Center of Radiology and Surgical Technologies named after Academician A.M. Granov, Saint Petersburg, Russia

² First St. Petersburg Medical University named after Academician I.P. Pavlov, Saint Petersburg, Russia

³ Medical Information and Analytical Center, Saint Petersburg, Russia

⁴ North-West State Medical University named after I.I. Mechnikov, Saint Petersburg, Russia

ABSTRACT: Morbidity and mortality from pancreatic cancer is an urgent medical and social problem. Evaluation of statistical indicators in dynamics makes it possible to identify organizational and clinical problems in providing care to patients with malignant neoplasms of the pancreas. Medical and statistical indicators of incidence of malignant pancreatic neoplasms in St. Petersburg residents are evaluated. The assessment of medical and statistical indicators of the incidence of malignant neoplasms of the pancreas in residents of St. Petersburg. Statistical data were studied for the period from 2014 to 2019. The increase in the "rough" indicator of primary morbidity changed from 417.99 per 100 thousand population in 2014 to 505.6 in 2019. In the structure of primary cancer incidence, the indicator of active detection of pancreatic cancer glands in 2014 amounted to 3.6%, in 2019 — 3.8%. The proportion of patients with diagnoses confirmed morphologically increased from 48.9% to 61.4%. The proportion of patients with newly diagnosed stage IV of the disease changed from 39.5% in 2014 to 51.4% in 2019, and in patients with stage III in 2019 it was 33.3% (a decrease in comparison with 2014 — 15.3%). In 2019, the disease was diagnosed at stage II in 15.2% of patients. The proportion of patients with stage I in 2019 was 6.6%, this indicator in 2014 was registered at the level of 19.2%. From 2014 to 2019, the one-year mortality rate did not change and amounted to 67.9 and 67.4%, respectively (the decrease was 0.7%). Over the past 5 years, there has been no significant downward trend in the "rough" incidence and mortality rates from pancreatic cancer. However, in the dynamics, there was an increase in the number of patients registered for 5 or more years, and an increase in the accumulation index of the contingent of patients with pancreatic cancer.

Keywords: morbidity; mortality; pancreatic cancer; malignant neoplasms of the pancreas; statistical indicators; the population of St. Petersburg.

To cite this article:

Moiseenko VE, Pavlovsky AV, Granov DA, Kochorova LV, Dodonova IV, Khizha VV, Yazenok AV, Yakovenko TV. Analysis of statistical indicators of the population of Saint Petersburg with malignant neoplasms of pancreas. *Bulletin of the Russian Military Medical Academy*. 2021;23(2):155–164. DOI: <https://doi.org/10.17816/brmma.60343>

ВВЕДЕНИЕ

Заболеваемость и летальность от злокачественных новообразований поджелудочной железы (ЗНО ПЖ) являются актуальной медико-социальной проблемой ввиду агрессивного течения и поздней выявляемости данной патологии. Длительное время заболевание протекает без явных клинических симптомов и только у 20% пациентов при первичном обращении за медицинской помощью диагностируют I–II клинические стадии заболевания [1]. Пятилетняя выживаемость пациентов, страдающих ЗНО ПЖ, в мире варьирует от 2 до 9% [2]. В структуре онкологической заболеваемости в Российской Федерации (РФ) ЗНО ПЖ в 2018 г. составили 3,2%. Удельный вес выявленных больных с IV стадией ЗНО ПЖ в 2018 г. составил 58,9%, что явилось самым высоким показателем среди всех онкозаболеваний в стране.

Летальность в течение года с момента установки диагноза ЗНО ПЖ в РФ в 2018 г. составила 66,9%, что также является самым высоким показателем среди всех злокачественных новообразований [3]. Общепринятых мировым сообществом программ скрининга и раннего выявления ЗНО ПЖ на сегодняшний день не существует [4]. Ключевым моментом в оказании помощи пациентам, страдающим злокачественными новообразованиями, в том числе и ЗНО ПЖ, является создание региональных программ по совершенствованию онкологической помощи населению, в основе которых лежит анализ и социально-экономическое прогнозирование бремени рака [5].

Инструментом, который позволяет создать возможность расчета аналитических показателей, которые характеризуют динамику заболеваемости и смертности от рака, в том числе и от ЗНО ПЖ, на территории города, является популяционный раковый регистр. В Санкт-Петербурге (СПб) с 1995 г. раковый регистр входит в состав СПб ГБУЗ «Медицинский информационно-аналитический центр», который осуществляет централизованный учет больных злокачественными новообразованиями всех административных районов СПб.

Детальная оценка статистических показателей ЗНО ПЖ в СПб в динамике позволяет выявить организационные и клинические проблемы оказания помощи пациентам, страдающим данной патологией.

Таблица 1. Динамика «грубого» показателя заболеваемости злокачественными новообразованиями поджелудочной железы в Санкт-Петербурге в 2014–2019 гг. (на 100 000 населения)

Table 1. Dynamics of the "gross" indicator of the incidence of malignant neoplasms of the pancreas in St. Petersburg 2014–2019 (per 100 000 population)

Год	Заболеваемость ЗНО ПЖ	Абсолютный прирост	Показатель наглядности, %	Показатель роста, %	Темп прироста, %
2014	417,9	—	100,0	100,0	—
2015	502,0	101,0	118,2	117	17,2
2016	493,6	64,6	112,6	94,2	–1,8
2017	494,2	101,1	119,1	99,5	1,5
2018	483,2	86,5	114,3	95,3	–2,1
2019	505,6	110,4	119,5	102,1	5,8

Цель исследования — оценить медико-статистические показатели заболеваемости ЗНО ПЖ у жителей СПб.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Статистические данные ЗНО ПЖ на территории СПб изучены за период с 2014 по 2019 г. Для анализа заболеваемости использованы данные регистра СПб ГБУЗ «Медицинский информационно-аналитический центр». Полученные результаты обработаны с помощью общепринятых методов вариационной статистики с использованием пакета прикладных статистических программ Statistica 7.0 (Microsoft Corp., США). Для определения тенденций изучаемых явлений применен метод наименьших квадратов. Вероятность ошибки $p < 0,05$ считали достаточной для вывода о статистической значимости различий полученных данных.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Число впервые выявленных случаев неоплазий среди взрослого населения СПб в период с 2014 по 2019 г. имело прирост на уровне 26,3%: с 21 458 случаев в 2014 г. до 27 084 случаев в 2019 г. Наибольший темп прироста наблюдался в 2015 г. и был равен 21,1%.

Динамика прироста «грубого» показателя первичной заболеваемости за исследуемый период с 417,99 на 100 тыс. соответствующего населения в 2014 г. до 505,6 в 2019 г. носила разнонаправленный характер. Наиболее высокий темп прироста наблюдался в 2015 г. (+17,2%), так как в этом году были приняты организационные меры по усилению статистического контроля за районами города. Наиболее низкий темп зарегистрирован в 2018 г. — 2,1% (табл. 1).

Число впервые выявленных ЗНО за год на протяжении всего исследуемого периода было больше у женщин, имея тенденцию к росту с 12 754 случаев в 2014 г. до 16 361 случаев в 2019 г. У мужчин данный показатель составил 8822 случаев в 2014 г. и 10 906 случаев в 2019 г. Однако «грубый» показатель заболеваемости ЗНО ПЖ был выше у мужчин и составил 12,4 в 2014 г. и 14,1 в 2019 г. (темп прироста за 6 лет — 13,7%).

У женщин данный показатель составил 10,6 в 2014 г. и 13,2 в 2019 г. (темп прироста за 6 лет — 24,5%).

За исследуемый период в структуре первичной онкологической заболеваемости наблюдалось относительное увеличение удельного веса впервые выявленных случаев ЗНО ПЖ. Данный показатель в 2014 составил 3,6%, в 2019 — 3,8% ($t = 1,2$; $p < 0,05$). В среднем по РФ данный показатель зарегистрирован на отметке в 3%.

Число впервые выявленных случаев ЗНО ПЖ среди населения СПб имело тенденцию к увеличению с 776 случаев в 2014 г. до 1044 случаев в 2019 г. (рис. 1). Линия тренда данного показателя также имеет тенденцию роста. Прирост показателя за исследуемый период составил +34,5%. Наибольший темп прироста наблюдался в 2015 г. (+30,7%) ввиду усиления организационных мер по контролю за оборотом медицинской документации службой медицинской статистики, а также внедрения современной информационной системы в районах СПб.

Заболеваемость ЗНО ПЖ на территории СПб в 2019 г. составила 23,4 случая на 100 000 населения. Динамика

заболеваемости ЗНО ПЖ населения СПб за исследованный период носила разнонаправленный характер, имея в целом прирост, равный 33%. Наиболее высокий темп прироста отмечен в 2015 г. (+27,7%), темп убыли — в 2018 г. (–2,9%), табл. 2.

Число выявленных ЗНО ПЖ у женщин в 2014 г. составило 437 случаев (21,8 на 100 000 населения соответствующего пола), среди мужчин данный показатель в 2014 г. зарегистрирован на уровне 338 случаев (16,7 на 100 000 населения соответствующего пола) ($t = 3,9$; $p < 0,001$). В 2019 г. данный показатель среди женского населения СПб составил 607 случаев (23,9 на 100 000 населения соответствующего пола) против 438 случаев у мужчин (18,0 на 100 000 населения соответствующего пола) ($t = 4,06$; $p < 0,001$).

Анализ статистических данных о заболеваемости ЗНО среди населения СПб, в том числе и при поражении поджелудочной железы, указывает на связь данного показателя с возрастом (рис. 2).

Из рис. 2 следует, что в возрастной структуре больных с впервые выявленными ЗНО всех локализаций

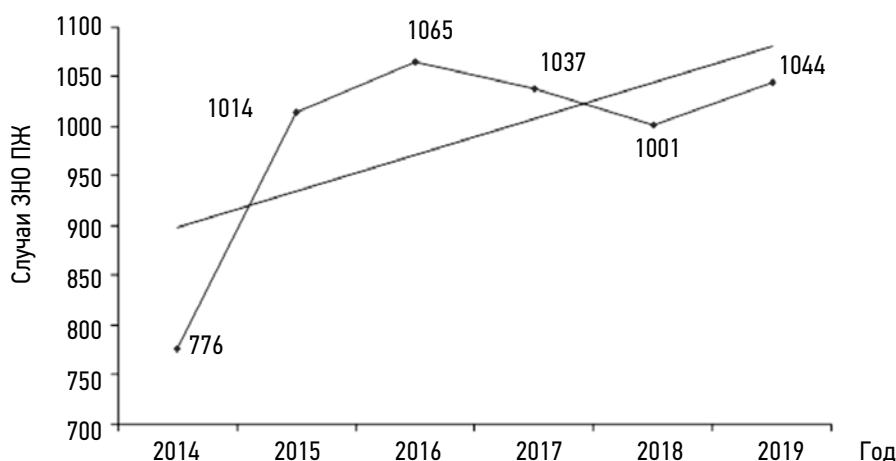


Рис. 1. Динамика впервые выявленных случаев злокачественными новообразованиями поджелудочной железы (ЗНО ПЖ) в Санкт-Петербурге в абсолютных числах с 2014 по 2019 г.

Fig. 1. Dynamics of the first detected cases of malignant neoplasms of the pancreas in St. Petersburg in absolute numbers from 2014 to 2019

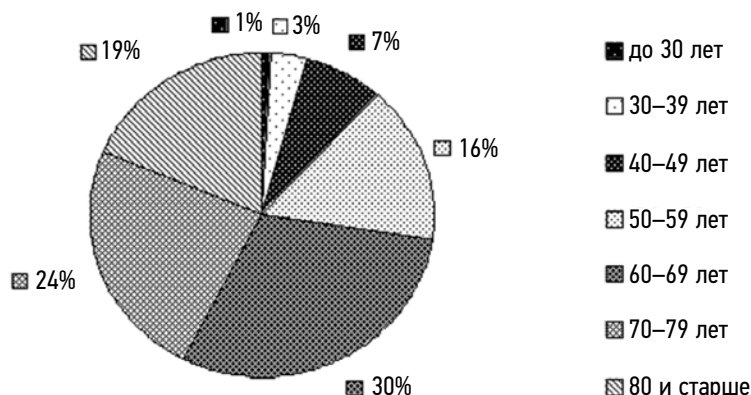


Рис. 2. Структура заболеваемости злокачественными новообразованиями (С 00-96) возрастных групп населения Санкт-Петербурга с 2014 по 2019 г.

Fig. 2. Structure of incidence of malignant neoplasms (S 00-96) of age groups of St. Petersburg population from 2014 to 2019

в 2019 г. преобладали лица старше 60 лет (72,4%), 60–69 лет — 29,8%, 70–79 лет — 23,9%, 80 лет и старше — 18,7% (прирост удельного веса за 6 лет незначителен и составил 1,5%). Около ¼ (26,7%) составили больные в возрасте 30–60 лет, а наименьшая доля (0,9%) представлена лицами от 18 до 30 лет.

В то же время оценка показателя заболеваемости в зависимости от возраста показала, что возрастная структура больных, страдающих ЗНО ПЖ, имела некоторые отличия (рис. 3).

Удельный вес населения, больного ЗНО ПЖ, в возрасте старше 60 лет в 2019 г. составил уже 83,4% и имел прирост 4,3% по сравнению с 2014 г. Доля больных возрастной группы от 30 до 60 лет составила 16,6%. Среди лиц в возрасте до 30 лет больных ЗНО ПЖ в 2014 г. было 0,3%, в 2019 г. пациентов данной возрастной группы не зарегистрировано.

Количество пациентов, взятых на учет с впервые установленным диагнозом ЗНО ПЖ за изученный период, имело тенденцию к росту. Прирост данного показателя составил +49,8%: с 469 человек (10,5 на 100 000 соответствующего населения) в 2014 г. до 703 человек (15,5 на 100 000 соответствующего населения) в 2019 г.

($t = 6,8$; $p < 0,001$). Линия тренда данного показателя также имеет тенденцию к росту (рис. 4).

Показатель активного выявления ЗНО всех локализаций в СПб в проанализированный период был значительно выше, чем доля выявленных активно ЗНО ПЖ. Следовательно, доля случаев активно выявленных ЗНО всех локализаций в 2014 г. составила 9,0%, а выявленных ЗНО ПЖ почти в 3 раза меньше — 2,8% ($t = 8,5$; $p < 0,05$). Прирост удельного веса случаев активного выявления ЗНО ПЖ за 6 лет составил 4%, оставаясь существенно ниже, чем в среднем при выявлении ЗНО всех локализаций (22,5%) ($t = 12,8$; $p < 0,05$) (рис. 5). Линия тренда динамики показателя удельного веса случаев активного выявления ЗНО всех локализаций имеет тенденцию к росту. Линия тренда данного показателя при ЗНО ПЖ остается неизменной.

Важным показателем комплексной оценки организации онкологической помощи населению является индекс накопления контингентов, страдающих ЗНО. Так, исследуемый показатель по СПб в среднем вырос с 0,9 в 2014 г. до 1,1 в 2019 г. Прирост индекса составил 22,2%. Наибольший темп прироста на уровне +87,5% наблюдался в 2017 г. (табл. 3).

Таблица 2. Динамика заболеваемости злокачественными новообразованиями поджелудочной железы на 100 000 населения Санкт-Петербурга с 2014 по 2019 г.

Table 2. Trends in the incidence of malignant neoplasms of the pancreas per 100 000 population of St. Petersburg from 2014 to 2019

Год	Заболеваемость ЗНО ПЖ	Показатель наглядности, %	Темп прироста/убыли, %
2014	15,03	100,0	—
2015	19,47	127,1	+27,7
2016	20,27	131,2	+3,4
2017	19,50	129,0	–1,8
2018	18,65	125,1	–2,9
2019	23,4	128,0	+3,5

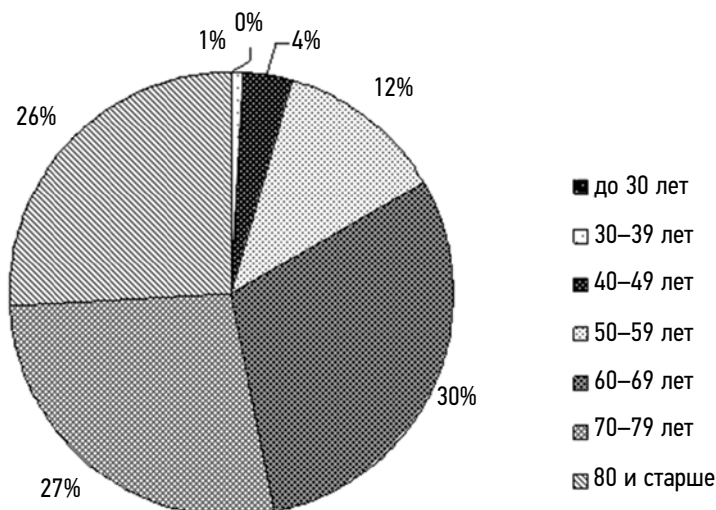


Рис. 3. Структура заболеваемости злокачественными новообразованиями поджелудочной железы возрастных групп населения Санкт-Петербурга с 2014 по 2019 г.

Fig. 3. The structure of the incidence of malignant neoplasms of the pancreas in the age groups of the population of St. Petersburg from 2014 to 2019

Показатель морфологической верификации диагноза является одним из важнейших при оценке качества оказания онкологической помощи населению, а также крайне важен для назначения оптимального лечения данной категории больных. Выявлено, что удельный вес больных с диагнозами, подтвержденными

морфологически (без учета данных аутопсий), от числа больных с впервые в жизни установленным диагнозом ЗНО ПЖ в СПб увеличился с 48,9 до 61,4%. Прирост данного показателя составил 25,5% (табл. 4). При сравнении полученных данных с результатами морфологической верификации ЗНО всех локализаций значения

Таблица 3. Динамика индекса накопления больных злокачественными новообразованиями поджелудочной железы в Санкт-Петербурге с 2014 по 2019 г.

Table 3. Dynamics of the index of accumulation of patients with malignant neoplasms of the pancreas in St. Petersburg from 2014 to 2019

Год	Индекс накопления контингентов	Абсолютный прирост	Показатель наглядности, %	Показатель роста, %	Темп прироста, %
2014	0,9	–	100,0	–	–
2015	0,6	–0,3	66,7	66,7	–33,3
2016	0,8	0,2	88,9	133,3	+33,3
2017	0,8	1,1	211,1	237,5	+87,5
2018	1,0	–0,9	111,1	52,6	–47,4
2019	1,1	0,1	122,2	110,0	+10,0

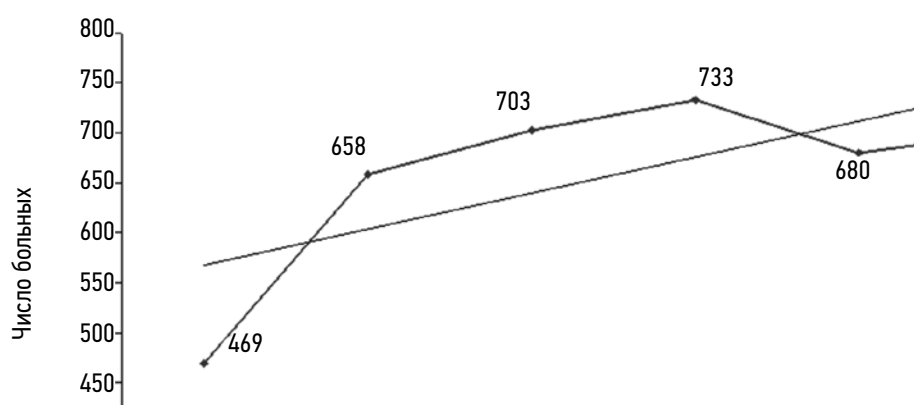


Рис. 4. Число больных с впервые установленным диагнозом злокачественными новообразованиями поджелудочной железы, взятых на учет в Санкт-Петербурге с 2014 по 2019 г.

Fig. 4. The number of patients with the first established diagnosis of malignant neoplasms of the pancreas registered in St. Petersburg from 2014 to 2019

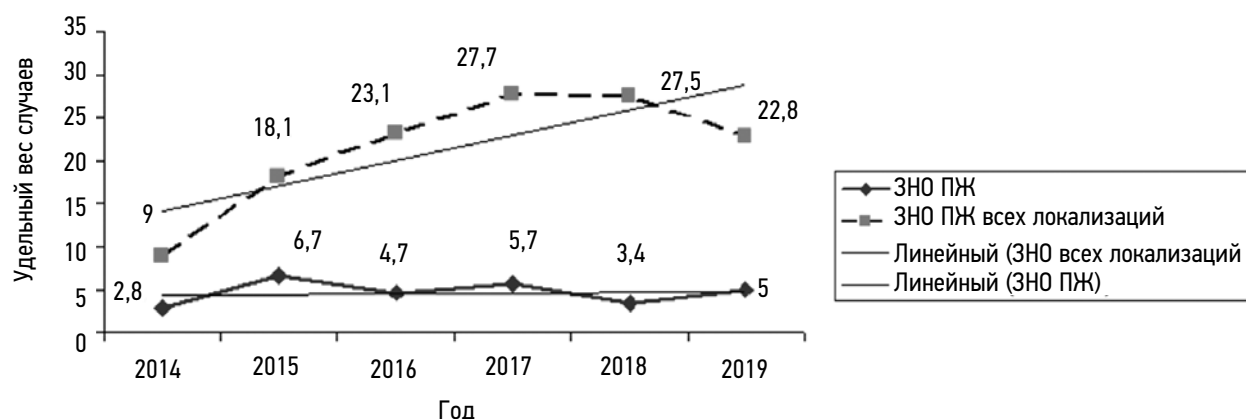


Рис. 5. Динамика активно выявленных больных с впервые установленным диагнозом злокачественное новообразование (C00–C96) и злокачественное новообразование поджелудочной железы, взятых на учет в Санкт-Петербурге с 2014 по 2019 г.

Fig. 5. Dynamics of actively identified patients with the first established diagnosis of malignant neoplasms (S00–S96) and malignant neoplasms of the pancreas, registered in St. Petersburg from 2014 to 2019

показателя для ЗНО ПЖ оказались достоверно ниже среднего показателя морфологического подтверждения ЗНО остальных локализаций, среднее значение которого за проанализированный период составило 87,4% ($t = 13,9$; $p < 0,001$).

Ввиду особенностей течения заболевания и отсутствия программ скрининга ЗНО ПЖ клинически выявляется в основном на поздних стадиях. В 2019 г. более половины (51,4%) всех больных с впервые в жизни установленным диагнозом ЗНО ПЖ составили случаи, диагностируемые на IV стадии. Удельный вес случаев ЗНО ПЖ с IV стадией заболевания изменился с 35,9% в 2014 г. до 51,4% в 2019 г, прирост данного показателя — 11,4%. Удельный вес случаев III стадии в 2019 г. составил 33,3% (убыль по сравнению с 2014 г. — 15,3%). ЗНО ПЖ на II стадии в 2019 г. диагностировали у 15,2% пациентов. Динамика изменения данного показателя достоверно не изменилась с 2014 г. ($t = 6,1$; $p < 0,001$). Удельный вес случаев ЗНО ПЖ I стадии в 2019 г.

составил 4,6%, данный показатель в 2014 г. зарегистрирован на уровне 11,1%.

Показатель числа больных ЗНО ПЖ, состоявших в медицинских организациях на учете более 5 лет, от числа больных, состоявших на учете на конец отчетного года, отражает эффективность комплекса диагностических и лечебно-профилактических мероприятий, проводимых в рамках онкологической помощи населению СПб. В 2019 г. доля пациентов, состоящих на учете 5 лет и более, от общего числа больных ЗНО всех локализаций, зарегистрированных к концу года, составила 56,7%, увеличившись за 6 лет на 7,7%.

Доля пациентов с ЗНО ПЖ, состоящих на учете 5 лет и более, от числа контингента больных ЗНО ПЖ, зарегистрированных к концу 2019 г., составила 33,5%. В целом за период с 2014 по 2019 г. отмечено достоверное улучшение этого показателя: число больных, выживших и наблюдавшихся 5 и более лет, увеличилось с 25,8 до 33,5% ($t = 2,7$; $p < 0,05$), табл. 5.

Таблица 4. Удельный вес больных с диагнозами, подтвержденными морфологически, от числа случаев с впервые установленным диагнозом злокачественное новообразование поджелудочной железы в Санкт-Петербурге с 2014 по 2019 г.

Table 4. Specific weight of patients with morphologically confirmed diagnoses from the number of cases with a first-established diagnosis of malignant neoplasms of the pancreas in St. Petersburg from 2014 to 2019

Год	Удельный вес морфологически верифицированных диагнозов	Абсолютный прирост	Показатель наглядности, %	Показатель роста, %	Темп прироста, %
2014	48,9	—	100,0	100,0	—
2015	50,1	—1,2	102,5	102,5	+2,5
2016	51,2	1,1	104,7	102,1	+2,1
2017	53,1	1,9	108,6	103,7	+3,7
2018	55,8	2,7	114,1	105,1	+5,1
2019	61,4	5,6	125,5	119,6	+19,6

Таблица 5. Удельный вес больных, страдающих злокачественными новообразованиями поджелудочной железы, состоявших на учете с момента установления диагноза 5 лет и более от числа больных, состоявших на учете на конец отчетного года с 2014 по 2019 г.

Table 5. The proportion of patients suffering from malignant neoplasms of the pancreas who were registered from the moment of diagnosis 5 years or more of the number of patients registered at the end of the reporting year from 2014 to 2019

Год	Удельный вес пациентов, страдающих ЗНО ПЖ	Показатель наглядности, %	Темп прироста, %
2014	25,8*	100,0	—
2015	23,5	91,1	—8,9
2016	24,6	95,3	+4,6
2017	33,4	129,5	+35,9
2018	32,7	126,7	—2,2
2019	33,5*	129,8	102,4

Примечание: * $p < 0,05$.

Таблица 6. Летальность состоящих на учете больных злокачественными новообразованиями поджелудочной железы с 2014 по 2019 г.

Table 6. Fatality of registered patients with malignant neoplasms of the pancreas from 2014 to 2019.

Год	Летальность состоящих на учете больных ЗНО ПЖ	Показатель наглядности, %	Темп прироста убыли, %
2014	51,9	100,0	–
2015	57,4	110,6	10,6
2016	55,0	106,0	–4,2
2017	54,4	104,8	–1,1
2018	49,0	94,4	–1,9
2019	47,9	91,0	–1,9

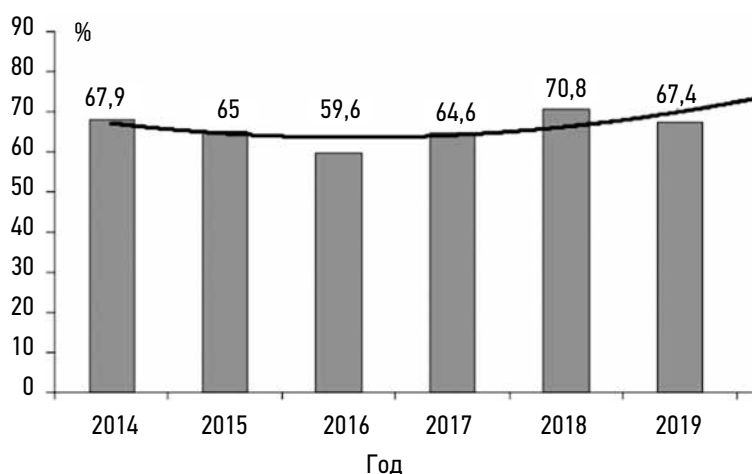


Рис 6. Показатель одногодичной летальности больных, страдающих злокачественными новообразованиями поджелудочной железы, состоящих на учете в медицинских организациях Санкт-Петербурга в динамике с 2014 по 2019 г.

Fig. 6. The indicator of one-year mortality of patients suffering from malignant neoplasms of the pancreas registered in St. Petersburg medical organizations in dynamics from 2014 to 2019

Показатель летальности при ЗНО ПЖ на протяжении проанализированного периода времени оставался неизменно высоким как в СПб, так и в РФ в целом. Летальность среди больных с ЗНО ПЖ в СПб за 6 лет снизилась — убыль показателя составила 4,3%: с 51,9% в 2014 г. до 48,2% в 2019 г. Исключение составил 2015 г., когда зарегистрирован прирост показателя на уровне 10,6%. Наибольший темп убыли отмечен в 2018 г., а значение темпа убыли равнялось 7,1% (табл. 6).

Доля больных, умерших в течение первого года после установления диагноза ЗНО ПЖ, из взятых на учет в предыдущем году оставалась неизменно высокой. В целом с 2014 г. по 2019 г. одногодичная летальность не изменилась и составила 67,9 и 67,4% соответственно (убыль — 0,7%) (рис. 6).

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

За последние 5 лет значимой тенденции снижения «грубых» показателей заболеваемости и летальности ЗНО ПЖ в СПб не выявлено. Однако в динамике отмечен рост количества больных ЗНО ПЖ, состоящих на учете 5 и более лет, а также увеличен индекс накопления контингента пациентов, страдающих ЗНО ПЖ в СПб, что свидетельствует об улучшении качества оказания медицинской помощи пациентам с данной патологией. Значительная доля больных с выявленной IV стадией заболевания свидетельствует о том, что существует еще немало проблем, связанных с верификацией ЗНО ПЖ и диагностикой на ранних стадиях этой нозологии. Число выявленных ЗНО ПЖ в период с 2014 по 2019 г. достоверно выше среди женщин СПб, что стоит учитывать на этапах амбулаторной помощи

пациентам. Следовательно, не только внедрение дорогостоящих высоких технологий лечения, но и организация выявления ЗНО ПЖ на ранних стадиях являются приоритетными направлениями системы здравоохранения. Одним из вариантов улучшения ситуации является создание ряда комплексных мер: более совершенная организация повышения онкологической настороженности врачей общего профиля, в частности связанной с ЗНО ПЖ; выявление ранних стадий ЗНО ПЖ; анализ

региональных особенностей распространения ЗНО ПЖ среди населения; усиление различных видов профилактических мероприятий; установление региональных факторов риска заболевания ЗНО ПЖ; проведение санитарно-просветительной противораковой работы среди населения относительно возможных профилактических мер при ЗНО ПЖ. Все это будет способствовать улучшению медико-статистических показателей населения СПб при ЗНО ПЖ.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Vincent A., Herman J., Schulick R., et al. // *Lancet*. 2011. Vol. 378. No. 9791. P. 607–620. doi: 10.1016/S0140-6736(10)62307-0
2. Ilic M., Ilic I. Epidemiology of pancreatic cancer // *World J Gastroenterol*. 2016. Vol. 22. No. 44. P. 9694–9705. DOI: 10.3748/wjg.v22.i44.9694
3. Каприн А.Д., Старинский Г.В., Петрова Г.В. Злокачественные новообразования в России в 2018 году (заболеваемость и смертность). М.: МНИОИ им. П.А. Герцена — филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, 2019. 250 с.

4. Prashanth R., Tagore S., Vinaya G. Epidemiology of Pancreatic Cancer: Global Trends, Etiology and Risk Factors // *World J Oncol*. 2019. Vol. 10. No. 1. P. 10–27. DOI: 10.14740/wjon1166
5. Игнатъева В.И., Авксентьева М.В. Анализ методологических особенностей исследований по изучению социально-экономического бремени заболеваний в РФ в рамках разработки стандартной методики анализа стоимости болезни с целью ее использования в оценке технологий здравоохранения // *Фармакоэкономика. Современная фармакоэкономика и фармакоэпидемиология*. 2014. № 7 (3). С. 3–11.

REFERENCES

1. Vincent A, Herman J, Schulick R, et al. *Lancet*. 2011;378(9791):607–620. DOI: 10.1016/S0140-6736(10)62307-0
2. Ilic M, Ilic I. Epidemiology of pancreatic cancer. *World J Gastroenterol*. 2016;44:9694–9705. DOI: 10.3748/wjg.v22.i44.9694
3. Kaprin AD, Starinskij VV, Petrova GV. Zlokachestvennye novoobrazovaniya v Rossii v 2018 godu (zabolevaemost' i smertnost'). Moscow: MNI OI im. P.A. Gercena — filial FGBU "NMIC radiologii" Minzdrava Rossii; 2019. (In Russ.).

4. Prashanth R, Tagore S, Vinaya G. Epidemiology of Pancreatic Cancer: Global Trends, Etiology and Risk Factors. *World J Oncol*. 2019;10(1):10–27. DOI: 10.14740/wjon1166
5. Ignat'eva VI, Avksent'eva MV. Analiz metodologicheskikh osobnostej issledovanij po izucheniju social'no-jekonomicheskogo bremeni zabolevanij v Rossii v ramkah razrabotki standartnoj metodiki analiza stoimosti bolezni s cel'ju ee ispol'zovanija v ocenke tehnologij zdrazvoohranenija. *Farmakojekonomika. Sovremennaja farmakojekonomika i farmakojepidemiologija*. 2014;7(3):3–11. (In Russ.).

ОБ АВТОРАХ

***Владислав Евгеньевич Моисеенко**, кандидат медицинских наук; e-mail: tmpr@inbox.ru; ORCID: 0000-0002-5058-8821

Александр Васильевич Павловский, доктор медицинских наук; e-mail: prof.pavlovskiy@mail.ru; ORCID: 0000-0003-3994-1329

Дмитрий Анатольевич Гранов, доктор медицинских наук, профессор; e-mail: d.granov@gmail.ru; ORCID: 0000-0002-8746-8452

Лариса Валерьяновна Кочорова, доктор медицинских наук, профессор; e-mail: larisakochorova@1spbgmu.ru; ORCID: 0000-0002-9016-8602; SPIN-код: 5332-1103

Инна Владимировна Додонова, ассистент; e-mail: dodonova@1spbgmu.ru; ORCID: 0000-0001-9258-4389; SPIN-код: 7483-5108

AUTHORS INFO

***Vladislav E. Moiseenko**, candidate of medical sciences; e-mail: tmpr@inbox.ru; ORCID: 0000-0002-5058-8821

Alexander V. Pavlovsky, doctor of medical sciences; e-mail: prof.pavlovskiy@mail.ru; ORCID: 0000-0003-3994-1329

Dmitry A. Granov, doctor of medical sciences, professor; e-mail: d.granov@gmail.ru; ORCID: 0000-0002-8746-8452

Larisa V. Kochorova, doctor of medical sciences, professor; e-mail: larisakochorova@1spbgmu.ru; ORCID: 0000-0002-9016-8602; SPIN-cod: 5332-1103

Inna V. Dodonova, assistant; e-mail: dodonova@1spbgmu.ru; ORCID: 0000-0001-9258-4389; SPIN-cod: 7483-5108

Валентин Васильевич Хижа, кандидат медицинских наук;
e-mail: apink1@mail.ru

Аркадий Витальевич Язенок, доктор медицинских наук,
доцент; e-mail: AYazenok@yandex.ru

Тарас Васильевич Яковенко, кандидат медицинских наук;
e-mail: jakovenko.t@szgmu.ru

Valentin V. Khizha, candidate of medical sciences;
e-mail: apink1@mail.ru

Arkady V. Yazenok, doctor of medical sciences, associate
professor; e-mail: AYazenok@yandex.ru

Taras V. Yakovenko, candidate of medical sciences;
e-mail: jakovenko.t@szgmu.ru

УДК 616.379-008.64

DOI: <https://doi.org/10.17816/brmma.64995>

ОСНОВНЫЕ ПАТОГЕНЕТИЧЕСКИЕ МЕХАНИЗМЫ ГИПЕРКОАГУЛЯЦИИ ПРИ САХАРНОМ ДИАБЕТЕ И ВОЗМОЖНОСТИ ЕЕ МЕДИКАМЕНТОЗНОЙ КОРРЕКЦИИ

© Е.В. Крюков, А.Н. Кучмин, Е.П. Уманская, М.Б. Нагорный, А.А. Шевелев

Военно-медицинская академия имени С.М. Кирова МО РФ, Санкт-Петербург, Россия

Резюме. Нарушения в системе коагуляции крови занимают важное место в континууме формирования патологических изменений системы кровообращения при сахарном диабете. Факторы, их обуславливающие, это гипергликемия, дефицит инсулина, инсулинорезистентность, дислипидемия, оксидативный стресс. Наиболее значимые изменения наблюдаются в сосудисто-тромбоцитарном звене гемостаза. Для сахарного диабета характерны морфологические и функциональные изменения в эндотелии сосудов. Увеличивается активность тромбоцитов, что проявляется высоким уровнем их спонтанной агрегации и повышенной чувствительностью к действию активирующих факторов. Роль в нарушении гемостаза играет повышение активности фактора фон Виллебранда, отражающее повреждение эндотелиальных клеток. Для сахарного диабета характерно увеличение активности плазменных факторов свертывания (I, II, III, VII, VIII, IX, XI, XII и XIII), активация калликреин-кининовой системы. В ряде случаев это коррелирует с развитием осложнений сахарного диабета. Наиболее значимыми нарушениями в системе подавления коагуляционных свойств являются уменьшение активности антитромбина III, снижение интенсивности формирования тромбин-антитромбиновых комплексов наряду с уменьшением содержания тромбомодулина и протеина С. При сахарном диабете происходит снижение фибринолиза, обусловленное уменьшением действия тканевого активатора плазминогена наряду с увеличением содержания ингибитора активатора плазминогена. Возможности медикаментозной коррекции гиперкоагуляции при сахарном диабете заключаются в том числе и в достижении гликемического контроля с помощью сахароснижающих средств и устранении дислипидемии путем гиполипидемической терапии. Наиболее хорошо изученным сахароснижающим препаратом, улучшающим состояние свертывающей системы крови, является метформин. На систему гемостаза у больных сахарным диабетом положительно влияют статины как за счет прямого гиполипидемического эффекта, так и за счет улучшения эндотелиальной функции и повышения фибринолиза.

Ключевые слова: сахарный диабет; тромбоциты; плазменные факторы свертывания; ингибирование коагуляции; фибринолиз; гликемический контроль; дислипидемия; метформин; статины.

Как цитировать:

Крюков Е.В., Кучмин А.Н., Уманская Е.П., Нагорный М.Б., Шевелев А.А. Основные патогенетические механизмы гиперкоагуляции при сахарном диабете и возможности ее медикаментозной коррекции // Вестник Российской военно-медицинской академии. 2021. Т. 23, № 2. С. 165–173. DOI: <https://doi.org/10.17816/brmma.64995>

DOI: <https://doi.org/10.17816/brmma.64995>

THE MAIN PATHOGENETIC MECHANISMS OF HYPERCOAGULATION IN DIABETES AND THE POSSIBILITY OF ITS DRUG CORRECTION

© E.V. Krukov, E.P. Umanskaya, A.N. Kuchmin, M.B. Nagorny, A.A. Shevelev

Military Medical Academy named after S.M. Kirov of the Ministry of Defense of the Russian Federation, Saint Petersburg, Russia

ABSTRACT: Disorders in the blood coagulation system play an important role in the development of cardiovascular pathology in diabetes. Factors that cause them are hyperglycemia, insulin deficiency, insulin resistance, dyslipidemia, oxidative stress. The most significant changes are observed in the vascular-platelet link of hemostasis. Diabetes is characterized by morphological and functional changes in the endothelium of blood vessels. The activity of platelets increases, which is manifested by their high level of spontaneous aggregation and increased sensitivity to the action of activating factors. The role in the disturbance of hemostasis is played by increasing the activity of the von Willebrand factor, reflecting damage to endothelial cells. Diabetes is characterized by an increase in the activity of plasma clotting factors (I, II, III, VII, VIII, IX, XI, XII and XIII), activation of the callicrein-kinin system. In some cases, this correlates with the development of complications of diabetes. Characteristic disorders in the coagulation inhibition system are a decrease in the activity of antithrombin III, reduced formation of thrombin-antithrombin complexes, reduction of thrombomodulin and protein C. In diabetes, there is a decrease in fibrinolysis, due to a decrease in the expression of tissue activator plasminogen and an increase in the level of the inhibitor of the activator plasminogen. The possibilities of drug correction of hypercoagulation factors in diabetes are to achieve glycemic control with sugar-reducing drugs and elimination of dyslipidemia through hypolipidemic therapy. The most well-studied sugar-lowering drug that improves the state of the blood clotting system is metformin. The system of hemostasis in diabetic patients is positively affected by statins both due to the direct hypolipidemic effect, and by improving endothelial function and increasing fibrinolysis.

Keywords: diabetes mellitus; platelets; plasma clotting factors; inhibition of coagulation; fibrinolysis; glycemic control; dyslipidemia; metformin; statins.

To cite this article:

Krukov EV, Umanskaya EP, Kuchmin AN, Nagorny MB, Shevelev AA. The main pathogenetic mechanisms of hypercoagulation in diabetes and the possibility of its drug correction. *Bulletin of the Russian Military Medical Academy*. 2021;23(2):165–173. DOI: <https://doi.org/10.17816/brmma.64995>

Дисфункция взаимодействия свертывающей и противосвертывающей систем крови на фоне нарушения обмена веществ считаются важными компонентами прогрессирования симптомов нарушения функции системы кровообращения при сахарном диабете (СД) [1]. Согласно представленным результатам исследований, выполненных ведущими специалистами Европейского общества кардиологов по сахарному диабету, предиабету и сердечно-сосудистым заболеваниям и Европейской ассоциации по изучению сахарного диабета, у больных СД отмечается значительное, более чем вдвое, увеличение частоты развития сердечно-сосудистых осложнений (ССО): прогрессирование симптомов ишемической болезни сердца, рост числа ишемического инсульта, сердечно-сосудистых исходов независимо от других факторов риска [2].

Наиболее частой причиной неблагоприятных ССО при СД являются атеротромботические процессы, 75% которых развивается в бассейне венечных артерий, остальные 25% составляют цереброваскулярные и периферические тромбозы [3]. Образование микротромбов в сосудах микроциркуляторного русла миокарда при СД играет существенную роль в прогрессировании сердечной недостаточности [4]. Наиболее значимые изменения системы свертывания крови у больных СД наблюдаются в сосудисто-тромбоцитарном звене. Нарушения в системе гемостаза прогрессируют с возрастом больных [5].

При СД в эндотелии сосудов происходят морфологические и, как следствие, функциональные изменения. В результате хронической гипергликемии запускается механизм повреждения белков интимы и протеогликанов базальной мембраны сосудов по типу их неферментативного гликозилирования, что лежит в основе формирования и последующего прогрессирования ангиодисфункции. Доказана зависимость между уровнем гликозилированного гемоглобина (HbA1c) у больных СД и развитием у них эндотелиально-тромбоцитарной дисфункции [6].

В результате стойкого стимулирующего влияния продуктов гликации на синтез молекул адгезии сосудистого эндотелия 1-го типа, интерлейкина 1, интерлейкина 6, фактора некроза опухоли α , ростовых факторов развивается пролиферация гладкомышечных клеток, происходит увеличение содержания молекул коллагена I и IV типа, дополнительно образуются комплексы фибронектина и протеогликанов, отмечается уменьшение регенераторных возможностей клеток эндотелия. Формирование дисфункции клеток эндотелия, моноцитов и макрофагов запускают каскад физико-химических реакций, результатом которых является увеличение синтеза и активности тромбопластина, играющего принципиальную роль в развитии атерогенеза и атеротромботических процессов [7].

Окисление глюкозы в стенке сосудов в условиях гипергликемии и подавления активности ферментов гликолиза происходит альтернативными путями,

результатом чего является оксидативный стресс. Образующийся в результате супероксид-анион, взаимодействуя с окисью азота (NO), в конечном итоге ингибирует ее физиологическую активность, а образующийся пероксинитрит оказывает прямое повреждающее действие на дезоксирибонуклеиновую кислоту. В результате увеличивается ферментативная активность полиаденозиндифосфат-рибоза-полимеразы — важного нуклеарного фермента, что сопровождается закономерным уменьшением содержания никотинамидадениндинуклеотида внутри клеток, замедлением гликолиза, снижением синтеза аденозиндифосфорной кислоты (АДФ) и, в конечном итоге, приводит к развитию и последующему усугублению проявлений дисфункции эндотелия [7]. Доказано, что именно при СД гликозилирование антиоксидантов, таких как супероксиддисмутаза и глутатион, приводит к их инактивации, что тоже является дополнительным и важным фактором, приводящим к эндотелиальной дисфункции [8].

Различия в выраженности эндотелиальной дисфункции у больных, страдающих СД 2-го типа (СД2), по сравнению с больными СД 1-го типа (СД1) при одинаково эффективном контроле уровня гликемии характеризуются преобладанием нарушений функции эндотелия в группе больных, страдающих СД2. При этом жесткий и эффективный контроль за уровнем гликемии сопряжен с качественным улучшением состояния эндотелия при СД1, а при СД2 выраженность эндотелиальной дисфункции остается почти неизменной [9]. Не исключено, что эта разница обусловлена связанной с СД2 инсулинорезистентностью, при которой происходит увеличение содержания липопротеидов низкой плотности (ЛПНП), окисленных в результате гипергликемии. Установлено, что окисленные ЛПНП оказывают на эндотелий сосудов цитотоксическое действие [10].

Для СД характерно повышение активности тромбоцитов, этому способствуют гипергликемия, эндотелиальная дисфункция, дефицит инсулина или инсулинорезистентность, дислипидемия, оксидативный стресс, воспаление [8].

Длительная гипергликемия на фоне абсолютного дефицита инсулина и развившейся инсулинорезистентности в сочетании с эндотелиальной дисфункцией, нарушениями липидного обмена, воспалительными процессами и оксидативным стрессом запускают каскад реакций, приводящих к увеличению агрегационных свойств тромбоцитов.

Стойкая гипергликемия сопровождается процессами ускорения мегакариоцитопоэза, что приводит к появлению в крови больных СД крупных, «молодых» тромбоцитов, обладающих повышенной способностью к агрегации [11]. Усилению агрегационных свойств тромбоцитов способствует повышение в них анаэробного гликолиза [12].

Гликозилирование белков на поверхности тромбоцитов, протекающее без участия ферментов, которое

является ключевым механизмом повреждения тканей при СД, приводит к росту выраженности экспрессии белков гликопротеинов (GP) Ib и IIb/IIIa, обеспечивающих адгезивные и агрегационные свойства. Имеется корреляция между уровнем экспрессии гликопротеинов Ib и IIb/IIIa и содержанием HbA1c [13].

Повышение уровня GP Ib и GP IIb/IIIa приводит к усилению спонтанной агрегации тромбоцитов [14]. В многоцентровом проспективном исследовании HAPARG [15] в группе больных СД2-го типа по сравнению с больными контрольной группы без СД выявлен более высокий уровень спонтанной агрегации тромбоцитов, что ассоциировалось с высоким риском сосудистых окклюзий.

Уровень инсулина в крови определяет степень чувствительности рецепторов тромбоцитов к действию ряда факторов, стимулирующих агрегацию: тромбина, коллагена, АДФ, адреналина, серотонина, простагландинов G2 и H2, арахидоновой кислоты, тромбоксана A2 и др. При этом один из важнейших внутриклеточных механизмов влияния инсулина на тромбоцитарную активность заключается в ингибировании выхода Ca^{2+} в цитозоль из клетки, что приводит к уменьшению степени выраженности агонист-стимулированной агрегации [16].

Недостаточное поступление инсулина в тромбоциты при СД вследствие абсолютного дефицита инсулина или инсулинорезистентности приводит к их повышенной реакции на активирующие факторы [8].

Влияние нарушений в липидном составе крови при СД на изменение агрегационной активности тромбоцитов доказано рядом исследований [2]. При сочетании СД2, абдоминального ожирения, гипертензии, развитие дислипидемии, как правило, характеризуется ростом уровня триглицеридов в составе липидов очень низкой плотности (ЛПОНП) и снижением холестерина липопротеидов высокой плотности (ХС ЛПВП). Содержание ХС ЛПНП у больных СД меняется незначительно, однако возрастает доля гликированных ЛПНП, которые, связываясь с мембраной тромбоцитов, модифицируют ее свойства, повышая чувствительность тромбоцитов к эпинефрину, АДФ и молекулам коллагена.

Е.В. Мороз и др. [17] выявили стойкую взаимосвязь между уровнем коллаген-стимулируемой агрегации тромбоцитов и содержанием ХС крови. В результате формирования комплекса тромбоцитов с ЛПНП при условии достаточной тромбоцитарной адгезии на местах локального сосудистого повреждения создаются условия для активации поступления ХС в сосудистую стенку по типу насыщения.

В результате нарушения липидного обмена в активированных тромбоцитах увеличивается продукция тромбоксана A2, что стимулирует активацию новых тромбоцитов и их агрегационную активность [18].

Способность адгезии тромбоцитов к участкам с поврежденным сосудистым эндотелием опосредуется функционально важным компонентом тромбоцитарного

гемостаза — гликопротеином плазмы крови фактором фон Виллебранда. Доказано, что он взаимодействует с белками гликопротеинов Ib и Ia, расположенными на поверхности тромбоцита, а также участвует в межтромбоцитарном взаимодействии через процесс связывания гликопротеинов IIb/IIIa. К росту смертности от ССО может приводить влияние комплексного механизма, включающего прогрессирующее повреждение клеток эндотелия сосудов и хроническую гипергликемию на фоне повышения функции фактора фон Виллебранда [19].

Наряду с этим доказано, что у больных с различным стажем СД по сравнению со здоровыми лицами увеличено количество активированных тромбоцитов. При улучшении гликемического контроля количество активированных форм тромбоцитов оставалось высоким [20].

Кроме изменений сосудисто-тромбоцитарного гемостаза, у больных СД меняется активность плазменных факторов свертывания, нарушается система ингибирования коагуляции и фибринолиза.

Для СД характерно повышение уровня ряда плазменных факторов свертывания: II, III, VIII, IX, XI, XII и XIII, активация калликреин-кининовой системы [12]. В ряде случаев имеется зависимость между повышением плазменных факторов свертывания и развитием осложнений СД. Выявлена корреляция между уровнем прекалликреина и развитием диабетической нефропатии и ретинопатии. У пациентов, страдающих пролиферативной ретинопатией, содержание прекалликреина выше, чем на начальных стадиях СД, и значительно превышает показатели у здоровых лиц [17]. При исследовании уровня прекалликреина оказалось, что наименьшее его содержание отмечается у здоровых лиц, на ранних стадиях СД его уровень повышается и достигает максимума у больных с микроваскулярными осложнениями, пролиферативной ретинопатией.

Для больных СД1 и СД2 характерно увеличение плазменной концентрации проконвертина (VII фактор свертывания крови) и его корреляция с плазменным уровнем глюкозы [21].

В последние годы большое внимание уделяется значению уровня фибриногена у больных СД, а его повышенный уровень учитывается как самостоятельный прогностический фактор повреждения сосудистой стенки. Гиперфибриногенемия прямо взаимосвязана с длительностью СД, коррелирует с уровнем HbA1c и степенью гипертрофии меди артерий [22].

При СД в результате окислительных процессов и непосредственного гликозилирования фибриноген меняет свои свойства, растет содержание тромбина (II фактор свертывания крови). С одной стороны, это приводит к изменению физиологической структуры тромба, а с другой — к повышению его устойчивости к деградации плазмином [13].

Совокупность процессов, приводящих к нарушению коагуляционных свойств при СД, заключается

как в уменьшении выраженности действия антитромбина III, так и в торможении формирования комплексов «тромбин-антитромбин», снижении концентрации протеина С и тромбомодулина [23]. При этом даже при адекватном гликемическом контроле восстановления уровня этих показателей не отмечается.

При СД возрастает стойкость плазминогена к воздействию профибринолитических ферментов, процессы гликозилирования замедляют выраженность его деградации, что, в конечном итоге, ведет к снижению выраженности самого фибринолиза [24].

Дополнительно роль ингибитора фибринолиза играет снижение экспрессии тканевого активатора плазминогена (t-PA) при одновременном росте содержания ингибитора активатора плазминогена (PAI-1) [25].

Особое значение повышение уровня ингибитора активатора плазминогена при СД приобретают доказательств взаимосвязи между активностью PAI-1 и развитием диабетической ретино-, нефро- и нейропатии [23], его повышение связывают с окислением ЛПНП, инсулинорезистентностью и гиперинсулинемией. Таким образом, в патогенезе СД2 и развитии его осложнений непосредственное участие PAI-1 представляется важным компонентом [26].

Влияние активности PAI-1 на системную и локальную фибринолитическую активность продемонстрировано в экспериментальных исследованиях. Было показано, что на фоне длительной гипергликемии происходит его накопление в стенке аорты и артерий, в результате чего суммарная фибринолитическая активность в значительной степени снижается. Это позволяет считать высокую активность ингибитора активатора плазминогена независимым прогностическим фактором риска сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) [25]. Высокая активность PAI-1 отмечена и при развитии гипогликемии, что отчасти может свидетельствовать об усугублении сосудистых осложнений СД даже при его лабильном течении [12].

При исследовании корреляции уровня PAI-1 с возрастом пациентов у больных СД2 и стабильной стенокардией, уровень антигена PAI-1 и его активность в ряде случаев снижались с увеличением возраста, что приводило к повышению фибринолиза у пациентов старших возрастных групп [13].

Что касается возможностей медикаментозной коррекции факторов гиперкоагуляции при СД, доказано, что достижение гликемического контроля у больных СД приводит к улучшению состояния свертывающей системы крови.

В настоящее время проведение сахароснижающей терапии предполагает индивидуальный подход к выбору целей лечения (достижение целевого уровня HbA1c), основанный на ожидаемой продолжительности жизни больного, наличия у него осложнений и риска развития гипогликемии [1, 2].

В исследовании ADVANCE [27] оценивалось влияние интенсификации гликемического контроля на частоту макро- и микроваскулярных осложнений при достижении целевого уровня HbA1c менее 6,5%. Оказалось, что частота развития макроваскулярных осложнений достоверно не менялась, а вот микроваскулярные осложнения статистически значимо развивались реже, при этом частота формирования диабетической нефропатии была меньше на 21%.

Необходимость строгого гликемического контроля при интенсивной антигипергликемической терапии с целью достижения уровня HbA1c 6% и ниже была продемонстрирована в исследовании ACCORD [28]: было доказано статистически значимое снижение числа нефатальных инфарктов миокарда, острых нарушений мозгового кровообращения, а также смертности от ССЗ.

Больным СД2 в качестве основного сахароснижающего препарата, при отсутствии противопоказаний, рекомендован метформин как в виде монотерапии, так и в составе любой комбинации двух и более препаратов [1]. В ряде исследований доказано положительное влияние метформина на систему гемостаза. Так, на фоне терапии метформином у больных СД2 отмечено снижение активности тромбоцитов [29], уменьшение концентрации фибриногена [30], VII и XIII факторов свертывания крови [27].

Показано, что терапия метформином приводила к повышению фибринолитической активности плазмы крови, о чем в проведенных исследованиях свидетельствовало увеличению концентрации t-PA и подавление активности PAI-1 [31–33]. Механизм влияния метформина на систему свертывания крови до конца не ясен. Ряд исследователей полагает, что непосредственного воздействия на гемостаз препарат не оказывает, а положительные изменения в системе свертывания крови связаны с улучшением углеводного обмена [34, 33].

Для СД характерно развитие совокупности нарушений обмена липидов, что делает проведение гиполипидемической терапии важной составляющей предупреждения ССО и снижения сердечно-сосудистой смертности.

Гиполипидемическими препаратами первой линии у больных СД являются ингибиторы 3-гидрокси-3-метилглутарил-кофермент А редуктазы (статины) [1, 35]. Интенсивность терапии статинами при СД определяется степенью сердечно-сосудистого риска больного. Имеются многочисленные данные о положительном влиянии статинов на систему свертывания крови [35].

Результатом гиполипидемического действия статинов является снижение содержания ХС в мембране тромбоцитов, что приводит к уменьшению их адгезивных свойств. На фоне приема статинов отмечается увеличение биодоступности NO и его активация его синтеза эндотелием, что способствует снижению агрегации тромбоцитов независимо от уровня ХС [28].

С. Erem et al. [23] показали, что статины подавляют экспрессию PAI-I и усиливают экспрессию t-PA

на поверхности эндотелиальных клеток, что приводит к усилению фибринолиза.

При ассоциации СД с сердечно-сосудистой патологией атеросклеротического генеза важным направлением коррекции системы гемостаза является применение антиагрегантов, в ряде случаев — в режиме двойной ангиагрегантной терапии. При СД в сочетании с мультифокальным атеросклерозом перспективным подходом в профилактике тромботических осложнений является комбинация ривароксана с ацетилсалициловой кислотой [36]. Однако, в связи с повышением риска кровотечений, в каждом конкретном случае врач должен

оценивать соотношение польза/риск при назначении двойной антитромботической терапии [17].

Таким образом, важными направлениями медикаментозной коррекции факторов гиперкоагуляции при СД являются достижение гликемического контроля и нормализация липидного обмена. Эти два направления терапии у пациентов, страдающих СД, с высоким и очень высоким риском ССО должны сочетаться с проведением антитромботической терапии, предусматривающей назначение дезагрегантных и/или антикоагулянтных препаратов в комплексном лечении этой категории больных.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Алгоритмы специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом / под ред. И.И. Дедова, М.В. Шестаковой, А.Ю. Майорова. Вып. 9. М., 2019. DOI: 10.14341/DM22151
2. Cosentino F., Grant P.J., Aboyans V. 2019 Рекомендации ESC/EASD по сахарному диабету, предиабету и сердечно-сосудистым заболеваниям Рабочая группа по сахарному диабету, предиабету и сердечно-сосудистым заболеваниям Европейского общества кардиологов (ESC, EOK) и Европейской ассоциации по изучению сахарного диабета (EASD, EACD) // Российский кардиологический журнал. 2020. Т. 25, № 4. С. 101–160. DOI: 10.15829/1560-4071-2020-3839
3. Bloomgarden Z.T. Cardiovascular disease in diabetes // *Diabetes Care*. 2010. Vol. 33. No. 4. P. e49–54. DOI: 10.2337/dc10-zb04
4. Banga J.D., Sixma J.J. Diabetes mellitus, vascular disease and thrombosis // *Clin. Haematol*. 1986. Vol. 15. No. 2. P. 465–492.
5. Крюков Е.В., Паневин Т.С., Попова Л.В. Возрастные изменения систем гемостаза // *Клиническая медицина*. 2020. Т. 98, № 1. С. 9–12.
6. Standeven K.F., Ariëns R.A.S., Whitaker P., et al. The effect of dimethyl biguanide on thrombin activity, FXIII activation, fibrin polymerization, and fibrin clot formation // *Diabetes*. 2002. Vol. 51. No. 1. P. 189–197. DOI: 10.2337/diabetes.51.1.189
7. Tabit C.E., Chung W.B., Hamburg N.M., Vita J.A. Endothelial dysfunction in diabetes mellitus: molecular mechanisms and clinical implications // *Rev. Endocr. Metab. Disord*. 2010. Vol. 11. No. 1. P. 61–74. DOI: 10.1007/s11154-010-9134-4
8. Sudic D., Razmara M., Forslund M., et al. High glucose levels enhance platelet activation: involvement of multiple mechanisms // *Br. J. Haematol*. 2006. Vol. 133. No. 3. P. 315–322. DOI: 10.1111/j.1365-2141.2006.06012.x
9. Аметов А.С., Соловьева О.Л. Эндотелиальная дисфункция и пути ее коррекции // *Сахарный диабет 2 типа. Проблемы и решения*. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2011. С. 183–210.
10. Barillari G., Fabbro E., Pasca S., Bigotto E. Coagulation and oxidative stress plasmatic levels in a type 2 diabetes population // *Blood Coagul. Fibrinolysis*. 2009. Vol. 20. No. 4. P. 290–296. DOI: 10.1097/MBC.0b013e328329e49b
11. Schneider D.J. Factors contributing to increased platelet reactivity in people with diabetes // *Diabetes Care*. 2009. Vol. 32. No. 4. P. 525–527. DOI: 10.2337/dc08-1865
12. Петрик Г.Г., Павлищук С.А., Космачева Е.Д. Сахарный диабет и кардиоваскулярные нарушения: фокус на гемостаз // *Российский кардиологический журнал*. 2014. № 3. С. 114–118. DOI: 10.15829/1560-4071-2014-3-114-118
13. Kearney K., Tomlinson D., Smith K., Ajjan R. Hypofibrinolysis in diabetes: a therapeutic target for the reduction of cardiovascular risk // *Cardiovasc. Diabetol*. 2017. Vol. 16. No. 1. P. 34. DOI: 10.1186/s12933-017-0515-9
14. Сироткина О.В., Заботина А.М., Тараскина А.Е., и др. Участие гликопротеина IIb-IIIa в спонтанной агрегации тромбоцитов // *Бюллетень экспериментальной биологии и медицины*. 2007. Т. 143, № 4. С. 398–401.
15. Breddin H.K., Lippold R., Bittner M., et al. Spontaneous platelet aggregation as a predictive risk factor for vascular occlusions in healthy volunteers? Results of the HAPARG study. Haemostatic parameters as risk factors in healthy volunteers // *Atherosclerosis*. 1999. Vol. 144. No. 1. P. 211–219. DOI: 10.1016/s0021-9150(99)00056-8
16. Шитикова А.С. Тромбоцитарный гемостаз. СПб.: Изд-во СПб ГМУ, 2000.
17. Мороз Е.В., Артемкин Э.Н., Крюков Е.В., Чернецов В.А. Осложнения со стороны желудочно-кишечного тракта при антитромботической терапии // *Общая реаниматология*. 2018. Т. 14, № 3. С. 15–26.
18. Соколов Е.И., Метельская В.А., Перова Н.В., и др. Взаимосвязь агрегации тромбоцитов с дислипидотеидемиями и полиненасыщенными жирными кислотами // *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2006. Т. 5, № 5. С. 87–93.
19. Frankel D.S., Meigs J.B., Massaro J.M., et al. Von Willebrand factor, type 2 diabetes mellitus, and risk of cardiovascular disease: the Framingham offspring study // *Circulation*. 2008. Vol. 118. No. 24. P. 2533–2539. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.108.792986
20. Новиков В.И., Новиков К.Ю. Антиагреганты при сахарном диабете: современные подходы и перспективы профилактики ишемической болезни сердца // *Consilium Medicum*. 2018. Т. 20, № 4. С. 16–23.
21. Folsom A.R., Wu K.K., Rasmussen M., et al. Determinants of population changes in fibrinogen and factor VII over 6 year: the atherosclerosis risk in communities (ARIC) study // *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol*. 2000. Vol. 20. No. 2. P. 601–606. DOI: 10.1161/01.atv.20.2.601

22. Corrado E., Rizzo M., Muratori I. Association of elevated fibrinogen and CRP levels with carotid lesions in patients with newly diagnosed hypertension or type 2 diabetes // *Arch. Med. Res.* 2006. Vol. 37. No. 8. P. 1004–1009. DOI: 10.1016/j.arcmed.2006.06.005
23. Erem C., Hacıhasanoğlu A., Celik S., et al. Coagulation and fibrinolysis parameters in type 2 diabetic patients with and without diabetic vascular complications // *Med. Princ. Pract.* 2005. Vol. 14. No. 1. P. 22–30. DOI: 10.1159/000081919
24. Essing M., Nguyen G., Prié D., et al. 3-hydroxy-3-methylglutaryl coenzyme A reductase inhibitors increase fibrinolytic activity in rat aortic endothelial cells. Role of geranylgeranylation and Rho proteins // *Circ. Res.* 1998. Vol. 83. No. 7. P. 683–690. DOI: 10.1161/01.res.83.7.683
25. Umpaichitra V., Hussain M.M., Castells S. Plasminogen activator inhibitor-1 and tissue-plasminogen activator in minority adolescents with type 2 diabetes and obesity // *Pediatr Res.* 2005. Vol. 58. No. 3. P. 483–487. DOI: 10.1203/01.PDR.0000164307.92308.09
26. Gray R.P., Panahloo A., Mohamed-Ali V., et al. Proinsulin-like molecules and plasminogen activator inhibitor type 1 (PAI-1) activity in diabetic and non-diabetic subjects with and without myocardial infarction // *Atherosclerosis.* 1997. Vol. 130. No. 1–2. P. 171–178. DOI: 10.1016/s0021-9150(96)06070-4
27. Grant P.J. Beneficial effects of metformin on haemostasis and vascular function in man // *Diabetes Metab.* 2003. Vol. 29. No. 4. Pt. 2. P. 6S44–6S52. DOI: 10.1016/s1262-3636(03)72787-6
28. Laufs U., La Fata V., Plutzky J., Liao J.K. Upregulation of endothelial nitric oxide synthase by HMG CoA reductase inhibitors // *Circulation.* 1998. Vol. 97. No. 12. P. 1129–1135. DOI: 10.1161/01.cir.97.12.1129
29. Formoso G., De Filippis E.A., Michetti N., et al. Decreased in vivo oxidative stress and decreased platelet activation following metformin treatment in newly diagnosed type 2 diabetic subjects // *Diabetes Metab. Res. Rev.* 2008. Vol. 24. No. 3. P. 231–237. DOI: 10.1002/dmrr.794
30. Fanghänel G., Silva U., Sanchez-Reyes L. Effects of metformin on fibrinogen levels in obese patients with type 2 diabetes // *Rev. Invest. Clin.* 1998. Vol. 50. No. 5. P. 389–394.
31. Anfossi G., Russo I., Bonomo K., Trovati M. The cardiovascular effects of metformin: further reasons to consider an old drug as a cornerstone in the therapy // *Curr. Vasc. Pharmacol.* 2010. Vol. 8. No. 3. P. 327–337. DOI: 10.2174/157016110791112359
32. Gin H., Roudaut M.F., Vergnot V., et al. Effect of metformin on fibrinolytic parameters in insulin-treated, type 2 diabetic patients // *Diabetes Metab.* 2003. Vol. 29. No. 5. P. 505–508. DOI: 10.1016/s1262-3636(07)70064-2
33. Nagi D.K., Yudkin J.S. Effects of metformin on insulin resistance, risk factors for cardiovascular disease, and plasminogen activator inhibitor in NIDDM subjects. A study of two ethnic groups // *Diabetes Care.* 1993. Vol. 16. No. 4. P. 621–629. DOI: 10.2337/diacare.16.4.621
34. Janka H.U. Platelet and endothelial function tests during metformin treatment in diabetes mellitus (short communication) // *Horm. Metab. Res.* 1985. Vol. 15. P. 120–122.
35. Задонченко В.С., Шехян Г.Г., Ялымов А.А. Место статинов в терапии больных ишемической болезнью сердца // *Русский медицинский журнал.* 2004. Т. 12, № 9. С. 513.
36. Ойроткинова О.Ш., Никонов Е.Л., Крюков Е.В., Баранов А.П. Терапевтические аспекты выбора антитромботической терапии у пациентов с мультифокальным поражением периферических артерий // *Терапевтический архив.* 2019. Т. 91, № 9. С. 158–164.
37. Северина А.С., Шестакова М.В. Нарушение системы гемостаза у больных сахарным диабетом // *Сахарный диабет.* 2004. № 1. С. 62–67.
38. Alessi M.C., Irène J.V. PAI-1 and the metabolic syndrome: the links, causes and consequences // *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* 2006. Vol. 26. No. 10. P. 2200–2207. DOI: 10.1161/01.ATV.0000242905.41404.68
39. Festa A., Williams K., Tracy R.P., et al. Progression of plasminogen activator inhibitor-1 and fibrinogen levels in relation to incident type 2 diabetes // *Circulation.* 2006;113(14):1753–1759. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.106.616177
40. Grant P.J. Metformin reduces circulating factor VII concentrations in patients with type 2 diabetes mellitus // *Thromb. Haemost.* 1998. Vol. 80. No. 1. P. 209–210.
41. McBane R.D., Hardison R.M., Sobel B.E.; Bari 2D Study Group. Comparison of plasminogen activator inhibitor-1, tissue type plasminogen activator antigen, fibrinogen, and D-dimer levels in various age decades in patients with type 2 diabetes mellitus and stable coronary artery disease (from the BARI 2D trial) // *Am. J. Cardiol.* 2010. Vol. 105. No. 1. P. 17–24. DOI: 10.1016/j.amjcard.2009.08.643
42. Michelson A. Platelets. Amsterdam, Boston: Academic Press, Elsevier Inc, 2007.
43. Pacher P., Szabó C. Role of poly (ADP-ribose) polymerase-1 activation in the pathogenesis of diabetic complications: endothelial dysfunction, as a common underlying theme // *Antioxid. Redox. Signal.* 2005. Vol. 7. No. 11–12. P. 1568–1580. DOI: 10.1089/ars.2005.7.1568
44. Patel A., MacMahon S., Chalmers J., et al; Advance Collaborative Group. Intensive blood glucose control and vascular outcomes in patients with type 2 diabetes // *N. Engl. J. Med.* 2008. Vol. 358. No. 24. P. 2560–2572. DOI: 10.1056/NEJMoa080298
45. Potter van Loon B.J., Kluft C., Radder J.K., et al. The cardiovascular risk factor plasminogen activator inhibitor type 1 is related to insulin-resistance // *Metabolism.* 1993. Vol. 42. No. 8. P. 945–949. DOI: 10.1016/0026-0495(93)90005-9

REFERENCES

1. Dedov I., Shestakova M.V., Majorov A.Ju, editors. *Standards of specialized diabetes care.* 9th ed. Moscow, 2019. (In Russ.). DOI: 10.14341/DM22151
2. Cosentino F., Grant P.J., Aboyans V. 2019 Rekomendacii ESC/EASD po saharnomu diabetu, prediabetu i serdechno-sosudistym zabolevaniyam Rabochaja grupa po saharnomu diabetu, prediabetu i serdechno-sosudistym zabolevaniyam Evropejskogo obshhestva kar-diologov (ESC, EOK) i Evropejskoj asociacii po izucheniju saharnogo diabeta (EASD, EASD). *Rossijskij kardiologicheskij zhurnal.* 2020;25(4):101–160. (In Russ.). DOI: 10.15829/1560-4071-2020-3839
3. Bloomgarden Z.T. Cardiovascular disease in diabetes. *Diabetes Care.* 2010;33(4):e49–54. DOI: 10.2337/dc10-zb04

4. Banga JD, Sixma JJ. Diabetes mellitus, vascular disease and thrombosis. *Clin Haematol*. 1986;15(2):465–492.
5. Kryukov EV, Panevin TS, Popova LV. Age-related changes in the hemostasis system. *Klinicheskaja medicina*. 2020;98(1):9–12. (In Russ.).
6. Standeven KF, Ariëns RAS, Whitaker P, et al. The effect of dimethyl biguanide on thrombin activity, FXIII activation, fibrin polymerization, and fibrin clot formation. *Diabetes*. 2002;51(1):189–197. DOI: 10.2337/diabetes.51.1.189
7. Tabit CE, Chung WB, Hamburg NM, Vita JA. Endothelial dysfunction in diabetes mellitus: molecular mechanisms and clinical implications. *Rev Endocr Metab Disord*. 2010;11(1):61–74. DOI: 10.1007/s11154-010-9134-4
8. Sudic D, Razmara M, Forslund M, et al. High glucose levels enhance platelet activation: involvement of multiple mechanisms. *Br J Haematol*. 2006;133(3):315–322. DOI: 10.1111/j.1365-2141.2006.06012.x
9. Ametov AS, Solov'eva OL. Saharnyj diabet 2 tipa. Problemy i reshenija. Moscow: GJeOTAR-Media; 2011. P. 183–210. (In Russ.).
10. Barillari G, Fabbro E, Pasca S, Bigotto E. Coagulation and oxidative stress plasmatc levels in a type 2 diabetes population. *Blood Coagul Fibrinolysis*. 2009;20(4):290–296. DOI: 10.1097/MBC.0b013e328329e49b
11. Schneider DJ. Factors contributing to increased platelet reactivity in people with diabetes. *Diabetes Care*. 2009;32(4):525–527. DOI: 10.2337/dc08-1865
12. Petrik GG, Pavlishchuk SA, Kosmacheva ED. Diabetes mellitus and cardiovascular complications: focus on hemostasis. *Rossijskij kardiologicheskij zhurnal*. 2014;(3):114–118. (In Russ.). DOI: 10.15829/1560-4071-2014-3-114-118
13. Kearney K, Tomlinson D, Smith K, Ajjan R. Hypofibrinolysis in diabetes: a therapeutic target for the reduction of cardiovascular risk. *Cardiovasc Diabetol*. 2017;16(1):34. DOI: 10.1186/s12933-017-0515-9
14. Sirotkina OV, Zabolina AM, Taraskina AE, et al. Participation of IIb-IIIa glycoprotein in spontaneous platelet aggregation. *Bjulleten' jeksperimental'noj biologii i mediciny*. 2007;143(4):398–401. (In Russ.).
15. Breddin HK, Lippold R, Bittner M, et al. Spontaneous platelet aggregation as a predictive risk factor for vascular occlusions in healthy volunteers? Results of the HAPARG study. Haemostatic parameters as risk factors in healthy volunteers. *Atherosclerosis*. 1999;144(1):211–219. DOI: 10.1016/s0021-9150(99)00056-8
16. Shitikova AS. Trombocitarnyj gemostaz. Saint-Peterburg: SPb GMU; 2000. (In Russ.).
17. Moroz EV, Artemkin EN, Kryukov EV, Chernetsov VA. Gastro-intestinal tract complications during antithrombotic therapy. *Obshhaja reanimatologija*. 2018;14(3):15–26. (In Russ.).
18. Sokolov EI, Metelskaya VA, Perova NV. Platelet aggregation, dyslipoproteinemia and polyunsaturated fatty acids. *Kardiovaskul-jarnaja terapija i profilaktika*. 2006;5(5):87–93. (In Russ.).
19. Frankel DS, Meigs JB, Massaro JM, et al. Von Willebrand factor, type 2 diabetes mellitus, and risk of cardiovascular disease: the Framingham offspring study. *Circulation*. 2008;118(24):2533–2539. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.108.792986
20. Novikov VI, Novikov KYu. Antiplatelet therapy use in diabetes mellitus patients: modern approaches and ischemic heart disease prevention perspectives. *Consilium Medicum*. 2018;20(4):16–23. (In Russ.).
21. Folsom AR, Wu KK, Rasmussen M, et al. Determinants of population changes in fibrinogen and factor VII over 6 year: the atherosclerosis risk in communities (ARIC) study. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2000;20(2):601–606. DOI: 10.1161/01.atv.20.2.601
22. Corrado E, Rizzo M, Muratori I. Assotiation of elevated fibrinogen and CRP levels with carotid lesions in patients with newly diagnosed hypertension or type 2 diabetes. *Arch Med Res*. 2006;37(8):1004–1009. DOI: 10.1016/j.arcmed.2006.06.005
23. Erem C, Hacıhasanoğlu A, Celik S, et al. Coagulation and fibrinolysis parameters in type 2 diabetic patients with and without diabetic vascular complications. *Med Princ Pract*. 2005;14(1):22–30. DOI: 10.1159/000081919
24. Essing M, Nguyen G, Prié D, et al. 3-hydroxy-3-methylglutaryl coenzyme. A reductase inhibitors increase fibrinolytic activity in rat aortic endothelial cells. Role of geranylgeranylation and Rho proteins. *Circ Res*. 1998;83(7):683–690. DOI: 10.1161/01.res.83.7.683
25. Umpaichitra V, Hussain MM, Castells S. Plasminogen activator inhibitor-1 and tissue-plasminogen activator in minority adolescents with type 2 diabetes and obesity. *Pediatr Res*. 2005;58(3):483–487. DOI: 10.1203/01.PDR.0000164307.92308.09
26. Gray RP, Panahloo A, Mohamed-Ali V, et al. Proinsulin-like molecules and plasminogen activator inhibitor type 1 (PAI-1) activity in diabetic and non-diabetic subjects with and without myocardial infarction. *Atherosclerosis*. 1997;130(1–2):171–178. DOI: 10.1016/s0021-9150(96)06070-4
27. Grant PJ. Beneficial effects of metformin on haemostasis and vascular function in man. *Diabetes Metab*. 2003;29(4 pt 2):6S44–6S52. DOI: 10.1016/s1262-3636(03)72787-6
28. Laufs U, La Fata V, Plutzky J, Liao JK. Upregulation of endothelial nitric oxide synthase by HMG CoA reductase inhibitors. *Circulation*. 1998;97(12):1129–1135. DOI: 10.1161/01.cir.97.12.1129
29. Formoso G, De Filippis EA, Michetti N, et al. Decreased in vivo oxidative stress and decreased platelet activation following metformin treatment in newly diagnosed type 2 diabetic subjects. *Diabetes Metab Res Rev*. 2008;24(3):231–237. DOI: 10.1002/dmrr.794
30. Fanghänel G, Silva U, Sanchez-Reyes L. Effects of metformin on fibrinogen levels in obese patients with type 2 diabetes. *Rev Invest Clin*. 1998;50(5):389–394.
31. Anfossi G, Russo I, Bonomo K, Trovati M. The cardiovascular effects of metformin: further reasons to consider an old drug as a cornerstone in the therapy. *Curr Vasc Pharmacol*. 2010;8(3):327–337. DOI: 10.2174/157016110791112359
32. Gin H, Roudaut MF, Vergnot V, et al. Effect of metformin on fibrinolytic parameters in insulin-treated, type 2 diabetic patients. *Diabetes Metab*. 2003;29(5):505–508. DOI: 10.1016/s1262-3636(07)70064-2
33. Nagi DK, Yudkin JS. Effects of metformin on insulin resistance, risk factors for cardiovascular disease, and plasminogen activator inhibitor in NIDDM subjects. A study of two ethnic groups. *Diabetes Care*. 1993;16(4):621–629. DOI: 10.2337/diacare.16.4.621
34. Janka HU. Platelet and endothelial function tests during metformin treatment in diabetes mellitus (short communication). *Horm Metab Res*. 1985;15:120–122.
35. Zadionchenko VS, Shehjan GG, Jalymov AA. Mesto statinov v terapii bol'nyh ishemicheskoy bolezn'ju serdca. *Russkij medicinskij zhurnal*. 2004;12(9):513. (In Russ.).
36. Oynotkinova OSh, Nikonov EL, Kryukov EV, Baranov AP. Therapeutic aspects of the choice of antithrombotic therapy in patients with multifocal lesions of peripheral arteries. *Terapevticheskij arhiv*. 2019;91(9):158–164. (In Russ.).

37. Severina AS, Shestakova MV. Narushenie sistemy gemostaza u bol'nyh saharnym diabetom. *Saharnyj diabet*. 2004;(1):62–67. (In Russ.).
38. Alessi MC, Irène JV. PAI-1 and the metabolic syndrome: the links, causes and consequences. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2006;26(10):2200–2207. DOI: 10.1161/01.ATV.0000242905.41404.68
39. Festa A, Williams K, Tracy RP, et al. Progression of plasminogen activator inhibitor-1 and fibrinogen levels in relation to incident type 2 diabetes. *Circulation*. 2006;113(14):1753–1759. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.106.616177
40. Grant PJ. Metformin reduces circulating factor VII concentrations in patients with type 2 diabetes mellitus. *Thromb Haemost*. 1998;80(1):209–210.
41. McBane RD, Hardison RM, Sobel BE; Bari 2D Study Group. Comparison of plasminogen activator inhibitor-1, tissue type plasminogen activator antigen, fibrinogen, and D-dimer levels in

- various age decades in patients with type 2 diabetes mellitus and stable coronary artery disease (from the BARI 2D trial). *Am J Cardiol*. 2010;105(1):17–24. DOI: 10.1016/j.amjcard.2009.08.643
42. Michelson A. *Platelets*. Amsterdam, Boston: Academic Press, Elsevier Inc; 2007.
43. Pacher P, Szabó C. Role of poly (ADP-ribose) polymerase-1 activation in the pathogenesis of diabetic complications: endothelial dysfunction, as a common underlying theme. *Antioxid Redox Signal*. 2005;7(11–12):1568–1580. DOI: 10.1089/ars.2005.7.1568
44. Patel A, MacMahon S, Chalmers J, et al; Advance Collaborative Group. Intensive blood glucose control and vascular outcomes in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med*. 2008;358(24):2560–2572. DOI: 10.1056/NEJMoa080298
45. Potter van Loon BJ, Kluit C, Radder JK, et al. The cardiovascular risk factor plasminogen activator inhibitor type 1 is related to insulin-resistance. *Metabolism*. 1993;42(8):945–949. DOI: 10.1016/0026-0495(93)90005-9

ОБ АВТОРАХ

***Михаил Борисович Нагорный**, кандидат медицинских наук; e-mail: ilikedm@mail.ru; SPIN-код: 1861-8100

Евгений Владимирович Крюков, доктор медицинских наук, профессор; e-mail: evgeniy.md@mail.ru; ORCID: 0000-0002-8396-1936; SCOPUS: 57208311867

Алексей Николаевич Кучмин, доктор медицинских наук, профессор; e-mail: kuchmin.63@mail.ru; SPIN-код: 7787-1364

Елена Павловна Уманская, кандидат медицинских наук; e-mail: elenaumansk@mail.ru; SPIN-код: 2690-3373

Андрей Александрович Шевелёв, кандидат медицинских наук; e-mail: tuostax@mail.ru; SPIN-код: 5766-8003

AUTHORS INFO

***Mikhail B. Nagorny**, candidate of medical sciences; e-mail: ilikedm@mail.ru; SPIN-code: 1861-8100

Evgeny V. Kryukov, doctor of medical sciences, professor; e-mail: evgeniy.md@mail.ru; ORCID: 0000-0002-8396-1936; SCOPUS: 57208311867

Alexey N. Kuchmin, doctor of medical science, professor; e-mail: kuchmin.63@mail.ru; SPIN-code: 7787-1364

Elena P. Umanskaya, candidate of medical sciences; e-mail: elenaumansk@mail.ru; SPIN-code: 2690-3373

Andrey A. Shevelev, candidate of medical sciences; e-mail: tuostax@mail.ru; SPIN-code: 5766-8003

Мария Кадаш

КУРГАНСКИЙ ДНЕВНИК

Книгу можно приобрести по адресу: 191186, Санкт-Петербург, Аптекарский переулок, 3, литера А, пом. 1Н, тел. (812)648-83-68. E-mail: nl@eco-vector.com. <https://www.eco-vector.com/books>

Мария Кадаш

Курганский дневник



Книга представляет собой дневник, рассказывающий о маленькой девочке Марике и ее маме, жизнь которых удивительным образом пересеклась с гением ортопедии Гавриилом Абрамовичем Илизаровым, о его врачебной деятельности, которую он вел с необыкновенным человеколюбием, верой, фанатизмом и неутомимостью. Читатель узнает, как Г.А. Илизаров относился к людям, которые жили или работали в больнице, сумеет проследить за происходившими из года в год переменаами.

В издании запечатлены произошедшие в России важные исторические события, которые оказали судьбоносное влияние на весь мир.

Читатель, который окажет доверие неизвестному имени и возьмет в руки «Курганский дневник» Марии Кадаш, получит необыкновенное впечатление. Особый интерес придают дневнику гуманизм, мировидение и жизненная позиция его автора.

*Валерия Надра,
журналист и критик*

Эта книга является прекрасным примером способности человека выковывать ценности из своих испытаний. Как писал Ласло Немет, разумный человек сумеет создать творческую мастерскую даже в сарае. Пример Марии Кадаш убедительно показывает, как писание дневника и ответственность интеллектуала помогли ей вести нечеловеческую борьбу, выпавшую на ее долю. Это один из уроков, который косвенно помогает осознать эта книга.

*Доктор Эндре Цейзель,
врач-генетик*

УДК: 611-013.3:576.3

DOI: <https://doi.org/10.17816/brmma.64495>

ПРОБЛЕМЫ И ПЕРСПЕКТИВЫ ИСПОЛЬЗОВАНИЯ СТВОЛОВЫХ КЛЕТОК В ТРАНСПЛАНТОЛОГИИ

© А.В. Москалев¹, Б.Ю. Гумилевский¹, В.Я. Апчел^{1, 2}, В.Н. Цыган¹¹ Военно-медицинская академия имени С.М. Кирова МО РФ, Санкт-Петербург, Россия² Российский государственный педагогический университет имени А.И. Герцена Минобрнауки России, Санкт-Петербург, Россия

Резюме. Проблемы трансплантации органов и тканей заключаются в недостатке органов для трансплантации и отторжении трансплантатов. Поэтому изучается вопрос получения органов и тканей для трансплантации с помощью стволовых клеток. Несмотря на то, что эта идея перспективна, она связана со многими проблемами, возникающими из-за сложности системы. Необходимо использовать несколько популяций клеток на подложке со сложным составом питательных сред: питательные вещества, факторы роста, кислород, регуляторные факторы. Необходимо контролировать межклеточные взаимодействия, которые обеспечивают секрецию разнообразных факторов, что способствует дифференцировке стволовых клеток в таких условиях в другие типы тканей. Необходимо поддерживать такую биологическую активность бесконечно долго, чего не происходит в организме. При выполнении этих условий, такой подход тканевой инженерии обеспечивает возможность получения целых органов для имплантации. Однако технические проблемы связаны с повышением адгезии клеток к пластику, наличием универсальной основы для питания клеток, которая может содержать более 100 компонентов. Существует возможность контаминации, что может приводить к серьезным ошибкам в эксперименте. Стволовые клетки должны обладать выраженными мутационными свойствами и способностью к восстановлению теломер. Длительное использование одной и той же питательной среды может приводить к генетическим изменениям и значительно изменять физиологические свойства клеток. Важным аспектом решения этой проблемы может быть криоконсервация. Целевой задачей тканевой биоинженерии является создание цельных искусственных органов или, по крайней мере, участков организованных тканей, которые могли бы быть трансплантированы пациентам. В настоящее время такие операции относительно просты для таких тканей, как искусственная кожа, состоящая из эпидермального и фибробластного слоев, или небольших хрящевых имплантатов, полученных *in vitro*. В одной среде планируется использовать несколько типов клеток в стабильной форме. В этом случае один тип клеток может замещаться другим. Такая стабильность обеспечивается многообразием секретируемых факторов различными типами клеток, обеспечивающих их жизнедеятельность. Децеллюляризация удаляет все компоненты, участвующие в иммунном отторжении трансплантатов, так что это поднимает перспективу создания неограниченного запаса органов для трансплантации. Однако могут развиваться острые реакции, связанные с участием дендритных клеток, макрофагов, нейтрофилов, натуральных киллеров. Начиная с момента пересадки создаются условия для иммунного отторжения, возникающие вследствие оперативного вмешательства с развитием острого воспаления. Интенсивность иммунных реакций против трансплантата во многом зависит от степени несоответствия аллелей главного комплекса гистосовместимости донора и реципиента. Это соответствие исследуется с помощью различных методов, включающих использование антител или секвенирования дезоксирибонуклеиновой кислоты.

Ключевые слова: гены; клеточная дифференцировка; модификации; мутации; нуклеиновые кислоты; сайт; стволовая клетка; плазмиды; промоутер; факторы транскрипции; фенотип; хромосома; транслокация.

Как цитировать:

Москалев А.В., Гумилевский Б.Ю., Апчел В.Я., Цыган В.Н. Проблемы и перспективы использования стволовых клеток в трансплантологии // Вестник Российской военно-медицинской академии. 2021. Т. 23, № 2. С. 175–186. DOI: <https://doi.org/10.17816/brmma.64495>

DOI: <https://doi.org/10.17816/brmma.64495>

PROBLEMS AND PROSPECTS FOR THE USE OF STEM CELLS IN TRANSPLANTATION

© A.V. Moskaev¹, B.Yu. Gumilevskiy¹, V.Ya. Apchel^{1,2}, V.N. Cygan¹

¹ Military Medical Academy named after S.M. Kirov of the Ministry of Defense of the Russian Federation, Saint Petersburg, Russia

² A.I. Herzen Russian State Pedagogical University of the Ministry of Education and Science of the Russian Federation, Saint Petersburg, Russia

ABSTRACT: The problems of organ and tissue transplantation are the lack of organs for transplantation and the rejection of transplants. Therefore, the issue of obtaining organs and tissues for transplantation with stem cells is being studied. Although this idea is promising, it is associated with many problems. To do this, you need to use several populations of cells on a substrate with a complex composition of nutrient environments: nutrients, growth factors, oxygen, regulatory factors. Intercellular interaction is provided by the factors they secrete, or it occurs directly with intercellular contact. This contributes to the fact that stem cells in test tubes can differentiate into other types of tissues and maintain their biological activity indefinitely, which they cannot in vivo. This approach of tissue engineering provides the possibility of obtaining whole organs for implantation. However, technical problems are associated with increased cell adhesion to plastic, the presence of a universal basis for cell nutrition, which can contain more than 100 components. There is a possibility of contamination, which can lead to serious errors in the experiment. Stem cells must have distinct mutational properties and the ability to restore telomere cells. Prolonged use of the same nutrient medium can lead to genetic changes and significantly alter the physiological properties of cells. Cryopreservation can be an important aspect of the solution. The goal of tissue bioengineering is to create whole artificial organs, or at least areas of organized tissue that could be transplanted to patients. Currently, such operations are relatively simple for tissues such as artificial skin consisting of epidermal and fibroblast layers, or small cartilage implants obtained in vitro. Several cell types in stable shape are planned to be used in one environment. In this case, one type of cell can be replaced by another. This stability is provided by a variety of secreted factors by different types of cells that ensure their vitality. Decellularization removes all components involved in immune rejection of grafts, so this raises the prospect of creating an unlimited supply of organs for transplantation. However, acute reactions can develop associated with the participation of dendritic cells, macrophages, neutrophils, natural killers. Starting from the moment of transplantation, conditions for immune rejection are created, arising as a result of surgery with the development of acute inflammation. The intensity of immune reactions against the graft largely depends on the degree of non-conformity of alleles of the main complex of histocompatibility of the donor and recipient. This match is studied using a variety of methods, including the use of antibodies or sequencing of deoxyribonucleic acid.

Keywords: cellular differentiation; chromosome; genes; modification; mutation; nucleic acids; phenotype; plasmids; promoter; site; stem cells; transcriptional factors; translocation.

To cite this article:

Moskaev AV, Gumilevskiy BYu, Apchel VYa, Cygan VN. Problems and prospects for the use of stem cells in transplantation. *Bulletin of the Russian Military Medical Academy*. 2021;23(2):175–186. DOI: <https://doi.org/10.17816/brmma.64495>

Исследователи всегда искали возможность поддержать жизнедеятельность клеток, микроорганизмов (вирусы, хламидии и др.) вне организма, т. е. *in vitro*. Такими вариантами стали культуры клеток (КК) и тканей (КТ). КТ в настоящее время применяются для изучения биологии стволовых клеток (СК). Так, эмбриональные стволовые клетки (ЭСК), которые и сами являются КТ, в эмбриональном периоде очень недолговечны и дифференцируются в другие клетки. Полученные из плюрипотентных СК (ПСК) такие клетки, как дофаминовые нейроны, гепатоциты, β -клетки поджелудочной железы, требуют для поддержания их жизнедеятельности очень сложных протоколов КТ. Поэтому использование в терапии клеточной суспензии СК путем простой инъекции мало эффективно, так как сопряжено с гибелью большого количества клеток. Более эффективным методом введения СК является их имплантация на биологическом носителе [1–3].

«Золотым правилом» развития целых органов для трансплантации является их рост среди нескольких популяций клеток на подложке со сложным составом КТ. Клетки растут на определенном субстрате, в конкретной среде, которая содержит необходимые питательные вещества, факторы роста, кислород (O_2), многочисленные регуляторные факторы. Межклеточное взаимодействие обеспечивают секретируемые ими факторы, или это

происходит непосредственно межклеточным контактом. Оценку состояния клеток обычно осуществляют с использованием фазово-контрастной микроскопии, что обеспечивает хороший оптический эффект и четкую визуализацию клеток. Рост некоторых клеток показан на рис. 1. Также очень важно понимать, что клетки в культуре далеко не всегда обладают теми же биологическими эффектами, что в естественных условиях [4–6].

Так, например, нейросферы, содержащие СК нервной системы, могут культивироваться в отделах центральной нервной системы (ЦНС), которые не содержат СК. А мезенхимальные СК костного мозга, являющиеся предшественниками костной ткани *in vivo*, в условиях пробирки могут еще дифференцироваться в адипоциты или гладкомышечные клетки. ЭСК *in vitro* могут поддерживать свою биологическую активность бесконечно долго в плюрипотентном состоянии, но *in vivo* они быстро снижают свой потенциал. Это связано с тем, что компоненты, используемые для поддержания жизнедеятельности КТ *in vitro* (факторы роста, гормоны и др.), весьма разнообразны и способствуют делению клеток, в то время как микроокружение СК *in vivo* способствует сохранению ими минимальной биологической активности [7, 8].

КТ является высокоселективной средой, в которой клетки, имеющие преимущества в дифференцировке и росте, быстро достигают максимального количества,

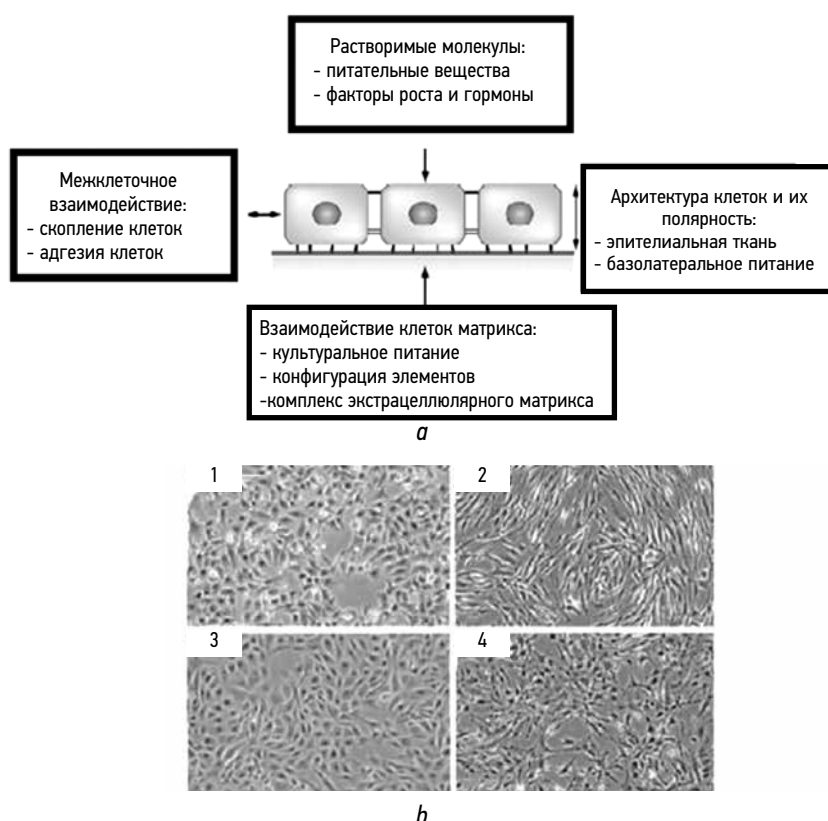


Рис. 1. Тканевые культуры: *a* — контроль клеточного микроокружения *in vitro*; *b* — различные типы клеток в культуре. 1 — эпителиальные (HeLa); 2 — фибробласты (молочной железы человека); 3 — эндотелиальные (CPAE), 4 — астроциты (человека)

Fig. 1. Tissue culture: *a* — control of the cellular environment *in vitro*; *b* — various cell types in culture. 1 — epithelial (HeLa); 2 — fibroblastic (human mammary); 3 — endothelial (CPAE); 4 — astrocytes (human)

преобладают в культуре и могут изменить окончательный клеточный состав. Отдельные виды клеток, подлежащих отбору, могут появляться в результате эпигенетических изменений или соматических мутаций и представляют собой закрепленные изменения от исходного типа клеток. Технология создания КТ с 1990-х годов превратилась в отдельную дисциплину. В ней для получения частей органа или тканей использовались количественные изменения, а также новые методы, такие как литография или 3D-печать. Первоначально предполагалось, что с помощью тканевой инженерии возможно получить целые органы для имплантации. Это, как мы знаем в настоящий момент, оказалось более трудоемкой задачей, чем предполагалось ранее [8, 9].

В лабораторных условиях клетки обычно выращивают в небольших 96-луночных полистироловых планшетах (контейнерах), к стенкам которых клетки не адсорбируются и которые легко стерилизуются облучением. Для повышения адгезии клеток к пластику используют белки микроокружения — витронектин и фибронектин, которые контактируют с пластиком и тем самым повышают адгезию клеток. Также используют роликовые флаконы, которые называют «фабрики клеток». Роликовые цилиндрические бутылки вращаются непрерывно, что позволяет при небольшом количестве среды обработать всю площадь цилиндра с растущими клетками. Для крупномасштабного производства клеток необходимо использовать биореактор, позволяющий осуществлять непрерывный мониторинг среды, температуры, потоки газов. Такие биореакторы используются в фармацевтической промышленности для получения моноклональных антител или рекомбинантных белков из КК млекопитающих. Эти принципы биоинженерии могут быть использованы для производства СК [8, 10].

Выбор питательной среды для КК зависит от конкретных поставленных целей. Существует широкий спектр питательных сред: от простых «минимальных» сред, содержащих около 30 компонентов до богатых смесей, содержащих более 100 компонентов, но все они нуждаются в O_2 для окислительного метаболизма и генерации аденозинтрифосфорной кислоты (АТФ). Для предотвращения повреждения клеток образующимися активными формами O_2 , при выращивании СК обычно используется концентрация O_2 около 5% или ниже. Большинство инкубаторов для КК работает при температуре 37 °С. Содержание микроэлементов, солей также обычно приближается к их содержанию в плазме крови. Поскольку вода может проходить через плазматические мембраны клеток животных, осмолярность питательной среды должна соответствовать клеточной. Иначе клетки могут набухать и повреждаться из-за осмотической разницы давления. Осмолярность питательных сред для культур клеток обычно — 350 мОсм/л. Натрий и калий поддерживают мембранный потенциал эритроцитов около 10 мВ и около 90 мВ в клетках мышечных волокон и нейронах. Магний

является компонентом многих ферментов и поддерживает вторичную структуру нуклеиновых кислот. Обычно цитоплазматические уровни ионов кальция очень низки и незначительные изменения их уровня могут приводить к серьезным биологическим дефектам. Инкубаторы обычно содержат около 5% углекислого газа (CO_2) [8, 11].

Одним из часто используемых буферов является Нерес (4-(2-гидроксиэтил)-1-пиперазинэтансульфоновая кислота), рН которого около — 7,4, хотя он может быть токсичным для некоторых типов клеток. Другой часто используемой питательной средой является среда Leibovitz L15, в состав которой входят в качестве буферизации аминокислоты и она не нуждается в повышенной концентрации CO_2 . Уровни глюкозы в составе питательных сред должны соответствовать уровням плазмы крови — 5,5 ммоль/л. Среда должна содержать незаменимые аминокислоты, такие как глутамин, которые клетки млекопитающих не могут синтезировать. Большинство питательных сред содержат 10% эмбриональную сыворотку теленка (ЭСТ), что обеспечивает выполнение широкого спектра функций, связанных с компонентами сыворотки — фактором роста тромбоцитов, инсулином, витаминами, незаменимыми жирными кислотами (НЖК) и микроэлементами. Высокое содержание белка в сыворотке обеспечивает и механическую защиту клеток, дополнительную емкость рН-буферизации и нейтрализацию токсинов. Питательная среда для культур клеток (ПСКК), содержащая большое количество питательных веществ, является идеальной средой для роста бактерий и грибов. Для предотвращения контаминации все работы с ПСКК проводят в помещениях 2-го класса чистоты (безопасности) или ламинарных шкафах с использованием обычно пенициллина, стрептомицина для бактерий и амфотерицина В — для грибов. Гентамицин, имеющий более широкий антибактериальный спектр действия, используется для работы с потенциально контаминированным материалом. Однако антибиотики могут быть токсичными для ПСКК. Из бактериальных агентов серьезной проблемой контаминации являются микоплазмы, которые устойчивы к пенициллину. Кроме микробного обсеменения необходимо учитывать возможность контаминации одной клеточной линии КК другой. Если в помещении проводятся работы более чем с одной линией КК, то существует реальная опасность их контаминации, что в итоге может приводить к серьезным ошибкам в исследовательской работе [8, 12].

Наиболее важными компонентами питательной среды для КК являются альбумин, липиды (триглицериды, НЖК, фосфолипиды, холестерин), инсулин, трансферрин, селен и антиоксидант, такой как 2-меркаптоэтанол. Однако оптимальной питательная среда будет только тогда, если она создана для конкретной цели. Полученные КК часто имеют некоторые характерные отличия от клеток *in vivo*. Учитывая, что КК является весьма чувствительной средой, то если не соблюдать меры предосторожности

они могут прорасти фибробластами. Кроме того, КК имеет и определенный период жизнедеятельности. Это может быть связано с уменьшением теломер на концах хромосом при каждом делении клетки, что, в конечном итоге, приводит к повреждению хромосом и к постепенному накоплению ингибиторов циклинзависимых киназ (cyclin-dependent kinase inhibitors — Cdk), таких как p16 и p21, подавляющих клеточный цикл. Полученные клетки должны обладать мутационными свойствами к неограниченному делению, поэтому они тестируются на способность к восстановлению теломер, способствующих благоприятному делению клеток и отсутствие накопления ингибиторов Cdk. Фенотип полученных КК может отличаться от фенотипа родительских клеток, но они могут сохранять отдельные свойства, что используется в дальнейших экспериментах. Типичная кривая роста клеточной линии в культуре подчиняется общим закономерностям [13, 14]. Поэтому основная задача — обеспечить их нахождение в log-фазе как можно более длительное время. В этом заключаются основные различия между клетками, полученными в КТ и клетками *in vivo*. Клетки *in vivo* практически никогда не подвергаются экспоненциальному росту. Обычно они неподвижны, находятся в покое или медленно растут. Субкультивирование сопровождается добавлением трипсина в питательную среду, который разрушает большую часть внеклеточного и клеточного белка, тем самым способствуя осаждению клеток и приобретению ими сферической формы в суспензии [15, 16].

В настоящее время используются более мягкие протеазные смеси вместо трипсина. Степень разведения клеток субкультуры зависит от их физиологических характеристик. Обычно используются разведения от 1:2 до 1:10. Более высокие разведения приводят к гибели клеток, так как физиологическое состояние клеток во многом зависит от собственных экспрессируемых факторов роста. Поэтому клонирование клеток, т. е. получение клона клеток из одной изолированной клетки часто затруднено, требует качественного состава питательных сред и тщательного ухода. Нередко считается, что клонированные клетки в культуре — это СК, но далеко это не всегда так [8, 16].

Нельзя длительное время культивировать клетки в одной и той же среде. Это неизбежно приводит к генетическим изменениям из-за соматических мутаций и в конечном итоге может значительно изменять физиологические свойства клеток. Длительное культивирование также повышает риск микробной контаминации или перекрестного загрязнения другими клеточными линиями. Кроме того, первичные линии клеток имеют определенную продолжительность жизни и будут стареть, приближаясь к своему физиологическому жизненному пределу. Криоконсервация является стандартным методом хранения живых клеток. После замораживания и снижения температуры до уровня ниже -70°C флаконы хранятся в жидком азоте, который имеет температуру

кипения -196°C . Хранение может быть допущено и в паровой фазе жидкого азота с температурой кипения около -130°C [15, 16].

Для восстановления флаконы быстро нагреваются до 37°C и тем самым ростовая среда разбавляется. При этом часть клеток погибает, но в целом консервация линии надежна. Для изолированной первичной линии клеток, чтобы не она не была потеряна или контаминирована создается банк клеток. При выявлении дефектных клеток, они заменяются клетками из других рабочих флаконов. Это позволяет сохранить высокую производительность клеток и консервировать их в хорошем состоянии. Такой банк клеток можно использовать в течение нескольких лет. Созданная линия клеток будет генерировать аналогичные клетки из новой первичной изоляции [12, 16].

Поскольку клетки, полученные из культивируемых СК, начали поступать в клиники для трансплантационной терапии, нормативные требования к ним значительно возросли. Необходимо, чтобы клетки были получены с использованием «Хорошей производственной практики» (Good Manufacturing Practice — GMP). Все компоненты, используемые для выращивания клеток, должны иметь ясное происхождение, а все манипуляции осуществляться с использованием утвержденных стандартных процедур. Белки животных заменяются рекомбинантными эквивалентами. Все манипуляции должны проводиться в стерильных боксах с автономной фильтрацией воздуха. Затраты на получение СК с использованием GMP являются гораздо более высокими по сравнению с обычной лабораторной практикой. Поэтому для более широкого использования СК в клинике остро стоит необходимость внедрения в процедуру получения клеток на основе GMP как можно больше менее дорогостоящих элементов [17, 18].

Большинство дифференцированных клеток в культуре не делятся, поэтому после дифференциации они статичны, пока не будут использоваться в эксперименте. Методы, которые индуцируют дифференцировку клеток в культуре тканей разнообразны, часто они подбираются эмпирически. Например, клетки мыши линии C2C12, состоящей из миобластов, могут дифференцироваться в мышечные трубочки, если ЭСТ заменяется сывороткой лошади. Близкие клетки к эритролейкемической клеточной линии могут дифференцироваться в эритроциты, если их обработать диметилсульфоксидом. Использование ПСК требует разработки методов тщательного контроля их дифференциации. Такие протоколы многоступенчатые, включают обработку клеток в соответствующие периоды со сменой 8 питательных сред, содержащих специфические ингредиенты, факторы роста, молекулы агонистов и антагонистов. Большинство КТ включает выращивание клеток на плоских, двухмерных поверхностях или в подложке. Разработаны различные методы выращивания культур в трех измерениях (рис. 2). Имеется достаточный опыт получения *in vitro* рудиментов

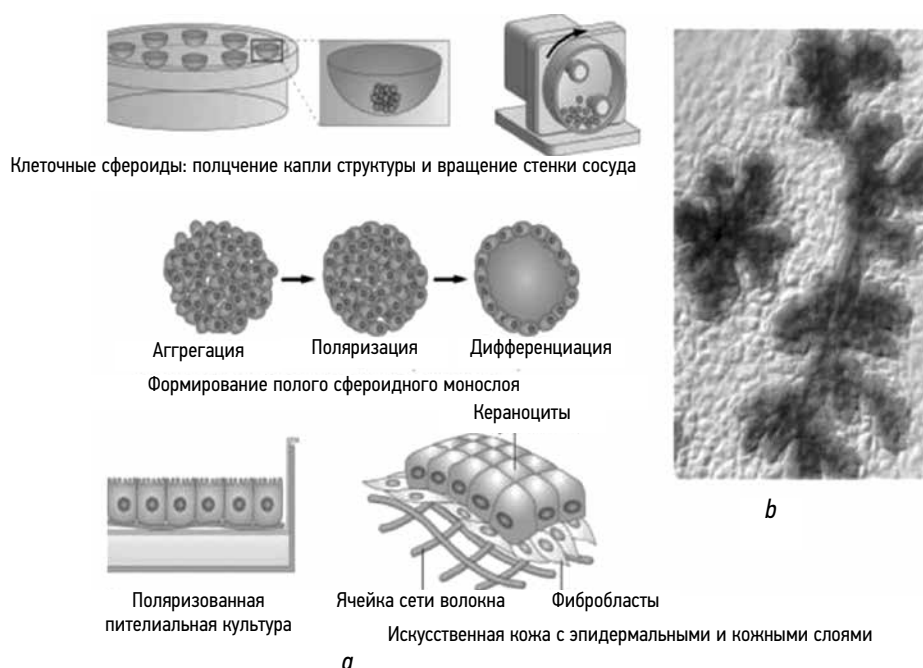


Рис. 2. Варианты выращивания клеток в трехмерных конфигурациях: *a* — трехмерное измерение соединяет промежуток между клеточной культурой и живой тканью; *b* — ткань поджелудочной железы. Затемненный эпителий — β -галактозидаза; мезенхима — не затемненная

Fig. 2. Cell growth variants in three-dimensional configurations: *a* — various procedures for growing cells in three dimensional configurations; *b* — pancreatic tissue. Darkened epithelium — β -galactosidase; mezenhima — not blacked out

органов (почки, легкого, слюнной железы) из эмбрионов млекопитающих [8, 18].

Полученные КК имеют короткую продолжительность жизни и используются для изучения этапов развития. Они состоят из нескольких типов клеток, плотно контактирующих друг с другом. Хотя такие клетки увеличиваются в размерах, их продолжительность жизни гораздо меньше жизни нормальных клеточных структур и прекращается практически сразу после эксперимента. Опыт получения эмбриональной ткани органов привел к выработке двух новых методов: использование 3D-субстратов, таких как коллагеновые гели и культуры эксплантов на пористом фильтре с интерфейсом воздух — среда. Ключевым требованием для 3D-культуры является наличие соответствующего субстрата. Коммерческая матричная среда — Matrigel широко используется для получения 3D-культур. Она состоит из матрицы, выделяемой клетками Энгельбрет–Холм–Рой (Engelbreth–Holm–Swarm). Она остается жидкой при низкой температуре, но переходит в гель при температуре 37 °C и является высокоэффективной средой для КК. Выявлены различия в физиологических особенностях КК в Matrigel и на пластике. Например, эпителиальные клетки почек собаки Мадин–Дерби (Madin–Derby) в среде Matrigel формируют поляризованные кисты, а при использовании фактора роста гепатоцитов будут формировать разветвленные сосуды и каналы [19, 20].

Важная информация была получена о способности человеческих ПСК генерировать хорошо организованные зачатки органов в культуре, включая слоистые части

сетчатки или коры головного мозга. Среда Matrigel достаточно универсальная, а для СК необходимы среды, которые можно было бы использовать в узконаправленных целях. Один из таких подходов состоит в получении гидрогелей с использованием полимеров молочной кислоты или полиэтиленгликоля, способных поглощать большое количество воды для получения свободной матрицы, обеспечивающих эффективную диффузию питательных веществ и газов. Химический состав, полимеризационные характеристики гидрогеля определяют его пористость и жесткость. Используемые полимеры, как правило, не обладают высокими адгезионными характеристиками к клеткам. Но адгезия может быть повышена добавлением фибронектина [20, 21].

Существующая технология фотолитографии может быть использована для формирования матрицы в необходимой форме, готовой к использованию. Примером такой сложной модели спроектированной ткани может быть биотехнологическое получение клеток кишечника (рис. 3) [18].

На рис. 3 видно, что слой эпителиальных клеток кишечника сорбирован на многослойной пористой мембране. Под ним находится гидрогель, содержащий каналы с эндотелиальными клетками для имитации кровеносных сосудов. Питательная среда непрерывно циркулирует через эти сосуды, которые подвергаются перистальтике, периодически эвакуируя образующиеся вакуумные пузырьки с обеих сторон. Для приближения к естественной ситуации *in vivo* на поверхностный клеточный слой добавляются облигатные бактерии кишечника.

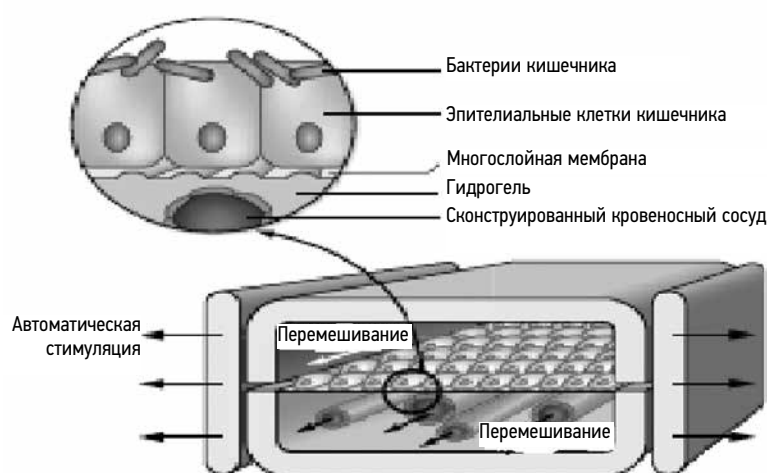


Рис. 3. Биотехнология искусственного синтеза клеток кишечника

Fig. 3. Bioengineering approaches to guide stem cell-based organogenesis

Целевой задачей тканевой биоинженерии является создание цельных искусственных органов или, по крайней мере, участков организованных тканей, которые могли бы быть трансплантированы пациентам. В настоящее время такие операции относительно просты для таких тканей, как искусственная кожа, состоящая из эпидермального и фибробластного слоев, или небольших хрящевых имплантатов, полученных в пробирке. Для решения более серьезных трансплантационных задач необходимо преодолеть многие проблемы. Одной из них является получение клеток, таких как нейроны или кардиомиоциты, являющихся постмитотическими и, которые не растут ни *in vivo*, ни *in vitro*. В настоящее время вырастить дифференцированные клетки человека особенно трудно. Существующие методы нуждаются в совершенствовании. В одной среде планируется использовать несколько типов клеток в стабильной форме. В этом случае один тип клеток может замещаться другим. Такая стабильность обеспечивается многообразием секретируемых факторов различными типами клеток, обеспечивающих их жизнедеятельность. То есть каждый тип клеток секретирует факторы, необходимые для жизнедеятельности другого. Еще одной проблемой является питание клеток и последующее удаление отходов путем диффузии. Также выращиваемая структура должна самостоятельно поддерживать себя в стабильном состоянии: если нет роста клеток, то гибель целого имплантата неизбежна [21].

Тем не менее рост клеток должен способствовать их обновлению и поддерживаться в стабильном состоянии, который не должен быть неконтролируемым, так как это может индуцировать опухолеассоциированные процессы. Несмотря на то, что в последние годы разработаны два новых подхода к созданию 3D-структур, перечисленные проблемы, к сожалению, еще полностью не решены. Хотя этому способствуют 3D-печать и рецеллюляризация децеллюлярных органов. 3D-печать клеток соответствует тому же принципу, что и 3D-печать физических

объектов. Необходимая структура формируется слоями с помощью устройства, похожего на струйный принтер, и управляется программой, содержащей необходимую цифровую информацию для требуемой структуры [11, 14].

Этот метод был опробован для создания фрагментов костей и скелетных мышц, которые были успешно привиты животным. Если формируемый орган обрабатывать в течение нескольких дней 1% раствором додецилсульфата натрия, большинство клеточных элементов растворяется и элиминируется, оставляя только внеклеточный материал. Идея заключается в том, что клетки соответствующих типов могут быть повторно введены в децеллюляризованную структуру. К примеру, это могут быть клетки человека, введенные в децеллюлярное сердце свиньи. Децеллюляризация удаляет все компоненты, участвующие в иммунном отторжении трансплантатов, так что это поднимает перспективу создания неограниченного запаса органов для трансплантации. Однако есть существенная проблема повторного восстановления клеток. Так, кровеносные сосуды выстланы эндотелиальными клетками, некоторые из них мигрируют из канальцев кровеносных сосудов в матрицу, что приводит к затруднению прямого введения в матрицу новых клеток, которая достаточно прочная. Тем не менее децеллюляризация и рецеллюляризация, вероятно, будут важным путем для создания небольших трансплантатов тканей [22, 23].

Иммунная система (ИС) позвоночных животных эволюционировала для противодействия инфекциям, но она также является главным барьером при трансплантации клеток, тканей от одного индивидуума другому. Поэтому целью многочисленных исследований СК является получение клеток для трансплантации и изучение вопросов, связанных с механизмами отторжения. Эти вопросы касаются послеродовых организмов, так как у эмбрионов до развития ИС отторжения трансплантатов нет. Ауто-трансплантаты генетически идентичны, не вызывают иммунного ответа и не отторгаются. Изотрансплантаты (мышы одной инбредной линии) генетически близки

и, как правило, тоже не вызывают отторжения. Аллотрансплантаты (клетки, ткани от разных индивидуумов, принадлежащих одному и тому же роду) вызывают иммунный ответ и отторгаются [1, 3, 11].

Аллотрансплантаты отличаются вариабельностью генов (аллелей), которые локализуются в многочисленных генетических локусах. Генетический локус считается полиморфным в популяции, если он встречается во многих аллелях и с высокой частотой. Особенно важным для отторжения трансплантата является полиморфизм главного комплекса гистосовместимости (ГКГ), который имеется у всех позвоночных животных. У человека он называется Human Leukocyte Antigen (HLA). В организме есть определенные сайты, где иммунные реакции протекают с низкой интенсивностью и трансплантаты не отторгаются. В частности, это касается глаз и в некоторой степени мозга. Причины такой «иммунной привилегии» сложны и неоднозначны. В первую очередь это связано с низким присутствием в этих участках факторов, обладающих эффекторными функциями. В развитии реакций отторжения трансплантата участвуют механизмы как врожденного (ВИ), так и адаптивного иммунитета (АИ). Механизмы ВИ быстро распознают чужеродные антигены и запускают реакции отторжения. В первую очередь это связано с натуральными киллерами (НК). Механизмы АИ способны распознавать практически любую чужеродную молекулу с последующим развитием специфического иммунного ответа. Несмотря на то, что механизмы АИ развиваются гораздо медленнее врожденных реакций, они гораздо масштабнее. В этих реакциях принимают участие не только цитотоксические клетки, но и специфические антитела, направленные против антигенов трансплантата. Большое значение имеют и образующиеся клетки памяти [1, 2].

В настоящее время в мире ежегодно проводится около 100 тыс. трансплантаций органов, это число могло бы быть выше, если бы были решены две основные проблемы. Это — нехватка донорских органов, отторжение трансплантата, связанное с неэффективной иммуносупрессией. Жизнедеятельность СК имеет потенциал для решения обеих проблем. Если клеточные, тканевые, органные трансплантаты получены из индуцированных ПСК пациента, то в теории они должны быть идеальным иммунологическим материалом, не требующим проведения иммуносупрессии. Кроме того, современные технологии получения СК *in vitro* позволяют получить их в достаточном количестве для преодоления нехватки донорских органов. Полноценно решить эти проблемы пока не позволяют как практические, так и финансовые препятствия [23, 24].

Ключевую роль в АИ играют Т-лимфоциты и их Т-клеточные рецепторы (ТКР), распознающие антигены. Рецепторы субпопуляций Т-лимфоцитов значительно различаются между собой, так как они образуются после процесса реаранжировки ДНК. Каждый рецептор — это гетеродимер, образованный α - и β -цепями. А каждая

цепь транскрибируется из гена, собранного в конкретной клетке из многих областей кодирования в геноме. α -цепь состоит из последовательностей $V\alpha$ -, соединенных с $J\alpha$ -последовательностями. β -цепь состоит из $V\beta$ -, $D\beta$ - и $J\beta$ - последовательностей, каждая из которых выбрана из большого ансамбля последовательностей зародышевых линий. ТКР экспрессирован на поверхности клетки как корецептор, состоит из четырех цепей, необходимых для выполнения функций ТКР и называется CD3. Разрезание последовательностей ДНК осуществляется лимфоцит-специфическими нуклеазами, кодируемыми рекомбиназами активирующих генов (Recombinase Activating Genes — *RAG1* и *RAG2*). Последующее соединение последовательностей осуществляется набором ферментов, участвующих в естественном восстановлении ДНК. Поэтому количество образующихся возможных рецепторов Т-лимфоцитов чрезвычайно велико и способно распознавать огромное количество вероятных антигенов. Среди большого количества Т-лимфоцитов выделяют две основные субпопуляции: CD4-хелперы-индукторы и CD8-цитотоксические лимфоциты [1–3, 25].

В иммунологической толерантности выделяют два варианта — центральный (в тимусе, костном мозге) и периферический. Для развития центральной толерантности необходимо ввести соответствующий антиген в тимус до основной фазы созревания Т-лимфоцитов и поддерживать его концентрацию на протяжении всей жизни. Периферическая толерантность связана с инактивацией клонов конкретных Т-лимфоцитов из-за недостаточной ко-стимуляции или чрезмерного коингибирования. Периферическая толерантность развивается при различных обстоятельствах, однако трансплантаты требуют пожизненного проведения иммуносупрессии.

В большинстве случаев Т-лимфоциты не могут распознавать антигены самостоятельно, а только в комплексе с молекулами ГКГ. Выделяют две основные группы локусов: класс I и класс II. Белковые молекулы, кодируемые генетическими локусами A, B и C находятся на поверхности практически всех клеток и тканей, за исключением эритроцитов и трофобласта, хотя большинство антигенов представляется для распознавания Т-лимфоцитам дендритными клетками и макрофагами. Чужеродные белки помещаются в сайт молекулы ГКГ I класса, клеточная мембрана инвагинируется, и белок помещается в эндоплазматический ретикулум, а затем транспортируется на поверхность клетки, где представляется в сочетании с костимулирующими CD80 и CD86. Этот комплекс распознается CD8-лимфоцитами, имеющими комплементарный ТКР (корецептор CD3 с гликопротеином CD8) белкам ГКГ I класса [2, 25].

Гены HLA II класса имеют локусы DP, DQ, DR, DM. Они экспрессированы на В-лимфоцитах, дендритных клетках (ДК), моноцитах и макрофагах (МФ). Также их экспрессируют клетки эндотелия, особенно при стимуляции их интерфероном γ (IFN γ), а также некоторые

эпителиальные клетки. Биологическая роль молекул ГКГ II класса заключается в оказании помощи Т-клеткам, распознающим эти пептиды/молекулы ГКГ II класса/костимулирующий комплекс с помощью собственного комплекса ТКР/CD3/CD4 (рис. 4).

Эта система была разработана эволюционно для элиминирования патогенов, особенно микроорганизмов, использующих внутриклеточный тип паразитирования. Такая система приводит к гибели инфицированных клеток несколькими способами. Это очень важно для понимания механизмов отторжения трансплантатов, так как Т-лимфоцит воспринимает пептидные антигены трансплантата, особенно из аллогенных молекул ГКГ трансплантируемых клеток как инородные. Подобная ситуация возникла из-за широкого полиморфизма ГКГ. Однако вполне возможно, что полиморфизм одновременно увеличивает потенциал распознавания Т-лимфоцитов на уровне популяции и, следовательно, позволяет сохранять биологическую активность других лимфоцитов в популяции и распознавать другие патогены. Однако эта проблема по-прежнему еще обсуждается в сфере эволюционной биологии [1, 4].

Стимуляция Т-клеток приводит к фосфорилированию цитоплазматической области комплекса CD3 и это активирует несколько внутренних путей трансдукции сигнала, особенно инозитол трисфосфат (IP₃)/протеинкиназа C (PKC)/митоген активированный белок (MAPK) и обмен белков Ras и Rac семейства гуанозинтрифосфата (GTP). Важным этапом конечной трансдукции сигнала является повышение внутриклеточной концентрации ионов кальция, вызванная IP₃. Повышенная концентрация кальция в сочетании с кальмодулином активирует белок кальцинеурин. Это дефосфорилирует группу транскрипционных факторов, ядерных факторов активированных

Т-лимфоцитов (NAFTs), способствуя их попаданию в ядро клетки. Ключевой мишенью NAFTs является ген, кодирующий синтез IL2. Поэтому активированные Т-лимфоциты секретируют IL2, способствуя собственной пролиферации. Процесс активации CD8-лимфоцитов и Т-хелперов аналогичен. В обоих случаях клоны клеток, осуществляющих специфическое распознавание антигена, пролиферируют в течение нескольких дней, способствуя отторжению трансплантата. Кроме того, в процессе активации образуется дополнительная популяция клеток с ТКР — клетки-памяти, которые могут быть активированы в очень короткие сроки в случае получения повторного стимула той же природы. Поэтому повторный трансплантат от одного и того же человека отторгается гораздо быстрее, чем первый. CD8-лимфоциты секретируют белки-перфорины, которые разрушают трансплантированные клетки. Они формируют каналы в мембране клеток-мишеней, через которые внутрь клетки поступают протеазы, активирующие систему каспаз, и тем самым способствуют апоптозу клеток. Т-хелперы за счет секреции целого пула цитокинов-хемокинов активируют и привлекают к трансплантату другие клетки с эффекторными функциями, в том числе фагоциты. Часть Т-хелперов становится регуляторными Т-лимфоцитами (T-reg), которые подавляют или снижают интенсивность конкретных иммунологических реакций. Также Т-хелперы имеют решающее значение в секреции антител В-лимфоцитами [1, 2].

В-лимфоциты секретируют иммуноглобулины после перегруппировки ДНК. Варибельные участки предназначены для соединения с ДНК различных последовательностей зародышевых линий, что осуществляется RAG1 и RAG2-нуклеазами. Зрелые В-лимфоциты несут на своей поверхности иммуноглобулиновые рецепторы изотипов М и D, которые также своими варибельными

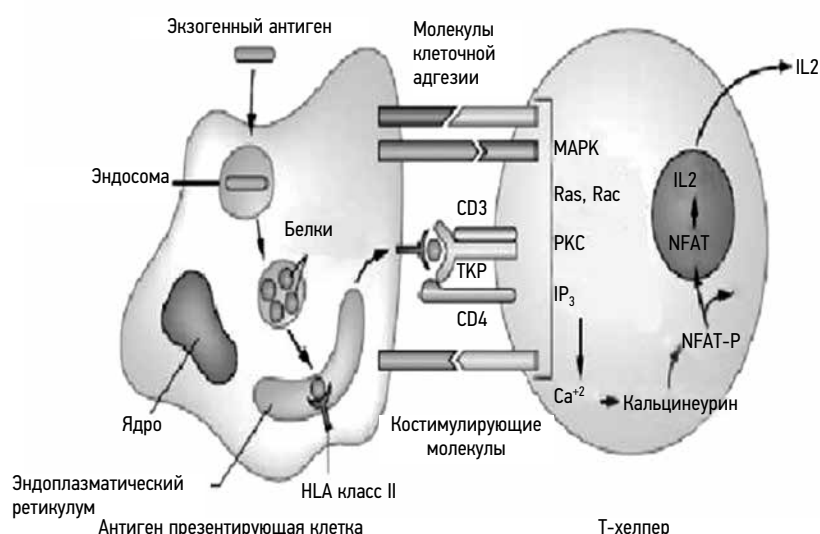


Рис. 4. Активация Т-лимфоцита: MAPK — митоген активированный белок киназы C; PKC — белок киназы C; NFAT — ядерный фактор активированных Т-лимфоцитов; IL2 — интерлейкин 2; IP₃ — инозитол трифосфата

Fig. 4. T cell activation: MAPK — mitogen activated protein (MAP) kinase C; PKC — protein kinase C; NFAT — nuclear factor of activated T cells; IL2 — interleukin 2; IP₃ — inositol trisphosphate

доменами формируют В-клеточный рецептор (ВКР). Антиген в ВКР может быть представлен для распознавания Т-хелперам вместе с костимулирующими и молекулами HLA II класса [13, 18].

Если Т-хелпер с помощью собственного ТКР распознает представленный антиген, то информационный сигнал проводится обратно В-лимфоциту через адгезионную молекулу CD40, а также через секрецию различных цитокинов. Это способствует дальнейшей реарранжировке ДНК, позволяющей секретировать иммуноглобулины другого класса, особенно G, а также пролиферации В-лимфоцитов и образованию клеток памяти. Антитела вызывают гибель клеток-мишеней за счет активации системы комплемента, что приводит к клеточному лизису и фагоцитозу клеток трансплантата [25].

Большинство случаев отторжения трансплантата связаны с трансплантацией органов человека. Это происходит вследствие развития сложных иммунопатогенетических механизмов при трансплантации органов и, которые не будут возникать при пересадке очищенных СК, полученных лабораторным путем. Например, отторжение трансплантата при пересадке цельных органов во многом связано с миграцией ДК из трансплантата, этого явления не будет при отсутствии ДК. Однако чем сложнее искусственно полученные тканевые структуры, тем больше ситуация будет напоминать ситуацию трансплантации цельных органов человека. Первая проблема заключается в возможности гиперострого отторжения трансплантата из-за наличия аутореактивных антител хозяина. Аутоантитела вызывают активацию системы комплемента, отложению образующихся иммунных комплексов (ИК) в стенке сосудов, последующему тромбозу и летальному исходу. Также могут развиваться острые реакции, связанные с участием ДК, МФ, нейтрофилов, НК. Начиная с момента пересадки, создаются условия для иммунного отторжения, возникающие вследствие оперативного вмешательства с развитием острого воспаления. Основными компонентами которого являются многочисленные цитокины (IL2, IL8, IL6, IL1 β , IFN γ и др.), а также привлеченные в очаг воспаления эффекторные клетки. Процессы острого клеточного отторжения могут возникать в течение первых 6 мес. Основным клеточным компонентом отторжения являются ДК трансплантата, активирующие Т-лимфоциты хозяина с последующим развитием цитотоксических эффектов. В дополнение к развитию Т-клеточного иммунного ответа антитела хозяина взаимодействуют с антигенами трансплантата. Если трансплантат выживает, все равно сохраняется возможность его отторжения вследствие развития хронического воспаления ведущего, к прогрессирующему повреждению тканей и фиброзу. Также могут присоединяться дополнительные механизмы, не купируемые иммуносупрессивной терапией. Так, пересадка костного мозга связана с особыми проблемами, потому что сам трансплантат содержит большое количество

иммунокомпетентных клеток и клеток, образующихся из гематопоэтических СК трансплантата. Но интенсивность иммунных реакций против трансплантата во многом зависит от степени несоответствия аллелей ГКГ донора и реципиента. Это соответствие изучается с помощью различных методов, включающих использование антител или секвенирования ДНК. Современные иммуносупрессивные препараты позволяют эффективно осуществлять трансплантацию таких органов, как почки, но соответствие ГКГ остается очень важным при пересадке костного мозга. Следует также помнить о том, что даже идеальное соответствие локусов ГКГ донора и реципиента не дает полной гарантии эффективности трансплантации, так как существует большое количество малых локусов ГКГ, которые могут приводить к активации ИС и последующему отторжению трансплантата.

В настоящее время изучается вопрос о возможной пересадке ксенотрансплантатов. Однако с ними связано еще больше проблем, чем пересадка аллотрансплантатов. Гиперострое отторжение происходит при наличии антител у людей против групповых антигенов полисахаридной природы, экспрессируемых клетками: Galactose- α 1,3-galactose (Gal- α 1-3 Gal — α -Gal эпитоп), который присутствует на эндотелиальных клетках животных, кроме приматов. Поэтому могут быть выведены генетически модифицированные свиньи, у которых этот эпитоп отсутствует. Однако вероятность отторжения трансплантата остается по-прежнему высокой [7, 22, 25].

При трансплантации тканей, органов у животных применяются те же принципы, что и у человека. Однако имеются и существенные различия. Лабораторные мыши используются в течение уже длительного времени, благодаря этому получены инбредные гомозиготные линии. Тем не менее эти особи отличаются друг от друга, особенно иммунологическими характеристиками. Однако трансплантаты между ними являются идеальными для пересадки, так как эти гомозиготные мыши генетически практически идентичны. При невозможности использовать инбредные линии мышей в эксперимент с трансплантацией берут мышей с ослабленным иммунитетом. У бестимусных (нулевых) мышей имеется серьезный дефицит Т-лимфоцитов, возникающих из-за мутационных изменений в гене транскрипционного фактора FOXP1, необходимого для более поздних стадий развития тимуса. У таких мышей отсутствует волосяной покров («голые» мыши), и они не отторгают ксенотрансплантаты, но сохраняют отдельные функции Т-лимфоцитов, поэтому таким мышам проводится иммуносупрессивная терапия. У мышей с тяжелым комбинированным иммунодефицитом — ТКИД (The Severe Combined Immunodeficiency — SCID) утрачена функция изменения гена кодирования фермента репарации ДНК (encoding a DNA repair enzyme — Prkdc), что необходимо для реарранжировки ДНК, участвующей в созревании Т- и В-лимфоцитов. Поэтому у таких мышей

выявляется серьезная нехватка Т- и В-клеток. Мыши Non-Obese Diabetic (NOD-SCID) имеют серьезные изменения в ГКГ и секреции IL-2. Такие мыши имеют ряд иммунологических дефектов. У них может спонтанно развиваться аутоиммунный диабет, но они являются основными особями для проведения экспериментов с алло- и ксенотрансплантатами. Похожие характеристики имеют мыши с «нокаутами» генов *RAG1* или *2*, которые также необходимы для реарранжировки ДНК. Несмотря на то, что этим мышам также не хватает большинства субпопуляций Т- и В-лимфоцитов они остаются иммунологически активны. Поэтому для экспериментов с ксенотрансплантатами необходимы еще более иммуносупрессивные мыши. Мыши этой инбредной линии имеют мутации в *Lyst* гене, кодирующего эндосомальный компонент трафика и, которого нет у НК. У таких мышей не хватает многих субпопуляций Т- и В-лимфоцитов, НК. γ -цепь CD132 рецептора является общим компонентом для IL2 и других цитокинов. CD132 необходим для проведения сигнала

после взаимодействия цитокина с рецептором. Дефект γ -цепи CD132 приводит к ТКИД.

Штаммы мышей с ТКИД и дефектом γ -цепи CD132 или с *RAG* и дефектом γ -цепи CD132 являются наиболее иммунокомпромиссными в настоящее время и доступны для самых сложных исследований. Однако, к сожалению, такие штаммы мышей являются высокочувствительными даже к условно-патогенной микрофлоре. Другой доступной моделью для изучения проблем трансплантологии являются крысы, дефектные по гену *FOXN1*. Такие крысы имеют аналогичные характеристики мышам-SCID. Для крупных моделей животных, таких как свиньи, иммунодефицитные модели, по большому счету, находятся в стадии разработок, но большинство исследований проводится с использованием аналогичных режимов индуцированного иммунодефицита.

Таким образом, несмотря на достижения в области изучения СК, сегодня имеется достаточно большое количество проблем, связанных с использованием СК в трансплантологии.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Москалев А.В., Сбойчаков В.Б., Рудой А.С. Общая иммунология с основами клинической иммунологии. М.: Гэотар-Медиа, 2015.
2. Ярилин А.А. Иммунология. М.: Гэотар-Медиа, 2010.
3. Abbas A.K., Lichtman A.N., Pillai S. Cellular and molecular immunology. 9-th edition. Philadelphia, Pennsylvania: W.B. Saunders Company, 2018.
4. Bhaya D., Davison M., Barrangou R. CRISPR-Cas systems in bacteria and archaea: versatile small RNAs for adaptive defense and regulation // *Annu. Rev. Genet.* 2011. Vol. 45. P. 273–297. DOI: 10.1146/annurev-genet-110410-132430
5. Cai L., Johnstone B.H., Cook T.G., et al. Suppression of hepatocyte growth factor production impairs the ability of adipose-derived stem cells to promote ischemic tissue revascularization // *Stem. Cells.* 2007. Vol. 25. No. 12. P. 3234–3243. DOI: 10.1634/stemcells.2007-0388
6. Hilton I.B., D'Ippolito A.M., Vockley C.M., et al. Epigenome editing by a CRISPR-Cas9-based acetyltransferase activates genes from promoters and enhancers // *Nat. Biotechnol.* 2015. Vol. 33. No. 5. P. 510–517. DOI: 10.1038/nbt.3199
7. Gilbert L.A., Larson M.H., Morsut L., et al. CRISPR-mediated modular RNA-guided regulation of transcription in eukaryotes // *Cell.* 2013. Vol. 154. No. 2. P. 442–451. DOI: 10.1016/j.cell.2013.06.044
8. Geraghty R.J., Capes-Davis A., Davis J.M., et al. Cancer Research UK. Guidelines for the use of cell lines in biomedical research // *Br. J. Cancer.* 2014. Vol. 111. No. 6. P. 1021–1046. DOI: 10.1038/bjc.2014.166
9. Gjorevski N., Ranga A., Lutolf M.P. Bioengineering approaches to guide stem cell-based organogenesis // *Development.* 2014. Vol. 141. No. 9. P. 1794–1804. DOI: 10.1242/dev.101048
10. Kang H.W., Lee S.J., Ko I.K., et al. A 3D bioprinting system to produce human-scale tissue constructs with structural integrity // *Nat. Biotechnol.* 2016. Vol. 34. No. 3. P. 312–319. DOI: 10.1038/nbt.3413
11. Kern S., Eichler H., Stoeve J., et al. Comparative analysis of mesenchymal stem cells from bone marrow, umbilical cord blood, or adipose tissue // *Stem. Cells.* 2006. Vol. 24. No. 5. P. 1294–1301. DOI: 10.1634/stemcells.2005-0342
12. Lee J.H., Kemp D.M. Human adipose-derived stem cells display myogenic potential and perturbed function in hypoxic conditions // *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 2006. Vol. 341. No. 3. P. 882–888. DOI: 10.1016/j.bbrc.2006.01.038
13. Li B., Zeng Q., Wang H., et al. Adipose tissue stromal cells transplantation in rats of acute myocardial infarction // *Coron. Artery. Dis.* 2007. Vol. 18. No. 3. P. 221–227. DOI: 10.1097/MCA.0b013e32801235da
14. Liu N., Zang R., Yang S.T., et al. Stem cell engineering in bioreactors for large-scale bioprocessing // *Engineering in Life Sciences.* 2014. Vol. 14. P. 4–15. DOI: 10.1002/elsc.201300013
15. McDonald J.I., Celik H., Rois L.E., et al. Reprogrammable CRISPR/Cas9-based system for inducing site-specific DNA methylation // *Biol. Open.* 2016. Vol. 5. No. 6. P. 866–874. DOI: 10.1242/bio.019067
16. Olson K., De Nardin E. Contemporary clinical immunology and serology. New Jersey: Upper Saddle River, 2013.
17. Rose N.R., Mackay I.R. The autoimmune diseases. 5th edition. Philadelphia, 2018.
18. Slack J.M.W. The science of stem cells. Wiley, 2018.
19. Sasai Y. Next-generation regenerative medicine: organogenesis from stem cells in 3D culture // *Cell. Stem. Cell.* 2013. Vol. 12. No. 5. P. 520–530. DOI: 10.1016/j.stem.2013.04.009
20. Sternberg S.H., Redding S., Jinek M., et al. DNA interrogation by the CRISPR RNA-guided endonuclease Cas9 // *Nature.* 2014. Vol. 507. No. 7490. P. 62–67. DOI: 10.1038/nature13011
21. Thakore P.I., D'Ippolito A.M., Song L., et al. Highly specific epigenome editing by CRISPR-Cas9 repressors for silencing of distal regulatory elements // *Nat. Methods.* 2015. Vol. 12. No. 12. P. 1143–1149. DOI: 10.1038/nmeth.3630
22. Wu Y., Chen L., Scott P.G., et al. Mesenchymal stem cells enhance wound healing through differentiation and angiogenesis // *Stem. Cells.* 2007. Vol. 25. No. 10. P. 2648–2659. DOI: 10.1634/stemcells.2007-0226

23. Zabriskie J.B. *Essential clinical immunology*. N.Y., 2009.
 24. Zetsche B., Gootenberg J.S., Abudayyeh O.O., et al. Cpf1 is a single RNA-guided endonuclease of a class 2 CRISPR-Cas system // *Cell*. 2015. Vol. 163. No. 3. P. 759–771. DOI: 10.1016/j.cell.2015.09.038

REFERENCES

1. Moskalev AV, Sboichakov VB, Rudoi AS. *Obschaya immunologia s osnovami klinicheskoi immunologii*. Moscow: Geotar-Media; 2015. (In Russ.).
 2. Yarin AA. *Immunologia*. Moscow: Geotar-Media; 2010. (In Russ.).
 3. Abbas AK, Lichtman AN, Pillai S. *Cellular and molecular immunology*. 9-th edition. Philadelphia, Pennsylvania: WB Saunders Company; 2018.
 4. Bhaya D, Davison M, Barrangou R. CRISPR-Cas systems in bacteria and archaea: versatile small RNAs for adaptive defense and regulation. *Annu Rev Genet*. 2011;45:273–297. DOI: 10.1146/annurev-genet-110410-132430
 5. Cai L, Johnstone BH, Cook TG, et al. Suppression of hepatocyte growth factor production impairs the ability of adipose-derived stem cells to promote ischemic tissue revascularization. *Stem Cells*. 2007;25(12):3234–3243. DOI: 10.1634/stemcells.2007-0388
 6. Hilton IB, D'Ippolito AM, Vockley CM, et al. Epigenome editing by a CRISPR-Cas9-based acetyltransferase activates genes from promoters and enhancers. *Nat Biotechnol*. 2015;33(5):510–517. DOI: 10.1038/nbt.3199
 7. Gilbert LA, Larson MH, Morsut L, et al. CRISPR-mediated modular RNA-guided regulation of transcription in eukaryotes. *Cell*. 2013;154(2):442–451. DOI: 10.1016/j.cell.2013.06.044
 8. Geraghty RJ, Capes-Davis A, Davis JM, et al. Cancer Research UK. Guidelines for the use of cell lines in biomedical research. *Br J Cancer*. 2014;111(6):1021–1046. DOI: 10.1038/bjc.2014.166
 9. Gjorevski N, Ranga A, Lutolf MP. Bioengineering approaches to guide stem cell-based organogenesis. *Development*. 2014;141(9):1794–1804. DOI: 10.1242/dev.101048
 10. Kang HW, Lee SJ, Ko IK, et al. A 3D bioprinting system to produce human-scale tissue constructs with structural integrity. *Nat Biotechnol*. 2016;34(3):312–319. DOI: 10.1038/nbt.3413
 11. Kern S, Eichler H, Stoeve J, et al. Comparative analysis of mesenchymal stem cells from bone marrow, umbilical cord blood, or adipose tissue. *Stem Cells*. 2006;24(5):1294–1301. DOI: 10.1634/stemcells.2005-0342
 12. Lee JH, Kemp DM. Human adipose-derived stem cells display myogenic potential and perturbed function in hypoxic

conditions. *Biochem Biophys Res Commun*. 2006;341(3):882–888. DOI: 10.1016/j.bbrc.2006.01.038
 13. Li B, Zeng Q, Wang H, et al. Adipose tissue stromal cells transplantation in rats of acute myocardial infarction. *Coron Artery Dis*. 2007;18(3):221–227. DOI: 10.1097/MCA.0b013e32801235da
 14. Liu N, Zang R, Yang ST, et al. Stem cell engineering in bioreactors for large-scale bioprocessing. *Engineering in Life Sciences*. 2014;14:4–15. DOI: 10.1002/elsc.201300013
 15. McDonald JL, Celik H, Rois LE, et al. Reprogrammable CRISPR/Cas9-based system for inducing site-specific DNA methylation. *Biol Open*. 2016;5(6):866–874. DOI: 10.1242/bio.019067
 16. Olson K, De Nardin E. *Contemporary clinical immunology and serology*. New Jersey: Upper Saddle River; 2013.
 17. Rose NR, Mackay IR. *The autoimmune diseases*. 5th edition. Philadelphia; 2018.
 18. Slack JMW. *The science of stem cells*. Wiley; 2018.
 19. Sasai Y. Next-generation regenerative medicine: organogenesis from stem cells in 3D culture. *Cell Stem Cell*. 2013;12(5):520–530. DOI: 10.1016/j.stem.2013.04.009
 20. Sternberg SH, Redding S, Jinek M, et al. DNA interrogation by the CRISPR RNA-guided endonuclease Cas9. *Nature*. 2014;507(7490):62–67. DOI: 10.1038/nature13011
 21. Thakore PI, D'Ippolito AM, Song L, et al. Highly specific epigenome editing by CRISPR-Cas9 repressors for silencing of distal regulatory elements. *Nat Methods*. 2015;12(12):1143–1149. DOI: 10.1038/nmeth.3630
 22. Wu Y, Chen L, Scott PG, et al. Mesenchymal stem cells enhance wound healing through differentiation and angiogenesis. *Stem Cells*. 2007;25(10):2648–2659. DOI: 10.1634/stemcells.2007-0226
 23. Zabriskie JB. *Essential clinical immunology*. NY; 2009.
 24. Zetsche B, Gootenberg JS, Abudayyeh OO, et al. Cpf1 is a single RNA-guided endonuclease of a class 2 CRISPR-Cas system. *Cell*. 2015;163(3):759–771. DOI: 10.1016/j.cell.2015.09.038
 25. Zia S, Mozafari M, Natasha G, et al. Hearts beating through decellularized scaffolds: whole-organ engineering for cardiac regeneration and transplantation. *Crit Rev Biotechnol*. 2016;36(4):705–715. DOI: 10.3109/07388551.2015.1007495

ОБ АВТОРАХ

***Александр Витальевич Москалев**, доктор медицинских наук, профессор; e-mail: alexmav195223@yandex.ru; ORCID: 0000-0002-3403-3850

Борис Юрьевич Гумилевский, доктор медицинских наук, профессор

Василий Яковлевич Апчел, доктор медицинских наук, профессор; ORCID: 0000-0001-7658-4856; SCOPUS: 6507529350; RESEARCHER: E-8190-2019; SCHOLAR: g9EKlssAAAAJ&hl; SPIN-код: 4978-0785

Василий Николаевич Цыган, доктор медицинских наук, профессор

AUTHORS INFO

***Alexander V. Moskalev**, doctor of medical sciences, professor; e-mail: alexmav195223@yandex.ru; ORCID: 0000-0002-3403-3850

Boris Yu. Gumilevsky, doctor of medical sciences, professor

Vasiliy Ya. Apchel, doctor of medical sciences, professor; ORCID: 0000-0001-7658-4856; SCOPUS: 6507529350; RESEARCHER: E-8190-2019; SCHOLAR: g9EKlssAAAAJ&hl; SPIN code: 4978-0785

Vasiliy N. Cygan, doctor of medical sciences, professor

УДК 578.834.1:612.017.1

DOI: <https://doi.org/10.17816/brmma.72051>

ИММУНОЛОГИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ ПОРАЖЕНИЯ КОРОНАВИРУСОМ SARS-CoV-2

© Т.И. Миннуллин¹, А.В. Степанов¹, С.В. Чепур¹, Е.В. Ивченко¹, И.В. Фатеев¹,
Е.В. Крюков², В.Н. Цыган²

¹ Государственный научно-исследовательский испытательный институт военной медицины МО РФ, Санкт-Петербург, Россия

² Военно-медицинская академия имени С.М. Кирова МО РФ, Санкт-Петербург, Россия

Резюме. В 2020 г. весь мир столкнулся с эпидемиологической вспышкой, вызванной новым коронавирусом SARS-CoV-2. Имеющиеся к настоящему времени сведения свидетельствуют в пользу того, что вновь выделенный коронавирус SARS-CoV-2 следует отнести к «суперантигенам», основными проявлениями которых, как известно, являются подавление факторов неспецифической резистентности и угнетение механизмов врожденного иммунитета, сопряженное с формированием системной воспалительной реакции в виде «цитокинового шторма» и патологической активацией фагоцитов в легочной ткани с ее альтерацией и последующим фиброзированием. В этой связи достаточно сложным, а порой и невозможным, представляется формирование полноценного специфического иммунного ответа на воздействие подобных антигенов. Это, наряду с высокой инфекционной природой заболевания и связанной с ним смертностью, требует особого внимания к лежащему в его основе иммунопатомеханизму(-ам). Возможно, именно поэтому пока получено достаточно мало информации относительно иммуногенных свойств вновь выделенного коронавируса SARS-CoV-2, а также, что особенно важно, о структурах самого вируса, ответственных за формирование специфического иммунитета к нему. Последние будут служить основой для ведения пациентов и разработки вакцин. Тем не менее определенная точка зрения по данному вопросу уже начинает формироваться, поскольку активно разрабатываются средства выявления специфических антител, а также современные диагностические тесты на коронавирус, которые включают полимеразную цепную реакцию в реальном времени, полимеразную цепную реакцию с обратной транскрипцией в реальном времени и изотермическую амплификацию, опосредованную обратной транскрипцией. Представленный анализ позволяет расширить понимание вопроса, касающегося иммунопатогенеза COVID-19, механизмов возникновения и развития заболевания в живом организме, формирования иммунного ответа на новый коронавирус, а также определить терапевтическую тактику ведения больных с тяжелой коронавирусной инфекцией. Выяснение механизмов возникновения и развития новой коронавирусной инфекции может помочь ученым, практикующим врачам общей практики, клиницистам и врачам лабораторной медицины правильно реагировать на пандемию COVID-19.

Ключевые слова: новая коронавирусная инфекция; иммунологическая резистентность; коронавирус; иммунопатомеханизмы; суперантиген; полимеразная цепная реакция в реальном времени; терапевтическая тактика; иммуногенные свойства коронавирусов.

Как цитировать:

Миннуллин Т.И., Степанов А.В., Чепур С.В., Ивченко Е.В., Фатеев И.В., Крюков Е.В., Цыган В.Н. Иммунологические аспекты поражения коронавирусом SARS-CoV-2 // Вестник Российской военно-медицинской академии. 2021. Т. 23, № 2. С. 187–198. DOI: <https://doi.org/10.17816/brmma.72051>

DOI: <https://doi.org/10.17816/brmma.72051>

IMMUNOLOGICAL ASPECTS OF SARS-CoV-2 CORONAVIRUS DAMAGE

© T.I. Minnullin¹, A.V. Stepanov¹, S.V. Chepur¹, E.V. Ivchenko¹, I.V. Fateev¹,
E.V. Kryukov², V.N. Tsygan²

¹ State Research Testing Institute of Military Medicine of the Ministry of Defense of the Russian Federation, Saint Petersburg, Russia

² Military Medical Academy named after S.M. Kirov of the Ministry of Defense of the Russian Federation, Saint Petersburg, Russia

ABSTRACT: In 2020 the whole world was faced with an epidemiological outbreak caused by a new coronavirus SARS-CoV-2. The information available to date suggests that the newly isolated SARS-CoV-2 coronavirus should be assigned to superantigens, the main manifestations of which, as it is known, are suppression of nonspecific resistance factors and suppression of innate immunity mechanisms associated with the formation of a systemic inflammatory response in the form of cytokine storm and pathological activation of phagocytes in the lung tissue with its alteration and subsequent fibrosis. In this case, it is quite difficult and sometimes even impossible to observe the formation of fully-fledged specific immune answer on the effect of such antigens. This, along with the high infectious nature of the disease and the associated mortality, requires special attention to the underlying immunopatomechanism(s). Perhaps that is why little information has been obtained regarding the immunogenic properties of the newly isolated SARS-CoV-2 coronavirus so far, as well as, most importantly, about the structures of the virus itself responsible for the formation of specific immunity to it. The latter will serve as the basis for patient management and vaccine development. Nevertheless, a certain point of view on this issue is already beginning to form, as tools for detecting specific antibodies are being actively developed, as well as modern diagnostic tests for coronavirus, which include real-time polymerase chain reaction, real-time reverse transcription polymerase chain reaction and isothermal amplification mediated by reverse transcription. The presented analysis makes it possible to expand the understanding of the issue concerning the immunopathogenesis of COVID-19, the mechanisms of the onset and development of the disease in a living organism, the formation of an immune response to the new coronavirus, and also to determine the therapeutic tactics of managing patients with severe coronavirus infection. Elucidating the mechanisms of the emergence and development of a new coronavirus infection can help scientists, general practitioners, clinicians, and laboratory physicians respond correctly to the COVID-19 pandemic.

Keywords: new coronavirus infection; immunological resistance; coronavirus; immunopatomechanisms; superantigen; real-time polymerase chain reaction; therapeutic tactics; immunogenic properties of coronaviruses.

To cite this article:

Minnullin TI, Stepanov AV, Chepur SV, Ivchenko EV, Fateev IV, Kryukov EV, Tsygan VN. Immunological aspects of SARS-CoV-2 coronavirus damage. *Bulletin of the Russian Military Medical Academy*. 2021;23(2):187–198. DOI: <https://doi.org/10.17816/brmma.72051>

Начало XXI в. для человечества сопряжено с эпидемиями, вызванными двумя вновь выявленными коронавирусами (CoV) — SARS-CoV и MERS-CoV, характеризующимися выраженной вирулентностью и патогенностью по сравнению с другими представителями данного семейства, а также высокой летальностью среди пораженных ими лиц [1–3]. Впервые коронавирус тяжелого острого респираторного синдрома (SARS-CoV) был описан в 2003 г. [4]. Озабоченность в плане вызываемых им заболеваний и их тяжести была вызвана отсутствием эффективных средств и методов терапии. В 2002–2003 гг. вирус SARS-CoV инфицировал более 8000 человек, причем примерно у 10 % от общего числа инфицированных не смогли предотвратить летальный исход [5]. Однако в дальнейшем случаи данной инфекции практически перестали регистрировать в человеческой популяции, что в конечном итоге определило окончание всех исследовательских программ в данном направлении. Десятилетие спустя появился еще один необычный вариант коронавируса — возбудитель ближневосточного респираторного синдрома (MERS-CoV), впервые зарегистрированный в Саудовской Аравии [6]. По своим свойствам MERS-CoV был еще более вирулентным, летальный исход регистрировали в 35–50% от всех диагностированных случаев заражения [7]. Оба зоонозных вируса SARS-CoV и MERS-CoV способны вызвать гораздо более тяжелые заболевания, чем обычно циркулирующие в человеческой популяции CoV, что позволило рассматривать их как потенциальные биологические поражающие агенты (БПА), а вызываемые ими поражения — как глобальную проблему современного здравоохранения, а также военной медицины применительно к военнослужащим. Инфицирование SARS-CoV и MERS-CoV приводит к острому повреждению легких (ОПЛ), сопровождающемуся интерстициальным и альвеолярным отеком и дыхательной недостаточностью на фоне отсутствия патологии со стороны системы кровообращения [8].

Циркуляция различных коронавирусов в популяциях животных повышает вероятность видового переноса и повторения вспышек коронавирусных инфекций в ближайшем будущем, в том числе вызванных принципиально новыми CoV. Вероятность такого переноса все-таки относительно мала, но реализация этого события с сохранением гомологии возможна с применением различных технологий, в том числе с помощью культур клеток человека в военных лабораториях Соединенных Штатов Америки [9]. Примером этому можно считать SARS-CoV-2, происхождение которого было прослежено специалистами Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) от города Ухань в провинции Хубэй, Китай (декабрь 2019 г.). Новый коронавирус (SARS-CoV-2) отнесен к подсемейству бетакоронавирусов с высокой гомологией последовательности с коронавирусами летучих мышей, позже (февраль 2020 г.) он был обозначен ВОЗ как коронавирусное заболевание 2019 (COVID-19) [10, 11].

Искусственный видовой перенос определил модификацию вируса и превращение его из условного зооноза в выраженный антропоноз. Источником коронавирусной инфекции для человека может быть больной человек, в том числе находящийся в инкубационном периоде заболевания. Пути передачи инфекции: воздушно-капельный (при кашле, чихании, разговоре), воздушно-пылевой и контактный. Факторы передачи: воздух, пищевые продукты и предметы обихода, загрязненные COVID-19. Инкубационный период от 2 до 14 сут [12]. Клинические проявления, вызываемые новым коронавирусом, весьма вариатбельны — от полного отсутствия симптоматики или легкой лихорадки, кашля и одышки до достаточно выраженных клинических проявлений поражения легочной ткани и острого респираторного дистресс-синдрома (acute respiratory distress syndrome — ARDS), приводящего к развитию и прогрессированию дыхательной недостаточности и летальному исходу [13, 14]. Формирование ARDS, как крайней формы воспалительной реакции, требует от организма мобилизации всех противовоспалительных механизмов, в том числе реализуемых при участии иммунной системы [15]. Наиболее тяжелое течение коронавирусной инфекции описывают у пациентов, страдающих ожирением, сахарным диабетом, артериальной гипертензией [12].

На сегодняшний день иммунологические аспекты возникновения и эволюции новой коронавирусной инфекции находятся на стадии глубокого изучения и понимания, поэтому многие характеристики иммунного ответа организма на эту инфекцию до конца неизвестны. Тем не менее нельзя не признать, что преимущественными входными воротами инфекции служат верхние дыхательные пути, тогда как описывают возможную энтеральную циркуляцию вируса при проглатывании зараженного материала и отделяемого [16, 17]. Вирус имеет преимущественное сродство к клеткам дыхательного эпителия и пневмоцитам, вызывая мощное воспаление легочной ткани. Кроме того, прослежена диссеминация вируса в нервной ткани [18], поражение различных клеток и формирование коагулопатии [19]. В этом SARS-CoV-2 повторяет многие механизмы воздействия других родственных CoV вирусов [20]. Всего из семейства коронавирусов (включает 37 возбудителей, распределенных по четырем группам) только α- и β-коронавирусы патогенны для человека. Наиболее часто в человеческой популяции коронавирусов циркулируют четыре вида CoV: 229E, NL63, OC43 и HKU [21]. До 2003 г. считали, что коронавирусы, как правило, вызывают легкие острые респираторные вирусные инфекции (ОРВИ), протекающие со скудными симптомами или вовсе бессимптомно [20]. Эпидемические вспышки SARS-CoV или MERS-CoV, несмотря на некоторые особенности, выявили общее свойство пандемических штаммов — выраженный ответ иммунной системы человека. Установлено, что основным клеточным рецептором для SARS-CoV служит

ангиотензинпревращающий фермент 2 (angiotensin 1 converting enzyme 2 — ACE2) [23, 24], после связывания с которым вирус проникает в клетку, в то же время основным рецептором для MERS-CoV считают эктопептидазу DPP4 [24]. В отличие от инфекции, вызываемой SARS-CoV, которая в первую очередь проявляется тяжелым острым респираторным синдромом, инфекция, вызванная заражением вирусом MERS-CoV, помимо респираторных расстройств, может проявляться почечной недостаточностью. Инфекция, вызванная SARS-CoV, достаточно быстро передается от человека к человеку, в то же время MERS-CoV обладает меньшей заразительностью, в связи с чем легче сдерживается, однако нет ясности, с чем это может быть связано [25].

Предполагают, что развитие в живом организме вирулентных и патогенных для человека коронавирусов сопряжено с блокадой под их влиянием факторов и механизмов неспецифической резистентности, что позволяет уклоняться от их защитных эффектов. Применительно к CoV описано несколько путей, благодаря которым патогены избегают воздействия компонентов иммунной системы [26–28]. Индукцию синтеза эндогенного интерферона (ИФН) I типа рассматривают как раннее неспецифическое звено защиты от многих типов вирусов, в том числе коронавирусов. Вместе с тем, как и в случае других CoV, некоторые белки упомянутых вирусов подавляют синтез и секрецию ИФН I типа, а также супрессивно действуют на другие факторы и механизмы врожденного противовирусного иммунитета. Эти нарушения продукции ИФН I типа, по-видимому, играют существенную роль в иммунопатогенезе SARS и MERS. Ингибирование системы ИФН под влиянием SARS-CoV и MERS-CoV способствует их размножению и диссеминации в организме и, как следствие, неблагоприятному прогнозу среди пациентов с высокими титрами этих вирусов. Возникающий в условиях инфицирования SARS-CoV и MERS-CoV замедленный противовирусный ответ не только способствует формированию иммунопатологического состояния, но и не позволяет должным образом контролировать репликацию вирусов [26]. В проведенных экспериментальных исследованиях на мышинной модели инфекции SARS-CoV зарегистрировано замедление процессов синтеза и секреции ИФН I типа, в результате чего клиренс вируса из организма падает, а воспалительная реакция, как система гистотопической защиты от пролиферации вируса в клетках, нарастает.

Подобная картина, правда, пока не до конца доказанная, имеет место и при воздействии нового коронавируса SARS-CoV-2 на систему неспецифической резистентности. Кроме ACE2 SARS-CoV-2 может взаимодействовать с дополнительным рецептором CD147, известным как индуктор экстраклеточных матриксных металлопротеиназ (Basigin или EMMPRIN). ACE2 локализована в структурах нервной системы и эндотелиальных клетках различных органов, что определяет

многообразие проявлений поражения [29–31]. Связавшиеся с тем или иным рецептором вирионы попадают в эндосому, где рибонуклеиновая кислота (РНК) вируса высвобождается и распознается эндосомальными рецепторами TLR3 и TLR7. Далее сигнал транслируется нижестоящими посредниками TRIF и TRAF6 в направлении комплекса киназы (I- κ B), под влиянием которого диссоциируется и высвобождается NF- κ B [32], ответственный за синтез широкого спектра провоспалительных цитокинов, таких, в частности, как proIL(interleukin)-1, IL-6, proIL-18, IL-21, TNF α , MCP-1. Последние, в свою очередь, привлекают лимфоциты и лейкоциты в очаг инфекции. Другой сигнал трансдуцируется через адаптерный белок TRAF3 на семейство факторов транскрипции интерферона (IRF), включающее, по меньшей мере, IRF3 и IRF7, которые после фосфорилирования мигрируют в ядро, где инициируют синтез ИФН I типа. Если РНК вируса распознает TLR7, трансдукция происходит по классическому пути [29].

Существует еще один механизм уклонения CoV от нейтрализации факторами неспецифической резистентности посредством прямого слияния с плазматической мембраной клеток. В этом случае вирион высвобождает одноцепочечную РНК, которая синтезирует две открытых рамки считывания генов ORF1a и ORF1ab. С этих рамок происходит экспрессия полипротеинов pp1a и pp1ab, из которых в результате посттрансляционных изменений образуются 12 неструктурных белков, локализующихся в перинуклеарном пространстве клетки. Неструктурные белки обладают многовекторной активностью и образуют комплексы с РНК [39]. Кроме процессов репликации, РНК распознают также цитоплазматические рецепторы RLR и MDA5, трансдуцирующие нисходящий сигнал через митохондриальные противовирусные сигнальные белки (MAVS) на протеиновый комплекс TRAF-TANK-IKK ϵ -TBK1, далее на IRF3, IRF7 и NF- κ B с последующим импортом в ядро и синтезом ИФН I типа и провоспалительных цитокинов.

Таким образом, допустимо предположить, что патогенные и вирулентные для человека CoV проявляют свои поражающие свойства посредством блокады на ранних этапах инфекционного процесса факторов и механизмов неспецифической резистентности, следствием чего является развитие мощной ограничительной воспалительной реакции, способной привести к выраженным иммунопатологическим нарушениям [34–38]. Иммунотропные эффекты CoV на уровне врожденного иммунитета сопряжены с прогрессией инфекции, т. е. эти эффекты не носят защитного действия применительно к инфицированному организму.

Общеизвестно, что структура практически любого патогена представляет собой комплекс биологически активных субстанций, которые способны, с одной стороны, защитить его от негативного воздействия факторов иммунной защиты макроорганизма, а с другой

стороны — проявить в той или иной степени свои иммуногенные свойства, благодаря которым в инфицированном организме происходит формирование специфического иммунного ответа. Не исключение в этом плане и вновь выявленный коронавирус SARS-CoV-2, вирион которого представляет собой шарообразную частицу диаметром 80–229 нм, содержащую одноцепочечную РНК позитивной полярности, размером около 32 000 нуклеотидов, ассоциированную с N-белком [1]. Вирион окружен липидной оболочкой, в которую встроены три структурных белка, имеющих важное значение в патогенезе инфекции. С внешней стороны липидной мембраны расположены гликопротеиновые шипы (S-белок), образующие некое подобие короны, откуда и название «коронавирус», их основное предназначение — связывание с поверхностными структурами и слияние вириона с цитоплазматической мембраной клетки хозяина. S-белок, а точнее его домен-связывающий рецептор (RBD), может подвергаться конформационным изменениям, позволяющим ему избегать распознавания механизмами врожденного иммунитета. В состав липидной мембраны входят еще два важных структурных белка — Е и М. Кроме перечисленных структурных белков CoV генерирует ряд неструктурных (вспомогательных) белков, играющих важную роль в активации воспаления, подавлении продукции ИФН I типа и уклонении от распознавания вируса системой врожденного иммунитета [39, 40].

Патогенные коронавирусы способны вызывать у инфицированного хозяина тяжелый, а порой и смертельный синдром системной воспалительной реакции (system inflammation reaction syndrome — SIRS), состояние, сопровождающееся «цитокиновым штормом», подавлением выработки ИФН и развитием ARDS. В этом случае подавление системного воспалительного ответа направлено на спасение пациентов, инфицированных COVID-19 [41].

Ключевым механизмом в патогенезе SIRS считают образование так называемых инфламмасом, которые представляют собой следствие взаимодействия возбудителей с клетками макроорганизма, распознаваемое в дальнейшем Nod-подобными рецепторами [42, 43]. Существует большое семейство инфламмасом, выполняющих разнообразные функции в системе врожденного иммунитета. Применительно к новой коронавирусной инфекции наибольшее внимание привлекает NLRP3-инфламмасома, которая формируется в ответ на вторжение различных патогенов и играет ключевую роль в системе противовирусной защиты организма хозяина. Целый ряд патогенов, в том числе РНК-содержащие патогенные вирусы, такие как вирус гриппа, CoV и другие, индуцируют сборку и активацию NLRP3-инфламмасы на ранней стадии инфекции, что сопровождается защитной реакцией организма хозяина [44]. Внедрение патогенного возбудителя сопровождается распознаванием его РНК и белков, что вызывает каскад регуляторных

реакций, приводящих к сборке NLRP3-инфламмасы, образуемой белками NACHT, LRR, NLRP3, спеклоподобного белка ASC, прокаспазы 1 и последующей активации этого комплекса. Процесс формирования и последующей активации инфламмасы детерминирован несколькими событиями. Распознавание патогенного вируса, например, эндосомальными TLR3, TLR7 сопровождается трансдукцией сигнала до I-кВ, диссоциацией этого комплекса, высвобождением NF-кВ и его импортом в ядро с последующим синтезом каскада провоспалительных цитокинов, часть из которых секретируется в форме незрелых предшественников, например, proIL-1, proIL-18 и др. Одновременно с этим вирусные белки (Е-протеин и вспомогательный белок 3а) активируют ионные каналы, приводя к утечке из клетки ионов K^+ и притока Ca^{2+} [45]. Подобный ионный дисбаланс служит сильным активатором NLRP3-инфламмасы. С другой стороны, накопление промежуточных продуктов вирусного метаболизма сопровождается генерацией активных форм кислорода (АФК), повреждением митохондрий с высвобождением из них дезоксирибонуклеиновой кислоты (ДНК). Избыточное высвобождение катепсина в цитоплазму также будет активировать NLRP3-инфламмасому [44]. В результате всех этих событий уже собранная NLRP3-инфламмасома расщепляет прокаспазу 1 до ее зрелой формы, которая обеспечивает протеолитическую обработку proIL-1, proIL-18 и пропиропототического фактора (GSDMD) до их зрелых форм [46, 47]. В свою очередь, GSDMD формирует поры в плазматической мембране, что облегчает секрецию в межклеточное пространство зрелых провоспалительных цитокинов и вызывает гибель клеток. Секретированный в межклеточное пространство IL-1 β рекрутирует нейтрофилы, макрофаги и цитотоксические Т-клетки в место воспаления, которым в случае SARS-CoV становятся нижние дыхательные пути, где накапливаются продукты разрушения вирусом альвеолярных клеток. Отмечено, что низковирулентные вирусы CoV чаще локализуются в верхних дыхательных путях и практически не опускаются на уровень альвеол. Как следствие, инфицирование ими сопровождается легким течением заболевания и минимальной симптоматикой, а нередко и полным отсутствием таковой. Иную картину наблюдают при инфицировании высоковирулентными штаммами SARS-CoV или MERS-CoV, которые проявляют тропизм к альвеолярным клеткам. В этом случае нейтрофилы и цитотоксические Т-клетки совместно с секретированными цитокинами и хемокинами могут способствовать повреждению легочной ткани, развитию местного отека и тяжелой пневмонии с исходом в фиброз легких. Вероятность подобного исхода увеличивается с возрастом [48].

Таким образом, NLRP3-инфламмасы можно считать ключевым звеном патогенеза вновь выявленной коронавирусной инфекции, вызванной SARS-CoV-2, причем возможными активаторами NLRP3-инфламмасы

выступают АФК, генерируемые при повреждении лизосом, митохондрий и вследствие других процессов.

Совокупность вышеприведенных данных свидетельствует, что основным этапом развития новой коронавирусной инфекции является уклонение и подавление факторов неспецифической резистентности и блокада врожденного иммунитета с развитием в ответ на антигенное воздействие мощной ограничительной воспалительной реакции макроорганизма, которая в конечном итоге способна привести к нарушениям со стороны иммунной системы и организма в целом. Полученные к настоящему времени сведения свидетельствуют в пользу того, что вновь выделенный коронавирус SARS-CoV-2 следует отнести к «суперантигенам», основными проявлениями инвазии которых, как известно, являются блокада факторов и механизмов врожденного иммунитета с активацией на этом фоне нейро-эндокринно-иммунных взаимосвязей и гиперпродукцией провоспалительных цитокинов и хемокинов. В этой связи достаточно сложным, а порой и невозможным, представляется формирование полноценного специфического иммунного ответа на воздействие подобных антигенов. Возможно, именно поэтому пока получено достаточно мало информации относительно иммуногенных свойств вновь выделенного коронавируса SARS-CoV-2, а также, что особенно важно, о структурах самого вируса, ответственных за формирование специфического иммунитета к нему. Тем не менее определенная точка зрения по данному вопросу уже начинает формироваться, поскольку активно разрабатываются средства выявления специфических антител, а также современные диагностические тесты на коронавирус, которые включают полимеразную цепную реакцию в реальном времени, полимеразную цепную реакцию с обратной транскрипцией в реальном времени и изотермическую амплификацию, опосредованную обратной транскрипцией [49–51]. В плане выявления специфических антител основные усилия направлены на разработку иммуноферментных тест-систем и иммунофлуоресцентных тест-систем. Специфические антитела к SARS-CoV-2 могут выявляться у большинства инфицированных людей через 10–15 дней после появления первых симптомов заболевания. Однако пока нельзя отчетливо говорить о динамике образования и накопления этих антител, а следовательно, и о том, как долго они будут сохраняться в крови, каковы их специфичность применительно к конкретному возбудителю и уровень защитного титра, а также насколько они будут обеспечивать защиту организма при повторном заражении этим же возбудителем [52]. Доступные информационные материалы доказывают возможность повторного заражения SARS-CoV-2, что подтверждает предположение о коротком сроке невосприимчивости к возбудителю. В настоящее время не получено полного представления о том, чем в большей степени обусловлена невосприимчивость организма к повторной инфекции — клеточными или гуморальными факторами

специфического иммунитета к SARS-CoV-2. С участием людей проведены два исследования, в которых оценивали уровень антител в сыворотке крови пациентов после перенесенной инфекции SARS-CoV [53, 54]. Так, X. Guo, et al. [53] при динамическом наблюдении за медицинскими работниками ($n = 34$), инфицированными SARS-CoV, на протяжении 13 лет после первичной инфекции показали, что высокие уровни антител класса иммуноглобулина (Ig) G сохранялись на протяжении 1 года после первичной инфекции, однако в дальнейшем титры постепенно падали, хотя и продолжали выявляться на протяжении всего периода наблюдения. Практически аналогичные закономерности были выявлены L.-P. Wu, et al. [54], которые обследовали 173 пациентов, перенесших инфекцию SARS-CoV. В результате серологических исследований было показано, что устойчиво высокие уровни IgG у обследованных лиц сохранялись в течение двух лет после первичного инфицирования, на третий год уровень IgG значительно снижался.

Титры специфических сывороточных антител к потенциальному этиопатогену, безусловно, служат важным и значимым показателем выраженности ответной иммунной реакции организма на его воздействие. Вместе с тем нельзя не признать, что сами по себе титры специфических антител не всегда могут быть объективны в плане формирования иммунологической резистентности к тому или иному антигену. В этой связи более объективным показателем, особенно на популяционном уровне, является уровень положительных сероконверсий, т. е. доля парных сывороток, в которых уровень специфических антител как минимум в 4 раза отличается друг от друга. При анализе доступных информационных материалов по данному вопросу изучены результаты 12 исследований [55–62]. Численность обследованных лиц варьировала от 22 до 173 пациентов, медиана возраста пациентов составляла от 40 до 67 лет. Вместе с тем в ряде исследований имели место определенные ограничения: несбалансированная по полу выборка или отсутствие данных о тяжести заболевания. Количество проанализированных сывороток составляло от 29 до 535. В исследованиях использовали следующие серологические методы: иммуноферментный анализ (ИФА), иммунохемилюминесцентный анализ (ИХЛ), протеомные микропанели, анализ GICA (иммунохроматографический анализ с использованием коллоидного золота в качестве метки), коммерческий набор для выявления антител к SARS-CoV-2, иммунохроматографическая тест-полоска, хемилюминисцентный иммуноанализ на микрочастицах, латеральный проточный иммуноанализ. Полученные результаты показали, что периоды сероконверсии IgM и IgG варьировали в зависимости от срока забора клинического материала. В ряде случаев продукцию специфических антител наблюдали через короткое время после появления симптомов инфекции, тогда как в других случаях антитела определяли лишь на промежуточных

или поздних стадиях инфекции. Нельзя не отметить, что динамика специфического антителообразования у инфицированных SARS-CoV-2 практически не отличалась от таковой в ответ на другие антигенные воздействия. А именно, после инфицирования первыми выявляли антитела класса IgM, затем — IgG. Причем уровень IgM превалировал на ранних (до 7 сут) стадиях заболевания и в дальнейшем снижался, в то же время уровень IgG к сроку снижения уровня IgM, как правило, начинал нарастать и увеличивался в среднем и позднем периодах заболевания [63]. Однако нельзя не признать, что подобная динамика специфического антителогенеза не во всех исследованиях была сходной. Так, в двух исследованиях, действительно, в начале регистрировали сероконверсию IgM: медиана периода сероконверсии IgM составляла 10–12 дней, медиана периода сероконверсии IgG — 12–14 дней. Напротив, в других исследованиях антитела класса IgG определяли раньше, чем IgM, или же периоды сероконверсии IgM и IgG были одинаковы [58]. Вышеописанные проявления скорее могут быть исключением из традиционной динамики развития специфического антителогенеза при инфицировании SARS-CoV-2. Возможно, подобная картина может быть объяснена неодинаковой чувствительностью используемых для выявления специфических антител тестов. По данным исследования Y. Gao, et al. [56], частота выявления антител с использованием трех валидированных тестов (ИХЛ, анализ GICA и твердофазный ИФА) была неодинаковой. Частота положительных результатов при определении IgM в сыворотке была выше для анализа GICA, тогда как сывороточные IgG чаще определяли методом твердофазного ИФА. Нельзя также исключить появление подобных результатов за счет нетрадиционной картины формирования иммунного ответа организма к вирусу SARS-CoV-2 на фоне блокады продуктами жизнедеятельности вируса врожденного иммунитета. В трех исследованиях частоты сероконверсий IgM и IgG на разных стадиях инфекции были следующими: 11,1 / 60% и 3,6 / 50% на ранней стадии (1–7 дней от начала симптомов), 53,8 / 86,7% и 57,1 / 76,9% на промежуточной

стадии (8–14 дней от начала симптомов) и 74,2 / 96,7% и 93,3 / 100% на поздней стадии для IgM и IgG соответственно.

Анализ взаимосвязи между частотой сероконверсий и тяжестью заболевания проведен только в двух исследованиях. Тяжесть заболевания варьировала от легкой до тяжелой или критической; взаимосвязи между тяжестью заболевания и частотой сероконверсий не наблюдали [57]. Частоты сероконверсий IgM и IgG (а также уровень антител) не отличались между группами пациентов с различной степенью тяжести заболевания. Высказано предположение о возможной взаимосвязи между быстрым нарастанием уровня антител в сыворотке на ранней стадии инфекции и риском летального исхода. Вместе с тем появление повторных случаев заражения SARS-CoV-2 выявило особенности протекания заболевания, в том числе и при наличии вируснейтрализующих IgG — при повторном заражении течение заболевания часто было намного тяжелее предыдущего. В этом плане наличие антител могло стать предпосылкой аутоиммунного конфликта [63], требующего раннего применения кортикостероидов как иммунодепрессантов. Заметим, что бессимптомные амбулаторные случаи COVID-19 не включены ни в одно из исследований, а данные о частоте и периоде сероконверсий у таких пациентов отсутствуют.

Таким образом, новая коронавирусная инфекция 2019-nCoV продолжает распространяться в мире. К настоящему моменту имеет место развитие так называемой второй волны инфекции, что предсказуемо, поскольку в эпидемиологическом плане обострение два раза в год (осень, весна) типично для острой респираторной вирусной инфекции. Подавление факторов неспецифической резистентности и угнетение механизмов врожденного иммунитета сопряжено с формированием системной воспалительной реакции в виде «цитокинового шторма» и патологической активацией фагоцитов в легочной ткани с ее альтерацией и последующим фиброзированием. Эти аспекты определяют терапевтическую тактику ведения больных, страдающих тяжелой коронавирусной инфекцией.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Makarov V., Riabova O., Ekins S., et al. The past, present and future of RNA respiratory viruses: influenza and coronaviruses // *Pathog. Dis.* 2020. Vol. 78. No. 7. P. ftaa046. DOI: 10.1093/femspd/ftaa046
2. Peck K.M., Burch C.L., Heise M.T., et al. Coronavirus host range expansion and Middle East respiratory syndrome coronavirus emergence: biochemical mechanisms and evolutionary perspectives // *Annu. Rev. Virol.* 2015. Vol. 2. No. 1. P. 5–117. DOI: 10.1146/annurev-virology-100114-055029
3. Vijay R., Perlman S. Science Direct Middle East respiratory syndrome and severe acute respiratory syndrome // *Curr. Opin. Virol.* 2016. Vol. 16. P. 70–76. DOI: 10.1016/j.coviro.2016.01.011
4. Alsahafi A.J., Cheng A.C. The epidemiology of Middle East respiratory syndrome coronavirus in the Kingdom of Saudi Arabia, 2012–2015 // *Int. J. Infect. Dis.* 2016. Vol. 45. P. 1–4. DOI: 10.1016/j.ijid.2016.02.004

5. Drexler J.F., Corman V.M., Drosten C. Ecology evolution and classification of bat coronaviruses in the aftermath of SARS // *Antiviral. Res.* 2014. Vol. 101. P. 45–56. DOI: 10.1016/j.antiviral.2013.10.013
6. Milne-Price S., Miazgowicz K.L., Munster V.J. The emergence of the Middle East respiratory syndrome coronavirus // *Pathog. Dis.* 2014. Vol. 71. No. 2. P. 121–136. DOI: 10.1111/2049-632X.12166
7. Weber D.J., Rutala W.A., Fischer W.A., et al. Emerging infectious diseases: focus on infection control issues for novel coronaviruses (severe acute respiratory syndrome-CoV and Middle East respiratory syndrome-CoV), hemorrhagic fever viruses (Lassa and Ebola), and highly pathogenic avian influenza viruses, A(H5N1) and A(H7N9) // *Am. J. Infect. Control.* 2016. Vol. 44. No. 5. P. e91–e100. DOI: 10.1016/j.ajic.2015.11.018
8. Yadam S., Bihler E., Balaan M., et al. Acute respiratory distress syndrome // *Crit. Care. Nurs. Q.* 2016. Vol. 39. No. 2. P. 190–195. DOI: 10.1001/jama.2012.5669
9. Barh D., Andrade B.S., Tiwari S. Natural selection versus creation: a review on the origin of SARS-CoV-2 // *Infez. Med.* 2020. Vol. 28. No. 3. P. 302–311.
10. Gorbalenya A.E., Baker S.C., Baric R.S., et al. Severe acute respiratory syndrome-related coronavirus: the species and its viruses — a statement of the Coronavirus Study Group // *Nature Microbiology.* 2020. Vol. 5. P. 536–544. DOI: 10.1038/s41564-020-0695-z
11. Phelan A.L., Katz R., Gostin L.O. The novel coronavirus originating in Wuhan, China: challenges for global health governance // *JAMA.* 2020. Vol. 323. No. 8. P. 709–710. DOI: 10.1001/jama.2020.1097
12. Крюков Е.В., Зайцев А.А., Чернов С.А., и др. Алгоритмы ведения пациентов с новой коронавирусной инфекцией COVID-19 в стационаре. М.: ГВКГ им. Н.Н. Бурденко, 2020.
13. Abaturon A.E., Agafonova E.A., Krivusha E.L., et al. Pathogenesis of COVID-19 // *Zdorov'e Rebenka.* 2020. Vol. 15. No. 2. P. 133–144. DOI: 10.22141/2224-0551.15.2.2020.200598
14. Zhou F., Yu T., Du R., et al. Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study // *Lancet.* 2020. Vol. 395. No. 10229. P. 1054–1062. DOI: 10.1016/S0140-6736(20)30566-3
15. Medzhitov R., Schneider D.S., Soares M.P. Disease tolerance as a defense strategy // *Science.* 2012. Vol. 335. No. 6071. P. 936–941. DOI: 10.1126/science.1214935
16. Ahlawat S., Asha, Sharma K.K. Immunological co-ordination between gut and lungs in SARS-CoV-2 infection // *Virus Res.* 2020. Vol. 286. P. 198103. DOI: 10.1016/j.virusres.2020.198103
17. Cipriano M., Ruberti E., Giacalone A. Gastrointestinal infection could be new focus for coronavirus diagnosis // *Cureus.* 2020. Vol. 12. No. 3. P. e7422. DOI: 10.7759/cureus.7422
18. Garg R.K. Spectrum of neurological manifestations in Covid-19: a review // *Neurol. India.* 2020. Vol. 68. No. 3. P. 560–572. DOI: 10.4103/0028-3886.289000
19. Machhi J., Herskovitz J., Senan A.M., et al. The natural history, pathobiology, and clinical Manifestations of SARS-CoV-2 infections // *J. Neuroimmune Pharmacol.* 2020. Vol. 15. No. 3. P. 359–386. DOI: 10.1007/s11481-020-09944-5
20. Song Z., Xu Y., Bao L., et al. From SARS to MERS, thrusting coronaviruses into the spotlight // *Viruses.* 2019. Vol. 11. No. 1. P. 59. DOI: 10.3390/v11010059
21. Чепур С.В., Плужников Н.Н., Чубарь О.В., и др. Респираторные РНК-вирусы: как подготовиться к встрече с новыми пандемическими штаммами // *Успехи современной биологии.* 2020. Т. 140, № 4. С. 359–377. DOI: 10.31857/S0042132420040043
22. Gralinski L.E., Baric R.S. Molecular pathology of emerging coronavirus infections // *J. Pathol.* 2015. Vol. 235. No. 2. P. 185–195. DOI: 10.1002/path.4454
23. Mackay I.M., Arden K.E. MERS coronavirus: diagnostics, epidemiology and transmission // *Virology.* 2015. Vol. 12. P. 222. DOI: 10.1186/s12985-015-0439-5
24. Wan Y., Shang J., Graham R., et al. Receptor recognition by the novel coronavirus from wuhan: an analysis based on decade-long structural studies of SARS coronavirus // *J. Virology.* 2020. Vol. 94. No. 7. P. e00127. DOI: 10.1128/JVI.00127-20
25. Letko M., Munster V. Functional assessment of cell entry and receptor usage for lineage B-coronaviruses, including 2019-nCoV // *Nat. Microbiol.* 2020. Vol. 5. No. 4. P. 562–569. DOI: 10.1038/s41564-020-0688-y
26. Li G., Fan Y., Lai Y., et al. Coronavirus infections and immune responses // *J. Med. Virol.* 2020. Vol. 92. No. 4. P. 424–432. DOI: 10.1002/jmv.25685
27. Wang K., Chen W., Zhou Y.-S., et al. SARS-CoV-2 invades host cells via a novel route: CD147-spike protein // *bioRxiv.* 2020. DOI: 10.1101/2020.03.14.988345
28. Zhou P., Yang X.-L., Wang X.-G., et al. A pneumonia outbreak associated with a new coronavirus of probable bat origin // *Nature.* 2020. Vol. 579. No. 7798. P. 270–273. DOI: 10.1038/s41586-020-2012-7
29. Смирнов В.С., Зарубаев В.В., Петленко С.В. Биология возбудителей и контроль гриппа и ОРВИ. СПб.: Гиппократ, 2020.
30. Berger J.R. COVID-19 and the nervous system // *J. Neurovirol.* 2020. Vol. 26. No. 2. P. 143–148. DOI: 10.1007/s13365-020-00840-5
31. Shi C.S., Qi H.Y., Boularan C., et al. SARS-coronavirus open reading frame-9b suppresses innate immunity by targeting mitochondria and the MAVS/TRAF3/TRAF6 signalosome // *J. Immunol.* 2014. Vol. 193. No. 6. P. 3080–3089. DOI: 10.4049/jimmunol.1303196
32. Плужников Н.Н., Гайдар Б.В., Чепур С.В., и др. Редокс-регуляция: фундаментальные и прикладные проблемы // *Актуальные и прикладные проблемы и перспективы развития военной медицины: научн. тр. НИИЦ (МБЗ) ГНИИИ ВМ МО РФ.* СПб., 2003. Т. 4. С. 139–173.
33. Martín-Vicente M., Medrano L.M., Resino S., et al. TRIM25 in the regulation of the antiviral innate immunity Front // *Immunol.* 2017. Vol. 8. P. 1187. DOI: 10.3389/fimmu.2017.01187
34. Channappanavar R., Perlman S. Pathogenic human coronavirus infections: causes and consequences of cytokine storm and immunopathology // *Semin. Immunopathol.* 2017. Vol. 39. P. 529–539. DOI: 10.1007/s00281-017-0629-x
35. Chien J.-Y., Hsueh P.-R. Temporal changes in cytokine/chemokine profiles and pulmonary involvement in severe acute respiratory syndrome // *Respirology.* 2006. Vol. 11. No. 6. P. 715–722. DOI: 10.1111/j.1440-1843.2006.00942.x
36. Cong Y., Hart B.J., Zhou H., et al. MERS-CoV pathogenesis and antiviral efficacy of licensed drugs in human monocyte-derived antigen-presenting cells // *PLoS One.* 2018. Vol. 13. No. 3. P. e0194868. DOI: 10.1371/journal.pone.0194868
37. Gralinski L.E., Bankhead III A., Jeng S., et al. Mechanisms of severe acute respiratory syndrome coronavirus-induced acute lung injury // *mBio.* 2013. Vol. 4. No. 4. P. e00271-13. DOI: 10.1128/mBio.00271-13

38. Kim E.S., Choe P.G., Park W.B., et al. Clinical progression and cytokine profiles of middle east respiratory syndrome coronavirus infection // *J. Korean Med. Sci.* 2016. Vol. 31. No. 11. P. 1717–1725. DOI: 10.3346/jkms.2016.31.11.1717
39. Chan R.W.Y., Chan M.C.V., Agnohthram S., et al. Tropism of and innate immune responses to the novel human betacoronavirus lineage C virus in human ex vivo respiratory organ cultures // *J. Virol.* 2013. Vol. 87. No. 12. P. 6604–6614. DOI: 10.1128/JVI.00009-13
40. Channappanavar R., Fehr A.R. Dysregulated type I interferon and inflammatory monocyte-macrophage responses cause lethal pneumonia in SARS-CoV-infected mice // *Cell. Host. & Microbe.* 2016. Vol. 19. No. 2. P. 181–193. DOI: 10.1016/j.chom.2016.01.007
41. Зайцев А.А., Голухова Е.З., Мамалыга М.Л., и др. Эффективность пульс-терапии метилпреднизолоном у пациентов с COVID-19 // *Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия.* 2020. Т. 22, № 2. С. 88–91. DOI: 10.36488/cmasc.2020.2.88-91
42. Nieto-Torres J.L., Verdiá-Báguena C., Jimenez-Guardeño J.M., et al. Severe acute respiratory syndrome coronavirus e protein transports calcium ions and activates the NLRP3 inflammasome // *Virology.* 2015. Vol. 485. P. 330–339. DOI: 10.1016/j.virol.2015.08.010
43. Zhao C., Zhao W. NLRP3 Inflammasome — a key player in antiviral responses // *Front. Immunol.* 2020. Vol. 11. P. 211. DOI: 10.3389/fimmu.2020.00211
44. Сепсис: пожар и бунт на тонущем в шторм корабле. Ч. 1. Триггеры воспаления. Рецепция триггеров воспаления и сигнальная трансдукция / под ред. Н.Н. Плужникова, С.В. Чепура, О.Г. Хурцилавы. СПб.: Изд-во СЗГМУ им. И.И. Мечникова, 2018.
45. Li S., Yuan L., Dai G., et al. Regulation of the ER stress response by the ion channel activity of the infectious bronchitis coronavirus envelope protein modulates virion release, apoptosis, viral fitness, and pathogenesis // *Front. Microbiol.* 2020. Vol. 10. P. 3022. DOI: 10.3389/fmicb.2019.03022
46. Broz P., Dixit V.M. Inflammasomes: mechanism of assembly, regulation and signal-ing // *Nat. Rev. Immunol.* 2016. Vol. 16. P. 407–420. DOI: 10.1038/nri.2016.58
47. Rathinam V.A.K., Chan F.K.-M. Inflammasome, inflammation and tissue homeostasis // *Trends. Mol. Med.* 2018. Vol. 24. No. 3. P. 304–318. DOI: 10.1016/j.molmed.2018.01.004
48. Wang Y., Shi P., Chen Q., et al. Mitochondrial ROS promote macrophage pyroptosis by inducing GSDMD oxidation // *J. Mol. Cell Biol.* 2019. Vol. 11. No. 12. P. 1069–1082. DOI: 10.1093/jmcb/mjz020
49. Loutfy M.R., Blatt L.M., Siminovitch K.A., et al. Interferon alfacon-1 plus corticosteroids in severe acute respiratory syndrome: a preliminary study // *JAMA.* 2003. Vol. 290. No. 24. P. 3222–3228. DOI: 10.1001/jama.290.24.3222
50. Rialdi A., Campisi L., Zhao N., et al. Topoisomerase 1 inhibition suppresses inflammatory genes and protects from death by inflammation // *Science.* 2016. Vol. 352. No. 6289. P. aad7993. DOI: 10.1126/science.aad7993
51. Wang R., Xiao H., Guo R., et al. The role of C5a in acute lung injury induced by highly pathogenic viral infections // *Emerg. Microbes Infect.* 2015. Vol. 4. No. 5. P. e28. DOI: 10.1038/emi.2015.28
52. Bao L., Deng W., Gao H. Reinfection could not occur in SARS-CoV-2 infected rhesus macaques // *Nat. Med.* 2020. Vol. 26. P. 1033–1036. DOI: 10.1038/s41591-020-0913-5
53. Guo X., Guo Z., Duan C., et al. Long-Term persistence of IgG antibodies in SARS-CoV // *Infected Healthcare Workers.* 2020. DOI: 10.1101/2020.02.12.20021386
54. Wu L.-P., Wang N.-C., Chang Y.-H., et al. Duration of antibody responses after severe acute respiratory syndrome // *Emerg. Infect Dis.* 2007. Vol. 13. No. 10. P. 1562–1564. DOI: 10.3201/eid1310.070576
55. Gao H.-X., Li Y.-N., Xu Z.-G., et al. Detection of serum immunoglobulin M and immunoglobulin G antibodies in 2019 novel coronavirus infected cases from different stages // *Chinese Med. J.* 2020. Vol. 133. No. 12. P. 1479–1480. DOI: 10.1097/CM9.0000000000000820
56. Gao Y., Yuan Y., Li T.T., et al. Evaluation the auxiliary diagnosis value of antibodies assays for detection of novel coronavirus (SARS-CoV-2) causing an outbreak of pneumonia (COVID-19) // *J Med Virol.* 2020. Vol. 92. No. 10/ P. 1975–1979. DOI: 10.1002/jmv.25919
57. Haveri A., Smura T., Kuivanen S., et al. Serological and molecular findings during SARS-CoV-2 infection: the first case study in Finland, January to February 2020 // *EuroSurveill.* 2020. Vol. 25. No. 11. P. 2000266. DOI: 10.2807/1560-7917.ES.2020.25.11.2000266
58. Jiang H.-W., Li Y., Zhang H., et al. SARS-CoV-2 proteome microarray for global profiling of COVID-19 specific IgG and IgM responses // *Nat. Commun.* 2020. Vol. 11. P. 3581. DOI: 10.1038/s41467-020-17488-8
59. Liu R., Liu X., Han H., et al. The comparative superiority of IgM-IgG antibody test to real-time reverse transcriptase PCR detection for SARS-CoV-2 infection diagnosis // *Front. Microbiol.* 2020. Vol. 10. P. 3022. DOI: 10.3389/fmicb.2019.03022
60. Pan Y., Li X., Yang G., et al. Serological immunochromatographic approach in diagnosis with SARS-CoV-2 infected COVID-19 patients // *J. Infect.* 2020. Vol. 81. No. 1. P. e28–e32. DOI: 10.1016/j.jinf.2020.03.051
61. To K.K., Tsang O.T., Leung W.S., et al. Temporal profiles of viral load in posterior oropharyngeal saliva samples and serum antibody responses during infection by SARS-CoV-2: an observational cohort study // *The Lancet. Infectious Diseases.* 2020. Vol. 20. No. 5. P. 565–574. DOI: 10.1016/S1473-3099(20)30196-1
62. Xiao D.A.T., Gao D.C., Zhang D.S. Profile of specific antibodies to SARS-CoV-2: The first report // *J. Infect.* 2020. Vol. 81. No. 1. P. 147–178. DOI: 10.1016/j.jinf.2020.03.012
63. Amanat F., Stadbauer D., Strohmaier S., et al. A serological assay to detect SARS-CoV-2 seroconversion in humans // *Nature Medicine.* 2020. Vol. 26. P. 1033–1036. DOI: 10.1101/2020.03.17.20037713
64. Rodríguez Y., Novelli L., Rojas M., et al. Autoinflammatory and autoimmune conditions at the crossroad of COVID-19 // *J. Autoimmun.* 2020. Vol. 114. P. 102506. DOI: 10.1016/j.jaut.2020.102506

REFERENCES

1. Makarov V, Riabova O, Ekins S, et al. The past, present and future of RNA respiratory viruses: influenza and coronaviruses. *Pathog Dis.* 2020;78(7):ftaa046. DOI: 10.1093/femspd/ftaa046
2. Peck KM, Burch CL, Heise MT, et al. Coronavirus host range expansion and Middle East respiratory syndrome coronavirus emergence: biochemical mechanisms and evolutionary perspectives. *Annu Rev Virol.* 2015;2(1):95–117. DOI: 10.1146/annurev-virology-100114-055029

3. Vijay R, Perlman S. Science Direct Middle East respiratory syndrome and severe acute respiratory syndrome. *Curr Opin Virol*. 2016;16:70–76. DOI: 10.1016/j.coviro.2016.01.011
4. Alsahafi AJ, Cheng AC. The epidemiology of Middle East respiratory syndrome coronavirus in the Kingdom of Saudi Arabia, 2012–2015. *Int J Infect Dis*. 2016;45:1–4. DOI: 10.1016/j.ijid.2016.02.004
5. Drexler JF, Corman VM, Drosten C. Ecology evolution and classification of bat coronaviruses in the aftermath of SARS. *Antiviral Res*. 2014;101:45–56. DOI: 10.1016/j.antiviral.2013.10.013
6. Milne-Price S, Miazgowiec KL, Munster VJ. The emergence of the Middle East respiratory syndrome coronavirus. *Pathog Dis*. 2014;71(2):121–136. DOI: 10.1111/2049-632X.12166
7. Weber DJ, Rutala WA, Fischer WA, et al. Emerging infectious diseases: focus on infection control issues for novel coronaviruses (severe acute respiratory syndrome-CoV and Middle East respiratory syndrome-CoV), hemorrhagic fever viruses (Lassa and Ebola), and highly pathogenic avian influenza viruses, A(H5N1) and A(H7N9). *Am J Infect Control*. 2016;44(5):e91–e100. DOI: 10.1016/j.ajic.2015.11.018
8. Yadam S, Bihler E, Balaan M, et al. Acute respiratory distress syndrome. *Crit Care Nurs Q*. 2016;39(2):190–195. DOI: 10.1001/jama.2012.5669
9. Barh D, Andrade BS, Tiwari S. Natural selection versus creation: a review on the origin of SARS-CoV-2. *Infez Med*. 2020;28(3):302–311.
10. Gorbalenya AE, Baker SC, Baric RS, et al. Severe acute respiratory syndrome-related coronavirus: the species and its viruses — a statement of the Coronavirus Study Group. *Nature Microbiology*. 2020;5:536–544. DOI: 10.1038/s41564-020-0695-z
11. Phelan AL, Katz R, Gostin LO. The novel coronavirus originating in Wuhan, China: challenges for global health governance. *JAMA*. 2020;323(8):709–710. DOI: 10.1001/jama.2020.1097
12. Kryukov EV, Zaitsev AA, Chernov SA, et al. *Algorithms for the management of patients with a new coronavirus infection COVID-19 in the hospital*. Moscow: GVKG im. NN Burdenko; 2020. (In Russ.).
13. Abaturov AE, Agafonova EA, Krivusha EL, et al. Pathogenesis of COVID-19. *Zdorov'e Rebenka*. 2020;15(2):133–144. DOI: 10.22141/2224-0551.15.2.2020.200598
14. Zhou F, Yu T, Du R, et al. Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study. *Lancet*. 2020;395(10229):1054–1062. DOI: 10.1016/S0140-6736(20)30566-3
15. Medzhitov R, Schneider DS, Soares MP. Disease tolerance as a defense strategy. *Science*. 2012;335(6071):936–941. DOI: 10.1126/science.1214935
16. Ahlawat S, Asha, Sharma KK. Immunological co-ordination between gut and lungs in SARS-CoV-2 infection. *Virus Res*. 2020;286:198103. DOI: 10.1016/j.virusres.2020.198103
17. Cipriano M, Ruberti E, Giacalone A. Gastrointestinal infection could be new focus for coronavirus diagnosis. *Cureus*. 2020;12(3):e7422. DOI: 10.7759/cureus.7422
18. Garg RK. Spectrum of neurological manifestations in Covid-19: a review. *Neurol India*. 2020;68(3):560–572. DOI: 10.4103/0028-3886.289000
19. Machhi J, Herskovitz J, Senan AM, et al. The natural history, pathobiology, and clinical manifestations of SARS-CoV-2 infections. *J Neuroimmune Pharmacol*. 2020;15(3):359–386. DOI: 10.1007/s11481-020-09944-5
20. Song Z, Xu Y, Bao L, et al. From SARS to MERS, thrusting coronaviruses into the spotlight. *Viruses*. 2019. Vol. 11. No. 1. P. 59. DOI: 10.3390/v11010059
21. Chepur SV, Pluzhnikov NN, Chubar OV, et al. Respiratory RNA viruses: how to prepare for a meeting with new pandemic strains. *Uspekhi sovremennoy biologii*. 2020;140(4):359–377. (In Russ.). DOI: 10.31857/S0042132420040043
22. Gralinski LE, Baric RS. Molecular pathology of emerging coronavirus infections. *J Pathol*. 2015;235(2):185–195. DOI: 10.1002/path.4454
23. Mackay IM, Arden KE. MERS coronavirus: diagnostics, epidemiology and transmission. *Virol J*. 2015;12:222. DOI: 10.1186/s12985-015-0439-5
24. Wan Y, Shang J, Graham R, et al. Receptor recognition by the novel coronavirus from wuhan: an analysis based on decade-long structural studies of SARS coronavirus. *J Virology*. 2020;94(7):e00127. DOI: 10.1128/JVI.00127-20
25. Letko M, Munster V. Functional assessment of cell entry and receptor usage for lineage B-coronaviruses, including 2019-nCoV. *Nat Microbiol*. 2020;5(4):562–569. DOI: 10.1038/s41564-020-0688-y
26. Li G, Fan Y, Lai Y, et al. Coronavirus infections and immune responses. *J Med Virol*. 2020;92(4):424–432. DOI: 10.1002/jmv.25685
27. Wang K, Chen W, Zhou Y-S, et al. SARS-CoV-2 invades host cells via a novel route: CD147-spike protein. *bioRxiv*. 2020. DOI: 10.1101/2020.03.14.988345
28. Zhou P, Yang X-L, Wang X-G, et al. A pneumonia outbreak associated with a new coronavirus of probable bat origin. *Nature*. 2020;579(7798):270–273. DOI: 10.1038/s41586-020-2012-7
29. Smirnov VS, Zarubaev VV, Petlenko SV. *Biology of pathogens and control of influenza and SARS*. St. Petersburg: Hippocrates; 2020. (In Russ.).
30. Berger J.R. COVID-19 and the nervous system. *J Neurovirol*. 2020;26(2):143–148. DOI: 10.1007/s13365-020-00840-5
31. Shi CS, Qi HY, Boularan C, et al. SARS-coronavirus open reading frame-9b suppresses innate immunity by targeting mitochondria and the MAVS/TRAF3/TRAF6 signalosome. *J Immunol*. 2014;193(6):3080–3089. DOI: 10.4049/jimmunol.1303196
32. Pluzhnikov NN, Gaidar BV, Chepur SV, et al. Redox regulation: fundamental and applied problems. *Actual and applied problems and prospects for the development of military medicine: scientific tr. NIITS (MBZ) GNII VM MO RF*. St. Petersburg. 2003;4:139–173. (In Russ.).
33. Martín-Vicente M, Medrano LM, Resino S, et al. TRIM25 in the regulation of the antiviral innate immunity. *Front Immunol*. 2017;8:1187. DOI: 10.3389/fimmu.2017.01187
34. Channappanavar R, Perlman S. Pathogenic human coronavirus infections: causes and consequences of cytokine storm and immunopathology. *Semin. Immunopathol*. 2017;39:529–539. DOI: 10.1007/s00281-017-0629-x
35. Chien J-Y, Hsueh P-R. Temporal changes in cytokine/chemokine profiles and pulmonary involvement in severe acute respiratory syndrome. *Respirology*. 2006;11(6):715–722. DOI: 10.1111/j.1440-1843.2006.00942.x
36. Cong Y, Hart BJ, Zhou H, et al. MERS-CoV pathogenesis and antiviral efficacy of licensed drugs in human monocyte-derived antigen-presenting cells. *PLoS One*. 2018;13(3):e0194868. DOI: 10.1371/journal.pone.0194868
37. Gralinski LE, Bankhead III A, Jeng S, et al. Mechanisms of severe acute respiratory syndrome coronavirus-

- induced acute lung injury. *mBio*. 2013;4(4):e00271-13. DOI: 10.1128/mBio.00271-13
38. Kim ES, Choe PG, Park WB, et al. Clinical progression and cytokine profiles of middle east respiratory syndrome coronavirus infection. *J Korean Med Sci*. 2016;31(11):1717–1725. DOI: 10.3346/jkms.2016.31.11.1717
39. Chan RWY, Chan MCV, Agnohthram S, et al. Tropism of and innate immune responses to the novel human betacoronavirus lineage C virus in human ex vivo respiratory organ cultures. *J Virol*. 2013;87(12):6604–6614. DOI: 10.1128/JVI.00009-13
40. Channappanavar R, Fehr AR. Dysregulated type I interferon and inflammatory monocyte-macrophage responses cause lethal pneumonia in SARS-CoV-infected mice. *Cell Host & Microbe*. 2016;19(2):181–193. DOI: 10.1016/j.chom.2016.01.007
41. Zaitsev AA, Golukhova EZ, Mamalyga ML, et al. Efficacy of methylprednisolone pulse therapy in patients with COVID-19. *Clinical microbiology and antimicrobial chemotherapy*. 2020;22(2):88–91. (In Russ.). DOI: 10.36488/cmac.2020.2.88-91
42. Nieto-Torres JL, Verdía-Báguena C, Jimenez-Guardeño JM, et al. Severe acute respiratory syndrome coronavirus e protein transports calcium ions and activates the NLRP3 inflammasome. *Virology*. 2015;485:330–339. DOI: 10.1016/j.virol.2015.08.010
43. Zhao C, Zhao W. NLRP3 Inflammasome — a key player in antiviral responses *Front Immunol*. 2020;11:211. DOI: 10.3389/fimmu.2020.00211
44. Pluzhnikov NN, Chepura SV, Khurtsilava OG, editors. *Sepsis: fire and riot on a ship sinking in a storm. Part 1. Triggers of inflammation. reception of inflammatory triggers and singal transduction*. St. Petersburg: Publishing House of the I. I. Mechnikov NWSMU; 2018. (In Russ.).
45. Li S, Yuan L, Dai G, et al. Regulation of the ER stress response by the ion channel activity of the infectious bronchitis coronavirus envelope protein modulates virion release, apoptosis, viral fitness, and pathogenesis. *Front Microbiol*. 2020;10:3022. DOI: 10.3389/fmicb.2019.03022
46. Broz P, Dixit VM. Inflammasomes: mechanism of assembly, regulation and signal-ling. *Nat Rev Immunol*. 2016;16:407–420. DOI: 10.1038/nri.2016.58
47. Rathinam VAK, Chan FK-M. Inflammasome, inflammation and tissue homeostasis. *Trends Mol Med*. 2018;24(3):304–318. DOI: 10.1016/j.molmed.2018.01.004
48. Wang Y, Shi P, Chen Q, et al. Mitochondrial ROS promote macrophage pyroptosis by inducing GSDMD oxidation. *J Mol Cell Biol*. 2019;11(12):1069–1082. DOI: 10.1093/jmcb/mjz020
49. Loutfy MR, Blatt LM, Siminovich KA, et al. Interferon alfacon-1 plus corticosteroids in severe acute respiratory syndrome: a preliminary study. *JAMA*. 2003;290(24):3222–3228. DOI: 10.1001/jama.290.24.3222
50. Rialdi A, Campisi L, Zhao N, et al. Topoisomerase 1 inhibition suppresses inflammatory genes and protects from death by inflammation. *Science*. 2016;352(6289):aad7993. DOI: 10.1126/science.aad7993
51. Wang R, Xiao H, Guo R, et al. The role of C5a in acute lung injury induced by highly pathogenic viral infections. *Emerg Microbes Infect*. 2015;4(5):e28. DOI: 10.1038/emi.2015.28
52. Bao L, Deng W, Gao H. Reinfection could not occur in SARS-CoV-2 infected rhesus macaques. *Nat Med*. 2020;26:1033–1036. DOI: 10.1038/s41591-020-0913-5
53. Guo X, Guo Z, Duan C, et al. Long-Term persistence of IgG antibodies in SARS-CoV. *Infected Healthcare Workers*. 2020. DOI: 10.1101/2020.02.12.20021386
54. Wu L-P, Wang N-C, Chang Y-H, et al. Duration of antibody responses after severe acute respiratory syndrome. *Emerg Infect Dis*. 200;13(10):1562–1564. DOI: 10.3201/eid1310.070576
55. Gao H-X, Li Y-N, Xu Z-G, et al. Detection of serum immunoglobulin M and immunoglobulin G antibodies in 2019 novel coronavirus infected cases from different stages. *Chinese Med J*. 2020;133(12):1479–1480. DOI: 10.1097/CM9.0000000000000820
56. Gao Y, Yuan Y, Li TT, et al. Evaluation the auxiliary diagnosis value of antibodies assays for detection of novel coronavirus (SARS-CoV-2) causing an outbreak of pneumonia (COVID-19). *J Med Virol*. 2020;92(10):1975–1979. DOI: 10.1002/jmv.25919
57. Haveri A, Smura T, Kuivanen S, et al. Serological and molecular findings during SARS-CoV-2 infection: the first case study in Finland, January to February 2020. *EuroSurveill*. 2020;25(11):2000266. DOI: 10.2807/1560-7917.ES.2020.25.11.2000266
58. Jiang H-W, Li Y, Zhang H, et al. SARS-CoV-2 proteome microarray for global profiling of COVID-19 specific IgG and IgM responses. *Nat Commun*. 2020;11:3581. DOI: 10.1038/s41467-020-17488-8
59. Liu R, Liu X, Han H, et al. The comparative superiority of IgM-IgG antibody test to real-time reverse transcriptase PCR detection for SARS-CoV-2 infection diagnosis. *Front Microbiol*. 2020;10:3022. DOI: 10.3389/fmicb.2019.03022
60. Pan Y, Li X, Yang G, et al. Serological immunochromatographic approach in diagnosis with SARS-CoV-2 infected COVID-19 patients. *J Infect*. 2020;81(1):e28–e32. DOI: 10.1016/j.jinf.2020.03.051
61. To KK, Tsang OT, Leung WS, et al. Temporal profiles of viral load in posterior oropharyngeal saliva samples and serum antibody responses during infection by SARS-CoV-2: an observational cohort study. *The Lancet. Infectious Diseases*. 2020;20(5):565–574. DOI: 10.1016/S1473-3099(20)30196-1
62. Xiao DAT, Gao DC, Zhang DS. Profile of specific antibodies to SARS-CoV-2: The first report. *J Infect*. 2020;81(1):147–178. DOI: 10.1016/j.jinf.2020.03.012
63. Amanat F, Stadbauer D, Strohmaier S, et al. A serological assay to detect SARS-CoV-2 seroconversion in humans. *Nature Medicine*. 2020;26:1033–1036. DOI: 10.1101/2020.03.17.20037713
64. Rodríguez Y, Novelli L, Rojas M, et al. Autoinflammatory and autoimmune conditions at the crossroad of COVID-19. *J Autoimmun*. 2020;114:102506. DOI: 10.1016/j.jaut.2020.102506

ОБ АВТОРАХ

***Тимур Ильдарович Миннуллин**, кандидат медицинских наук; e-mail: gniiivm_2@mil.ru

Александр Валентинович Степанов, доктор медицинских наук; e-mail: gniiivm_2@mil.ru

AUTHORS INFO

***Timur I. Minnullin**, candidate of medical sciences; e-mail: gniiivm_2@mil.ru

Alexander V. Stepanov, doctor of medical sciences; e-mail: gniiivm_2@mil.ru

Сергей Викторович Чепур, доктор медицинских наук, профессор; e-mail: gniiivm_2@mail.ru

Евгений Викторович Ивченко, доктор медицинских наук, доцент; e-mail: gniiivm_2@mail.ru

Иван Владимирович Фатеев, доктор медицинских наук; e-mail: gniiivm_2@mail.ru

Евгений Владимирович Крюков, доктор медицинских наук, профессор; e-mail: evgeniy.md@mail.ru;
ORCID: 0000-0002-8396-1936; SCOPUS: 57208311867

Василий Николаевич Цыган, доктор медицинских наук, профессор; e-mail: vn-t@mail.ru

Sergey V. Chepur, doctor of medical sciences, professor; e-mail: gniiivm_2@mail.ru

Evgeny V. Ivchenko, doctor of medical sciences, associate professor; e-mail: gniiivm_2@mail.ru

Ivan V. Fateev, doctor of medical sciences; e-mail: gniiivm_2@mail.ru.

Evgeniy V. Kryukov, doctor of medical sciences, professor; e-mail: evgeniy.md@mail.ru;
ORCID: 0000-0002-8396-1936; SCOPUS: 57208311867

Vasily N. Tsygan, doctor of medical sciences, professor; e-mail: vn-t@mail.ru

УДК 616.379-008.64+616.12-008.331.1+616-056.52

DOI: <https://doi.org/10.17816/brmma.71312>

АБДОМИНАЛЬНОЕ ОЖИРЕНИЕ И МЕТАБОЛИЧЕСКАЯ АКТИВНОСТЬ АДИПОЦИТОВ: КРИТЕРИИ «ЗДОРОВЬЯ» И «НЕЙТРАЛЬНОСТИ»

© Д.Ю. Сердюков, А.В. Гордиенко, Д.А. Соколов, В.Т. Дыдышко, И.И. Жирков

Военно-медицинская академия имени С.М. Кирова МО РФ, Санкт-Петербург, Россия

Резюме. Последние десятилетия конца XX — начала XXI в. характеризуются бурным ростом таких неинфекционных заболеваний, как абдоминальное ожирение, прегипертензии, гипертоническая болезнь, сахарный диабет 2-го типа. По официальным данным, предожирение диагностируется у 40,1% взрослого населения России; ожирением страдают 21,6% россиян; и только у 36,3% наших сограждан определяется нормальная масса тела. Сочетание ожирения, артериальной гипертензии, сахарного диабета 2-го типа и атерогенной дислипидемии являются критериями метаболического синдрома — доказанного фактора риска прогрессирования и осложненного течения сердечно-сосудистых заболеваний. Научной общественностью активно обсуждается вопрос о целесообразности выделения группы пациентов, страдающих «метаболически здоровым» ожирением, и критериев его диагностики, однако при этом не оценивается гормональная активность жировой ткани. Лептин участвует в метаболизме глюкозы и жирных кислот, а лептинорезистентность является важным прогностическим маркером осложненного течения ожирения. По результатам наших исследований была сформулирована и предложена концепция «метаболически нейтрального» ожирения — ожирения с нормальной адипокиновой активностью (уровень лептина < 3,5 нг/мл) без признаков инсулинорезистентности. Было показано, что при этом метаболическом типе ожирения распространенность дислипидемии оказалась в 1,7 раза, предиабета — в 2 раза, атеросклероза общих сонных артерий — в 1,5 раза ниже, чем при «метаболически здоровом» ожирении. Определение уровня лептина при неосложненном ожирении позволяет стратифицировать пациентов на группы с нормальной и повышенной адипокиновой активностью. Выделение «метаболически нейтрального» типа ожирения считается нами практически обоснованным, так как позволяет определить тот этап заболевания, на котором частота нарушений со стороны метаболизма и системы кровообращения еще минимальна и необходима немедикаментозная профилактика. Превышение порога уровня лептина > 3,5 нг/мл при ожирении может требовать более агрессивной коррекции образа жизни и, возможно, раннего старта медикаментозной терапии.

Ключевые слова: абдоминальное ожирение; дислипидемия; лептин; метаболически здоровое ожирение; метаболически нейтральное ожирение; метаболический синдром; субклинический атеросклероз.

Как цитировать:

Сердюков Д.Ю., Гордиенко А.В., Соколов Д.А., Дыдышко В.Т., Жирков И.И. Абдоминальное ожирение и метаболическая активность адипоцитов: критерии «здоровья» и «нейтральности» // Вестник Российской военно-медицинской академии. 2021. Т. 23, № 2. С. 199–205. DOI: <https://doi.org/10.17816/brmma.71312>

DOI: <https://doi.org/10.17816/brmma.71312>

ABDOMINAL OBESITY AND ADIPOCYTE METABOLIC ACTIVITY: CRITERIA FOR "HEALTH" AND "NEUTRALITY"

© D.Yu. Serdyukov, A.V. Gordienko, D.A. Sokolov, V.T. Dyidyishko, I.I. Zhirkov

Military Medical Academy named after S.M. Kirov of the Ministry of Defense of the Russian Federation, Saint Petersburg, Russia

ABSTRACT: The last decades of the late 20th and early 21st centuries have seen a rapid growth of non-infectious diseases such as abdominal obesity, prehypertension, hypertension, diabetes mellitus type 2. According to official data, preobesity is diagnosed in 40.1% of the adult population of Russia; 21.6% of Russians are obese; and only 36.3% of our fellow citizens have normal body weight. The combination of obesity, hypertension, diabetes mellitus type 2 and atherogenic dyslipidemia are the criteria for metabolic syndrome — a proven risk factor for progression and complicated course of cardiovascular disease. The scientific community is actively discussing about the appropriateness of singling out a group of patients with “metabolically healthy” obesity and criteria for its diagnosis, but the hormonal activity of adipose tissue is not evaluated. Leptin is involved in the metabolism of glucose and fatty acids, and leptinresistance is an important prognostic marker of the complicated obesity. On the basis of our own scientific data results, the concept of “metabolically neutral” obesity – obesity with normal adipokines activity (leptin concentration < 3.5 ng/ml) without signs of insulinresistance was formulated and proposed. It was shown that in this metabolic type of obesity the prevalence of dyslipidemia was 1.7 times, prediabetes — 2 times, atherosclerosis of common carotid arteries — 1.5 times lower than in “metabolically healthy” obesity. Determining the level of leptin in uncomplicated obesity allows stratifying patients into groups with normal and increased adipokines activity. The highlighting of the “metabolically neutral” type of obesity is considered by us to be practically justified, as it allows to determine the stage of the disease at which the frequency of metabolic and cardiovascular disorders is still minimal and non-drug prevention is necessary. Exceeding the threshold of leptin level > 3.5 ng/ml in obesity may require a more aggressive lifestyle correction, and possibly an early start to drug therapy.

Keywords: abdominal obesity; dyslipidemia; leptin; metabolically healthy obesity; metabolically neutral obesity; metabolic syndrome; subclinical atherosclerosis.

To cite this article:

Serdyukov DY, Gordienko AV, Sokolov DA, Dyidyishko VT, Zhirkov II. Abdominal obesity and adipocyte metabolic activity: criteria for "health" and "neutrality". *Bulletin of the Russian Military Medical Academy*. 2021;23(2):199–205. DOI: <https://doi.org/10.17816/brmma.71312>

Последние десятилетия конца XX — начала XXI в. характеризуются бурным ростом таких неинфекционных заболеваний, как абдоминальное ожирение (АО), пре-гипертензии, гипертоническая болезнь (ГБ), сахарный диабет (СД) 2-го типа [1–3]. Все они вносят свой существенный вклад в ранний дебют атеросклероза и ассоциированной с ним патологии — в так называемый феномен «преждевременного сосудистого старения». Сочетание АО, артериальной гипертензии (АГ), СД 2-го типа и атерогенной дислипидемии (ДЛП) является критерием метаболического синдрома (МС) — доказанного фактора риска прогрессирования и осложненного течения сердечно-сосудистых заболеваний [4].

По официальным данным [5], предожирение диагностируется у 40,1% взрослого населения России, АО страдают 21,6% россиян, и только у 36,3% наших сограждан определяется нормальная масса тела. В настоящее время ведущим диагностическим критерием ожирения остается величина индекса массы тела (ИМТ) [2], градации которого представлены в табл. 1.

В отношении военнослужащих применяется аналогичная классификация ожирения по ИМТ, но с учетом возраста¹ (табл. 2).

Среди различных по этиологии форм нарушения питания наибольшую актуальность имеет первичное экзогенно-(алиментарно-) конституциональное ожирение [6]. В подавляющем большинстве случаев данного заболевания диагностируется именно этот вид ожирения. Тип ожирения устанавливается на основании определения окружности талии (ОТ) к окружности бедер (ОБ) или только ОТ. АО (висцеральное, андройдное ожирение) диагностируется при величине $ОТ/ОБ > 1$ или $ОТ > 102$ см для мужчин и $ОТ/ОБ > 0,85$ или $ОТ > 88$ см для женщин [2].

В качестве дополнительного диагностического критерия АО может применяться импедансометрия с оценкой индекса массы и объема висцерального жира [7].

В основе МС лежат висцеральное ожирение, гиперинсулинемия и инсулинорезистентность (ИР) периферических тканей, проявляющаяся нарушением углеводного, пуринового обменов, ДЛП и АГ. Основным диагностическим критерием МС является АО ($ОТ > 80$ см у женщин, > 94 см у мужчин). В качестве дополнительных критериев служат АГ или антигипертензивная терапия, ДЛП, предиабет (наличие нарушенной толерантности к глюкозе, нарушенной гликемии натощак или их сочетание). Диагноз верифицируется при наличии АО и двух дополнительных критериев [4, 8]. При выявлении у пациента МС его следует относить в категорию очень высокого риска развития кардиоваскулярных осложнений. Так, манифестная ИР связана с 5-кратным увеличением вероятности развития СД 2-го типа в течение ближайших 10 лет. В связи с этим ранняя диагностика и профилактика таких побочных эффектов АО, как ИР, призвана снизить бремя сердечно-сосудистой заболеваемости и смертности [9, 10].

Научной общественностью активно обсуждается вопрос о целесообразности выделения группы пациентов, страдающих «метаболически здоровым» ожирением (МЗО, ожирение без факторов сердечно-сосудистого риска, ожирение без ИР), и критериев его диагностики [2]. Эпидемиологические исследования свидетельствуют о том, что от 10 до 40% пациентов, страдающих АО, имеют нормальные липидно-углеводный статус и гемодинамику. Такой широкий диапазон статистических данных обусловлен различием диагностических подходов

Таблица 1. Классификация ожирения по индексу массы тела

Table 1. Classification of obesity by body mass index

Степень ожирения	ИМТ, кг/м ²	Риск сопутствующих заболеваний
Нормальная масса тела	18,5–24,9	Нет
Избыточная масса тела	25–29,9	Повышенный
Ожирение I степени	30–34,9	Высокий
Ожирение II степени	35–39,9	Очень высокий
Ожирение III степени	> 40	Крайне высокий

Таблица 2. Классификация ожирения по индексу массы тела у военнослужащих

Table 2. Classification of obesity by body mass index in military personnel

Возрастная группа	Степень ожирения (ИМТ, кг/м ²)				
	Повышенное питание	I	II	III	IV
18–25 лет	23–27,4	27,5–29,9	30–34,9	35–39,9	40 и более
26–45 лет	26–27,9	28–30,9	31–35,9	36–40,9	41 и более

¹ Постановление Правительства Российской Федерации от 4 июля 2013 г. № 565 (редакция от 01.06.2020) «Об утверждении Положения о военно-врачебной экспертизе».

по выявлению этого метаболического типа ожирения. Так, ряд исследователей определяет МЗО как ожирение с двумя возможными компонентами МС; при более строгой стратификации учитывается только один критерий или полное отсутствие МС, что естественно отражается на распространенности и прогностическом значении этого состояния [11–14].

Структура и функция адипоцитов при МЗО имеют определенные особенности: меньший объем висцеральной жировой ткани и ее инфильтрация макрофагами, что сопровождается более низкой концентрацией провоспалительных адипокинов (фактора некроза опухоли- α , интерлейкина-6, С-реактивного белка, ингибитора активатора плазминогена-1, лептина, резистина) [9]. При осложненном АО в условиях хронического микровоспаления стимулируется разрастание коллагена матрикса жировой ткани, что препятствует накоплению в ней триглицеридов [15]. Следствием этого нарушения является эктопическое отложение жира в других органах и тканях (эпикардially, перикардially, внутримышечно, внутрипеченочно). МЗО характеризуется менее выраженным фиброзом и низким содержанием эктопического жира [13].

В национальных клинических рекомендациях по диагностике и лечению ожирения [2] были предложены понятия метаболически здорового и нездорового фенотипов этого заболевания. Для их выявления рекомендована оценка алиментарного статуса (ИМТ, ОТ/ОБ), компонентного состава тела (мышечная, жировая масса, индекс висцерального жира), гемодинамических (артериальное давление) и биохимических показателей (липидный и углеводный обмен, индекс ИР, уровень С-реактивного белка). Безусловно, выполнение этого алгоритма позволит провести всестороннюю оценку кардиометаболического риска пациента, однако перечень перечисленных методик выходит за рамки не только амбулаторно-поликлинического звена, но и целого ряда медицинских госпитальных учреждений.

I. Ray, S.K. Mahata, R.K. De [16] установили, что жировая ткань обладает высоким эндокринным потенциалом, который видоизменяется в зависимости от увеличения ее объема. Важную роль в определении метаболической активности адипоцитов играет лептин, регулирующий пищевое поведение. Повышение его концентрации обладает анорексигенным действием и ведет к снижению массы тела [17]. За счет антистеатогенного эффекта лептин участвует в регуляции гомеостаза глюкозы и жирных кислот. Увеличение массы тела сопровождается компенсаторной гиперлептинемией, препятствующей избыточному запасанию триглицеридов в периферических тканях [18, 19]. На фоне АО, а также неалкогольной жировой болезни печени вследствие различных механизмов (дефект пострецепторной передачи, нарушение транспорта через гематоэнцефалический барьер) может наблюдаться ослабление эффектов лептина — лептинорезистентность. Она в свою очередь может быть триггером ИР, ДЛП и дисгликемии. При лептинорезистентности, наблюдаемой при АО и жировой дистрофии печени, в плазме крови растет концентрация свободных жирных кислот, триглицеридов, липопротеидов низкой плотности; происходит их эктопическое депонирование [19, 20]. На животных моделях доказано потенцирующее действие лептина на выработку альдостерона, способствующего развитию эндотелиальной дисфункции и сердечного фиброза [21].

Лептин является важным прогностическим маркером осложненного течения АО. Ранее нами [22] было проведено углубленное обследование 590 мужчин в возрасте 30–45 лет, по результатам которого у 49% пациентов было диагностировано ожирение, из них у 23% — МС, у 26% — МЗО. У всех молодых мужчин, страдающих ожирением, у которых концентрация свободного лептина $> 3,5$ нг/мл, были выявлены признаки МС. Указанный параметр определен по результатам дисперсионного анализа, его критическое значение установлено по данным ROC-анализа (Receiver Operating Characteristic) с чувствительностью 75% и специфичностью 77%.

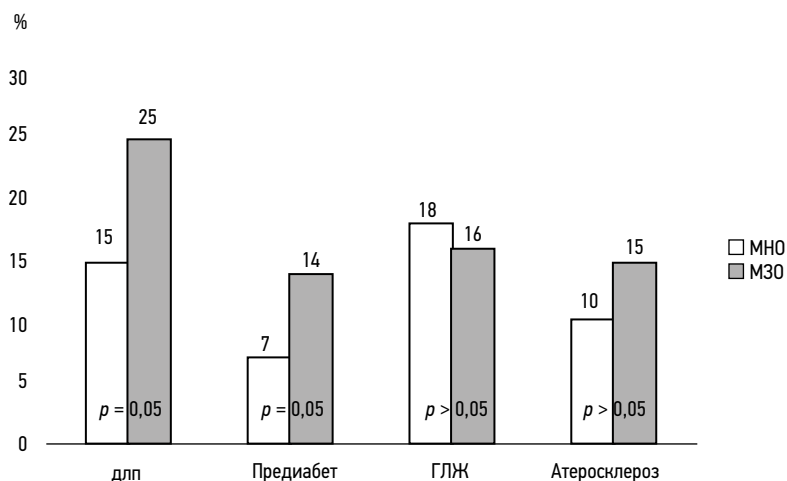


Рис. Частота изменений метаболизма и системы кровообращения при различных типах ожирения
Fig. Frequency of metabolic and circulatory stem changes in different types of obesity

Полученные данные позволили нам сформулировать концепцию о «метаболически нейтральном» ожирении (МНО) — АО с нормальной адипокиновой активностью (уровень лептина < 3,5 нг/мл) без признаков ИР. При этом пациентов, страдающих МЗО, с уровнем лептина > 3,5 нг/мл, по нашему мнению, следует относить в категорию ожирения с повышенной адипокиновой активностью в связи с высоким риском развития в этой группе МС.

При сравнении частоты нарушений липидного и углеводного обмена у пациентов, страдающих МНО, распространенность ДЛП оказалась в 1,7 раза, а предиабета — в 2 раза ниже, чем у мужчин, страдающих МЗО. При «метаболически нейтральном» типе АО частота атеросклероза общих сонных артерий была в 1,5 раза ниже, чем при МЗО. Гипертрофия левого желудочка (ГЛЖ) в группах встречалась со сравнимой частотой 16–18% (рис.).

Таким образом, при алиментарном ожирении более чем у половины мужчин (56,6%) выявлено АО без ИР (МЗО), однако при дополнительной оценке адипокиновой активности жировой ткани только 30% обследованных молодого возраста имели «нейтральный» метаболический профиль. У 23,6% пациентов, страдающих ожирением (12% от общей выборки), была диагностирована повышенная адипокиновая активность жировой ткани [22].

В целом ожирение представляет собой сложную социальную и медицинскую проблему. Лечение этих пациентов в среднем обходится на 40–45% дороже для системы здравоохранения развитых стран, для 15–20% из них необходимы дорогостоящие бариатрические вмешательства. Больные, страдающие АО, на протяжении всей жизни имеют повышенный риск развития СД 2-го типа, венозного тромбоза, фибрилляции предсердий, синдрома обструктивного апноэ во время сна, деменции [23, 24]. Для их ранней профилактики необходима диагностика таких осложнений ожирения, как лептинорезистентность, ИР, ДЛП и дисгликемия.

Определение уровня лептина при АО без МС позволяет стратифицировать пациентов на группы с нормальной и повышенной адипокиновой активностью. Выделение «метаболически нейтрального» типа ожирения считается практически обоснованным, так как позволяет определить тот этап заболевания, на котором частота нарушений со стороны метаболизма и системы кровообращения еще минимальна и необходима немедикаментозная профилактика. Превышение порога уровня лептина > 3,5 нг/мл при АО может требовать более агрессивной коррекции образа жизни и, возможно, раннего старта медикаментозной терапии.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Кардиоваскулярная профилактика 2017. Российские национальные рекомендации // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2018. № 10 (6). Прилож. 2. DOI: 10.15829/1560-4071-2018-6-7-122
2. Национальные клинические рекомендации по диагностике, лечению, профилактике ожирения и ассоциированных с ним заболеваний. СПб., 2017.
3. Крюков Е.В., Макеева Т.Г., Потехин Н.П. и др. Профилактика ремоделирования сосудистой стенки у лиц с предгипертензией // Военно-медицинский журнал. 2020. Т. 341, № 5. С. 82–85.
4. Рекомендации экспертов Российского кардиологического общества по диагностике и лечению метаболического синдрома. 3-й пересмотр. М., 2013.
5. Российский статистический ежегодник. 2019: Росстат. М., 2019.
6. Комова А.Г., Маевская М.В., Ивашкин В.Т. Принципы эффективной диагностики диффузных заболеваний печени на амбулаторном этапе // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. 2014. Т. 24, № 6. С. 36–41.
7. Нагибович О.А., Смирнова Г.А., Андриянов А.И., и др. Возможности биоимпедансного анализа в диагностике ожирения // Вестник Российской военно-медицинской академии. 2018. № 2 (62). С. 182–186.
8. Diabetes Canada Clinical Practice Guidelines Expert Committee; Punthakee Z., Goldenberg R., Katz P. Definition, classification and diagnosis of diabetes, prediabetes and metabolic syndrome // Can. J. Diabetes. 2018. Vol. 42. Suppl. 1. P. S10–S15. DOI: 10.1016/j.cjcd.2017.10.003
9. Галагудза М.М., Борщев Ю.Ю., Иванов С.В. Абдоминальное висцеральное ожирение как основа формирования метаболического синдрома. Современное состояние проблемы // Университетский терапевтический вестник. 2021. Т. 2. № 1. С. 30–36.
10. Лескова И.В., Ершова Е.В., Никитина Е.А. и др. Ожирение в России: современный взгляд под углом социальных проблем // Ожирение и метаболизм. 2019. Т. 16, № 1. С. 20–26. DOI: 10.14341/omet9988
11. Бояринова М.А., Орлов А.В., Ротарь О.П., и др. Адипокины и метаболически здоровое ожирение у жителей Санкт-Петербурга (в рамках эпидемиологического исследования ЭССЕ-РФ) // Кардиология. 2016. Т. 56, № 8. С. 40–45. DOI: 10.18565/cardio.2016.8.40-45
12. Мустафина С.В., Щербакова Л.В., Козупеева Д.А., и др. Распространенность метаболически здорового ожирения по данным эпидемиологического обследования выборки 45–69 лет г. Новосибирска // Ожирение и метаболизм. 2018. № 15 (4). С. 31–37. DOI: 10.14341/omet9615
13. Романцова Т.И., Островская Е.В. Метаболически здоровое ожирение: дефиниции, протективные факторы, клиническая значимость // Альманах клинической медицины. 2015. № 1. С. 75–86. DOI: 10.18786/2072-0505-2015-1-75-86
14. Rotar O., Boyarinova M., Orlov A., et al. Metabolically healthy obese and metabolically unhealthy non-obese phenotypes in a Russian population // Eur. J. Epidemiol. 2017. Vol. 32. No. 3. P. 251–254. DOI: 10.1007/s10654-016-0221-z
15. Лавренова Е.А., Драпкина О.М. Инсулинорезистентность при ожирении: причины и последствия // Ожирение и метаболизм. 2020. Т. 17, № 1. С. 48–55. DOI: 10.14341/omet9759
16. Ray I., Mahata S.K., De R.K. Obesity: An immunometabolic perspective // Front. Endocrinol. (Lausanne). 2016. Vol. 7. P. 157. DOI: 10.3389/fendo.2016.00157

17. Cui H., López M., Rahmouni K. The cellular and molecular bases of leptin and ghrelin resistance in obesity // *Nat. Rev. Endocrinol.* 2017. Vol. 13. No. 6. P. 338–351. DOI: 10.1038/nrendo.2016.222
18. Чулков В.С., Вереина Н.К., Чулков В.С., и др. Адипокины, полиморфизмы генов ренин-ангиотензиновой системы и поражение органов мишеней у молодых пациентов с артериальной гипертензией и абдоминальным ожирением // *Терапия.* 2019. Т. 1, № 26. С. 82–86.
19. Отт А.В., Чумакова Г.А., Веселовская Н.Г. Значение лептинрезистентности в развитии различных метаболических фенотипов ожирения // *Российский кардиологический журнал.* 2016. Т. 4, № 132. С. 14–18. DOI: 10.15829/1560-4071-2016-4-14-18
20. Стаценко М.Е., Деревянченко М.В. Состояние магистральных артерий, сосудистый возраст у больных артериальной гипертензией и ожирением: роль лептина и адипонектина // *Российский кардиологический журнал.* 2019. Т. 24, № 1. С. 7–11. DOI: 10.15829/1560-4071-2019-1-7-11
21. Huby A.C., Antonova G., Groenendyk J., et al. Adipocyte-derived hormone leptin is a direct regulator of aldosterone

- secretion, which promotes endothelial dysfunction and cardiac fibrosis // *Circulation.* 2015. Vol. 132. No. 22. P. 2134–2145. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.115.018226
22. Соколов Д.А., Сердюков Д.Ю. Характеристика липидного, углеводного и адипокинового обмена при различных метаболических типах ожирения у военнослужащих-мужчин // *Известия Российской военно-медицинской академии.* 2020. Т. 1, Прилож. 1. С. 155–158.
23. Benjamin E.J., Muntner P., Alonso A., et al. Heart disease and stroke Statistics-2019 update: A report from the American Heart Association // *Circulation.* 2019. Vol. 139. No. 10. P. e56–e528. Corrected and republished from: *Circulation.* 2020. Vol. 141. No. 2. P. e33. DOI: 10.1161/CIR.0000000000000659
24. Cosentino F., Grant P.J., Aboyans V., et al. 2019 ESC Guidelines on diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases developed in collaboration with the EASD // *Eur. Heart. J.* 2020. Vol. 41. No. 2. P. 255–323. DOI: 10.1093/eurheartj/ehz486

REFERENCES

1. Cardiovascular prevention 2017: Russian national guidelines. *Russian Journal of Cardiology.* 2018;(6 suppl. 2):40–64. (In Russ.). DOI: 10.15829/1560-4071-2018-6-7-122
2. *National clinical recommendations for diagnosis, treatment, obesity prevention and associated diseases.* St. Petersburg; 2017. (In Russ.).
3. Kryukov EV, Makeeva TG, Potekhin NP, et al. Profilactica remodelirovaniya sosudistoy stenki u lits s predgipertenziey. *Voenno-meditsynskiy zhurnal.* 2020;34(5):82–85. (In Russ.).
4. *Recommendations of experts of the Russian Society of Cardiology on the diagnosis and treatment of metabolic syndrome.* Moscow: 2013. (In Russ.).
5. *Russian Statistical Yearbook.* 2019: Rosstat. Moscow; 2019. (In Russ.).
6. Komova AG, Mayevskaya MV, Ivashkin VT. Printsipy effektivnoy diagnostiki diffuznykh zabolevaniy pecheni na ambulatornom etape. *Rossiyskiy zhurnal gastroenterologii. gepatologii. koloproktologii.* 2014;24(6):36–41. (In Russ.).
7. Nagibovich OA, Smirnova GA, Andriyanov AI, et al. Vozmozhnosti bioimpedancnogo analysiza v diagnostike ozgireniiya. *Vestnik Rossiiskoi Voenno-meditsynskoy Akademii.* 2018;2(62):182–186. (In Russ.).
8. Diabetes Canada Clinical Practice Guidelines Expert Committee; Punthakee Z, Goldenberg R, Katz P. Definition, classification and diagnosis of diabetes, prediabetes and metabolic syndrome. *Can J Diabetes.* 2018;42 Suppl 1:S10–S15. DOI: 10.1016/j.jcjd.2017.10.003
9. Galagoudza MM, Borshchev YY, Ivanov SV. Abdominal'noe visceral'noe ozgiren timer kak osnova formirovaniya metabolicheskogo syndrome. Sovremennoe sostoyanie problemyi. *University therapeutic journal.* 2021;2(1):30–36. (In Russ.).
10. Leskova IV, Ershova EV, Nikitina EA, et al. Ozgiren timer v Rossii: sovremennyyi vzglyad pod uglom sotsial'nykh problem. *Obesity and metabolism.* 2019;16(1):20–26. (In Russ.). DOI: 10.14341/omet9988
11. Boyarinova MA, Orlov AV, Rotar OP, et al. Adipokiny i metabolicheskoe zdorovoe ozgiren timer u zgiteley Saint Petersburg inhabitants (ESSE-RF). *Cardiology.* 2016;56(8):40–45. (In Russ.). DOI: 10.18565/cardio.2016.8.40-45
12. Mustafina SV, Shcherbakova LV, Kozupeeva DA, et al. Rasprostranennost' metabolicheskoi zdorovogo ozgiren timer po dannym epidemiologicheskogo obsledovaniya vyiborki 45–69 let g. Novosibirsk. *Obesity and metabolism.* 2018;15(4):31–37. (In Russ.). DOI: 10.14341/omet9615
13. Romantsova TI, Ostrovskaya EV. Metabolicheskoi zdorovoe ozgiren timer: protektivnyie factory, clinicheskaya znacimost'. *Almanac of Clinical Medicine.* 2015;1(1):75–86. (In Russ.). DOI: 10.18786/2072-0505-2015-1-75-86
14. Rotar O, Boyarinova M, Orlov A, et al. Metabolically healthy obese and metabolically unhealthy non-obese phenotypes in a Russian population. *Eur J Epidemiol.* 2017;32(3):251–254. DOI: 10.1007/s10654-016-0221-z
15. Lavrenova EA, Drapkina OM. Insulinoresistennost pri ozgiren timer: prichiny i posledstviya. *Obesity and metabolism.* 2020;17(1):48–55. (In Russ.). DOI: 10.14341/omet9759
16. Ray I, Mahata SK, De RK. Obesity: An immunometabolic perspective. *Front Endocrinol (Lausanne).* 2016;7:157. DOI: 10.3389/fendo.2016.00157
17. Cui H, López M, Rahmouni K. The cellular and molecular bases of leptin and ghrelin resistance in obesity. *Nat Rev Endocrinol.* 2017;13(6):338–351. DOI: 10.1038/nrendo.2016.222
18. Chulkov VS, Vereina NK, Chulkov VS, et al. Adipokiny, polymorfizmy genov renin-angiotenzinovoioy systemy i porazhen timer organov misheneioy u molodykh patsiyentov arterial'noioy gypertenzieioy i abdominal'nyim ozgiren timer. *Therapy.* 2019;1(26):82–86. (In Russ.).
19. Ott AV, Chumakova GA, Veselovskaya NG. Znachenie leptinrezistentnosti v razvitii razlichnykh metabolicheskikh fenotipov ozgiren timer. *Russ J Cardiol.* 2016;4(132):14–18. (In Russ.). DOI: 10.15829/1560-4071-2016-4-14-18
20. Statsenko ME, Derevyanchenko MV. Sostoyanie magistral'nykh arteriy, sosudistyyi vozrast u bol'nykh arterial'noioy gipertenzieioy: rol'

leptina i adiponektina. *Russian Journal of Cardiology*. 2019;24(1):7–11. (In Russ.). DOI: 10.15829/1560-4071-2019-1-7-11

21. Huby AC, Antonova G, Groenendyk J, et al. Adipocyte-derived hormone leptin is a direct regulator of aldosterone secretion, which promotes endothelial dysfunction and cardiac fibrosis. *Circulation*. 2015;132(22):2134–2145. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.115.018226

22. Sokolov DA, Serdyukov DYU. Characteristica lipidnogo, uglevodnogo i adipokinovogo obmena pri razlichnyh metabolicheskikh tipah ozgirenija u voennoslužgashchih-muzgchin. *Izvestia of*

the Russian Military Medical Academy. 2020;1(Suppl 1):155–158. (In Russ.).

23. Benjamin EJ, Muntner P, Alonso A, et al. Heart disease and stroke Statistics-2019 update: A Report From the American Heart Association. *Circulation*. 2019;139(10):e56–e528. Corrected and republished from: *Circulation*. 2020;141(2):e33. DOI: 10.1161/CIR.0000000000000659

24. Cosentino F, Grant PJ, Aboyans V, et al. 2019 ESC Guidelines on diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases developed in collaboration with the EASD. *Eur Heart J*. 2020;41(2):255–323. DOI: 10.1093/eurheartj/ehz486

ОБ АВТОРАХ

***Дмитрий Юрьевич Сердюков**, доктор медицинских наук; e-mail: serdukovdu@yandex.ru; ORCID: 0000-0002-3782-1289; SPIN-код: 1870-8698

Александр Волеславович Гордиенко, доктор медицинских наук, профессор; e-mail: gord503@mail.ru; ORCID: 0000-0002-6901-6436; SPIN-код: 5049-3501

Даниил Александрович Соколов, ординатор; ORCID: 0000-0002-9385-6144

Владислав Тадеевич Дыдышко, кандидат медицинских наук; ORCID: 0000-0002-0244-8672

Игорь Иванович Жирков, кандидат медицинских наук; e-mail: igor1403@mail.ru; ORCID: 0000-0001-6589-0843

AUTHORS INFO

***Dmitry Yu. Serdyukov**, doctor of medical sciences; e-mail: serdukovdu@yandex.ru; ORCID: 0000-0002-3782-1289; SPIN-cod: 1870-8698

Alexander V. Gordiyenko, doctor of medical sciences, professor; e-mail: gord503@mail.ru; ORCID: 0000-0002-6901-6436; SPIN-cod: 5049-3501

Daniil A. Sokolov, resident; ORCID: 0000-0002-9385-6144

Vladislav T. Dydyshko, candidate of medical sciences; ORCID: 0000-0002-0244-8672

Igor I. Zhirkov, candidate of medical sciences; e-mail: igor1403@mail.ru; ORCID: 0000-0001-6589-0843



В книгу включено 36 лекций из цикла «Эндогенные увеиты», предназначенного для последипломного образования офтальмологов. В лекциях представлены данные отечественной и зарубежной литературы, опыт кафедры офтальмологии ПСПбГМУ им. акад. И.П. Павлова и результаты собственных многолетних исследований автора

Издание рекомендовано врачам-офтальмологам общей лечебной и противотуберкулёзной сетей для использования в повседневной работе и на курсах сертификации и повышения квалификации, а также клиническим ординаторам, аспирантам и студентам старших курсов медицинских вузов, врачам общей практики



В.П. Николаенко, А.В. Антонова,
Ю.И. Пирогов
**Осложнения гипотензив-
ных операций в офталь-
мологии**



Е.Л. Акопов, С.Ю. Астахов
Гониоскопия



С.Ю. Астахов, С.Н. Тульцева
**Окклюзии вен
сетчатки**



В.В. Потемкин, Е.В. Гольцман
**Принципы хирургического
лечения инволюционных
нарушений положения
нижнего века**

Эти и другие книги, учебники и учебно-методические пособия можно приобрести в интернет-магазине издательства «Эко-Вектор» по адресу:
www.eco-vector.com/books

УДК 616.8-009.832-07

DOI: <https://doi.org/10.17816/brmma.71314>

ПОДХОДЫ К АНТИГИПЕРТЕНЗИВНОЙ ТЕРАПИИ У ПАЦИЕНТОВ, ПРЕДРАСПОЛОЖЕННЫХ К РАЗВИТИЮ СИМПТОМНОЙ ГИПОТЕНЗИИ И СИНКОПАЛЬНЫХ СОСТОЯНИЙ

© А.В. Барсуков, Д.В. Глуховской, К.Е. Емельянова, И.А. Васильева

Военно-медицинская академия имени С.М. Кирова МО РФ, Санкт-Петербург, Россия

Резюме. Ведение пациента, страдающего артериальной гипертензией, имеющего в анамнезе клинически значимую гипотензию или синкопальные состояния, нацелено на поддержание баланса между кардиоваскулярными и гипотензивными (синкопальными) рисками. Представлен анализ данных литературы, касающийся взаимоотношений между этими клиническими проблемами, а также сделаны практические выводы, позволяющие обеспечить оптимальное снижение артериального давления в интересах профилактики сердечно-сосудистых заболеваний без угрозы возникновения лекарственно обусловленной гипотензии (обморока). Суммированы варианты синкопальных состояний у пациентов, страдающих артериальной гипертензией, в зависимости от ассоциации с антигипертензивной терапией. Приведено экспертное мнение о рекомендуемом целевом уровне систолического артериального давления (120 мм рт. ст.) у больных артериальной гипертензией в возрасте до 70 лет с низким синкопальным, но высоким кардиоваскулярным риском, а также целевом уровне систолического артериального давления (140 мм рт. ст.) у пациентов с высоким синкопальным и низким кардиоваскулярным риском или у пожилых и/или хрупких субъектов, страдающих артериальной гипертензией. Отмечена допустимость приведения систолического артериального давления к целевому значению до 160 мм рт. ст. у лиц с выраженной хрупкостью или недееспособностью. Приведены примеры нормального и патологического (гипотензивного) паттернов гемодинамического ответа у лиц, страдающих артериальной гипертензией, на длительный пассивный ортостаз, полученных в ходе пассивной ортостатической пробы и влияющих на принятие решения об активности антигипертензивной терапии. Констатирована важность командного междисциплинарного подхода с участием экспертов в вопросах регуляторных расстройств кровообращения, гериатрии, который может существенно улучшить качество ведения пациентов с сочетанием артериальной гипертензии и синкопальных состояний.

Ключевые слова: артериальное давление; артериальная гипертензия; гипотензия; синкопальное состояние; пожилой возраст; риск; прогноз; междисциплинарный подход.

Как цитировать:

Барсуков А.В., Глуховской Д.В., Емельянова К.Е., Васильева И.А. Подходы к антигипертензивной терапии у пациентов, предрасположенных к развитию симптомной гипотензии и синкопальных состояний // Вестник Российской военно-медицинской академии. 2021. Т. 23, № 2. С. 207–217. DOI: <https://doi.org/10.17816/brmma.71314>

DOI: <https://doi.org/10.17816/brmma.71314>

APPROACHES TO ANTIHYPERTENSIVE THERAPY IN PATIENTS PREDISPOSED TO SYMPTOMATIC HYPOTENSION AND SYNCOPE

© A.V. Barsukov, D.V. Glukhovskoy, K.E. Emelyanova, I.A. Vasileva

Military Medical Academy named after S.M. Kirov of the Ministry of Defense of the Russian Federation, Saint Petersburg, Russia

ABSTRACT: The management of a hypertensive patient with a history of syncope is aimed at maintaining a balance between cardiovascular and hypotensive (syncope) risks. The article presents an analysis of the literature data regarding the relationship between these clinical problems, and also draws practical conclusions that allow to ensure the optimal reduction in blood pressure in the interests of preventing cardiovascular diseases without the threat of drug-related hypotension (fainting). Variants of syncope in patients with arterial hypertension are summarized, depending on the association with antihypertensive therapy. There presented an expert opinion on the recommended target level of systolic blood pressure (120 mm Hg) in hypertensive patients under 70 years of age with a low syncope but high cardiovascular risk, as well as the target level of systolic blood pressure (140 mm Hg) in patients with high syncope and low cardiovascular risk or in elderly and / or frail individuals with hypertension. There noted the admissibility of bringing the systolic blood pressure to the target value up to 160 mm Hg in persons with severe frailty or disability. Examples of normal and pathological (hypotensive) patterns of hemodynamic response in persons with hypertension to long-term passive orthostasis obtained during the tilt test and influencing the decision-making on the activity of antihypertensive therapy are given. The importance of an interdisciplinary team approach with the participation of experts in regulatory circulatory disorders and geriatrics, which can significantly improve the quality of management of patients with a combination of hypertension and syncope, is stated.

Keywords: blood pressure; arterial hypertension; hypotension; syncope; advanced age; risk; prognosis; interdisciplinary approach.

To cite this article:

Barsukov AV, Glukhovskoy DV, Emelyanova KE, Vasileva IA. Approaches to antihypertensive therapy in patients predisposed to symptomatic hypotension and syncope. *Bulletin of the Russian Military Medical Academy*. 2021;23(2):207–217. DOI: <https://doi.org/10.17816/brmma.71314>

Артериальная гипертензия (АГ) широко распространена во всем мире и является основным фактором риска сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ), включающих коронарные синдромы, сердечную недостаточность и инсульт [1–3]. При долговременном наблюдении за пациентами, страдающими АГ, установлено, что такие маркеры регуляторного дисбаланса, как снижение индекса Вальсальвы, ослабление холодовой вазоконстрикции, повышение периферического сосудистого сопротивления и связанной с дыханием вариабельности артериального давления (АД), ассоциированы с ухудшением общего и сердечно-сосудистого прогноза [4]. В аспекте первичной и вторичной профилактики эффективный контроль АД позволяет значительно снизить ССЗ и смертность [5]. Тем не менее интенсивное снижение АД может увеличить риск манифестации коллаптоидных и синкопальных состояний (обмороков, синкопе). Действительно, по данным исследования SPRINT, принадлежность к когорте интенсивного контроля систолического АД (САД) оказалась связанной с повышенным риском таких побочных эффектов, как гипотензия и обмороки [6]. В течение 5 лет наблюдения в ветви интенсивного контроля АД первичная конечная точка, определенная как совокупность инфаркта миокарда, острого коронарного синдрома, инсульта, сердечной недостаточности или смерти от ССЗ, была зарегистрирована у 5,2% пациентов, а обмороки, потребовавшие обращения за неотложной помощью или классифицированные как серьезное нежелательное явление, либо симптомная гипотензия были отмечены у 3,5 и 3,4% пациентов соответственно [7]. Дополнительные расчеты показали, что если бы результаты интенсивного контроля АД в исследовании SPRINT были интерполированы на взрослую популяцию США, следовало бы ежегодно ожидать 34 400 случаев дополнительных транзиторных утрат сознания (ТУС) и 56 100 дополнительных эпизодов симптомной ортостатической гипотензии (ОГ) по сравнению со стандартным подходом к контролю АД (увеличение риска в течение года на 0,19 и 0,31% соответственно) [8].

Данные о безопасности активной антигипертензивной терапии (АГТ) в пожилых популяциях все же носят противоречивый характер. Так, метаанализ пяти исследований, объединивший данные по 18 466 пациентам, страдающим АГ, показал, что интенсивный контроль АД не способствовал увеличению случаев регистрации ОГ при вставании из положения сидя, а ассоциировался с тенденцией к относительному уменьшению частоты обнаружения этого нежелательного явления (относительный риск 0,93 (95% доверительный интервал 0,86–0,99)) [9]. Синкопальные состояния, развивающиеся у лиц, получающих сердечно-сосудистую терапию, могут неблагоприятно влиять на прогноз. В недавно выполненном в Дании когортном исследовании было установлено, что у взрослых лиц, госпитализированных в связи с первым обмороком, наблюдалось увеличение

относительного риска ассоциированных с падениями травм на 80% в течение последующего года [10]. Возникновение синкопе у пациентов, страдающих гипертензией, часто приводит к вынужденному уменьшению или отмене АГТ, что может потенциально увеличить риск кардиоваскулярных осложнений. Поддержание баланса между гипотензивными и сердечно-сосудистыми рисками представляется весьма затруднительным у пожилых и особенно хрупких субъектов [11]. Для последних развитие гипотензии и синкопальных состояний считается наиболее характерным осложнением и негативно влияющим на их функциональный и жизненный статус фактором [12].

Вместе с тем следует учитывать, что и вероятность ССЗ у пожилых и/или хрупких пациентов, как правило, высока, а мероприятия по коррекции модифицированных факторов риска не только снижают смертность (что доказано в крупных рандомизированных клинических исследованиях), но и могут замедлить темпы функционального деклайна [13]. В данном контексте трудно оценить соотношение пользы и риска активного снижения АД, особенно с учетом таких гериатрических состояний, как хрупкость, недееспособность, мультиморбидность, которые могут оказать даже более серьезное влияние на прогноз, нежели имеющаяся кардиоваскулярная патология.

Лишь в отдельных работах с целью обеспечения практическими представлениями о рациональном ведении больных АГ, предрасположенных к развитию синкопальных состояний, продемонстрирован комплексный подход к изучению взаимосвязи между рисками, обусловленными возникновением выраженных гипотензивных реакций, и кардиоваскулярными событиями [14]. В этих публикациях авторы склонны обсуждать проблему синкопе, чаще всего возникающих на фоне (и, вероятно, вследствие) АГТ, тем самым аргументируя целесообразность менее тщательного снижения АД у таких пациентов. Для улучшения системы ведения лиц с предрасположенностью к синкопальным состояниям эксперты предлагают стратегию, основанную на дифференцированном подходе к определению целевых уровней АД в соответствии с профилем риска гипотензивных и кардиоваскулярных событий [14, 15].

Идентификация синкопального эпизода, ассоциированного с антигипертензивной терапией. Развитие синкопального эпизода у пациента, страдающего АГ, не обязательно является результатом только лишь АГТ. В основе ТУС может лежать несколько этиопатогенетических факторов и механизмов, включая факторы, обусловленные снижением АД. Обморок, связанный с АГТ, как правило, ассоциирован с предрасположенностью к вазодепрессии и гипотензии, усугубляющейся на фоне применения снижающих АД препаратов [16]. Ускорить реализацию острой лекарственно обусловленной гипотензии может латентно существующая низкая толерантность

к постуральному стрессу вследствие избыточности гравитационного перемещения циркулирующей жидкости в нижнюю часть тела. Этот же механизм актуален и для вазодепрессорного паттерна рефлекторного обморока. Предрасположенность к гипотензивным реакциям играет важную роль в возникновении синкопального состояния независимо от триггерного фактора или механизма, лежащего собственнo в основе ТУС [16].

Примеры патогенетических вариантов синкопальных состояний с гипотензивным паттерном, манифестирующих у пациентов, страдающих гипертонической болезнью, получающих снижающую АД терапию, приведены ниже [15]:

- ортостатический вазовагальный обморок с доминирующим вазодепрессорным паттерном, который возникает в ответ на вставание и, как правило, воспроизводится в условиях пассивной ортостатической пробы в варианте гипотензии с различной степенью редукции частоты сердечных сокращений (ЧСС);
- ситуационный рефлекторный синкопальный эпизод, возникающий на фоне мочеиспускания, дефекации, статического физического усилия или кашля;
- вазодепрессорный или смешанный вариант синдрома каротидного синуса, выражающийся развитием синкопе в ответ на массаж каротидного синуса и ассоциированный с падением систолического АД (САД) на ≥ 50 мм рт. ст.;
- синкопальное состояние вследствие ОГ, определяемое как транзиторное отключение сознания в ответ на переход из горизонтального положения тела в вертикальное (снижение САД на ≥ 20 мм рт. ст. и/или диастолического АД (ДАД) на ≥ 10 мм рт. ст. в пределах трех минут после вставания);
- обморок вследствие постпрандиальной гипотензии, развивающийся во время или после приема пищи у лиц с аномальным ситуационным снижением АД, регистрируемым посредством мониторинга АД или непрерывного измерения его в режиме «от сокращения к сокращению» (beat-to-beat);
- рефлекторный обморок, спровоцированный тахикардиями (например, при инициации эпизода фибрилляции предсердий или иной пароксизмальной суправентрикулярной тахикардии);
- синкопальное состояние, которое развивается на фоне рецидивирующих эпизодов гипотензии, выявляемых во время амбулаторного мониторинга АД (снижение САД в дневные часы < 90 мм рт. ст.).

Напротив, следующие клинические сценарии с меньшей вероятностью свидетельствуют о причинно-следственной связи АГТ и синкопального состояния [15]:

- синкопе вследствие кардиальных аритмий или структурного заболевания сердца;

- транзиторное отключение сознания, случившееся в положении лежа;
- вазовагальный обморок, индуцированный эмоциональным стрессом (боязнь вида крови, медицинских манипуляций и инвазивных процедур, висцеральная или соматическая боль);
- кардиоингибиторный рефлекторный обморок, развившийся на фоне рефлекторной асистолии ≥ 3 с, зарегистрированной в ходе пассивной ортостатической пробы, массажа каротидного синуса, во время продолжительного мониторинга ритма с помощью носимых или имплантируемых устройств.

Возрастные особенности взаимосвязи кардиоваскулярного и синкопального (гипотензивного) рисков при различных уровнях артериального давления. В гипертензивных популяциях среди лиц молодого и среднего возраста большинство исследований продемонстрировало увеличение кардиоваскулярного риска при значениях офисного САД > 140 мм рт. ст. и пользу вследствие его снижения до меньших величин [17]. Так, в исследовании SPRINT было показано, что достижение САД менее 120 мм рт. ст. у пациентов высокого сердечно-сосудистого риска ассоциировано с дополнительным снижением кардиоваскулярной заболеваемости и общей смертности [6]. Однако М. Bohm, et al. [18] в других исследованиях наблюдали ухудшение прогноза, когда уровень офисного САД, достигнутого на фоне лечения у пациентов высокого риска, составлял менее 120 мм рт. ст. С учетом последнего вполне реальным представляется наличие J-образной взаимосвязи между уровнем АД и кардиоваскулярным прогнозом с наименьшим кумулятивным риском при нахождении САД в диапазоне 120–130 мм рт. ст. Европейские общества кардиологии и гипертензии (ESC/ESH) указали данный диапазон значений САД в качестве целевого для лиц, страдающих АГ, в возрасте 18–64 лет, подчеркнув нежелательность его снижения до величин меньших, чем 120 мм рт. ст. [17].

Как известно, вероятность возникновения синкопальных состояний наиболее высока в условиях гипотензии, поэтому при графическом отражении подобный риск условно располагается в левом поле J-образной площади, характеризующей зависимость подобных нежелательных явлений от уровня АД. J.J. Sim, et al. [19] констатировали достоверное увеличение травмирующих падений и синкопальных эпизодов у лечившихся от АГ лиц в случае достижения САД менее 110 мм рт. ст. (отношение риска 2,18 (95% доверительный интервал (ДИ) 2,11–2,25) и 1,54 (95% ДИ 1,43–1,66) соответственно). В ходе исследования SPRINT была установлена более высокая частота встречаемости гипотензии и синкопе среди тех пациентов, которых рандомизировали в когорту интенсивного контроля АД (целевой уровень САД определен как < 120 мм рт. ст.). Эксперты допускают, что наименьший кумулятивный риск развития

синкопальных состояний и кардиоваскулярных событий соответствует достигнутому на фоне АГ уровню АД, равному 120 мм рт. ст. [14].

В исследовании SPRINT были также подтверждены преимущества интенсивного контроля АД (целевое САД < 120 мм рт. ст.) в отношении риска ССЗ и смертности у пожилых и хрупких пациентов с АГ [20]. D.J. Oates [21] показал, что ассоциация между значениями АД и сердечно-сосудистым риском претерпевает изменения в преклонном возрасте. Снижение САД и ДАД до значений менее 140 и 90 мм рт. ст. соответственно у пациентов, страдающих АГ, в возрасте ≥ 80 лет сопровождалось ухудшением выживаемости, при этом значения САД, превышавшие 140 мм рт. ст., не ассоциировались с увеличением смертности. По данным исследования ZODIAC, значения САД и ДАД оказались обратно взаимосвязанными как с общей, так и с сердечно-сосудистой смертностью у пожилых пациентов, страдающих сахарным диабетом [22]. В некоторых проектах была доказана польза снижения САД до величин менее 160 мм рт. ст. [23, 24] с минимальным риском осложнений при его нахождении на уровне приблизительно 140 мм рт. ст.

Антигипертензивная терапия оказывает значительное влияние на взаимосвязь между АД и неблагоприятными исходами. В исследовании PARTAGE величины САД менее 130 мм рт. ст. были ассоциированы с двукратным приростом риска смертности у обитателей домов престарелых, получавших два и более антигипертензивных препарата. Вместе с тем лица с аналогичными значениями АД, которые принимали один препарат, характеризовались меньшей частотой летальности [25]. Исследование Leiden 85+ показало сходные результаты, свидетельствуя о том, что негативное прогностическое влияние низкого АД прослеживается преимущественно среди тех пациентов старческого возраста, которые находятся на поликомпонентной АГТ [26].

Доказательная база применительно к лечению АГ у хрупких пациентов остается недостаточно убедительной. В исследовании SPRINT фактор хрупкости существенно не отразился на результатах АГТ, однако следует учитывать, что в нем принимали участие лишь пациенты с легкой и умеренной степенью хрупкости [27]. В настоящее время появились сведения о том, что хрупкость и функциональный статус все же оказывают влияние на взаимосвязь между уровнем АД, достигнутым при лечении, и нежелательными явлениями [28]. В исследовании SNAC-K достигнутое САД менее 130 мм рт. ст. оказалось, ассоциированным, с одной стороны, с приростом смертности среди пожилых лиц с признаками когнитивной дисфункции или имевших нарушения мобильности, а с другой — с уменьшением летальности среди пациентов с нормальным когнитивным и физическим статусом [29]. Сходные результаты были получены в исследовании SHEP, в котором достижение целевого САД менее 160 мм рт. ст. или его уменьшение на ≥ 20 мм рт. ст.

от исходного среди пожилых пациентов, нуждающихся в уходе, в отличие от дееспособных лиц, не обладало протективным эффектом в отношении кардиоваскулярной смертности. Вместе с тем антигипертензивное лечение снизило риск инсульта вне зависимости от функционального статуса участников исследования [30]. Наряду с ограниченной кардиоваскулярной пользой снижающая АД терапия у пожилых пациентов сопровождается повышенным риском гипотензии и синкопе, особенно среди хрупких субъектов и лиц, страдающих когнитивными расстройствами [31].

У пожилого человека обычно сосуществуют несколько функциональных и патоморфологических факторов, предрасполагающих к клинически значимой гипотензии, проявляющейся на фоне АГТ [32]. К их числу следует отнести сниженную чувствительность барорецепторов, недостаточную гидратацию, физическую гиподинамию, коморбидную патологию, прием гипотензивных средств. Ослабление чувствительности артериального барорефлекса у пожилых пациентов сопровождается ухудшением комплаентности артерий, прогрессированием ремоделирования левых отделов сердца, сосудов [33]. Вызванные падениями осложнения наблюдаются часто в подобной популяции, неблагоприятно влияя на качество жизни и выживаемость [12]. В этом контексте менее интенсивный контроль АД представляется желательным в интересах минимизации риска развития синкопальных состояний и обусловленных ими осложнений. Так, по данным исследования stop-VD, частота рецидивов синкопальных эпизодов сократилась у пожилых больных после редукции/отмены АГТ, нацеленной на достижение САД менее 140 мм рт. ст. [34].

Ишемическая болезнь сердца (ИБС) служит одним из наиболее часто встречающихся коморбидных заболеваний у пожилых лиц, страдающих АГ. Многососудистое поражение является частой находкой при выполнении коронарной ангиографии у пациентов, направленных на операцию реваскуляризации миокарда (более чем в 50% случаев у лиц в возрасте 65–74 лет и более чем в 70% случаев у лиц в возрасте ≥ 75 лет) [35]. Установлено, что среди пациентов со стенозирующим коронарным атеросклерозом достаточно часто (в 40% случаев) регистрируется чрезмерное снижение АД в ночные часы [36]. О.В. Мамонтов [33], используя непрерывное мониторирование АД, электронную электрокардиографию и окклюзионную плетизмографию, обнаружил, что у пациентов, страдающих ИБС, наблюдается выраженное снижение функции рефлекса с зон низкого давления, эфферентной регуляции сердца и появление ранней ортостатической недостаточности, выраженность которых связана с ишемией миокарда и постинфарктным кардиосклерозом.

М. Rafanelli, et al. [37] подчеркивают целесообразность избегания активных (интенсивных) режимов АГТ у пожилых пациентов с наличием в анамнезе падений и ТУС (или при высоком риске таковых). Действительно,

и синкопе, и гипотензия — признанные причины падений в пожилом возрасте, особенно среди лиц с нарушениями походки и координации движений. Минимальный кумулятивный риск у пожилых лиц соответствует более высоким значениям САД по сравнению с пациентами молодого и среднего возраста.

М. Bohm et al. [18] сообщают, что несколько обсервационных исследований подтвердили гипотезу о том, что J-образная зависимость также присуща ДАД, особенно среди пациентов категории высокого риска. Уровень ДАД менее 60–70 мм рт. ст. оказался ассоциированным со значительным увеличением частоты возникновения кардиоваскулярных осложнений предположительно вследствие ухудшения коронарной перфузии [18, 38]. В целом, по данным литературы, взаимосвязь между ДАД и синкопальными состояниями исследована недостаточно подробно. Считается, что применительно к манифестации постуральной гипотензии САД играет более весомую роль, однако А. Fedorowski, et al. [39] допускают, что и низкое ДАД может вносить вклад в реализацию гипотензивных симптомов. Таким образом, с точки зрения потенциально неблагоприятных последствий низкого ДАД в отношении риска возникновения как кардиоваскулярных (в основном коронарных) осложнений, так и синкопальных эпизодов избегание диастолической гипотензии представляется обоснованным подходом у пациентов, страдающих АГ, предрасположенных к ТУС.

Алгоритм терапии артериальной гипертензии у пациентов с синкопальными состояниями в анамнезе. Ассоциированный с АГТ обморок не всегда требует ее редукции. У таких пациентов важно осуществить сравнительную оценку риска возникновения синкопального состояния на фоне лекарственно обусловленного снижения АД и кардиоваскулярного осложнения в случае недостижения его целевого уровня. Этот подход позволяет установить, какой из двух рисков доминирует, а следовательно, выбрать рациональную тактику АГТ [40]. Высокий риск возникновения синкопальных состояний на фоне АГТ характерен для лиц с тремя и более эпизодами ТУС в течение последних двух лет, с ранее возникшим синкопальным состоянием, приведшим к перелому или внутричерепному кровотечению, с рецидивирующими гипотензивными пресинкопальными состояниями со значительным ухудшением качества жизни. Высокий риск возникновения кардиоваскулярных событий на фоне АГТ характерен для пациентов с наличием ССЗ (ИБС, цереброваскулярных заболеваний, заболеваний периферических артерий), страдающих сахарным диабетом с поражением органов-мишеней, тяжелой хронической болезнью почек, очень высоким расчетным 10-летним риском фатальных ССЗ.

Высокий риск кардиоваскулярных событий определяется в соответствии с критериями, приведенными в рекомендациях ESC/ESH [17]. О высоком

риске возникновения синкопальных состояний (а также об опасности последствий, обусловленных этими состояниями) свидетельствует тяжесть соответствующих эпизодов ТУС и их рецидивирующий характер. На низкий риск возникновения синкопальных состояний (и относительную их доброкачественность в случае развития) указывает наличие в анамнезе единичного или редких случаев кратковременного отключения сознания.

По мнению экспертов, у молодых и средневозрастных лиц, страдающих АГ, имеющих высокий кардиоваскулярный, но низкий синкопальный риск, целевым уровнем САД может считаться диапазон значений 120–130 мм рт. ст. Меньших величин САД следует избегать, поскольку таковые ассоциированы с повышением вероятности манифестации не только обмороков, но и кардиоваскулярных осложнений [14].

У больных АГ, имеющих в анамнезе тяжелые и/или рецидивирующие обмороки, синкопальный риск предположительно превосходит риск ССЗ, поэтому для терапии АГ у них следует избрать менее агрессивную тактику. Для такой категории гипертензивных лиц целевым диапазоном САД рекомендуется считать значения 130–140 мм рт. ст., что позволяет минимизировать вероятность лекарственно ассоциированного синкопального состояния и значимо не повысить кардиоваскулярный риск [14].

Известно, что по мере старения человека увеличивается встречаемость различных факторов риска развития гипотензии. По данным реальной клинической практики, в возрасте старше 70 лет гипотензивный риск становится действительно значимым [41]. На основе существующих представлений, для хрупких лиц, а также больных АГ в возрасте старше 70 лет в качестве безопасного целевого диапазона САД могут быть рекомендованы значения 130–140 мм рт. ст. [14].

Подобный подход представляется рациональным у пожилых лиц с наличием в анамнезе частых и/или травмирующих падений. Более высокий целевой уровень САД (< 160 мм рт. ст.) также уместен у пациентов с выраженной хрупкостью и/или недееспособностью, если принять во внимание их экстремально высокую предрасположенность к ортостатическим и иным синкопе и падениям, а также ограниченную доказательную базу, подтверждающую правильность антигипертензивной тактики у лиц этой категории. Статус хрупкости может быть оценен с помощью доступных опросников и шкал [42]. Важное значение для клинициста имеет информация о таких признаках, ассоциированных с избыточной хрупкостью, как снижение массы тела, скорости ходьбы и физической активности, слабость, субъективная истощенность.

На основе вышеприведенных доказательств с учетом представлений о соотношении пользы и риска достигнутого АД в аспекте вероятности возникновения синкопальных и кардиоваскулярных событий экспертами

рекомендован алгоритм терапии АГ у пациентов с синкопальными состояниями в анамнезе. В случаях, если синкопальные эпизоды не обусловлены лекарственным фактором, АГТ следует осуществлять в соответствии с текущими рекомендациями. На рис. 1 и 2 приведены

фрагменты двух тилт-тестов, выполненных у пациентов пожилого возраста в интересах оценки перспектив АГТ с учетом анамнестических указаний на серьезное кардиоваскулярное заболевание у пациента М. (рис. 1) и рефлекторные синкопальные состояния у пациента Г. (рис. 2).

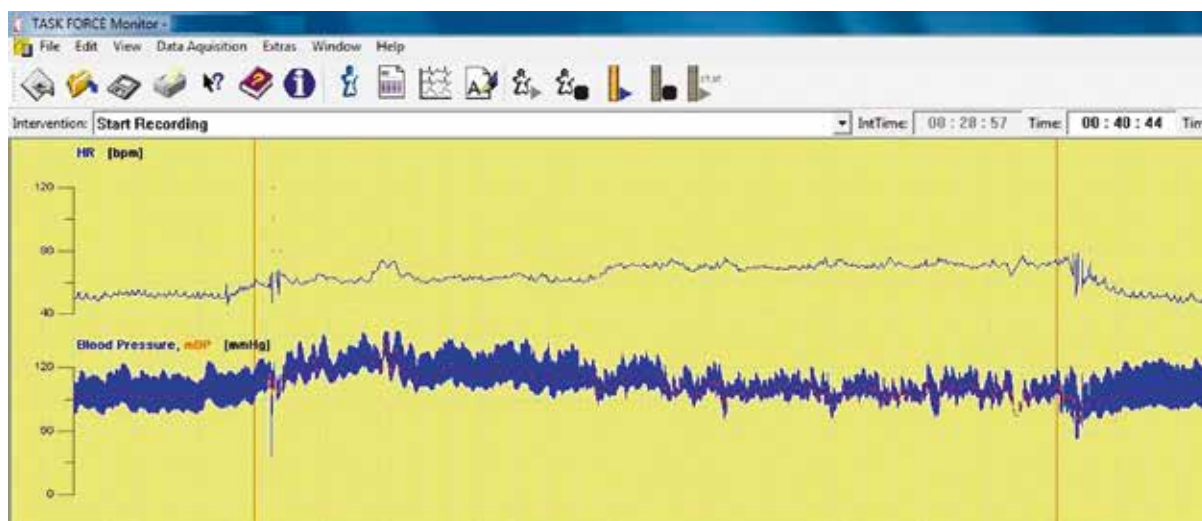


Рис. 1. Фрагмент модифицированной длительной пассивной ортостатической пробы у пациента М., 72 лет, страдающего артериальной гипертензией, с наличием в анамнезе инфаркта миокарда. Кривые частоты сердечных сокращений (верхняя кривая) и артериального давления (нижняя кривая), полученные в режиме непрерывной регистрации, свидетельствуют о близкой к физиологической гемодинамической реакции на ортостаз и достаточной барорефлекторной чувствительности

Fig. 1. A fragment of a modified long-term passive orthostatic sample in a patient M., 72 years old, suffering from arterial hypertension, and the presence of a history of myocardial infarction. The heart rate (upper curve) and blood pressure (lower curve) curves obtained in the continuous recording mode indicate a close to physiological hemodynamic response to orthostasis and sufficient baroreflexor sensitivity

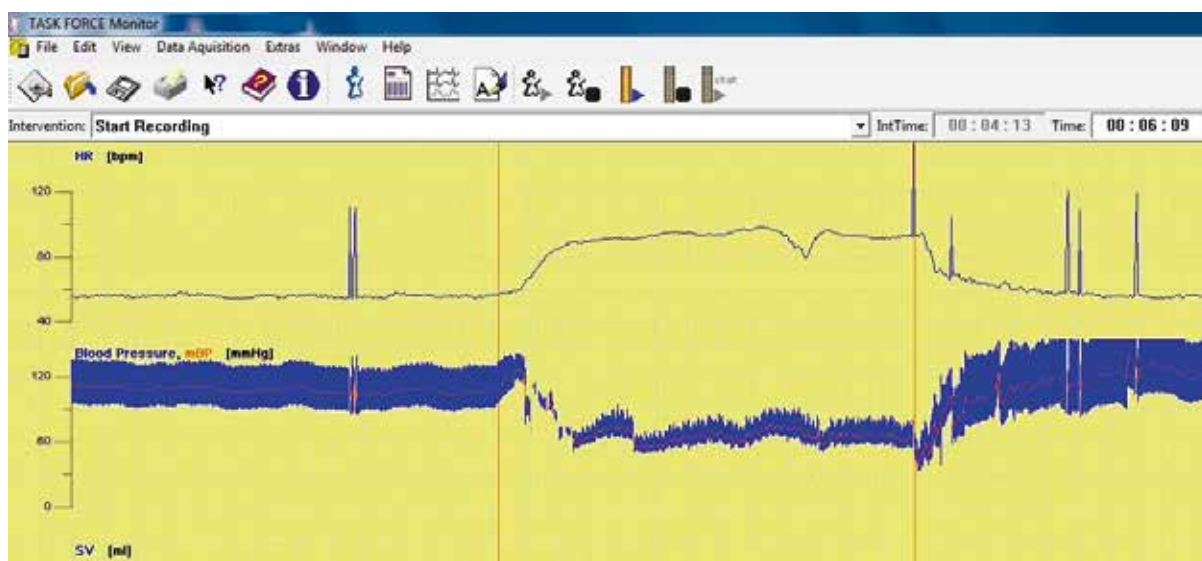


Рис. 2. Фрагмент модифицированной длительной пассивной ортостатической пробы у пациента Г., 68 лет, страдающего артериальной гипертензией, и отсутствием в анамнезе значимой кардиоваскулярной патологии. Кривая артериального давления (нижняя) свидетельствует о классической ортостатической гипотензии, которая на 10-й минуте пробы завершилась вазодепрессорным синкопальным состоянием. Патологическая реакция на ортостаз была ассоциирована с низкой барорефлекторной чувствительностью

Fig. 2. A fragment of a modified long-term passive orthostatic sample in a patient of G., 68 years old, suffering from arterial hypertension, and the absence of a history of significant cardiovascular pathology. The blood pressure curve (lower) indicates classical orthostatic hypotension, which at the 10th minute of the sample ended in a vasodepressor syncopal state. Pathological response to orthostasis has been associated with low baroreflexor sensitivity

Практические советы по оптимизации медикаментозной терапии у пациентов, страдающих артериальной гипертензией и синкопальными состояниями в анамнезе. В дополнение к концепции индивидуальных целевых уровней АД в интересах снижения риска обморока, ассоциированного с терапией АГ, могут быть полезны некоторые практические суждения, касающиеся медикаментозной терапии. Чтобы избежать чрезмерного падения АД у пациентов, склонных к развитию ТУС, антигипертензивное лечение на стартовом этапе целесообразно проводить в варианте низкодозовой монотерапии с последующей постепенной титрацией дозы. Если целевого уровня АД не удастся достичь на фоне применения одного препарата, следует рассмотреть комбинацию из двух антигипертензивных средств в низких дозах. При этом нежелательно назначать альфа- и бета-блокаторы, диуретики, за исключением тех случаев, когда это необходимо в силу специфических клинических обстоятельств. Указанные препараты могут усилить имеющуюся предрасположенность к развитию гипотензии.

Независимо от выбранного для лечения класса антигипертензивных средств их дозирование следует осуществлять в соответствии с функциональным состоянием почек, чтобы избежать избыточного прироста концентрации препарата в плазме крови.

Известно, что некоторые не кардиоваскулярные препараты, например, бензодиазепины, антипсихотики, трициклические антидепрессанты, нитраты, обладают гипотензивными эффектами и могут повышать вероятность ассоциированного с антигипертензивным лечением обморока. Следовательно, оптимизация всей тактики лечения лиц, страдающих синкопальными состояниями,

должна включать анализ потенциально гипотензивных не кардиоваскулярных препаратов. Показания к их назначению следует тщательно взвесить и по возможности рассмотреть вопрос о прекращении такого лечения. В случае крайней необходимости применения не кардиоваскулярных препаратов с гипотензивными свойствами следует использовать наименьшие эффективные дозировки.

Пациентам с повышенным АД в ночные часы целесообразно применять антигипертензивные препараты короткого действия перед сном. Этот подход аргументирован патогенетическим участием ночной гипертензии горизонтального положения в усилении «натрийуреза давления», индуцирующего снижение объема циркулирующей жидкости, которое в свою очередь предрасполагает к ОГ в утренние часы [9]. Назначения диуретиков перед сном следует избегать, поскольку возникновение никтурии повышает риск ситуационных обмороков, а также постуральной гипотензии.

Таким образом, в реальной клинической практике ведения пациентов, страдающих АГ, существует выраженная межиндивидуальная вариабельность в соотношении синкопального и сердечно-сосудистого риска, усиливающаяся в пожилом возрасте, при хрупкости, функциональной недееспособности, мультиморбидности. Поэтому наибольшая терапевтическая польза может быть получена посредством интеграции усилий специалистов в области гипертензии, синкопальных состояний, гериатрии. Тщательная сравнительная оценка индивидуального синкопального (гипотензивного) и сердечно-сосудистого риска с учетом функционального статуса и общего здоровья позволяет экспертной команде оптимизировать всю систему лечения.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Forouzanfar M.H., Liu P., Roth G.A., et al. Global burden of hypertension and systolic blood pressure of at least 110 to 115 mm Hg, 1990–2015 // *Journal of the American Medical Association*. 2017. Vol. 317. P. 165–182.
2. Rapsomaniki E., Timmis A., George J., et al. Blood pressure and incidence of twelve cardiovascular diseases: lifetime risks, healthy life-years lost, and age-specific associations in 1.25 million people // *Lancet*. 2014. Vol. 383. P. 1899–1911.
3. Zhou B., Kontis V., Bentham J., et al. NCD Risk Factor Collaboration (NCD-RisC). Worldwide trends in blood pressure from 1975 to 2015: a pooled analysis of 1479 population based measurement studies with 19.1 million participants // *Lancet*. 2017. Vol. 389. P. 37–55.
4. Mamontov O.V. The autonomic regulation of circulation and adverse events in hypertensive patients during follow up study // *Cardiology Research and Practice*. 2019. Article ID 8391924:6.
5. Thomopoulos C., Parati G., Zanchetti A. Effects of blood pressure lowering on outcome incidence in hypertension. 1. Overview, meta-analyses, and meta-regression analyses of randomized trials // *Journal of Hypertension*. 2014. Vol. 32. P. 2285–2295.
6. Wright J.T., Williamson J.D., Whelton P.K., et al. A randomized trial of intensive versus standard blood-pressure control // *New England Journal of Medicine*. 2015. Vol. 373. P. 2103–2116.
7. Sink K.M., Evans G.W., Shorr R.I., et al. Syncope, hypotension, and falls in the treatment of hypertension: results from the randomized clinical systolic blood pressure intervention trial // *Journal of the American Geriatrics Society*. 2018. Vol. 66. P. 679–686.
8. Bress A.P., Kramer H., Khatib R., et al. Potential Deaths Averted and Serious Adverse Events Incurred From Adoption of the SPRINT

- (Systolic Blood Pressure Intervention Trial) Intensive Blood Pressure Regimen in the United States: Projections From NHANES (National Health and Nutrition Examination Survey) // *Circulation*. 2017. Vol. 135. P. 1617–1628.
9. Fanciulli A., Jordan J., Biaggioni I., et al. Consensus statement on the definition of neurogenic supine hypertension in cardiovascular autonomic failure by the American Autonomic Society (AAS) and the European Federation of Autonomic Societies (EFAS): endorsed by the European Academy of Neurology (EAN) and the European Society of Hypertension (ESH) // *Clinical Autonomic Research*. 2018. Vol. 28. P. 355–362.
10. Nume A.K., Carlson N., Gerds T., et al. Risk of postdischarge fall-related injuries among adult patients with syncope: a nationwide cohort study // *PLoS One*. 2018. Vol. 1. P. e0206936.
11. Sexton D.J., Canney M., Moore P., et al. Injurious falls and syncope in older community-dwelling adults meeting inclusion criteria for SPRINT // *JAMA Internal Medicine*. 2017. Vol. 177. P. 1385–1387.
12. Morrissey Y., Bedford M., Irving J., et al. Older people remain on blood pressure agents despite being hypotensive resulting in increased mortality and hospital admission // *Age Ageing*. 2016. Vol. 45. P. 783–788.
13. Canavan M., Smyth A., Bosch J., et al. Does lowering blood pressure with antihypertensive therapy preserve independence in activities of daily living? A systematic review // *American Journal of Hypertension*. 2015. Vol. 28. P. 273–279.
14. Rivasi G., Brignole M., Rafanelli M., et al. Blood pressure management in hypertensive patients with syncope: how to balance hypotensive and cardiovascular risk // *Journal of Hypertension*. 2020. Vol. 38, No. 2356–2362.
15. Brignole M., Moya A., de Lange F.J. et al. ESC Guidelines for the diagnosis and management of syncope // *European Heart Journal*. 2018. Vol. 39. P. 1883–1948.
16. Sutton R., Brignole M. Twenty-eight years of research permit reinterpretation of tilt-testing: hypotensive susceptibility rather than diagnosis // *European Heart Journal*. 2014. Vol. 35. P. 2211–2212.
17. Williams B., Mancia G., Spiering W., et al. 2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension. The Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Cardiology and the European Society of Hypertension // *Journal of Hypertension*. 2018. Vol. 36. P. 1953–2041.
18. Bohm M., Schumacher H., Teo K.K., et al. Achieved diastolic blood pressure and pulse pressure at target systolic blood pressure (120–140 mmHg) and cardiovascular outcomes in high risk patients: results from ONTARGET and TRANSCEND trials // *European Heart Journal*. 2018. No. 39. P. 3105–3114.
19. Sim J.J., Zhou H., Bhandari S., et al. Low systolic blood pressure from treatment and association with serious falls/syncope // *American Journal of Preventive Medicine*. 2018. No. 55. P. 488–496.
20. Williamson J.D., Supiano M.A., Applegate W.B., et al. Intensive vs standard blood pressure control and cardiovascular disease outcomes in adults aged ≥ 75 years: a randomized clinical trial // *Journal of the American Medical Association*. 2016. No. 315. P. 2673–2682.
21. Oates D.J., Berlowitz D.R., Glickman M.E., et al. Blood pressure and survival in the oldest old // *Journal of the American Geriatrics Society*. 2007. No. 55. P. 383–388.
22. van Hateren K.J., Landman G.W., Kleefstra N., et al. Blood pressure and outcomes in very old hypertensive coronary artery disease patients: an INVEST substudy // *American Journal of Medicine*. 2010. No. 123. P. 719–726.
23. Ogliari G., Westendorp R.G., Muller M., et al. Blood pressure and 10-year mortality risk in the Milan Geriatrics 75p Cohort Study: role of functional and cognitive status // *Age Ageing*. 2015. No. 44. P. 932–937.
24. Zanchetti A., Grassi G., Mancia G., et al. When should antihypertensive drug treatment be initiated and to what levels should systolic blood pressure be lowered? A critical reappraisal // *Journal of Hypertension*. 2009. No. 27. P. 923–934.
25. Benetos A., Labat C., Rossignol P., et al. Treatment with multiple blood pressure medications, achieved blood pressure, and mortality in older nursing home residents: the PARTAGE study // *JAMA Internal Medicine*. 2015. Vol. 175. P. 989–995.
26. van Bommel T., Gussekloo J., Westendorp R.G., et al. In a population-based prospective study, no association between high blood pressure and mortality after age 85 years // *Journal of Hypertension*. 2006. No. 24. P. 287–292.
27. Russo G., Liguori I., Aran L., et al. Impact of SPRINT results on hypertension guidelines: implications for 'frail' elderly patients // *Journal of Human Hypertension*. 2018. No. 32. P. 633–638.
28. Wu C., Smit E., Peralta C.A., et al. Functional status modifies the association of blood pressure with death in elders: health and retirement study // *Journal of the American Geriatrics Society*. 2017. No. 65. P. 1482–1489.
29. Liang Y., Molander L., Lövheim H., et al. Effects of biological age on the associations of blood pressure with cardiovascular and noncardiovascular mortality in old age: a population-based study // *International Journal of Cardiology*. 2016. No. 220. P. 508–513.
30. Charlesworth C.J., Peralta C.A., Odden M.C., et al. Functional status and antihypertensive therapy in older adults: a new perspective on old data // *American Journal Hypertension*. 2016. No. 29. P. 690–695.
31. Ceccofiglio A., Mussi C., Rafanelli M., et al. Increasing prevalence of orthostatic hypotension as a cause of syncope with advancing age and multimorbidity // *Journal of the American Medical Directors Association*. 2019. No. 20. P. 586–588.
32. Барсуков А.В., Глуховской Д.В. Алгоритмы врачебных решений при синкопальных состояниях. СПб.: ИП «Коровин В.А.», 2020.
33. Мамонтов О.В. Автономная дисфункция кровообращения на разных этапах сердечно-сосудистого континуума. Прогностическое и клинико-патогенетическое значение: дис. ... д-ра мед. наук. СПб., 2020.
34. Solari D., Maggi R., Oddone D., et al. Stop vasodepressor drugs in reflex syncope: a randomized controlled trial // *Heart*. 2017. No. 103. P. 449–455.
35. Никифоров В.С. Структурно-функциональные изменения миокарда и клапанов сердца у больных коронарной патологией старших возрастных групп // *Медицинский совет*. 2018. № 5. С. 122–126.
36. Крюков Е.В., Потехин Н.П., Фурсов А.Н., Захарова Е.Г. Сравнительная характеристика больных, страдающих артериальной гипертензией и стенозирующим атеросклерозом, в зависимости от локализации патологического процесса в сосудистом русле // *Вестник Российской военно-медицинской академии*. 2020. № 1 (69). С. 36–38.

37. Rafanelli M., Ruffolo E., Chisciotti V.M., et al. Clinical aspects and diagnostic relevance of neuroautonomic evaluation in patients with unexplained falls // *Aging Clinical and Experimental Research*. 2014. No. 26. P. 33–37.

38. Kimm H., Mok Y., Lee S.J., et al. The J-curve between diastolic blood pressure and risk of all-cause and cardiovascular death // *Korean Circulation Journal*. 2018. No. 48. P. 36–47.

39. Fedorowski A., Hamrefors V., Sutton R., et al. Do we need to evaluate diastolic blood pressure in patients with suspected orthostatic hypotension? // *Clinical Autonomic Research*. 2017. No. 27. P. 167–173.

40. Conroy R.M., Pyorala K., Fitzgerald A.P., et al. SCORE project group. Estimation of ten-year risk of fatal cardiovascular disease in Europe: the SCORE project // *European Heart Journal*. 2003. No. 24. P. 987–1003.

41. Finucane C., Savva G.M., Boyle G., et al. Age-related normative changes in phasic orthostatic blood pressure in a large population study: findings from The Irish Longitudinal Study on Ageing (TILDA) // *Circulation*. 2014. No. 130. P. 1780–1789.

42. Rockwood K., Mitnitski A., MacKnight C., et al. A global clinical measure of fitness and frailty in elderly people // *Canadian Medical Association Journal*. 2005. No. 173. P. 489–495.

REFERENCES

1. Forouzanfar MH, Liu P, Roth GA, et al. Global burden of hypertension and systolic blood pressure of at least 110 to 115 mm Hg, 1990–2015. *Journal of the American Medical Association*. 2017;(317):165–182.

2. Rapsomaniki E, Timmis A, George J, et al. Blood pressure and incidence of twelve cardiovascular diseases: lifetime risks, healthy life-years lost, and age-specific associations in 1.25 million people. *Lancet*. 2014;(383):1899–1911.

3. Zhou B, Kontis V, Bentham J, et al. NCD Risk Factor Collaboration (NCD-RisC). Worldwide trends in blood pressure from 1975 to 2015: a pooled analysis of 1479 population based measurement studies with 19.1 million participants. *Lancet*. 2017;(389):37–55.

4. Mamontov OV. The autonomic regulation of circulation and adverse events in hypertensive patients during follow-up study. *Cardiology Research and Practice*. 2019. Article ID 8391924:6.

5. Thomopoulos C, Parati G, Zanchetti A. Effects of blood pressure lowering on outcome incidence in hypertension. 1. Overview, meta-analyses, and meta-regression analyses of randomized trials. *Journal of Hypertension*. 2014;(32):2285–2295.

6. Wright JT, Williamson JD, Whelton PK, et al. A randomized trial of intensive versus standard blood-pressure control. *New England Journal of Medicine*. 2015;(373):2103–2116.

7. Sink KM, Evans GW, Shorr RI, et al. Syncope, hypotension, and falls in the treatment of hypertension: results from the randomized clinical systolic blood pressure intervention trial. *Journal of the American Geriatrics Society*. 2018;(66):679–686.

8. Bress AP, Kramer H, Khatib R, et al. Potential Deaths Averted and Serious Adverse Events Incurred From Adoption of the SPRINT (Systolic Blood Pressure Intervention Trial) Intensive Blood Pressure Regimen in the United States: Projections From NHANES (National Health and Nutrition Examination Survey). *Circulation*. 2017;(135):1617–1628.

9. Fanciulli A, Jordan J, Biaggioni I, et al. Consensus statement on the definition of neurogenic supine hypertension in cardiovascular autonomic failure by the American Autonomic Society (AAS) and the European Federation of Autonomic Societies (EFAS): endorsed by the European Academy of Neurology (EAN) and the European Society of Hypertension (ESH). *Clinical Autonomic Research*. 2018;(28):355–362.

10. Nume AK, Carlson N, Gerds T, et al. Risk of postdischarge fall-related injuries among adult patients with syncope: a nationwide cohort study. *PLoS One*. 2018;13:e0206936.

11. Sexton DJ, Canney M, Moore P, et al. Injurious falls and syncope in older community-dwelling adults meeting inclusion criteria for SPRINT. *JAMA Internal Medicine*. 2017;(177):1385–1387.

12. Morrissey Y, Bedford M, Irving J, et al. Older people remain on blood pressure agents despite being hypotensive resulting in increased mortality and hospital admission. *Age Ageing*. 2016;(45):783–788.

13. Canavan M, Smyth A, Bosch J, et al. Does lowering blood pressure with antihypertensive therapy preserve independence in activities of daily living? A systematic review. *American Journal of Hypertension*. 2015;(28):273–279.

14. Rivasi G, Brignole M, Rafanelli M, et al. Blood pressure management in hypertensive patients with syncope: how to balance hypotensive and cardiovascular risk. *Journal of Hypertension*. 2020;(38):2356–2362.

15. Brignole M, Moya A, de Lange FJ, et al. ESC Guidelines for the diagnosis and management of syncope. *European Heart Journal*. 2018;(39):1883–1948.

16. Sutton R, Brignole M. Twenty-eight years of research permit reinterpretation of tilt-testing: hypotensive susceptibility rather than diagnosis. *European Heart Journal*. 2014;(35):2211–2212.

17. Williams B, Mancia G, Spiering W, et al. 2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension. The Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Cardiology and the European Society of Hypertension. *Journal of Hypertension*. 2018;(36):1953–2041.

18. Bohm M, Schumacher H, Teo KK, et al. Achieved diastolic blood pressure and pulse pressure at target systolic blood pressure (120–140 mmHg) and cardiovascular outcomes in high risk patients: results from ONTARGET and TRANSCEND trials. *European Heart Journal*. 2018;(39):3105–3114.

19. Sim JJ, Zhou H, Bhandari S, et al. Low systolic blood pressure from treatment and association with serious falls/syncope. *American Journal of Preventive Medicine*. 2018;(55):488–496.

20. Williamson JD, Supiano MA, Applegate WB, et al. Intensive vs standard blood pressure control and cardiovascular disease outcomes in adults aged ≥75 years: a randomized clinical trial. *Journal of the American Medical Association*. 2016;(315):2673–2682.

21. Oates DJ, Berlowitz DR, Glickman M.E. et al. Blood pressure and survival in the oldest old. *Journal of the American Geriatrics Society*. 2007;(55):383–388.

22. van Hateren KJ, Landman GW, Kleefstra N, et al. Blood pressure and outcomes in very old hypertensive coronary artery disease patients: an INVEST substudy. *American Journal of Medicine*. 2010;(123):719–726.
23. Ogliari G, Westendorp RG, Muller M, et al. Blood pressure and 10-year mortality risk in the Milan Geriatrics 75p Cohort Study: role of functional and cognitive status. *Age Ageing*. 2015;(44):932–937.
24. Zanchetti A, Grassi G, Mancia G, et al. When should antihypertensive drug treatment be initiated and to what levels should systolic blood pressure be lowered? A critical reappraisal. *Journal of Hypertension*. 2009;(27):923–934.
25. Benetos A, Labat C, Rossignol P, et al. Treatment with multiple blood pressure medications, achieved blood pressure, and mortality in older nursing home residents: the PARTAGE study. *JAMA Intern Medicine*. 2015;(175):989–995.
26. van Bommel T, Gussekloo J, Westendorp RG, et al. In a population-based prospective study, no association between high blood pressure and mortality after age 85 years. *Journal of Hypertension*. 2006;(24):287–292.
27. Russo G, Liguori I, Aran L, et al. Impact of SPRINT results on hypertension guidelines: implications for 'frail' elderly patients. *Journal of Human Hypertension*. 2018;(32):633–638.
28. Wu C, Smit E, Peralta CA, et al. Functional status modifies the association of blood pressure with death in elders: health and retirement study. *Journal of the American Geriatrics Society*. 2017;(65):1482–1489.
29. Liang Y, Molander L, Lövheim H, et al. Effects of biological age on the associations of blood pressure with cardiovascular and noncardiovascular mortality in old age: a population-based study. *International Journal of Cardiology*. 2016;(220):508–513.
30. Charlesworth CJ, Peralta CA, Odden MC, et al. Functional status and antihypertensive therapy in older adults: a new perspective on old data. *American Journal Hypertension*. 2016;(29):690–695.
31. Ceccofiglio A, Mussi C, Rafanelli M, et al. Increasing prevalence of orthostatic hypotension as a cause of syncope with advancing age and multimorbidity. *Journal of the American Medical Directors Association*. 2019;(20):586–588.
32. Barsukov AV, Glukhovskoy DV. *Algorithms for medical decisions in syncopal conditions*. St. Petersburg: V.A.Korovin; 2020. (In Russ.).
33. Mamontov OV. *Autonomous circulatory dysfunction at different stages of the cardiovascular continuum. Prognostic and clinical-pathogenetic significance*. [dissertation]: Saint Petersburg; 2020. (In Russ.).
34. Solari D, Maggi R, Oddone D, et al. Stop vasodepressor drugs in reflex syncope: a randomized controlled trial. *Heart*. 2017;(103):449–455.
35. Nikiforov VS. Structural and functional changes of the myocardium and heart valves in patients with coronary pathology of older age groups. *Medical Council*. 2018;(5):122–126. (In Russ.).
36. Kryukov EV, Potekhin NP, Fursov AN, Zakharova EG. Comparative characteristics of patients suffering from arterial hypertension and stenosing atherosclerosis, depending on the localization of the pathological process in the vascular bed. *Bulletin of the Russian Military Medical Academy*. 2020; 1(69):36–38. (In Russ.).
37. Rafanelli M, Ruffolo E, Chisciotti VM, et al. Clinical aspects and diagnostic relevance of neuroautonomic evaluation in patients with unexplained falls. *Ageing Clinical and Experimental Research*. 2014;(26):33–37.
38. Kimm H, Mok Y, Lee SJ, et al. The J-curve between diastolic blood pressure and risk of all-cause and cardiovascular death. *Korean Circulation Journal*. 2018;(48):36–47.
39. Fedorowski A, Hamrefors V, Sutton R, et al. Do we need to evaluate diastolic blood pressure in patients with suspected orthostatic hypotension? *Clinical Autonomic Research*. 2017;(27):167–173.
40. Conroy RM, Pyörälä K, Fitzgerald AP, et al. SCORE project group. Estimation of ten-year risk of fatal cardiovascular disease in Europe: the SCORE project. *European Heart Journal*. 2003;(24):987–1003.
41. Finucane C, Savva GM, Boyle G, et al. Age-related normative changes in phasic orthostatic blood pressure in a large population study: findings from The Irish Longitudinal Study on Ageing (TILDA). *Circulation*. 2014;(130):1780–1789.
42. Rockwood K, Mitnitski A, MacKnight C, et al. A global clinical measure of fitness and frailty in elderly people. *Canadian Medical Association Journal*. 2005;(173):489–495.

ОБ АВТОРАХ

***Антон Владимирович Барсуков**, доктор медицинских наук, профессор; e-mail: avbarsukov@yandex.ru.

Дмитрий Владимирович Глуховской, кандидат медицинских наук; e-mail: gluhovskoi@inbox.ru.

Кристина Евгеньевна Емельянова, врач-терапевт; e-mail: air-kristina@mail.ru.

Ирина Алексеевна Васильева, кандидат медицинских наук; e-mail: vasilyeva-ia@yandex.ru.

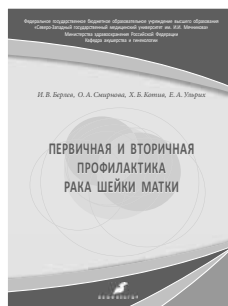
AUTHORS INFO

***Anton V. Barsukov**, doctor of medical sciences, professor; e-mail: avbarsukov@yandex.ru.

Dmitry V. Glukhovskoy, candidate of medical sciences; e-mail: gluhovskoi@inbox.ru.

Kristina E. Emelyanova, therapist; e-mail: air-kristina@mail.ru.

Irina A. Vasilyeva, candidate of medical sciences; e-mail: vasilyeva-ia@yandex.ru.



И. В. Берлев, О. А. Смирнова, Х. Б. Котив, Е. А. Ульрих.

ПЕРВИЧНАЯ И ВТОРИЧНАЯ ПРОФИЛАКТИКА РАКА ШЕЙКИ МАТКИ. 2020

В учебном пособии представлен обзор современных данных по эпидемиологии рака шейки матки, применению профилактических вакцин против вируса папилломы человека, схемам скрининга в мире и Российской Федерации. Авторами проанализированы существующие ранее схемы скрининга и предложена на их основе современная модификация программы скрининга рака шейки матки.

Учебное пособие предназначено для обучающихся 4–6 курса по специальности «Лечебное дело», врачей акушеров-гинекологов, онкологов, врачей общей практики.



М. И. Ярмолинская, Э. К. Айламазян.

ГЕНИТАЛЬНЫЙ ЭНДОМЕТРИОЗ. Различные грани проблемы. 2017

В книге рассматриваются современные взгляды о роли генетических, эндокринных и иммунологических факторов в патогенезе генитального эндометриоза, обсуждаются вопросы классификации, морфологических и молекулярных характеристик эндометриозных гетеротопий. Авторы подробно останавливаются на таких темах, как создание экспериментальных моделей, диагностика заболевания, тактика выбора хирургического и медикаментозного лечения, преодоление бесплодия, ведение беременности, особенности подросткового эндометриоза, принципы назначения менопаузальной гормональной терапии. В монографии систематизированы и обобщены результаты многолетних исследований коллектива ФГБНУ «НИИ АГиР имени Д. О. Отта».



А. Р. Хачатурян.

КОЛЬПОСКОПИЯ. Основы алгоритмов диагностики и тактики ведения заболеваний шейки матки. 2017

В издании представлены основы методики кольпоскопии, а также современные принципы диагностики и алгоритмы ведения пациенток с патологическими состояниями шейки матки, обобщены существовавшие ранее и разработанные на их основе современные модификации кольпоскопической и морфологической классификации заболеваний шейки матки. В учебном пособии также отражены вопросы вакцинопрофилактики рака шейки матки.



Акушерство и гинекология в ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова». ORCI OBSERVATIONES. 2018

В настоящее время важнейшими причинами материнской смертности являются кровотечение, преэклампсия, сепсис, заболевания сердечно-сосудистой системы, онкологические процессы. Венозные тромбоэмболические осложнения как причина неблагоприятных исходов занимают лидирующие позиции в акушерско-гинекологической практике. Данным видам акушерской патологии посвящены клинические наблюдения, в которых отражены вопросы диагностики, тактики ведения и профилактики возможных осложнений.



И. В. Берлев, Л. М. Берштейн, А. Ф. Урманчеева и др.

РАК ЭНДОМЕТРИЯ. 2017

Книга освещает различные аспекты патогенеза, диагностики и лечения рака эндометрия на основе новых фактов, полученных в последние 25 лет на рубеже XX–XXI вв. Учитывая мультидисциплинарный подход, представленный материал может быть полезен для онкологов, гинекологов, терапевтов, врачей общей практики, врачей радиационной диагностики, студентов медицинских университетов.

УДК 614.47

DOI: <https://doi.org/10.17816/brmma.65095>

МОЛЕКУЛЯРНЫЕ МЕХАНИЗМЫ СОЗДАНИЯ ВАКЦИН ДЛЯ ПРОФИЛАКТИКИ ОТРАВЛЕНИЙ РИБОСОМИНГИБИРУЮЩИМИ БЕЛКАМИ РАСТИТЕЛЬНОГО ПРОИСХОЖДЕНИЯ: СОВРЕМЕННОЕ СОСТОЯНИЕ, ПЕРСПЕКТИВЫ РАЗРАБОТКИ И РАЗВИТИЯ СРЕДСТВ ИММУНОПРОФИЛАКТИКИ

© В.А. Мясников, А.В. Степанов, О.А. Митева, Р.И. Аль-Шехадат, А.С. Никишин, А.С. Гоголевский, С.В. Чепур

Государственный научно-исследовательский испытательный институт военной медицины МО РФ, Санкт-Петербург, Россия

Резюме. Проанализированы основные тенденции и перспективы создания высокоэффективных иммунобиологических лекарственных препаратов для профилактики и терапии острых поражений рибосом-ингибирующими токсинами растительного происхождения, рицина и абрина. Обобщены данные, описывающие представления о базовых молекулярных механизмах и природе взаимодействий токсин-антитело, определяющих способность антител нейтрализовать риботоксичные растительные лектины, и лежащие в основе создания успешных кандидатных вакцинных препаратов. Приведены данные, характеризующие поражающие эффекты растительных риботоксинов на молекулярном уровне, определяющие выбор перспективных направлений разработки средств иммунопрофилактики отравлений. Суммированы результаты исследований, направленных на понимание молекулярных механизмов, обеспечивающих формирование протективного иммунитета против нативных риботоксинов, и их отдельных субъединиц. Прослежена эволюция создания средств иммунопрофилактики острых отравлений рицином: от нативного анатоксина до генно-инженерных субъединичных вакцин, созданных на основе метода таргетного мутагенеза. Показаны основные этапы создания, исследования и испытания современных образцов вакцин-кандидатов, разработанных для профилактики ингаляционных и пероральных отравлений рицином. Обобщены результаты исследований, включающие данные, которые были получены в ходе доклинических испытаний, демонстрирующих высокую протективную активность современных иммунобиологических лекарственных препаратов против отравления растительными лектинами, ингибирующими синтез белка в клетке. Приведены подходы к усилению иммуногенности субъединичных вакцин против рибосомингибирующих белков растительного происхождения. Выявлены основные проблемные моменты при создании и применении вакцинных препаратов, определены основные тенденции и перспективы их совершенствования.

Ключевые слова: вакцинопрофилактика; иммунобиологические препараты; отравление; растительные рибосомингибирующие лектины; рекомбинантная субъединичная вакцина; рибосом-ингибирующие белки растительного происхождения; таргетный мутагенез.

Как цитировать:

Мясников В.А., Степанов А.В., Митева О.А., Аль-Шехадат Р.И., Никишин А.С., Гоголевский А.С., Чепур С.В. Молекулярные механизмы создания вакцин для профилактики отравлений рибосомингибирующими белками растительного происхождения: современное состояние, перспективы разработки и развития средств иммунопрофилактики // Вестник Российской военно-медицинской академии. 2021. Т. 23, № 2. С. 219–228. DOI: <https://doi.org/10.17816/brmma.65095>

DOI: <https://doi.org/10.17816/brmma.65095>

MOLECULAR ASPECTS OF CREATING VACCINES FOR THE PREVENTION OF POISONING RIBOSOME-INACTIVATING PROTEINS OF PLANT ORIGIN: CURRENT SITUATION, PROBLEMS OF VACCINE DEVELOPMENT

© V.A. Myasnikov, A.V. Stepanov, O.A. Miteva, R.I. Al-Shekhadat, A.S. Nikishin, A.S. Gogolevsky, S.V. Chepur

State Scientific-research Test Institute of Military Medicine, Saint-Petersburg, Russia

ABSTRACT: This article reviews the current understanding of the mechanism of action of the toxin, the clinical effects of ricin and abrin intoxication and how these relate to current and continuing prospects for vaccine development. The threat of bioterrorism worldwide has accelerated the demand for the development of therapies and vaccines against the ribosome-inactivating proteins. The diverse and unique nature of these toxins poses a challenge to vaccinologists. This paper will review the mechanism of toxicity and vaccines development to protect against the highly toxic plant-derived ribosomal toxins. Vaccine development is further complicated by the fact that as bioterrorism agents, abrin and ricin would most likely be disseminated as aerosols supplies. Our understanding of the mechanisms by which these toxins cross mucosal surfaces, and importance of mucosal immunity in preventing toxin uptake is only rudimentary. Research is now aimed at developing recombinant, attenuated vaccines based on a detailed understanding of the molecular mechanisms by which these toxins function. The evolution of the development of specific immunoprophylaxis of acute ricin poisoning from native toxoid to genetically engineered subunit vaccines based on the method of targeted mutagenesis is traced. The past several years have seen major advances in the development of a safe and efficacious ricin toxin vaccine. These vaccines are discussed in the context of the toxicity and structure of ricin. In this review we summarize ongoing efforts to leverage recent advances in the design and use of vaccines.

Keywords: intoxication; vaccination; plant-derived lectins; recombinant subunit vaccines; ribosome-inactivating proteins of plant origin; targeted mutagenesis; immunobiological drugs.

To cite this article:

Myasnikov VA, Stepanov AV, Miteva OA, Al-Shekhadat RI, Nikishin AS, Gogolevsky AS, Chepur SV. Molecular aspects of creating vaccines for the prevention of poisoning ribosome-inactivating proteins of plant origin: current situation, problems of vaccine development. *Bulletin of the Russian Military Medical Academy*. 2021;23(2):219–228. DOI: <https://doi.org/10.17816/brmma.65095>

Токсины широко распространены в живых системах — от вирусов до высших растений и позвоночных животных. Интерес специалистов медико-профилактического профиля к токсинам биологического происхождения обусловлен высокой вероятностью их применения в качестве биологических поражающих агентов (БПА), ввиду высокой активности, нередко превышающей классические конвенциональные яды; тяжести интоксикации и высокой летальности в результате отсутствия проведения профилактических и лечебных мероприятий; относительной простоты получения и стабильности хранения; отсутствия в своем большинстве специфических средств терапии и профилактики; скрытости факта воздействия и отсутствия инкубационного периода перед возникновением клинических проявлений; а также наличия определенных затруднений выявления и идентификации в объектах окружающей среды и биологического материала от пораженных. Возможность применения и распространения токсинного оружия в следствие его относительной доступности и простоты получения представляет одну из значимых потенциальных угроз безопасности современного общества. Проблема предотвращения подобных рисков, в том числе в рамках борьбы с биотерроризмом, приоритетна не только для России, но и для мирового сообщества в целом [1].

По своим характеристикам биологические токсины занимают нишу между классическими биологическими и химическими агентами: с одной стороны, они вырабатываются живыми организмами, но, вместе с тем, не способны реплицироваться, вызывая только интоксикацию (острое отравление). Среди известных на сегодняшний день биотоксинов особое место занимают белковые фитотоксины или токсальбумины высших растений. Последние представляют собой сложные белки-гликопротеиды, обладающие высокой биологической активностью, степенью гомологии и универсальностью механизма действия. Токсальбумины являются классическими бинарными белковыми токсинами, состоящими из двух субъединиц — связывающей, рецепторной (ricin toxin B-chain — RTB) и каталитической (ricin toxin A-chain — RTA). В основе цитотоксического действия этих белков лежит депуринизация рибосом [2]. Этот механизм модификации и инактивации 60S субъединицы эукариотической рибосомы широко распространен и встречается у представителей различных таксонов, чрезвычайно удаленных друг от друга в эволюционном древе. Субъединица В, несущая лектиновый остаток, обеспечивает связь с галактозосодержащими рецепторами на поверхности клеточной мембраны эукариот и транслокацию токсина. Каталитическая субъединица, представляющая собой фермент N-гликозилазу, избирательно выщепляет адениновый остаток из консервативного домена 28S рибосомной рибонуклеиновой кислоты (рРНК) рибосомы, вследствие чего нарушается

внутриклеточный синтез белков (трансляция), приводящий клетку к гибели [3].

К настоящему времени известно более 50 растительных белков данной группы, способных блокировать рост пептидной цепи за счет инактивации рибосом. В группу рибосом-инактивирующих белков (РИБ) (ribosome-inactivating proteins — RIP) входят рицин (продуцент *Ricinus communis*), абрин (продуцент *Abrus precatorius*), вискумин (продуцент *Viscum album*), модецин (продуцент *Modeca digitata*), относительно нетоксичные нигрин и эбулин бузины (продуценты *Sambucus ebolus*, *Sambucus nigra*), и многие другие. Рицин, помимо тетродотоксина и ботулотоксина, входит в список 1 «Конвенции о запрещении разработки, производства, накопления и применения химического оружия и о его уничтожении» [4]. Несмотря на то, что получение и хранение рицина строго регламентировано Организацией по запрещению химического оружия (ОЗХО), регулярно фиксируются попытки его незаконного производства и использования [5]. Абрин близок по своей структуре и свойствам рицину. И, хотя возможность крупномасштабного культивирования продуцента абрина признана малоосуществимой, высокая устойчивость и стабильность как нативного белка, так и отдельных его субъединиц, простота и дешевизна получения сырья, его токсичность, превышающая токсичность рицина, представляют значимую угрозу.

За последнее десятилетие многие страны заметно интенсифицировали государственные программы создания средств диагностики, лечения и профилактики острых отравлений белковыми токсинами различной этиологии. Так, были предприняты значительные усилия по совершенствованию контрмер, предназначенных для сдерживания рисков и последствий отравления РИБ [6, 7], включающих в себя разработку перспективных кандидатных вакцин нового поколения [8–10].

В Российской Федерации для обеспечения биологической безопасности населения создана мощная законодательная и регулирующая база, основой которой является «Закон о биологической безопасности в Российской Федерации», подписанный 30.12.2020. Президентом Российской Федерации. Кроме того, в рамках выполнения ряда указов, целевых и федеральных программ создан обширный материально-технический и методический задел с определением функций, распределением сил и средств силовых, медицинских и иных подразделений, предназначенных для снижения и/или устранения рисков воздействия опасных химических и биологических факторов. Вместе с тем перечень научно-технических и опытно-конструкторских разработок, которые были созданы для принятия своевременных мер по предупреждению биологических угроз, вызванных возможным применением белковых ядов, пока не содержит решений применительно к профилактике и специфической терапии отравлений РИБ.

На сегодняшний день вакцинация является наиболее эффективной мерой, позволяющей обеспечить готовность медицинской службы Вооруженных сил Российской Федерации предотвратить либо существенно снизить поражающие эффекты БПА, в том числе белковой природы. Для проведения эффективной специфической иммунопрофилактики (СИП) необходимо четкое определение ее места, специфической направленности, времени и масштабов. В частности, при разработке эффективных СИП важно учитывать не только антигенные детерминанты, являющиеся мишенями для реализации иммунного ответа, но и терапевтическое окно для данного типа воздействия. Несмотря на успехи, достигнутые в изучении молекулярных аспектов, которые лежат в основе нейтрализации растительных РИБ, сохраняются пробелы в понимании основных механизмов реализации иммунного ответа, опосредованного антителами и обеспечивающего защиту от ингаляционного или перорального поражения растительными лектинами, ингибирующими синтез белка в клетке. Знание этих и других особенностей взаимодействия РИБ с организмом предопределяет правильный выбор стратегии разработки СИП и иммунотерапии острых ингаляционных и пероральных поражений как цельными нативными растительными РИБ, так и их отдельными компонентами.

Таким образом, формирование адекватной и надежной системы безопасности, а также изучение биологических свойств токсичных белков растительного происхождения с целью последующего создания средств диагностики, профилактики и терапии отравлений РИБ остается актуальной проблемой современной военной медицины.

История создания противорициновой вакцины берет начало с разработки препаратов на основе нетоксичных форм рицина. Первоначально в качестве нетоксичной формы был предложен токсид рицина, или анатоксин, представляющий собой нативный белок, обработанный формалином [11–13]. В качестве иных способов модификации изучено дегликозилирование молекулы цельного белка, а также отдельных его субъединиц [13, 14]. В работах С. Yan, W. Rill, L. Mall [11], G. Griffiths, et al. [13] показано, что после инкапсулирования дегликозилированной формы субъединицы А в липосомы и введения полученного препарата в респираторный тракт достигался необходимый протективный эффект, защищавший животных при ингаляции высокими дозами токсина. Вместе с тем все вышеописанные иммунобиологические лекарственные препараты (ИЛП) обладали остаточной токсичностью вследствие сохранения в молекуле антигена участков, ответственных за депуринизацию рРНК [15]. Поэтому, ни вакцина на основе анатоксина, ни вакцина на основе дегликозилированной РТА не нашли широкого практического применения. Дополнительным недостатком, связанным с производством таких ИЛП, является

работа с активным белком. Отчасти снижение указанных рисков достигается при разработке субъединичных рекомбинантных вакцин на основе нетоксичных форм РТА, получаемых с использованием генно-инженерных и биотехнологических подходов на основе метода таргетного мутагенеза [16–18].

Субъединичные вакцины содержат четко определенные макромолекулярные детерминанты токсина, способные вызывать протективный иммунитет. Этот тип вакцин обладает рядом преимуществ по сравнению с другими ИЛП (например, инаktivированными, субъединичными), а именно улучшенными профилями безопасности, простотой производства и стабильностью. К недостаткам можно отнести ограничения, связанные с очисткой специфического рекомбинантного белка и изменением его конформации на начальных этапах отработки технологии производства. Еще одной значимой проблемой субъединичных вакцин является их недостаточная иммуногенность, хотя к настоящему времени отработаны определенные подходы к ее усилению, например, использование поливалентных антигенов, адъювантов и ряд других субстратов и методических приемов [17–22].

В настоящее время наиболее перспективными признаются две вакцины — RiVax и RVEc, разработанные в Соединенных Штатах Америки, на основе рекомбинантной формы РТА, лишенной ферментативной активности, но сохранившей третичную структуру.

Препарат RiVax представляет собой полноразмерный вариант (267 а.о.) РТА. Для разработки RiVax в РТА были введены две точечные мутации Tyr8 → Ala и Val76 → Met, что позволило нивелировать токсические эффекты, связанные с депуринизацией рРНК (Tyr80 → Ala) и способностью вызывать синдром повышенной проницаемости сосудов (Val76 → Met) [16, 17]. Препарат высоко очищен и нетоксичен, при этом даже в отсутствии адъюванта обладает способностью активировать выработку нейтрализующих антирициновых антител в высоком титре у мышей и кроликов [16–18]. Мыши, трехкратно иммунизированные этим ИЛП с четырехнедельным интервалом между повторными инъекциями в количестве 1 мкг, были полностью защищены от токсического эффекта рицина, введенного внутривентрально в дозе 10 ЛД₅₀. Важно отметить, что иммунные сыворотки, полученные от этих же животных, содержали антитела, нейтрализующие рибин и способные защитить не вакцинированных мышей от одной летальной дозы токсина, введенной внутривентрально. Исследование защитной эффективности ИЛП при реальных аппликациях токсиканта показало, что внутримышечное введение RiVax по вышеописанной схеме защищало мышей от 10-кратной средней смертельной дозы, введенной перорально или ингаляционно [19]. Препарат также обладал высокой иммуногенностью и не проявлял сколько-нибудь выраженной

токсичности при проведении I фазы клинических испытаний, а антитела, полученные из сыворотки вакцинированных добровольцев, обладали протективным эффектом и защищали мышей от ингаляций рицина в дозе не менее одной смертельной [20].

Вторая кандидатная вакцина — RVEc — представляет собой усеченную версию RTA, в которой отсутствуют остатки 199–267 С-конца и небольшая гидрофобная петля в N-конце (остатки 34–43) [21–23]. Эти изменения позволили снизить агрегабельность молекулы RTA и ее осаждение из раствора, что существенно повысило стабильность вакцины. Исследование кристаллической структуры показало, что, несмотря на отсутствие домена свертывания 3, молекула RTA в RVEc способна принимать нормальную третичную структуру в доменах 1 и 2, что, безусловно, способствует ее высокой иммуногенности и является неотъемлемой частью эффективности вакцины. Эффективность данного ИЛП объясняется тем, что ряд сильных токсиннейтрализующих антител нацелен именно на конформационно зависимые эпитопы внутри самих фолдинговых доменов [24].

За последние 10 лет RiVax и RVEc были подвергнуты всесторонним доклиническим исследованиям, включая оценку эффективности и безопасности, проведенную на двух видах лабораторных животных — мышах и кроликах. Показано, что подкожное, внутрибрюшинное или внутримышечное введение RiVax обеспечивало развитие протективного иммунитета против системных и местных (слизистые оболочки) поражений у мышей [16, 19, 25, 26]. RVEc также обеспечивала формирование системного и мукозального иммунитета респираторного тракта, защищая мышей и кроликов от ингаляционного поражения летальными дозами токсина [22, 27, 28].

Результаты I фазы клинических исследований RiVax и RVEc позволили сделать заключение, что обе вакцины действуют аналогично друг другу [8–10]. Исследования их безопасности свидетельствуют, что по этому показателю RiVax и RVEc схожи между собой. Так, подавляющее большинство добровольцев (80–100%) сообщали о легких системных нежелательных симптомах, регистрируемых после вакцинации (температура, головная боль, артралгия, миалгия, и т. п.). Важно отметить, что уровни специфических противорициновых антител в крови вакцинированных RiVax или RVEc в сопоставимых дозах были практически идентичны. Хотя наименьшая исследованная прививочная доза RiVax (1 мкг) не вызвала выработки специфических антител ни у одного из вакцинированных, у четырех из пяти привитых RiVax в дозе 10 мкг, и пяти из пяти, привитых RiVax в дозе 100 мкг, регистрировали высокие уровни сероконверсии спустя 14 сут после третьей вакцинации.

При исследовании иммунного статуса добровольцев, иммунизированных RVEc, у десяти из десяти (100%) и девяти из десяти (90%) привитых препаратом

в дозах 20 и 50 мкг соответственно, сероконверсия была установлена после третьей вакцинации. Самые высокие уровни специфических противорициновых антител были выявлены при введении препаратов в средних, а не максимальных дозах. Например, через 10 сут после второй вакцинации сероконверсия была выявлена у девяти из десяти добровольцев, привитых RVEc в дозе 20 мкг, при этом среди добровольцев, привитых препаратом в дозе 50 мкг, только у семи из десяти (70%) выявлены высокие уровни специфических антител. Пиковые токсин-специфические сывороточные титры антител иммуноглобулина (Ig) G в клинических исследованиях RiVax и RVEc были зарегистрированы через 2–4 нед после третьей вакцинации. Однако, вследствие различий в методике определения, прямое сравнение абсолютных титров невозможно. В обоих случаях титры токсин-специфических сывороточных антител IgG имели тенденцию к снижению через 2–4 нед после последней вакцинации с периодом полураспада от 100 до 180 сут. Следовательно, обе вакцины являются относительно безопасными и иммуногенными для людей. Однако ввиду быстрого снижения титров токсин-специфических сывороточных IgG по причине их короткого периода полураспада ни одна из вакцин не оказалась значимо более эффективной при оценке в тесте токсиннейтрализующей активности. Кроме того, был выявлен целый ряд других проблем применительно к обоим ИЛП. Так, по результатам I фазы клинических исследований отмечено, что ни одна из вакцин RVEc или RiVax, содержащих в своем составе альгидрогель, не является достаточно иммуногенной для людей, что определяет необходимость дальнейшего совершенствования ИЛП против рицина путем применения более эффективных адъювантов, способных увеличить иммуногенность существующих препаратов.

Вместе с тем нельзя не признать, что данные, полученные в исследованиях на животных, особенно ИЛП, не всегда могут быть экстраполированы на человека. С одной стороны, значение показателей титра токсиннейтрализующих антител в защите от поражений рицином бесспорно. С другой стороны, уровни токсин-специфических сывороточных IgG, по крайней мере у мышей, не являются надежными индикаторами развития напряженного иммунитета [29].

В настоящее время единственным признаком формирования напряженного иммунного ответа является оценка токсиннейтрализующей активности (toxin-neutralizing activity — TNA) *in vitro* с использованием анализа цитотоксичности на клетках млекопитающих. Проблема заключается в том, что сама по себе TNA может быть слишком жестким порогом, по которому оценивают эффективность защиты. В исследованиях, проведенных на мышинной модели, показано, что выживание после введения смертельной дозы рицина может происходить и в отсутствие детектируемой токсиннейтрализующей

активности [29, 30]. В исследовании, проведенном под руководством J.M. O'Hara, L.M. Neal, E.A. McCarthy [31], беспородных белых мышей ($n = 10$) иммунизировали RiVax или RVEc в дозе 0,3 мкг/мышь двукратно, с интервалом 30 сут. Далее, при отравлении мышей рицином в дозе, превышающей 10 средних смертельных доз (LD_{50}), все иммунизированные животные выжили несмотря на то, что TNA с сывороткой иммунизированных мышей оказалась отрицательной. Высказано предположение, что уровни циркулирующих токсиннейтрализующих антител, достаточных для достижения протективного эффекта, были ниже порога, который может быть зафиксирован применяемыми методами. В качестве альтернативы нельзя исключать вероятность того, что смесь поликлональных «не нейтрализующих» антител (как определено с помощью текущих исследований *in vitro*) потенциально способна инактивировать рицин *in vivo* с помощью механизмов, до настоящего момента еще не изученных [10].

Заметим, что публикации, посвященные разработке рекомбинантных вакцин к другим типам рибосом-ингибирующих белков, в частности к абрину практически отсутствуют. До недавнего времени о мишенях абринейтрализующих антител было известно крайне мало. В работе M.S. Kumar, A.A. Karande [32] описано два иммунодоминантных эпитопа, расположенных на субъединице А абрина. Анализ паттерна связывания антител выявил 11 линейных эпитопов для субъединицы А и 14 эпитопов для субъединицы В молекулы холотоксина, которые расположены на поверхности токсина и, следовательно, доступны для взаимодействия с антителами [33].

Несмотря на описанный научно-практический задел в области разработки и испытания вакцин против РИБ, в частности рицина, на сегодняшний день информация о разработке вакцин-кандидатов против абрина отсутствует. Однако несколько лет назад опубликована серия работ, посвященных исследованию и оценке свойств рекомбинантного модифицированного белка А, представляющего собой химерную молекулу, содержащую участок цепи В как абрина, так и рицина [34, 35]. Был сконструирован оптимизирующий ген, кодирующий В-субъединицы как рицина, так и абрина, созданы методики очистки экспрессированного продукта и подтверждения его структуры методом масс-спектрометрии высокого разрешения. В экспериментах на белых

беспородных мышах показана высокая иммуногенность и защитный эффект разработанной двойной субъединичной рекомбинантной вакцины при четырехкратной с интервалом в неделю подкожной иммунизации в дозах 15 или 25 мкг на животное с последующим пероральным или ингаляционным отравлением токсинами в дозах от 2 до 4 LD_{50} .

По мнению специалистов в области вакцинологии, стратегия применения В-субъединиц А-В токсинов для иммунизации имеет ряд преимуществ ввиду невысокой токсичности транспортной субъединицы по сравнению с ферментативной, а также выявленными адъювантными свойствами субъединицы В. В 2015 г. было объявлено о проведении доклинических испытаний безопасности и иммуногенности препарата на животных моделях [36], однако в ходе исследований было установлено, что защитный титр антител снижался до минимальных величин менее чем за 3 мес, что не позволило провести весь спектр доклинических исследований.

Способность антител частично или полностью инактивировать последствия поражения рицином была признана более века назад. Тем не менее основные механизмы, с помощью которых достигался протективный эффект были изучены сравнительно недавно. В первую очередь, это было достигнуто благодаря детальной характеристике десятков нейтрализующих и ненейтрализующих моноклональных рицин-специфических антител, что послужило основой для разработки средств иммунизации. Появилось понимание молекулярных механизмов, обеспечивающих формирование протективного иммунитета против нативных риботоксинов и их отдельных субъединиц.

Современные исследования продемонстрировали потенциал субъединичных вакцин в достижении протективного эффекта и являются свидетельством того, что концепция, принятая при разработке кандидатных вакцин, верна. Дальнейшие усилия исследователей должны быть направлены на более глубокое понимание принципов развития протективного иммунитета, изучение молекулярных основ взаимодействия антиген-антитело, составление полной антигенной карты рицина и абрина и более точное определение эпитопов, связанных с нейтрализующей активностью. Это позволит создать образцы рекомбинантных субъединичных вакцин, полностью лишенных риботоксических свойств, с высокими протективными свойствами.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Janik E., Cheremuga M., et al. Biological toxins as the potential tools for bioterrorism // *International Journal of Molecular Sciences*. 2019. Vol. 20. No. 5. P. 1181–2019. DOI: 10.3390/ijms20051181
2. Olsnes S., Pihl A. Different biological properties of the two constituent peptide chains of ricin a toxic protein inhibiting protein synthesis // *Biochemistry*. 1973. Vol. 12. No. 16. P. 3121–3126. DOI: 10.1021/bi00740a028
3. Audi J., Belson M., Patel M., et al. Ricin poisoning: a comprehensive review // *JAMA*. 2005. Vol. 294. No. 18. P. 2343–2351. DOI: 10.1001/jama.294.18.2342
4. Конвенция о запрещении разработки, производства, накопления и применения химического оружия от 13.01.1993 // *Бюллетень международных договоров*. 1998. Vol. 4. P. 3–125.
5. Bozza W.P., Tolleson W.H., Rosado L.A.R., Zhang B. Ricin detection: Tracking active toxin // *Biotechnology advances*. 2015. Vol. 33. No. 1. P. 117–123. DOI: 10.1016/j.biotechadv.2014.11.012
6. Mantis N.J., Morici L.A., Roy C.J. Mucosal vaccines for biodefense // *Curr. Top. Microbiol. Immunol.* 2011. Vol. 354. P. 181–195. DOI: 10.1007/82_2011_122
7. Mantis N.J. Ricin Toxin. Manual of security sensitive microbes and toxins. Boca Raton: CRC Press, 2014.
8. Pittman P.R., Reisler R.B., Lindsey C.Y., et al. Safety and immunogenicity of ricin vaccine, RVEc™, in a phase 1 clinical trial // *Vaccine*. 2015. Vol. 33. No. 51. P. 7299–7306. DOI: 10.1016/j.vaccine.2015.10.094
9. Vitetta E.S., Smallshaw J.E., Schindler J. Pilot phase IB clinical trial of an alhydrogel-adsorbed recombinant ricin vaccine // *Clin. Vaccine Immunol.* 2012. Vol. 19. No. 10. P. 1697–1699. DOI: 10.1128/CI.00381-12
10. Vance D.J., Mantis N.J. Progress and challenges associated with the development of ricin toxin subunit vaccines // *Expert Rev. Vaccines*. 2016. Vol. 15. No. 9. P. 1213–1222. DOI: 10.1586/14760584.2016.1168701
11. Yan C., Rill W.L., Mall L.R. Intranasal stimulation of long-lasting immunity against aerosol ricin challenge with ricin toxoid vaccine encapsulated in polymeric microspheres // *Vaccine*. 1996. Vol. 14. No. 11. P. 1031–1038. DOI: 10.1016/0264-410x(96)00063-1
12. Griffiths G.D., Phillips G.J., Bailey S.C. Comparison of the quality of protection elicited by toxoid and peptide liposomal vaccine formulations against ricin as assessed by markers of inflammation // *Vaccine*. 1999. Vol. 17. No. 20–21. P. 2562–2568. DOI: 10.1016/s0264-410x(99)00054-7
13. Griffiths G.D., Bailey S.C., Hambrook J.L., Keyte M.P. Local and systemic responses against ricin toxin promoted by toxoid or peptide vaccines alone or in liposomal formulations // *Vaccine*. 1998. Vol. 16. No. 5. P. 530–535. DOI: 10.1016/s0264-410x(97)80007-2
14. Mantis N.J. Vaccines against the category B toxins, staphylococcal enterotoxin B, epsilon toxin and ricin // *Adv. Drug. Deliv. Rev.* 2005. Vol. 57. P. 1424–1439. DOI: 10.1016/j.addr.2005.01.017
15. Hewetson J.F., Rivera V.R., Creasia D.A. Protection of mice from inhaled ricin by vaccination with ricin or by passive treatment with heterologous antibody // *Vaccine*. 1993. Vol. 11. No. 7. P. 743–746. DOI: 10.1016/0264-410x(93)90259-z
16. Smallshaw J.E., Firan A., Fulmer J.R. A novel recombinant vaccine which protects mice against ricin intoxication // *Vaccine*. 2002. Vol. 20. No. 27–28. P. 3422–3427. DOI: 10.1016/s0264-410x(02)00312-2
17. Smallshaw J.E., Richardson J.A., Pincus S. Preclinical toxicity and efficacy testing of RiVax, a recombinant protein vaccine against ricin // *Vaccine*. 2005. Vol. 23. No. 39. P. 4775–4784. DOI: 10.1016/j.vaccine.2005.04.037
18. Vitetta E.S., Smallshaw J.E., Coleman E. A pilot clinical trial of a recombinant ricin vaccine in normal humans // *Proceedings of the National Academy of Sciences*. 2006. Vol. 103. No. 7. P. 2268–2273. DOI: 10.1073/pnas.0510893103
19. Smallshaw J.E., Richardson J.A., Vitetta E.S. RiVax, a recombinant ricin subunit vaccine, protects mice against ricin delivered by gavage or aerosol // *Vaccine*. 2007. Vol. 25. No. 42. P. 7459–7469. DOI: 10.1016/j.vaccine.2007.08.018
20. Vitetta E.S., Smallshaw J.E., Coleman E. A pilot clinical trial of a recombinant ricin vaccine in normal humans // *Proceedings of the National Academy of Sciences*. 2006. Vol. 103. No. 7. P. 2268–2273. DOI: 10.1073/pnas.0510893103
21. McHugh C.A., Tammariello R.F., Millard C.B., Carra J.H. Improved stability of a protein vaccine through elimination of a partially unfolded state // *Protein Sci.* 2004. Vol. 13. No. 10. P. 2736–2743. DOI: 10.1110/ps.04897904
22. Olson M.A., Carra J.H., Roxas-Duncan V. Finding a new vaccine in the ricin protein fold // *Protein Engineering Design and Selection*. 2004. Vol. 17. No. 4. P. 391–397. DOI: 10.1093/protein/gzh043
23. Carra J.H., McHugh C.A., Mulligan S., et al. Fragment-based identification of determinants of conformational and spectroscopic change at the ricin active site // *BMC Structural Biology*. 2007. Vol. 7. No. 1. P. 72. DOI: 10.1186/1472-6807-7-72
24. Compton J.R., Legler P.M., Clingan B.V., et al. Introduction of a disulfide bond leads to stabilization and crystallization of a ricin immunogen // *Proteins: Structure, Function, and Bioinformatics*. 2011. Vol. 79. No. 4. P. 1048–1060. DOI: 10.1002/prot.22933
25. Smallshaw J.E., Vitetta E.S. Ricin vaccine development // *Curr. Top. Microbiol. Immunol.* 2012;357:259–272. DOI: 10.1007/82_2011_156
26. Marconescu P.S., Smallshaw J.E., Pop L.M., et al. Intradermal administration of RiVax protects mice from mucosal and systemic ricin intoxication // *Vaccine*. 2010. Vol. 28. No. 32. P. 5315–5322. DOI: 10.1016/j.vaccine.2010.05.045
27. McLain D.E., Lewis B.S., Chapman J.L., et al. Protective effect of two recombinant ricin subunit vaccines in the New Zealand white rabbit subjected to a lethal aerosolized ricin challenge: survival, immunological response, and histopathological

findings // *Toxicological Sciences*. 2011. Vol. 126. No. 1. P. 72–83. DOI: 10.1093/toxsci/kfr274

28. McLain D.E., Horn T.L., Detrisac C.J., et al. Progress in biological threat agent vaccine development: A repeat-dose toxicity study of a recombinant ricin toxin A-chain (rRTA) 1-33/44-198 vaccine (RVEc) in male and female New Zealand white rabbits // *International Journal of Toxicology*. 2011. Vol. 30. No. 2. P. 143–152. DOI: 10.1177/1091581810396730

29. O'Hara J.M., Brey R.N., Mantis N.J. Comparative efficacy of two leading candidate ricin toxin a subunit vaccine in mice // *Clin. Vaccine Immunol.* 2013. Vol. 20. No. 6. P. 89–794. DOI: 10.1128/CI.00098-13

30. Vance D.J., Greene C.J., Rong Y., et al. Comparative adjuvant effects of type II heat-labile enterotoxins in combination with two different candidate ricin toxin vaccine antigens // *Clin. Vaccine Immunol.* 2015. Vol. 22. No. 12. P. 1285–1293. DOI: 10.1128/CI.00402-15

31. O'Hara J.M., Neal L.M., McCarthy E.A., et al. Folding domains within the ricin toxin A subunit as targets of protective antibodies // *Vaccine*. 2010. Vol. 28. No. 43. P. 7035–7046. DOI: 10.1016/j.vaccine.2010.08.020

32. Kumar M.S., Karande A.A. A monoclonal antibody to an abrin chimera recognizing a unique epitope on abrin A chain confers protection from abrin-induced lethality // *Hum. Vaccin. Immunother.* 2016. Vol. 12. P. 124–131. DOI: 10.1080/21645515.2015.1067741

33. Alcalay R. Mapping immunodominant antibody epitopes of abrin // *Antibodies*. 2020. Vol. 9. No. 2. P. 11. DOI: 10.3390/antib9020011

34. Han Y. A recombinant mutant abrin A chain expressed in *E. coli* can be used an effective vaccine candidate // *Human Vaccin.* 2011. Vol. 7. No. 5. P. 838–844. DOI: 10.4161/hv.7.8.16258

35. Wang J., Gao Sh., Zhang T., et al. A recombinant chimeric protein containing B chains of ricin and abrin is an effective vaccine candidate // *Human Vaccin. Immunother.* 2014. Vol. 10. No. 4. P. 938–944. DOI: 10.4161/hv.27870

36. Wang J., Gao Sh., Xin W., et al. A novel recombinant vaccine protecting mice against abrin intoxication // *Human Vaccin. Immunother.* 2015. Vol. 11. No. 6. P. 1361–1367. DOI: 10.1080/21645515.2015.1008879

REFERENCES

1. Janik E, Cheremuga M, et al. Biological toxins as the potential tools for bioterrorism. *International Journal of Molecular Sciences*. 2019;20(5):1181–2019. DOI: 10.3390/ijms20051181

2. Olsnes S., Pihl A. Different biological properties of the two constituent peptide chains of ricin a toxic protein inhibiting protein synthesis. *Biochemistry*. 1973;12(16):3121–3126. DOI: 10.1021/bi00740a028

3. Audi J, Belson M, Patel M, et al. Ricin poisoning. A comprehensive review. *JAMA*. 2005;294(18):2343–2351. DOI: 10.1001/jama.294.18.2342

4. Konvenciya o zapreshchenii razrabotki, proizvodstva, nakopleniya i primeneniya himicheskogo oruzhiya ot 13.01.1993. *Byulleten' mezhdunarodnyh dogovorov*. 1998;4:3–125. (In Russ.).

5. Bozza WP, Tolleson WH, Rosado LAR, Zhang B. Ricin detection: Tracking active toxin. *Biotechnology advances*. 2015;33(1):117–123. DOI: 10.1016/j.biotechadv.2014.11.012

6. Mantis NJ, Morici LA, Roy CJ. Mucosal vaccines for biodefense. *Curr Top Microbiol Immunol*. 2011;354:181–195. DOI: 10.1007/82_2011_122

7. Mantis NJ. *Ricin Toxin. Manual of Security Sensitive Microbes and Toxins*. Boca Raton: CRC Press; 2014.

8. Pittman PR, Reisler RB, Lindsey CY, et al. Safety and immunogenicity of ricin vaccine, RVEc™, in a phase 1 clinical trial. *Vaccine*. 2015;33(51):7299–7306. DOI: 10.1016/j.vaccine.2015.10.094

9. Vitetta ES, Smallshaw JE, Schindler J. Pilot phase IB clinical trial of an alhydrogel-adsorbed recombinant ricin vaccine. *Clin Vaccine Immunol*. 2012;19(10):1697–1699. DOI: 10.1128/CI.00381-12

10. Vance DJ, Mantis NJ. Progress and challenges associated with the development of ricin toxin subunit vaccines. *Expert Rev Vaccines*. 2016;15(9):1213–1222. DOI: 10.1586/14760584.2016.1168701

11. Yan C, Rill WL, Mall LR. Intranasal stimulation of long-lasting immunity against aerosol ricin challenge with ricin toxoid vaccine encapsulated in polymeric microspheres. *Vaccine*. 1996;14(11):1031–1038. DOI: 10.1016/0264-410x(96)00063-1

12. Griffiths GD, Phillips GJ, Bailey SC. Comparison of the quality of protection elicited by toxoid and peptide liposomal vaccine formulations against ricin as assessed by markers of inflammation. *Vaccine*. 1999;17(20–21):2562–2568. DOI: 10.1016/S0264-410X(99)00054-7

13. Griffiths GD, Bailey SC, Hambrook JL, Keyte MP. Local and systemic responses against ricin toxin promoted by toxoid or peptide vaccines alone or in liposomal formulations. *Vaccine*. 1998;16(5):530–535. DOI: 10.1016/S0264-410X(97)80007-2

14. Mantis NJ. Vaccines against the category B toxins, staphylococcal enterotoxin B, epsilon toxin and ricin. *Adv Drug Deliv Rev*. 2005;57:1424–1439. DOI: 10.1016/j.addr.2005.01.017

15. Hewetson JF, Rivera VR, Creasia DA. Protection of mice from inhaled ricin by vaccination with ricin or by passive treatment

with heterologous antibody. *Vaccine*. 1993;11(7):743–746. DOI: 10.1016/0264-410x(93)90259-z

16. Smallshaw JE, Firan A, Fulmer JR. A novel recombinant vaccine which protects mice against ricin intoxication. *Vaccine*. 2002;20(27–28):3422–3427. DOI: 10.1016/s0264-410x(02)00312-2

17. Smallshaw JE, Richardson JA, Pincus S. Preclinical toxicity and efficacy testing of RiVax, a recombinant protein vaccine against ricin. *Vaccine*. 2005;23(39):4775–4784. DOI: 10.1016/j.vaccine.2005.04.037

18. Vitetta ES, Smallshaw JE, Coleman E. A pilot clinical trial of a recombinant ricin vaccine in normal humans. *Proceedings of the National Academy of Sciences*. 2006;103(7):2268–2273. DOI: 10.1073/pnas.0510893103

19. Smallshaw JE, Richardson JA, Vitetta ES. RiVax, a recombinant ricin subunit vaccine, protects mice against ricin delivered by gavage or aerosol. *Vaccine*. 2007;25(42):7459–7469. DOI: 10.1016/j.vaccine.2007.08.018

20. Vitetta ES, Smallshaw JE, Coleman E. A pilot clinical trial of a recombinant ricin vaccine in normal humans. *Proceedings of the National Academy of Sciences*. 2006;103(7):2268–2273. DOI: 10.1073/pnas.0510893103

21. McHugh CA, Tammariello RF, Millard CB., Carra JH. Improved stability of a protein vaccine through elimination of a partially unfolded state. *Protein Sci*. 2004;13(10):2736–2743. DOI: 10.1110/ps.04897904

22. Olson MA, Carra JH, Roxas-Duncan V. Finding a new vaccine in the ricin protein fold. *Protein Engineering Design and Selection*. 2004;17(4):391–397. DOI: 10.1093/protein/gzh043

23. Carra JH, McHugh CA, Mulligan S, et al. Fragment-based identification of determinants of conformational and spectroscopic change at the ricin active site. *BMC Structural Biology*. 2007;7(1):72. DOI:10.1186/1472-6807-7-72

24. Compton JR, Legler PM, Clingan BV, et al. Introduction of a disulfide bond leads to stabilization and crystallization of a ricin immunogen. *Proteins: Structure, Function, and Bioinformatics*. 2011;79(4):1048–1060. DOI: 10.1002/prot.22933

25. Smallshaw JE, Vitetta ES. Ricin vaccine development. *Curr Top Microbiol Immunol*. 2011;259–272. DOI: 10.1007/82_2011_156

26. Marconescu PS, Smallshaw JE, Pop LM, et al. Intradermal administration of RiVax protects mice from mucosal and

systemic ricin intoxication. *Vaccine*. 2010;28(32):5315–5322. DOI: 10.1016/j.vaccine.2010.05.045

27. McLain DE, Lewis BS, Chapman JL, et al. Protective effect of two recombinant ricin subunit vaccines in the New Zealand white rabbit subjected to a lethal aerosolized ricin challenge: survival, immunological response, and histopathological findings. *Toxicological Sciences*. 2011;126(1):72–83. DOI: 10.1093/toxsci/kfr274

28. McLain DE, Horn TL, Detrisac CJ, et al. Progress in biological threat agent vaccine development: A repeat-dose toxicity study of a recombinant ricin toxin A-chain (rRTA) 1–33/44–198 vaccine (RVEc) in male and female new zealand white rabbits. *International journal of toxicology*. 2011;30(2):143–152. DOI: 10.1177/1091581810396730

29. O'Hara JM, Brey RN, Mantis NJ. Comparative efficacy of two leading candidate ricin toxin a subunit vaccine in mice. *Clin Vaccine Immunol*. 2013;20(6):789–794. DOI: 10.1128/CI.00098-13

30. Vance DJ, Greene CJ, Rong Y, et al. Comparative adjuvant effects of type II heat-labile enterotoxins in combination with two different candidate ricin toxin vaccine antigens. *Clin Vaccine Immunol*. 2015;22(12):1285–1293. DOI: 10.1128/CI.00402-15

31. O'Hara JM, Neal LM, McCarthy EA, et al. Folding domains within the ricin toxin A subunit as targets of protective antibodies. *Vaccine*. 2010;28(43):7035–7046. DOI: 10.1016/j.vaccine.2010.08.020

32. Kumar MS, Karande AA. A monoclonal antibody to an abrin chimera recognizing a unique epitope on abrin A chain confers protection from abrin-induced lethality. *Hum Vaccin Immunother*. 2016;12:124–131. DOI: 10.1080/21645515.2015.1067741

33. Alcalay R. Mapping immunodominant antibody epitopes of abrin. *Antibodies*. 2020;9(2):11. DOI: 10.3390/antib9020011

34. Han Y. A recombinant mutant abrin A chain expressed in *E. coli* can be used an effective vaccine candidate. *Human Vaccin*. 2011;7(5):838–844. DOI: 10.4161/hv.7.8.16258

35. Wang J, Gao Sh, Zhang T, et al. A recombinant chimeric protein containing B chains of ricin and abrin is an effective vaccine candidate. *Hum Vaccin Immunother*. 2014;10(4):938–944. DOI: 10.4161/hv.27870

36. Wang J, Gao Sh, Xin W, et al. A novel recombinant vaccine protecting mice against abrin intoxication. *Hum Vaccin Immunother*. 2015;11(6):1361–1367. DOI: 10.1080/21645515.2015.1008879

ОБ АВТОРАХ

***Ольга Анатольевна Митева**, научный сотрудник;
e-mail: letto2004@inbox.ru; ORCID: 0000-0002-3874-6954;
SCOPUS: 55195685300; SPIN-код: 2070-7250

Вадим Александрович Мясников, кандидат медицинских наук;
SPIN-код: 5084-2723

AUTHORS INFO

***Olga A. Miteva**, researcher;
e-mail: letto2004@inbox.ru; ORCID: 0000-0002-3874-6954;
SCOPUS: 55195685300; SPIN-code: 2070-7250

Vadim A. Myasnikov, candidate of medical sciences;
SPIN-code: 5084-2723

Александр Валентинович Степанов, доктор медицинских наук, профессор; SPIN-код: 7279-7055

Александр Сергеевич Никишин, научный сотрудник; SPIN-код: 8503-0338

Александр Сергеевич Гоголевский, доктор медицинских наук; SPIN-код: 5807-9998

Руслан Исмаилович Аль-Шехадат, кандидат биологических наук; SPIN-код: 4900-9032

Alexander V. Stepanov, doctor of medical sciences, professor; SPIN-code: 7279-7055

Alexander S. Nikishin, researcher; SPIN-code: 8503-0338

Alexander S. Gogolevsky, doctor of medical sciences; SPIN-code: 5807-9998

Ruslan I. Al-Shehadat, candidate of biological sciences; SPIN-code: 4900-9032

УДК 612.13-008

DOI: <https://doi.org/10.17816/brmma.70958>

НОРМА И ЗДОРОВЬЕ ЧЕЛОВЕКА

© Ю.С. Малов, И.М. Борисов

Военно-медицинская академия имени С.М. Кирова МО РФ, Санкт-Петербург, Россия

Резюме. Понятие «нормы» является общим для биологии и медицины. Она представляет сущность любого явления. В медицине через категорию нормы выражается здоровье человека. В основу построения нормы (нормологии) должен быть положен принцип соответствия морфофункциональных свойств организма окружающей среде, а не их характер. И тогда показатели, отражающие стабильность живой неравновесной системы или состояние адаптированного организма, будут характеризовать (норму) здоровье человека. Норма всегда стабильна, иначе она не будет нормой. Наука о здоровье человека развивалась за счет анализа — разложения сложного целого на простые части. В этом случае исчезал объект как целое, как система со всеми присущими признаками. Норма выводилась из приспособленности, уравновешенности организма со средой. В последнее время появилась возможность рассматривать человека как систему, которая определяется отношением целого и его частей (золотое сечение). В биологии золотая пропорция проявляется во многом, начиная от строения полипептидов и кончая организмом человека. Изучение живого организма как системы позволило установить гармоническую сущность его структуры. Идея о гармоничности мира систем связана с отношениями «противоположностей» внутри объекта. «Золотые противоположности» здоровых людей являются своего рода отсчетом нормы. То, что приводит «противоположности» к единству, есть гармония. Гармония тесно связана с пропорцией золотого сечения. Золотая гармония составляет основу здоровья человека. Математическое выражение гармонии, симметрии — метод оценки (нормы) здоровья человека. Отклонения от «золотых» отношений могут быть использованы в медицине как показатели (критерии) диагностики патологических нарушений.

Ключевые слова: гармония; живой организм; здоровье; золотая пропорция; норма; приспособленность; симметрия.

Как цитировать:

Малов Ю.С., Борисов И.М. Норма и здоровье человека // Вестник Российской военно-медицинской академии. 2021. Т. 23, № 2. С. 229–235.
DOI: <https://doi.org/10.17816/brmma.70958>

DOI: <https://doi.org/10.17816/brmma.70958>

NORM AND HUMAN HEALTH

© Yu.S. Malov, I.M. Borisov

Military Medical Academy named after S.M. Kirov of the Ministry of Defense of the Russian Federation, Saint Petersburg, Russia

ABSTRACT: The concept of «norms» is common to biology and medicine. It represents the essence of any phenomenon. In medicine, human health is expressed through the category of norm. The basis of the construction of the norm (normology) should be based on the principle of correspondence of morphofunctional properties of the organism to the environment, and not their nature. And then indicators that reflect the stability of a living non-equilibrium system or the state of an adapted organism will characterize (normal) human health. The norm is always stable, otherwise it will not be the norm. The science of human health developed through analysis — the decomposition of a complex whole into simple parts. In this case, the object disappeared as a whole, as a system with all its inherent features. The norm was derived from the fitness, balance of the body with the environment. Recently, it has become possible to consider a person as a system that is determined by the relationship of the whole and its parts (the golden ratio). In biology, the golden ratio manifests itself in many ways, from the structure of polypeptides to the human body. The study of a living organism as a system allowed us to establish the harmonic essence of its structure. The idea of the harmony of the world of systems is connected with the relations of "opposites" within the object. The "golden opposites" of healthy people are a kind of norm reference. What brings "opposites" to unity is harmony. Harmony is closely related to the golden ratio. Golden harmony is the basis of human health. Mathematical expression of harmony, symmetry — a method of assessing (norm) human health. Deviations from the "golden" relations can be used in medicine as indicators (criteria) for the diagnosis of pathological disorders.

Keywords: harmony; living organism; health; golden proportion; norm; fitness; symmetry.

To cite this article:

Malov YuS, Borisov IM. Norm and human health. *Bulletin of the Russian Military Medical Academy*. 2021;23(2):229–235.
DOI: <https://doi.org/10.17816/brmma.70958>

Тема нормы, здоровья и болезней, безусловно, является самой специфической, самой важной, но и самой спорной проблемой философии медицины. Отсутствие четкого представления о понятии нормы и здоровья человека связано с разными подходами к их определению. С точки зрения философии считается, что человек — существо социальное, и поэтому его состояние, свойства и все его действия рассматриваются с позиции социологии [1]. Норма живых организмов, по мнению А.А. Королькова и В.П. Петленко [2], есть биологический оптимум живой системы. Человеческая норма — это психофизиологический оптимум. Данная дефиниция нормы не позволяет разграничить здоровье от болезни, так как отсутствует количественное выражение понятия «оптимум».

Решение проблемы здоровья с позиций философии оказалось малопродуктивным. Философы в основном ориентируются на социальные аспекты здоровья. Следует согласиться с мнением В.И. Вернадского [3], который писал, что философы и современная философия в подавляющей мере не учитывают функциональную зависимость человека как природного объекта и человечества как природного явления от среды их жизни и мысли. Философия не может учитывать это, так как исходит из законов разума, который для нее является, так или иначе, окончательным самодовлеющим критерием.

Изучение здоровья с биологических позиций, по-видимому, является наиболее перспективным направлением для медицины, позволяющим шире раскрыть биологическую сущность человека, как любого живого существа, и использовать этот принцип как метод познания для диагностики заболеваний.

По мнению А.И. Опарина [4], единство социального и биологического в природе человека устраняет возможность утверждать, что теперь биологические закономерности отошли на второй план. Биологические законы сохраняют свою власть над человеком [5]. Вырвать человека из колыбели, в которой он сформировался, возносить над природой — значит игнорировать основные биологические законы, по которым человек, как и другие виды, развивался [3].

Понятие нормы в большей степени является ключевым для биологии и медицины. Подход к определению нормы (здоровья) человека зависит от уровня развития биологической науки.

До последнего времени наука о здоровье развивалась за счет анализа — разложения сложного целого на простые части. В этом случае исчезал объект как целое, как система со всеми присущими признаками (редукционистский подход). Норма выводилась из представления приспособленности, уравновешенности (адаптации) организма со средой [6].

Оказалось, что эти термины в биологии и медицине воспринимаются по-разному. Так, в медицине под адаптацией понимают приспособление живого организма

к среде или к меняющимся ее условиям. «Адаптация» в переводе на русский язык — приспособление. Значит, данное определение не что иное как тавтология. И вот на этой основе адаптацию рассматривают как фундаментальное свойство живого организма. Однако это утверждение не дает возможности судить о сущности данного явления, ибо в нем имеется лишь видимость научного объяснения, которое приспособленность организма к внешней среде рассматривает как «их способность к приспособлению» [7].

Рассматривая адаптацию как свойство живых организмов, т. е. способность постоянно приспосабливаться к условиям среды, ряд исследователей пытаются определить здоровье человека через способность организма адаптироваться к влияниям окружающей среды на основе физической, психической и социальной сущностей организма [8–10].

Здоровье раскрывается через количественное изменение уровней адаптации. По-видимому, правильнее было бы сказать об уровнях компенсации. Последняя представляет собой адаптивную реакцию, т. е. выработанную в процессе исторического развития в ответ на повреждение структур организма и направленную на его восстановление.

Оценка уровней адаптации (компенсации) по функциональным возможностям организма и по наличию или отсутствию болезней позволяет установить лишь его жизнеспособность, а не здоровье. Для диагностики болезней нужно знать норму — меру здоровья. Без точек отсчета (меры) нельзя определить здоровье человека.

В биологии этот процесс именуется фенотипической, или модификационной, адаптацией. Отличительной ее особенностью является то, что она устанавливается на базе наследственной структуры при изменении среды [7]. Адаптация организма к факторам внешней среды означает процесс морфофизиологической перестройки, определяемый изменениями внешних факторов.

С биологических позиций приспособление — это уникальное общебиологическое явление, присущее всему растительному и животному миру, которое формируется на фоне эволюционного и онтогенетического развития живого: от молекулярного до биоценологического. Это исторический процесс развития популяции, вида, в том числе и человеческого. В историческом плане появление всех структур обусловлено требованиями среды, но непосредственное появление их в онтогенезе — это морфогенетические процессы (мутации), а не требование среды.

Равновесие (уравновешенность) в биологии означает адаптированность организма к внешней среде. Человек, как и другие живые существа, приспособлен не только к пространственным, но и к временным параметрам. Все биологические ритмы есть результат филогенетической адаптации. Жизнь человека происходит в условиях постоянных флуктуаций факторов внешней среды,

на которые в организме в результате исторического развития сформировались структуры, адекватно отвечающие на эти колебания. Организм в целом и во всех своих частях, и функциях так или иначе приспособлен к данным условиям. Вне этой приспособленности он не мог бы существовать [7].

Филогенетическая адаптация — это непрерывный исторический процесс, обеспечивающий жизнеспособность той или иной популяции либо вида в условиях их существования. Она обеспечивает формирование структур и функций организмов, соответствующих общим факторам того биоценоза, в котором проживали его предки. Любой организм представляет собой конечный результат филогенетической адаптации, т. е. он приспособлен к условиям существования популяции. Все структуры и функции (реакции) организма благодаря филогенетической адаптации носят приспособительный характер. Именно вследствие этой адаптации человек и вся его организация оказываются глубоко приспособленными к колебаниям факторов среды.

Понятие приспособленности организации включает не только строение и функции, но и все их реакции на всех стадиях индивидуального развития, однако ограничивается только теми условиями существования, в которых исторически развивался данный вид организмов.

Жизнь человека происходит в условиях флуктуаций внешней среды, на которые в организме сформировались структуры, адекватно отвечающие определенными реакциями. Диапазон колебаний реакций организма, соответствующий вариациям внешней среды, И.И. Шмальгаузен [7] определил как генетическую норму реакций.

Организму, находящемуся в условиях существования популяции, нет никакой необходимости постоянно приспосабливаться к данным условиям. В ответ на колебания внешней среды он отвечает физиологическими реакциями в диапазоне генетической нормы реакций. Показатели функций тех или иных органов и систем, колебания уровней важнейших биологических веществ во внутренней среде организма, целостность структур позволяют определить норму, которая отражает здоровье человека.

Норма представляет сущность любого явления. В медицине через категорию нормы выражается здоровье человека. Мерилом нормы (здоровья) являются показатели, которые отражают целостность структур и функций, соответствующих колебаниям факторов внешней среды. Понятие нормы не мыслимо без понятий чисел и меры. Нормой считается совокупность среднестатистических наиболее важных параметров адаптированного организма. В медицине чаще всего используют диапазон колебаний наиболее важных показателей структур и функций организма человека.

Мера здоровья человека, как и любого живого существа, оценивается показателями, отражающими целостность структуры, диапазон колебаний ее функций

и соответствием их факторам внешней среды [11]. Данная концепция подвела теоретическую основу под эмпирически полученные результаты, позволяющие определить норму (здоровье) человека и отличить его от болезней.

Этот принцип широко использовался в практической медицине для определения здоровья людей и диагностики болезней на протяжении тысячелетий и продолжает использоваться в настоящее время.

Суть здоровья на разных стадиях онтогенеза человека остается одинаковой. Однако норма зависит от возраста, стадии развития и пола индивидов. У детей и взрослых норма разная. Структура и функции организма людей с возрастом меняются. Организм считается приспособленным, если он достиг зрелого возраста и оставил после себя здоровое потомство. В человеческой популяции это приходится на возраст 20–25 лет. Этому возрасту присущи стабилизация расхода энергии на 1 кг массы, производства энтропии, удельного максимального потребления кислорода, минимальная заболеваемость.

Здоровый организм не абсолютно, а наиболее полно приспособлен к окружающей среде. Имеющееся несоответствие между средой, структурой и функциями организма с возрастом становится причиной повреждения здоровья и развития болезней. Поэтому стабильная норма для взрослого населения должна выводиться из показателей, полученных при исследовании здоровых людей в возрасте 20–25, максимум 30 лет. Показатели, отражающие целостность структур и их функций у данной категории людей, наилучшим образом отражают норму, которая приближается к идеальной [11, 12].

В основу построения нормы (нормологии) для взрослых людей должен быть положен принцип соответствия морфофункциональных свойств организма окружающей среде, а не их характер. И тогда показатели, отражающие стабильность живой неравновесной системы или состояние адаптированного организма, будут характеризовать норму (здоровье) человека. Норма — сущность любого явления, она всегда стабильна, иначе она не будет таковой. Норма как познавательный процесс позволяет отличить здоровье от болезни.

Норма — выражение состояния здоровья организма. Здоровье для людей представляет одинаковое состояние, норма как отражение здоровья зависит от пола, возраста, стадий развития организма. Она при данном варианте отражает как качественную, так и количественную характеристики здоровья человека.

Аналитический подход к изучению нормы живых организмов не позволяет характеризовать данный объект в целом. В этом случае объект исчезает как целое, как система со всеми присущими ей признаками. Преодоление этой ситуации стало возможным благодаря тому, что в науке начинают доминировать исследования объекта как системы.

В настоящее время накопилось достаточно знаний о том, что приспособленность человека определяется

также отношением целого и его частей (золотое сечение — ЗС, или золотая пропорция — ЗП). В биологии ЗП проявляется во многом, начиная от строения полипептидов и кончая организмом человека [13].

Такая возможность появилась тогда, когда живой организм стали рассматривать как систему. Это направление получило наименование «интегратизм». Сущность его состоит в познании того, каким образом происходит включение, интеграция элементов более примитивных в новое целостное состояние на более высоком уровне организованной иерархии с иными степенями упорядоченности [14].

Целостное представление о системе связано с выявлением ее композиции. Понятие о законе композиции позволяет определить систему как закономерный, упорядоченный, неслучайный набор объектов. Организация занимает главенствующее положение в представлении системы. Систематика отдельных систем по какому-либо признаку неизбежно связана с понятием симметрии, гармонии [15].

Гармония означает соразмерность частей и целого, слияние различных компонентов объекта в единое органическое целое. Идея гармонии тесно связана с пропорцией ЗС. По мнению Э.М. Сороко [16], свойства ЗП позволяют возвести это математическое сокровище в разряд инвариантных сущностей при создании гармоничных произведений. С самого начала гармония отождествляется с «противоположностями» в объекте [17].

Мир устроен так, что любое явление обязательно имеет свою «противоположность», каждая из которых неустранима и проявляется совместно с альтернативой. Согласно диалектике, основу гармонии составляет единство «противоположностей» в рассматриваемом объекте.

Идея о гармоничности мира систем, связанная с отношениями «противоположностей» внутри объекта, восходит к философии Древней Греции, к Пифагору. То, что приводит «противоположности» к единству и создает все в космосе, есть гармония.

Гармония объективна, она существует помимо нашего сознания в гармоническом устройстве всего сущего, начиная с космоса и кончая микромиром. Гармония неразрывно связана с симметрией. Само понятие симметрии отражает красоту и гармонию. Симметрия обозначает тот вид согласованности отдельных частей, которая объединяет их в единое целое. Симметрия фундаментальна, охватывает все формы движения и организации материи [6].

Замечательная особенность ЗП состоит в том, что в ней неравные составляющие элементы целого подобны друг другу: их отношения одновременно выражают меру симметрии и асимметрии. Она характеризует структуру и функции здорового организма [17]. Норма — единство, а патология — множественность. В норме организм в течение длительного времени остается тождественным самому себе [15].

В современном представлении симметрия — понятие, характеризующее переход объектов в самих себя или друг в друга при осуществлении над ними определенных преобразований (преобразование симметрии) [15]. Симметрия в широком плане — свойство неизменности, инвариантности некоторых сторон процессов, отношений объектов относительно определенной группы преобразований. Симметрия связана с инвариантами или отношениями в объекте, относительно которых происходят изменения. Наличие элементов инвариантности позволяет говорить о симметрии системы, о гармоничности ее работы. Инвариантами для разных систем является ЗП.

Норма обладает высшей степенью симметрии относительно отклонений, уменьшающих его порядок. Норму в математическом выражении представляют числа ЗП: 0,618; 0,382 и их отношение 1,618 ЗС.

ЗП наблюдается не только во внешнем облике человека, но и в морфологии внутренних органов, динамике физиологических процессов. Например, ЗП прослеживается в отношениях высоты «венчания» (сумма высот шеи и головы) к росту человека, верхней части тела к нижней, разделенных линией, проведенной через пупок взрослого человека [18, 19]; в соотношении долей печени и ее морфологии; в соразмерности объемов секреций разных отделов желудочно-кишечного тракта. Она просматривается в отношениях продолжительностей вдоха и выдоха, дыхательного объема и жизненной емкости легких [13]; объема циркулирующей крови и плазменного объема [20].

Наиболее четко ЗП прослеживается в структурах и функциях сердца. Основой деятельности сердца является периодическая смена двух взаимно дополняющих друг друга состояний сердечной мышцы — сокращения (систола) и расслабления (диастола). Благодаря этим «противоположностям» сердце исполняет свою функцию мышечного насоса, перекачивая кровь из венозной системы в артериальную.

Основываясь на варианте общей теории систем, предложенном Ю.А. Урманцевым [21], В.Д. Цветков [6] выделил четыре структуры сердечного цикла (ССЦ): временная, объемная, механическая и кровотоковая. Первичными элементами ССЦ по основанию «противоположностей» являются систолическое и диастолическое значения рассматриваемых параметров.

Временная ССЦ состоит из длительностей систолы, диастолы и кардиоцикла. Объемная включает в себя объем изгнанной крови, объем оставшейся в желудочке крови и конечный диастолический объем левого желудочка. Механическая представляет отнесенные к длительности кардиоцикла среднее систолическое, среднее диастолическое и среднее за сердечный цикл в аорте. В определенном режиме кровоснабжения систолическое, диастолическое и суммарное значения параметров для этих ССЦ соотносятся по ЗС. Этот режим

работы сердца соответствует приблизительно покою организма разных видов млекопитающих. Для здоровых людей он близок к ЗП при частоте сердечных сокращений (ЧСС) 63 уд/мин [17].

По нашим данным, отношения фаз и сердечного цикла более близкие к ЗП наблюдаются в покое у мужчин при ЧСС 65 уд/мин, у женщин при 55 уд/мин. Только раздельное изучение ССЦ мужчин и женщин позволяет более точно найти границу между нормой и патологией сердца [22–24].

Присутствие «золотых» отношений обуславливает не только нормальную, оптимальную деятельность сердца и системы кровообращения, но и гармонию всего организма в целом. Золотое сечение признано основным морфологическим законом природы, а золотая гармония составляет основу здоровья человека. Отклонения от «золотых» отношений могут быть использованы в медицине как показатели (критерии) диагностики патологических изменений организма. «Золотые» противоположности являются своего рода отсчетом (нормы), относительно которой можно произвести анализ изменения параметров здоровых людей.

Норма одна из наиболее общих показателей медицины, тесно связанная с понятием гармонии. Такое представление появилось только в последнее время в связи с новым подходом к изучению живых существ, в том числе и человека как системы. При предыдущем уровне биологической науки строение каждого организма целиком определяется эволюционным приспособлением к условиям среды и непосредственной функциональной нагрузке на организм. Преодоление этой ситуации стало возможным благодаря тому, что в науке начинают доминировать исследования объекта как системы.

Одной из важнейших проблем, исходящей из интегральных подходов является выявление законов и критериев стабильных, саморегулирующихся систем, законов и критериев гармонии. Математическое выражение гармонии и симметрии — метод оценки здоровья (нормы) человека.

Из многих пропорций, которыми издревле пользовался и продолжает пользоваться человек, существует одна, единственная и неповторимая, обладающая уникальными свойствами — это ЗП [18]. Все тело человека в целом и каждая его части связаны математически строгой системой пропорциональных отношений, среди которых ЗП занимает важное место. «Золотые» отношения обуславливают оптимальную деятельность и гармонию организма. Норма (способ познания) весьма близка к понятию здоровье. Отклонения от «золотых» отношений могут быть использованы в медицине как показатели (критерии) диагностики патологических нарушений в организме.

Таким образом, понятие нормы является ключевым для биологии и медицины. Подход к определению нормы (здоровья) человека зависит от уровня развития биологической науки. При аналитическом подходе к изучению биологической науки строение каждого организма целиком определяется эволюционным приспособлением к условиям среды. Мера здоровья человека, как и любого живого существа, оценивается показателями, отражающими целостность структуры, диапазон колебаний ее функций и соответствием их факторам внешней среды.

Целостное представление о системе связано с выявлением ее композиции. Систематика отдельных систем по какому-либо признаку неизбежно связана с понятием симметрии, гармонии. В основе этих категорий лежит золотая пропорция, которая определяет (норму) здоровье человека.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Долинин В.А., Петленко В.П., Попов Л.С. Диалектика и логика клинического мышления. Л., 1982.
2. Корольков А.А., Петленко В.П. Философские проблемы теории нормы в биологии и медицине. М.: Медицина, 1977.
3. Вернадский В.И. Научная мысль как планетарное явление. М.: Наука, 1991.
4. Опарин А.И. Возникновение и начальное развитие жизни. М.: Медицина, 1966.
5. Тейяр де Шарден П. Феномен человека. М.: Наука, 1987.
6. Цветков В.Д. Сердце, золотая гармония и оптимальность. Пущино, 2014.
7. Шмальгаузен И.И. Организм, как целое в индивидуальном и историческом развитии: монография. М.: Наука, 1980.
8. Баевский Р.М. Проблемы здоровья и нормы: точка зрения физиолога // Клиническая медицина. 2000. № 4. С. 59–64.
9. Брехман И.И. Валеология — наука о здоровье. М.: Физкультура и спорт, 1987.
10. Воробьев Е.И. Здоровье и окружающая среда // Вестник АМН СССР. 1985. № 5. С. 84–87.
11. Малов Ю.С. Биологические основы здоровья и болезней человека: монография. Санкт-Петербург, 2007.
12. Дильман В.М. Четыре модели медицины: монография. Л.: Медицина, 1980.
13. Суббота А.Г. «Золотое сечение» (Sectio aurea) в медицине. СПб.: Стройпечать, 1996.
14. Энгельгардт В.А. Познание явлений жизни: монография. М.: Наука, 1984.
15. Цветков В.Д. Золотая гармония и сердце. Пущино, 2008.
16. Сороко Э.М. Золотое сечение, процессы самоорганизации и эволюции систем: монография. М.: Конкнига, 2009.
17. Цветков В.Д. Золотое сечение и симметрия. М.: Наука, 1999.
18. Васютинский Н.А. Золотая пропорция: монография. СПб.: Диля, 2006.
19. Гуревич Е.В., Шкарин В.В. Золотое сечение в медицине. Мистика или универсальный критерий // Медикум. 2002. № 9. С. 116–121.
20. Симонян К.С. Перитонит. М.: Медицина, 1971.

21. Урманцев Ю.А. Симметрия природы и природа симметрии: монография. М.: Конкнига, 2006.
22. Малов Ю.С. Хроническая сердечная недостаточность (патогенез, клиника, диагностика, лечение). СПб.: СпецЛит, 2014.
23. Малов Ю.С., Куликов А.Н. Симметричный подход к изучению сердца и его патологии // Вестник Российской военно-медицинской академии. 2014. № 2. С. 51–57.

24. Малов Ю.С., Кучмин А.Н., Борисов И.М., Малова А.М. Золотая симметрия — показатель нормы и патологии сердца человека // Вестник Российской военно-медицинской академии. 2020. № 2 (70). С. 189–194.

REFERENCES

1. Dolinin VA, Petlenko VP, Popov LS. *Dialektika i logika klinicheskogo myshleniya*. Leningrad; 1982. (In Russ.).
2. Korolkov AA, Petlenko VP. *Philosofskie problemi teorii normi v biologii i medicine*. Moscow: Medicina; 1977. (In Russ.).
3. Vernadskii VI. *Nauchnaya mist kak planetarnoe javlenie*. Moscow: Nauka; 1991. (In Russ.).
4. Oparin AI. *Vozniknovenie i nachalnoe razvitie zisni*. Moscow: Medicina; 1966. (In Russ.).
5. Tejar de Charden P. *Phenomen cheloveka*. Moscow: Nauka; 1987. (In Russ.).
6. Cvetkov VD. *Serdce, zolotaja garmonija i optimalnost*. Pushino; 2014. (In Russ.).
7. Schmalgauzen II. *Organizm, kak celoe v individualnom i istoricheskom razviti*. Moscow: Nauka; 1980. (In Russ.).
8. Baevskii RM. Health problems and norms physiologist's point of view. *Clinical Medicine*. 2000;4:59–64. (In Russ.).
9. Brehman II. *Valeologija — nauka o zdorove*. Moscow: Phizkultura i sport; 1987. (In Russ.).
10. Vorobev EI. Zdorovie i okruzhajushaja sreda. *Vestnik Akademii meditsinskikh nauk SSSR*. 1985;5:84–87. (In Russ.).
11. Malov YS. *Biologicheskie osnovy zdorovija i boleznei cheloveka*. St. Petersburg; 2007. (In Russ.).
12. Dilman VM. *Chetiri modeli medicini*: monografija. Leningrad: Medicina; 1980. (In Russ.).
13. Subbota AG. *«Zolotoe sechenie» (Sectio aurea) v medicine*. St. Petersburg: Stroipectat; 1996. (In Russ.).
14. Engelgard VA. *Poznanie javlenii zizni*: monografija. Moscow: Nauka; 1984. (In Russ.).
15. Cvetkov VD. *Zolotaja garmonija i optimalnost*. Pushino; 2008. (In Russ.).
16. Soroko EM. *Zolotoe sechenie, processy samoorganizacii i evolyucii sistem*. Moscow: Konkniaga; 2009. (In Russ.).
17. Cvetkov VD. *Zolotoe sechenie i simmetrija*. Moscow: Nauka; 1999. (In Russ.).
18. Vasutinskii NA. *Zolotaja proporcija*. St. Petersburg: Dila; 2006. (In Russ.).
19. Gurevich EV, Shkarin VV. Zolotoe sechenie v medicine. Mistika ili universalni kriterii. *Medicum*. 2002;9:116–121. (In Russ.).
20. Simonjan KS. *Peritonit*. Moscow: Medicina; 1971. (In Russ.).
21. Urmancev YA. *Simmetrija prirodi i priroda simmetrii*. Moscow: Konkniaga; 2006. (In Russ.).
22. Malov YS. *Chronicheskaja serdechnaja nedostatochnost (patogenez, klinika, diagnostika, lechenie)*. St. Petersburg: SpecLit; 2014. (In Russ.).
23. Malov YS, Kulikov AN. Symmetry approach to research of heart and its pathology. *Vestnik Rossijskoi voenno-meditsinskoi akademii*. 2014;2(46):51–57. (In Russ.).
24. Malov YS, Kuchmin AN, Borisov IM, Malova AM. Golden symmetry — an indicator of the norm and pathology of the human heart. *Vestnik Rossijskoi voenno-meditsinskoi akademii*. 2020;2(70): 189–194. (In Russ.).

ОБ АВТОРАХ

***Игорь Михайлович Борисов**, кандидат медицинских наук;
e-mail: Askbo@mail.ru

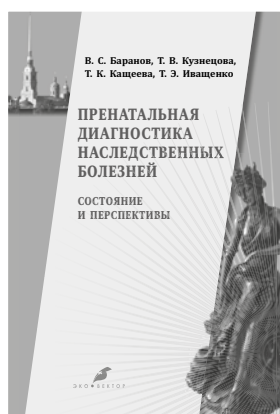
Юрий Степанович Малов, доктор медицинских наук,
профессор

AUTHORS INFO

***Igor M. Borisov**, candidate of medical sciences;
e-mail: Askbo@mail.ru

Yuri S. Malov, doctor of medical sciences, professor

Эти книги и учебные пособия, выпущенные ООО «Эко-Вектор», можно приобрести по адресу: 191186, Санкт-Петербург, Аптекарский переулок, 3, литера А, помещение 1Н, тел. (812)648-83-68. E-mail: nl@eco-vector.com.
<https://www.eco-vector.com/books>

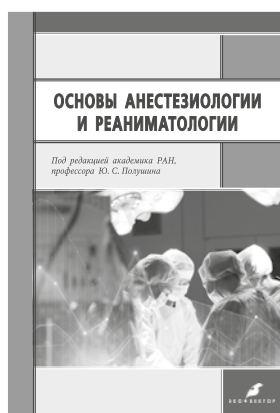


В. С. Баранов, Т. В. Кузнецова, Т. К. Кащева, Т. Э. Иващенко

Пrenatalная диагностика наследственных болезней. Состояние и перспективы (2020)

В монографии обобщены итоги многолетней работы коллектива лаборатории пренатальной диагностики врожденных и наследственных болезней ФГБНУ «НИИ акушерства, гинекологии и репродуктологии им. Д. О. Отта» по разработке и внедрению в Санкт-Петербурге и России новых методов, технологий и алгоритмов пренатальной (дородовой) диагностики — самого эффективного направления медицинской генетики, широко используемого в мире с целью профилактики наследственных (генных и хромосомных) болезней и врожденных пороков развития.

Книга предназначена врачам — акушерам-гинекологам, врачам-генетикам, врачам ультразвуковой диагностики, специалистам всех направлений службы пренатальной диагностики, по медицине плода, а также специалистам по лабораторной генетике (цитогенетикам, молекулярным биологам, биохимикам, биоинформатикам). Издание может представлять интерес для организаторов здравоохранения в области охраны здоровья матери и ребенка, врачей клиник вспомогательных репродуктивных технологий. Она может служить учебным пособием студентам медицинских вузов, биологических и медицинских факультетов университетов, изучающих основы нормального и патологического эмбриогенеза человека, этиологии, патогенеза и профилактики наследственных и врожденных заболеваний.

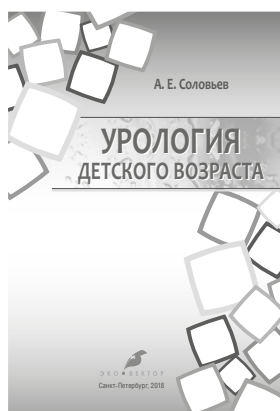


Ю. С. Александрович, И. М. Барсукова, Б. Н. Богомолов и др.; под ред. Ю. С. Полушина

Оснoвы анестезиологии и реаниматологии (2020)

Учебник подготовлен специалистами в области анестезиологии и реаниматологии, а также скорой медицинской помощи, имеющими большой опыт образовательной деятельности в ведущих вузах Санкт-Петербурга. Основное внимание уделено теоретическим и практическим вопросам оказания неотложной и экстренной доврачебной и врачебной помощи при наиболее распространенных заболеваниях и травмах у взрослых и детей. Представленный в учебнике материал ориентирован на реализацию положений программ учебных дисциплин «Неотложная доврачебная помощь при критических состояниях», «Анестезиология-реаниматология» и требований государственного образовательного стандарта по специальности «лечебное дело».

Учебник предназначен студентам медицинских учебных заведений, однако он будет полезен и начинающим обучение клиническим ординаторам.



А. Е. Соловьев

Урология детского возраста (2018)

В учебнике рассматриваются вопросы эмбриологии, клиники, диагностики и хирургической тактики при аномалиях развития мочеполовой системы, основных заболеваниях и онкологии мочеполовой системы в детском возрасте.

УДК 378.147:004:616-01

DOI: <https://doi.org/10.17816/brmma.64900>

ОПЫТ ОРГАНИЗАЦИИ ОБРАЗОВАТЕЛЬНОГО ПРОЦЕССА НА КАФЕДРЕ ГОСПИТАЛЬНОЙ ТЕРАПИИ В УСЛОВИЯХ ПАНДЕМИИ НОВОЙ КОРОНАВИРУСНОЙ ИНФЕКЦИИ (COVID-19)

© И.М. Павлович, О.В. Маковеева, В.Н. Васильев, А.В. Голиков, И.А. Васильева, Б.А. Чумак

Военно-медицинская академия имени С.М. Кирова МО РФ, Санкт-Петербург, Россия

Резюме. Обосновывается внедрение дистанционного обучения в практику образовательного процесса в Военно-медицинской академии им. С.М. Кирова в условиях пандемии новой коронавирусной инфекции COVID-19. Приводятся современные принципы организации дистанционного обучения. Описан опыт проведения дистанционного обучения на кафедре госпитальной терапии Военно-медицинской академии им. С.М. Кирова во время пандемии COVID-19. Рассматриваются аспекты организации и преподавания дисциплины «Госпитальная терапия» у курсантов и студентов 6-го курса при дистанционном обучении. Проведение практических занятий с использованием электронно-информационной среды включало изучение теоретического материала с использованием электронного учебника, просмотр презентации лекции, тестирование. Решение ситуационных задач с постановкой предварительного диагноза, назначением плана обследования и лечения пациентов позволили сохранить практическую составляющую занятий. Обсуждаются положительные и отрицательные стороны дистанционного обучения. Приведены данные анонимного анкетирования 70 курсантов и студентов 6-го курса лечебного факультета по вопросам удовлетворенности учебным процессом в дистанционном режиме. Вопросы анкеты касались организации, достоинств и недостатков дистанционного обучения на кафедре в условиях самоизоляции преподавателей и обучающихся. Опыт преподавания показал, что обучающиеся обладают высокой мотивацией, организованностью, достаточно хорошими навыками работы в режиме дистанционного обучения. Это способствовало быстрой адаптации к новой форме обучения в условиях пандемии COVID-19. В целом, преподаватели и обучающиеся удовлетворены процессом обучения в дистанционном режиме. Однако дистанционное обучение, по мнению большинства преподавателей и студентов, не может в полном объеме обеспечить практическую часть программы подготовки будущего врача. Положительный опыт кафедры показал, что дистанционное обучение может рассматриваться в качестве альтернативы традиционному обучению в условиях самоизоляции преподавателей и обучающихся в период пандемии COVID-19.

Ключевые слова: анкетирование студентов; дистанционное обучение; новая коронавирусная инфекция; пандемия; подготовка студентов медиков; самоизоляция; терапия.

Как цитировать:

Павлович И.М., Маковеева О.В., Васильев В.Н., Голиков А.В., Васильева И.А., Чумак Б.А. Опыт организации образовательного процесса на кафедре госпитальной терапии в условиях пандемии новой коронавирусной инфекции (COVID-19) // Вестник Российской военно-медицинской академии. 2021. Т. 23, № 2. С. 237–242. DOI: <https://doi.org/10.17816/brmma.64900>

DOI: <https://doi.org/10.17816/brmma.64900>

EXPERIENCE IN THE EDUCATIONAL PROCESS AT THE DEPARTMENT OF HOSPITAL THERAPY IN THE PANDEMIC OF THE NEW CORONAVIRUS INFECTION (COVID-19)

© I.M. Pavlovic, O.V. Makoveeva, V.N. Vasilyev, A.V. Golikov, I.A. Vasilyeva, B.A. Chumak

Military Medical Academy named after S.M. Kirov of the Ministry of Defense of the Russian Federation, Saint Petersburg, Russia

ABSTRACT: The introduction of distance learning into the practice of educational process at the Military Medical Academy named after S.M. Kirov is justified in the context of the pandemic of the new coronavirus infection COVID-19. The modern principles of distance learning are presented. The experience of distance learning at the Department of Hospital Therapy of the Military Medical Academy named after S.M. Kirov during the COVID-19 pandemic is described. Aspects of the organization and teaching of the discipline "Hospital Therapy" in cadets and students of the 6th year in distance learning are considered. Practical training using an electronic information environment included studying theoretical material using an electronic textbook, watching a lecture presentation, and testing. Solving situational problems with pre-diagnosis, appointment of a plan of examination and treatment of patients allowed to preserve the practical component of the classes. The positive and negative aspects of distance learning are discussed. The data of the anonymous questionnaire of 70 cadets and students of the 6th year of the Faculty of Medicine on satisfaction with the educational process in the distance learning mode are given. The questions concerned the organization, merits and disadvantages of distance learning at the department in conditions of self-isolation of teachers and students. The experience of teaching has shown that cadets and students have high motivation, organization, good enough skills to work in the mode of distance learning. This has contributed to rapid adaptation to a new form of training in the face of the COVID-19 pandemic. In general, teachers and students are satisfied with the remote learning process. However, distance learning, according to most teachers and students, cannot fully provide a practical part of the future doctor's training program. Positive experience of the department has shown that distance learning can be considered as an alternative to traditional learning in the conditions of self-isolation of teachers and students in the pandemic of the new coronavirus infection COVID-19.

Keywords: distance learning; medical student training; new coronavirus infection; pandemic; self-isolation; student questionnaire; therapy.

To cite this article:

Pavlovic IM, Makoveeva OV, Vasilyev VN, Golikov AV, Vasilyeva IA, Chumak BA. Experience in the educational process at the Department of Hospital Therapy in the pandemic of the new coronavirus infection (COVID-19). *Bulletin of the Russian Military Medical Academy*. 2021;23(2):237–242. DOI: <https://doi.org/10.17816/brmma.64900>

ВВЕДЕНИЕ

Началом дистанционного обучения (ДО) считается «корреспондентское обучение», которое возникло в середине XIX в. в Великобритании. Связь педагогов и обучаемых осуществлялась через почтовые сообщения. Первым учебным заведением, который начал предлагать ДО, стал Открытый университет Великобритании в 1969 г. В дальнейшем, удачный опыт преподавания начал использоваться в других странах.

В настоящее время система электронного образования (ЭО) с применением дистанционных технологий является инновационной. ДО — это форма взаимодействия обучающихся и преподавателей на расстоянии с использованием компьютерных и телекоммуникационных технологий. По своей сути, это процесс обучения путем изучения информации, представленной в текстовой или мультимедийной форме, а также посредством интерактивного общения между участниками образовательного процесса с использованием персональных компьютеров, планшетов, смартфонов. Общими принципами ДО являются [1, 2]:

- 1) модульность — каждый предмет (учебный курс) представляет собой отдельный электронный модуль;
- 2) массовость — возможность получать образование неограниченному числу обучающихся;
- 3) дальность — возможность получать образование удаленно;
- 4) параллельность — возможность получать образование наряду с профессиональной деятельностью;
- 5) асинхронность — возможность получать образование в удобном временном режиме;
- 6) экономичность — возможность минимизации затрат, связанных с проездом к месту учебы, проживанием и т. д.;
- 7) гибкость — возможность получать образование как в группе, так и индивидуально.

Важное отличие ДО от очного обучения состоит в превалировании самостоятельной работы обучающихся. Несмотря на то, что современные студенты — это представители «цифрового поколения», тем не менее процесс ДО требует от них высокой мотивации и самоорганизации. Характерны изменение роли преподавателя, преобладание у обучающихся самоконтроля над контролем со стороны преподавателя [3, 4].

Существуют различные режимы организации ДО. Для виртуального общения студентов с преподавателем необходимы наличие доступа к сети Интернет, выход на связь всех участников образовательного процесса в назначенное время, использование единой коммуникационной платформы. Основные и дополнительные источники информации для самостоятельного изучения материала при этом предоставляются в электронном виде или в виде ссылок на необходимые ресурсы. При реализации ДО возможны как синхронные, так

и асинхронные методики. Синхронное обучение предполагает взаимодействие студентов и педагогов согласно учебного расписания. При асинхронном обучении студенты занимаются по индивидуальному графику с наличием обозначенных по времени контрольных мероприятий.

Актуальность ЭО для вузов связана с введением новых образовательных стандартов, позиционирующих увеличение объема самостоятельной работы студентов. В каждом вузе должна быть создана электронно-информационная образовательная среда (ЭИОС), как элемент, обеспечивающий информационно-методические условия реализации программы обучения. ЭИОС обеспечивает доступ к электронным учебным планам, рабочим программам дисциплин (модулей) и практик, учебным курсам, изданиям электронных библиотек, другим образовательным ресурсам [5]. Преподаватели создают и размещают в ЭИОС свои учебные курсы, презентации лекций, тесты, аудио- и видеоматериалы, контролируют процесс обучения.

В нашей стране успешно используется дистанционная форма обучения во многих вузах, в основном технического профиля. В медицинских вузах обучение студентов традиционно проводится в очной форме. Исторически, на протяжении почти трех столетий, подготовка военных врачей проходит в лучших традициях отечественной клинической медицины — «у постели больного» [6]. Однако появление новой коронавирусной инфекции (НКИ) в России внесло свои коррективы в организацию образовательного процесса. НКИ впервые была диагностирована в китайском городе Ухань в декабре 2019 г. Со временем она распространилась по всему миру, привела к многочисленным жертвам [7]. Всемирная организация здравоохранения 11 марта 2020 г. объявила НКИ пандемией.

В марте 2020 г. российским вузам было рекомендовано организовать режим ДО. Большая часть вузов страны была готова к оперативному переходу за счет своевременно созданной аппаратно-технической, программной, предметной, методической и административно-управленческой базы в виде ЭОИС. До пандемии в Военно-медицинской академии им. С.М. Кирова (ВМА), дистанционные образовательные технологии применялись в основном при реализации программы непрерывного медицинского образования и аккредитации специалистов [8, 9]. Согласно приказу начальника академии, ДО было введено в ВМА с конца марта 2020 г.

Цель исследования — обосновать возможность ДО на кафедре госпитальной терапии (ГТ) ВМА.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

В условиях самоизоляции обучаемых и преподавателей, с марта 2020 по февраль 2021 г. образовательный процесс на кафедре ГТ осуществлялся в дистанционном

режиме. Новый учебный год в сентябре 2020 г. профессорско-преподавательский состав кафедры начал с проведения лекций и очных занятий, однако эпидемиологическая ситуация потребовала вновь перейти к ДО. Обучение на кафедре ГТ прошли 16 учебных групп (414 человек): 6 групп 2-го факультета, 2 группы 3-го факультета, 6 групп 5-го факультета, 2 группы 7-го факультета. Все занятия проходили строго в соответствии с расписанием.

Несмотря на то, что у профессорско-преподавательского состава кафедры отсутствовал опыт преподавания клинической дисциплины дистанционно, быстрый переход стал возможным благодаря ряду обстоятельств, таких как: наличие в ВМА ЭИОС; оперативное использование преподавателями и студентами социальных сетей и мессенджеров для взаимодействия; активность преподавателей кафедры и сотрудников учебного отдела академии, обеспечивших процесс ДО курсантов и студентов. Заметим, что ранее профессорско-преподавательским составом кафедры был создан и размещен в ЭИОС электронный учебно-методический комплекс (ЭУМК) по «Госпитальной терапии», который содержит определенный набор позиций по каждой теме, а именно: лекцию в текстовом варианте, презентацию лекции, контрольные вопросы, ситуационные задачи, тестовые вопросы. Фонд справочно-информационных ресурсов ЭУМК включает в себя учебник по госпитальной терапии, учебные пособия по современным классификациям заболеваний внутренних органов, оказанию неотложной помощи, практикум к занятиям с контрольными вопросами и ситуационными задачами. В соответствии с требованиями был создан и электронный учебник по «Госпитальной терапии» [10]. Таким образом, наличие готового ЭУМК позволило перейти непосредственно к занятиям в формате ДО без затруднений.

Реализация ДО на кафедре включала самостоятельное изучение курсантами и студентами учебных материалов (учебников, лекций) по теме занятия, размещенных в ЭУМК, а также собственно проведение занятий согласно расписанию в строго определенное время. Во время занятия осуществлялось консультирование преподавателями курсантов и студентов по наиболее сложным для усвоения разделам темы; решение ситуационных задач по теме с обсуждением (групповым или индивидуальным); разбор представленных ответов на контрольные вопросы по теме. Преподаватели кафедры проводили мониторинг качества учебного процесса путем ежедневного наблюдения активности слушателей и студентов на занятии, оценки правильности решения ситуационных задач и результатов тестирования. Оценка знаний проводилась с использованием традиционной 5-балльной системы.

Процесс ДО на кафедре ГТ в условиях пандемии, по мнению сотрудников кафедры, несомненно, имел свои положительные стороны, основными из них являются:

1) полноценное «посещение» занятий студентами и курсантами. В качестве «отработок» оперативно предлагалось ответить на вопросы преподавателя, пройти тестирование, подготовить реферат по указанной тематике;

2) использование современных интернет-платформ и приложений позволяло проводить семинары, дискуссии, а также контроль знаний (опрос);

3) возможность для преподавателя выбирать конкретную форму, темп занятия, комбинировать различные форматы представления учебного материала и индивидуальных занятий, учитывая особенность тематики занятия;

4) развитие и совершенствование у курсантов и студентов таких качеств и навыков, как самодисциплина, умение планировать время, ответственность, заинтересованность в усвоении учебного материала, использовании новых интернет-технологий, средств коммуникации;

5) возможность мгновенного доступа к образовательным ресурсам ЭИОС, электронной библиотеке, лекциям, другим курсам и электронным материалам, что способствовало лучшему усвоению учебного материала, ответственности в обучении.

В целом отметим, что проведение ДО стимулирует развитие учебно-познавательной активности курсантов и студентов. Кроме того, существует возможность параллельного ведения нескольких групп обучающихся, что в условиях пандемии может рассматриваться как положительная сторона данного вида работы. Недостатков ДО, по мнению преподавателей, оказалось столько же, как и преимуществ такового.

1. Возникновение технических неполадок и сбоев в компьютерах или в сети Интернет. Все участники ДО были зависимы от работы ЭИОС. Существовала необходимость использования разных интернет-платформ и мессенджеров для полноценной коммуникации во время «зависания» образовательной среды.

2. Недостаточное знание и владение возможностями ЭО, как со стороны ряда преподавателей, так и со стороны некоторых обучающихся. Отсутствие единой рекомендованной интернет-платформы для проведения занятий. Разнообразие технических средств и педагогических методик дистанционной работы у разных преподавателей приводило к различиям в содержательности, наглядности обучения.

3. Отсутствие визуального контакта с обучающимися при выполнении ими различных видов контрольных работ. Невозможность проконтролировать применение других средств получения информации при ответе на контрольные вопросы, тестировании. Отсутствие в ряде случаев оперативной обратной связи по актуальным вопросам и трудным для усвоения подразделам тем.

4. Отсутствие возможности иметь достоверную информацию о местонахождении и состоянии здоровья обучаемого. Все участники образовательного процесса

стали проводить больше времени за компьютерами, что сопровождалось гиподинамией.

5. Отсутствие возможности освоить и закрепить сенсорные практические терапевтические навыки.

Обсуждая преимущества и недостатки ДО на кафедре ГТ, мы сочли целесообразным провести опрос обучающихся. Нами проведено анкетирование 34 курсантов 6-го курса 2-го, 3-го и 5-го факультетов и 36 студентов 6-го курса 7-го факультета, проходивших на кафедре как очное, так и дистанционное обучение. Все участники анкетирования ответили положительно на первый вопрос о том, удовлетворены ли они проведением на кафедре занятий в режиме ДО.

Второй вопрос анкеты был следующий: «Какой тип обучения Вы предпочитаете?». Предлагалось выбрать один ответ из вариантов ответов: «А» — очное; «Б» — ДО; «В» — «смешанное». 50% обучающихся предпочли «смешанное» обучение, а 44,3% — очное обучение, и только 5,7% выбрали дистанционный формат. Среди курсантов большинство было за смешанное обучение (55,9%). Мнения студентов разделились поровну между смешанным и очным обучением. Большинство опрошенных предпочли бы общаться с преподавателем очно, сочетая аудиторные занятия с элементами электронного обучения.

Для ответа на следующий вопрос анкеты: «Каковы, на Ваш взгляд, преимущества ДО?», было предложено указать несколько вариантов: «А» — «гибкий» график; «Б» — «индивидуальный учебный план, самостоятельность»; «В» — «возможность учиться удаленно, снижение риска инфицирования»; «Г» — «больше времени на подготовку к занятию, изучению материала»; «Д» — «доступ к ЭОИС, другим интернет-ресурсам». 61,4% обучающихся указали, что достоинством ДО является «гибкий» график (ответ «А»); на втором месте был ответ «В» — «возможность учиться удаленно, снижение риска инфицирования» (41,4%); на третьем месте — ответ «Г». Интересно, что курсанты главным достоинством ДО считали ответ «Г», в то время как студенты 7-го факультета — ответ «А».

На вопрос «Каковы, на Ваш взгляд, недостатки ДО?» были предложены следующие варианты ответов: «А» — «недостаточное общение с преподавателем»; «Б» — «недостаточно мотивации и самоорганизанности»; «В» — «необходимость всегда иметь гаджеты и выход в интернет»; «Г» — «частые технические погрешности

работы ЭОИС, отсутствие интернет-связи»; «Д» — «отсутствие возможности приобретения практических навыков, курации пациентов». 78,6% обучающихся указали, что основным недостатком ДО является «отсутствие возможности приобретения практических навыков, курации пациентов» (ответ «Д»); на втором месте был ответ «Г»; на третьем месте — ответ «А» (28,6%). Курсанты главным недостатком ДО считали ответ «Д», а студенты 7-го факультета — ответ «Г».

Таким образом, однозначное мнение по данным вопросам отсутствовало. Практически всем обучаемым не доставало личного контакта с преподавателем, общения в группе, практической составляющей процесса обучения — всего того, к чему привыкли курсанты и студенты при традиционном очном образовании.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В период пандемии COVID-19 формат ДО предоставил возможность продолжения образовательного процесса. Перед кафедрой ГТ ВМА, которая является выпускающей кафедрой, стояла задача проведения заключительных циклов по терапии, промежуточной аттестации, курсового экзамена и государственной итоговой аттестации 2020 г. В сложных условиях пандемии образовательный процесс на кафедре был переформатирован и эффективно продолжался в дистанционном режиме. Этому способствовало наличие в личном кабинете кафедры полноценного ЭУМК по ГТ, а также подготовленных для работы в ЭОИС преподавателей. Опыт преподавания в формате ДО показал, что обучающиеся обладают высокой мотивацией, организованностью, достаточно хорошими навыками по работе в ЭОИС, что способствовало быстрой адаптации к новой форме обучения в условиях пандемии COVID-19.

В целом преподаватели и обучающиеся удовлетворены процессом обучения в дистанционном режиме, однако, по мнению большинства, ДО не может в полном объеме обеспечить практическую часть программы курса по терапии, которая является важной для будущего врача. В то же время опыт и результаты вынужденного перехода на дистанционную форму обучения в ВМА подтвердили, что такой удаленный формат может рассматриваться в качестве временной альтернативы традиционному обучению.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Вознесенская Е.В. Дистанционное обучение — история развития и современные тенденции в образовательном пространстве // Наука и Школа. 2017. № 1. С. 116–123.
2. Савельева Н.Х., Уварина Н.В., Гнатышина Е.А. Генезис понятия «электронное дистанционное обучение» в педагогической

теории и практике // Отечественная и зарубежная педагогика. 2020. № 1 (65). С. 74–83.

3. Кирилова Г.И., Грунис М.Л., Левина Е.Ю., Голованова И.И. Актуализация коммуникационной компетентности педагога в цифровом формате деятельности // Казанский педагогический журнал. 2020. № 4 (141). С. 38–45. DOI: 10.34772/KPJ.2020.141.4.005

4. Бобылев А.В. Развитие учебной самоорганизации студентов в условиях цифровизации высшего образования // Казанский педагогический журнал. 2020. № 4 (141). С. 80–85. DOI: 10.34772/KPJ.2020.141.4.011
5. Корнеева Р.В. Информационно–образовательная среда как элемент модернизации системы образования // Международный журнал гуманитарных и естественных наук. 2020. № 3–1 (42). С. 118–122. DOI: 10.24411/2500-1000-2020-10217
6. Крюков Е.В., Костюченко О.М., Овчинникова М.Б., Бобылев В.А. Московская госпитальная школа — родоначальница военно-медицинского образования в России // Военно-медицинский журнал. 2016. № 6 (33). С. 71–77.
7. Москалев А.В., Гумилевский Б.Ю., Апчел В.Я., Цыган В.Н. Старый новый коронавирус // Вестник Российской во-

- енно-медицинской академии. 2020. № 70 (2). С. 182–188. DOI: 10.17816/brmma50070
8. Лобачев И.В., Соловьев А.И., Корнилов В.А., Резванцев М.В. Образование через всю жизнь // Вестник военного образования. 2018. № 3 (12). С. 74–78.
9. Лобачев И.В., Соловьев А.И., Корнилов В.А., Резванцев М.В. Система непрерывного медицинского образования и принципы аккредитации медицинских специалистов // Вестник Российской военно-медицинской академии. 2019. № 65 (1). С. 242–246.
10. Фурманов Е.Е., Лобачев И.В., Федорчук И.С., Круглова М.В. Организация разработки и использования электронных учебных изданий в образовательном процессе при подготовке медицинских специалистов // Вестник Российской военно-медицинской академии. 2019. № 1 (65). С. 247–252.

REFERENCES

1. Voznesenskaya EV. Distance education — history of development and modern tendencies in the educational space. *Science and School*. 2017;(1):116–123. (In Russ.).
2. Saveleva NH, Uvarina NV, Gnathyshina EA. Genesis of the notion “electronic distance education” in the pedagogical theory and practice. *Patriotic and foreign pedagogy*. 2020;65(1):74–83. (In Russ.).
3. Kirilova GI, Grunis ML, Levina EY, Golovanova II. Actualization of teacher’s communicative competence in the digital format of professional activity. *Kazan pedagogical journal*. 2020;141(4):38–45. (In Russ.). DOI: 10.34772/KPJ.2020.141.4.005
4. Bobylev AV. Development of students’ educational self-organization in the conditions of digitalization of higher education. *Kazan pedagogical journal*. 2020;141(4):80–85. (In Russ.). DOI: 10.34772/KPJ.2020.141.4.011
5. Korneeva RV. Information and Educational Environment as an element of modernization of the education system. *International Journal of Humanities and Natural Sciences*. 2020;42(3–1):118–122. (In Russ.). DOI: 10.24411/2500-1000-2020-10217
6. Kryukov EV, Kostyuchenko OM, Ovchinnikova MB, Bobylev VA. Moscow hospital school — a pioneer of military-medical education in Russia. *Voenno-meditsinskii zhurnal*. 2016;33(6):71–77. (In Russ.).
7. Moskaev AV, Gumilevskiy BY, Apchel VYA, Cygan VN. Old new coronavirus. *Bulletin of the Russian Military Medical Academy*. 2020;70(2):182–188. (In Russ.). DOI: 10.17816/brmma50070
8. Lobachev IV, Solovov AI, Kornilov VA, Rezvantsev MV. Education throughout life. *Vestnik voennogo obrazovaniia*. 2018;12(3):74–78. (In Russ.).
9. Lobachev IV, Solovov AI, Kornilov VA, Rezvantsev MV. New accreditation systems of medical specialist and continuing medical education. *Bulletin of the Russian Military Medical Academy*. 2019;65(1):242–246. (In Russ.).
10. Furmanov EE, Lobachev IV, Fedorchuk IS, Kruglova MV. Organization of development and use of electronic educational publications in the educational process in the training of medical specialists. *Bulletin of the Russian Military Medical Academy*. 2019;65(1):247–252. (In Russ.).

ОБ АВТОРАХ

***Ольга Владимировна Маковеева**, кандидат медицинских наук; e-mail: olga2016@yandex.ru

Игорь Михайлович Павлович, доктор медицинских наук; SPIN-код: 3658-9191

Вадим Николаевич Васильев, кандидат медицинских наук; SPIN-код: 6091-8218

Алексей Владиславович Голиков, кандидат медицинских наук; SPIN-код: 6451-1485

Ирина Алексеевна Васильева, кандидат медицинских наук; SPIN-код: 7974-1546

Борис Анатольевич Чумак, кандидат медицинских наук; AuthorID: 475379

AUTHORS INFO

***Olga V. Makoveeva**, candidate of medical sciences; e-mail: olga2016@yandex.ru

Igor M. Pavlovich, doctor of medical sciences; SPIN-code: 3658-9191

Vadim N. Vasilyev, candidate of medical sciences; SPIN-code: 6091-8218

Alexey V. Golikov, candidate of medical sciences; SPIN-code: 6451-1485

Irina A. Vasilyeva, candidate of medical sciences; SPIN-code: 7974-1546

Boris A. Chumak, candidate of medical sciences; AuthorID: 475379

УДК 616.34-008:616-092

DOI: <https://doi.org/10.17816/brmma.58117>

БОЛЕЗНИ КАК СЛЕДСТВИЕ НАРУШЕНИЙ СИМБИОТИЧЕСКИХ ВЗАИМООТНОШЕНИЙ ОРГАНИЗМА ХОЗЯИНА С МИКРОБИОТОЙ И ПАТОГЕНАМИ

© Е.И. Ткаченко¹, В.Б. Гриневич¹, И.В. Губонина¹, Ю.А. Кравчук¹, В.Я. Апчел^{1,2}, Е.С. Иванюк¹¹ Военно-медицинская академия имени С.М. Кирова МО РФ, Санкт-Петербург, Россия² Российский государственный педагогический университет имени А.И. Герцена, Санкт-Петербург, Россия

Резюме. Последние достижения многих наук привели к пониманию необходимости формирования новых представлений о сущности взаимоотношений человека с окружающим и внутренним миром, его здоровья, принципах формирования заболеваний и их профилактики. Наметился переход от коллекции достижений различных наук к холистической парадигме, объединяющей человека как организм и как личность, его внутренний и окружающий мир. Стало очевидным, что это невозможно сделать в рамках прежних общих теорий медицины. С этой целью авторы предлагают новую теорию медицины — «теорию ноосферно-антропогенной гармонии». С позиций данной теории рассматриваются механизмы взаимоотношений микробиоты и патогенов с протективным и акцептивным иммунитетом здорового и больного человека, а также механизмы регулирования микробиоты. Формируемая парадигма дисбиоза как причины многих заболеваний и установленные ведущие гомеостатические механизмы, обеспечивающие симбиотические взаимоотношения микробиоты, иммунитета и его роли в механизмах естественной толерантности, формирования различных, в том числе аутоиммунных, заболеваний и опухолей, требуют изменения привычной стратегии лечения и профилактики, в основу которой положено управление микробиотой с использованием нового класса средств — метабиотиков.

Ключевые слова: ноосферно-антропогенная гармония; болезни; микробиота; протективный иммунитет; акцептивный иммунитет; метабиотики; дисбиоз; профилактика; лечение.

Как цитировать:

Ткаченко Е.И., Гриневич В.Б., Губонина И.В., Кравчук Ю.А., Апчел В.Я., Иванюк Е.С. Болезни как следствие нарушений симбиотических взаимоотношений организма хозяина с микробиотой и патогенами // Вестник Российской военно-медицинской академии. 2021. Т. 23, № 2. С. 243–252. DOI: <https://doi.org/10.17816/brmma.58117>

DOI: <https://doi.org/10.17816/brmma.58117>

DISEASE AS A RESULT OF VIOLATIONS OF THE SYMBIOTIC RELATIONSHIP BETWEEN THE HOST AND THE MICROBIOTA WITH PATHOGENS

© E.I. Tkachenko¹, V.B. Grinevich¹, I.V. Gubonina¹, Yu.A. Kravchuk¹, V.Ya. Apchel^{1, 2}, E.S. Ivanyuk¹

¹ Military Medical Academy named after S.M. Kirov of the Ministry of Defense of the Russian Federation, Saint Petersburg, Russia

² Russian State Pedagogical University named after A.I. Herzen, Saint Petersburg, Russia

ABSTRACT: Recent achievements in many sciences have led to an understanding of the need to form new ideas about the nature of human relationships with the environment and the inner world, his health, the principles of disease formation and their prevention. There has been a transition from a collection of achievements of various sciences to a holistic paradigm that unites a person as an organism and as a person, his inner and surrounding world. It became obvious that this could not be done within the framework of the previous general theories of medicine. To this end, the authors propose a new theory of medicine: "the theory of noospheric-anthropogenic harmony". From the standpoint of this theory, the mechanisms of the relationship of microbiota and pathogens with the protective and acceptive immunity of a healthy and sick person, as well as the mechanisms of microbiota regulation, are considered. The paradigm of dysbiosis as the cause of many diseases and main homeostatic mechanisms that provide symbiotic relationships of microbiota, immunity and its role in the mechanisms of natural tolerance and formation of various disease, such as, autoimmune ones and tumors, require a change in the accept- edtreatment and prevention. A new approach should be based on using a new class of drugs — metabiotics, which in their term influence microbiota.

Keywords: noospheric-anthropogenic harmony; diseases; microbiota; protective immunity; acceptive immunity; metabiotics; dysbiosis; prevention; treatment.

To cite this article:

Tkachenko EI, Grinevich VB, Gubonina IV, Kravchuk YuA, Apchel VYa, Ivanyuk ES. Disease as a result of violations of the symbiotic relationship between the host and the microbiota with pathogens. *Bulletin of the Russian Military Medical Academy*. 2021;23(2):243–252. DOI: <https://doi.org/10.17816/brmma.58117>

Received: 12.01.2021

Accepted: 27.03.2021

Published: 20.06.2021

Глобализация всех социальных, хозяйственных и промышленных процессов, ставших важнейшим фактором биосферной эволюции, а также последние достижения многих наук привели к пониманию необходимости формирования новых представлений о сущности взаимоотношений человека с окружающим и внутренним миром, его здоровья, принципах формирования заболеваний и их профилактики. Наметился переход от коллекции достижений различных наук к холистической парадигме, объединяющей человека как организм и как личность, его внутренний и окружающий мир. Стало очевидным, что это невозможно сделать в рамках прежних общих теорий медицины. С этой целью мы предлагаем новую теорию медицины — «теорию ноосферно-антропогенной гармонии», основные постулаты которой следующие.

1. В процессе формирования ноосферы, где человек стал решающей геологической силой, приближается предел прежней парадигмы развития человеческой популяции.

2. Наступающая глобальная экологическая катастрофа как следствие научной и хозяйственной деятельности требует перехода к управляемой социоприродной ноосферной эволюции на базе человеческого интеллекта.

3. Развитие ноосферы как социоприродной стадии эволюции «системы Земля» требует гармоничных отношений человека с окружающим и внутренним миром (эндозкологией и микробиотой), что является основой его здоровья и социального благополучия.

4. Человек — «надорганизменная система», включающая микробиоту и организм хозяина, которые регулируют его метаболический фенотип и определяют состояние здоровья или болезни.

5. Антропогенные воздействия на природу и их неблагоприятные последствия вызвали глубокие нарушения эволюционно сложившихся симбиотических микробиоценозов и человека, нарушение баланса базовых систем регуляции и истощение механизмов адаптации с развитием метаболического дисбаланса.

6. Метаболический дисбаланс привел к формированию трех основных групп заболеваний: 1) аддикции, неврозы и психозы; 2) болезни нарушений обмена и опухоли; 3) дисбиозы, дисбактериозы.

7. Микробиота участвует в формировании заболеваний. Управление микробиотой — эффективный способ профилактики и лечения.

8. Экологические риски — соматотропные и психотропные факторы этиологии заболеваний.

9. Социальное поведение общества и его индивидуумов требует перехода от тотального гедонизма к гармонии запросов и возможностей без ущерба для себя и окружающей среды.

10. Интеллект — основное богатство человеческой популяции в процессе перехода от *Homo sapiens* (человек разумный) к *Homo faber* (человек умелый).

Установлено, что в процессе эволюции произошло формирование человека как «суперорганизменной системы», включающей собственно организм человека и его эндогенный микробиоценоз (микробиоту), на паритетных началах регулирующих метаболический фенотип, обеспечивающих его развитие и защиту от патогенов. Этот симбиоз следует рассматривать как один из основных факторов эволюции эукариотических организмов, определяющих их изменчивость и отбор, противостояние патогенам, обеспечение эссенциальными нутриентами, гормонами, регуляцию различных функций и метаболизм органов. Вместе с тем А.М. Уголевым [1] и его учениками [2, 3] получены данные, позволяющие рассматривать процесс ассимиляции пищи из желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) не только как источник питательных веществ и энергии, но и как источник гормонов и биологически активных веществ, образующихся в ЖКТ, а также поступающих балластных веществ, необходимых для аутохтонной микрофлоры и образования необходимых вторичных нутриентов, в том числе регуляторных. Кроме того, установлено, что масса эндокринных клеток органов пищеварения (вырабатывающих более 30 гормонов), больше, чем масса всех эндокринных органов, вместе взятых [1]. При этом энтеральная среда выполняет функцию химического гомеостаза и находится под контролем со стороны хозяина, а также со стороны симбионтов. Качественные и количественные изменения эндогенной флоры вследствие различных влияний закономерно вызывают системные структурно-функциональные изменения различных органов, т. е. болезни, по различным механизмам, связанным с нарушением потока метаболитов, регуляторных веществ, токсикантов и других нутриентов. Связанная с угнетением или избыточным ростом симбиотической флоры патология, очевидно, обусловлена рядом обстоятельств, в числе которых направленность и выраженность компенсаторных морфофункциональных изменений тех или иных органов, степень выраженности иммунодефицита и ряд других. Что касается микрофлоры, приводящей к формированию так называемой терапевтической патологии, то она имеет свои выраженные отличия, что дает основание для введения понятия «терапевтические инфекции» [2].

Постулатами теории патологии внутренних органов, связанной с терапевтическими инфекциями, являются:

1) нормальный» биоценоз организма — одно из решающих условий здоровья;

2) терапевтические инфекции обладают слабой вирулентностью и патогенностью и для формирования патологии требуют участия других факторов — «факторов риска»;

3) активация эндогенной микрофлоры, ранее сосуществовавшей в организме по принципу мутуализма или комменсализма — завершающего этапа снижения иммунобиологической защиты и формирования заболеваний;

4) формируемая патология внутренних органов детерминирована иммунобиологическими свойствами активированной микрофлоры («терапевтические инфекции») и морфофункциональными особенностями органа.

В основу данной теории положены представления о человеке как «суперорганизменной» системе, включающей и микробиоту, которая, как установлено, имеет отношение к регуляции всех основных жизненно важных процессов и формирования заболеваний [3].

При анализе эволюции представлений о сущности терапевтических заболеваний за истекшее столетие обращает внимание то, что в начале XX в. доминировала инфекционная патология, которую в конце столетия потеснили терапевтические заболевания и опухоли. Например, анализируя причины инфаркта миокарда, описанного как казуистика в 1908 г. и получившего очень широкое распространение в конце века, следует признать, что установленные для него факторы риска имели место и тогда и сейчас, но они не объясняют скачкообразного увеличения частоты этого заболевания. А изменилось лишь одно — эндогенный биоценоз в связи с неоднократным и повторяющимся воздействием различных антибактериальных средств. Произошедшая «тихая революция» в терапии, о которой гастроэнтерологи заговорили первыми, имеет, на наш взгляд, ряд предпосылок. На протяжении короткого исторического периода произошла эволюция заболеваний человека от «традиционной» инфекционной патологии к терапевтическим заболеваниям, значительную часть которых следует связать с активацией симбионтной (преимущественно суб- и анаэробной) флоры, по нашему определению, «терапевтической инфекции», имеющей ряд общих отличительных черт. Особая роль в этом принадлежит органам желудочно-кишечного тракта, где сосредоточено около $\frac{2}{3}$ всей микробиоты.

Сейчас интенсивно изучаются важнейшие характеристики микробиоты, кроме видового разнообразия: устойчивость к внешним воздействиям, способность к восстановлению, микробное взаимодействие, функциональная стабильность и функциональная избыточность микробиоты. Применительно к микробиоте кишечника функциональная избыточность — ее неотъемлемое свойство, характеризующее возможность выполнения сходных метаболических функций филогенетически различными микроорганизмами, т. е. фактически возможность замещения одних микроорганизмов другими без потери функции. Биологический смысл функциональной избыточности — поддержание функциональной стабильности микробиоты, обеспечивающее ей эволюционные преимущества в мутуалистических взаимоотношениях с организмом хозяина.

Все это позволило внести в передовую десятку наиболее значительных научных достижений 2013 г. выявление определяющего влияния кишечной микрофлоры

на практически все процессы организма, включая мозговую деятельность. Вместе с тем новые данные о взаимодействии микробиоты и иммунной системы позволяют считать, что многие болезни — следствие нарушения симбиотических взаимоотношений микробиоты кишечника и иммунной системы [4]. Микробиота включает систему протективного иммунитета, обеспечивающего защиту от патогенов (микробов, вирусов и др.) и акцептивного иммунитета, обеспечивающего взаимодействие с комменсалами и их защиту в пределах физиологических реакций без развития воспаления [5]. Основным звеном этого взаимодействия являются механизмы распознавания с помощью микроб-ассоциированных молекулярных паттернов распознающих рецепторов клеток организма хозяина. Основной функцией акцептивного иммунитета считается синтез секреторного иммуноглобулина A (IgA), выделяющегося в просвет кишечника и обеспечивающего симбиотическое взаимодействие с микроорганизмами и комменсалами в просвете кишки и покрывающей ее биопленке. Установлена также важная роль акцептивного иммунитета в транспорте микроорганизмов через М-клетки. Секреторный IgA — основной фактор акцептивного иммунитета. IgA состоит из двух компонентов: сывороточного и секреторного. Сывороточный IgA синтезируется в виде мономеров в костном мозге, а секреторный — в виде ди-, три-, тетрамеров плазматическими клетками слизистой оболочки кишечника в *lamina propria* [6]. Физиологическая роль IgA обусловлена его противовоспалительным эффектом, связанным с подавлением избыточного иммунного ответа, поэтому снижение его содержания в организме повышает риск возникновения аутоиммунных заболеваний. При этом полимеры секреторного IgA способны к транцитозу через клетки эпителия путем взаимодействия с соответствующими рецепторами этих клеток. Выходя из апикальной части эпителия, IgA присоединяет к себе часть этого рецептора, что придает ему новые свойства. Он не способен взаимодействовать с комплементом и соответствующими рецепторами на фагоцитах из-за измененной конфигурации, поэтому не является опсоином и не опосредует антител-обусловленную цитотоксичность, следовательно, не способен уничтожать патогены, а лишь способствует поддержанию нормобиоты и усилению противоинфекционного иммунного ответа при фагоцитозе патогенов дендритными клетками. Вместе с тем IgA способствует фиксации бактерий в слизи с последующим их удалением путем перистальтики из кишечника или при кашле из легких. Секреторный IgA за счет гликозилирования секреторного компонента способен функционировать в секретах с высокой концентрацией гидролаз. Он устойчив к действию ферментов протеолиза и способен взаимодействовать с белковыми компонентами слизи. Он также участвует в формировании биопленки, фиксируя вокруг себя комменсалов и таким

образом удерживая их в биопленке. Еще одной важной функцией IgA является его способность участвовать в транспорте бактерий через М-клетки эпителия с последующим фагоцитозом комплекса IgA + бактерии дендритными клетками. Показана возможность переключения синтеза различных иммуноглобулинов на синтез IgA путем стимуляции толл-подобных рецепторов (Toll-like — TLR) В-1-лимфоцитов с участием эпителия и дендритных клеток [7–9].

Кроме того, выявлено большое функциональное разнообразие Т-регуляторных клеток, тимусных и индуцированных на периферии, участвующих в различных механизмах толерантности к пище, нормобиоте, иммунном ответе на патогены, взаимодействии с другими факторами механизмов воспаления и иммунитета.

Особую роль в этом клеточном ансамбле играют дендритные клетки и макрофаги. Помимо фагоцитоза микроорганизмов и презентации антигенов наивными Т-лимфоцитами, они способствуют формированию механизмов толерантности [10]. Некоторые макрофаги синтезируют для этого противовоспалительные цитокины, а миелоидные дендритные клетки продуцируют ретиноевую кислоту (RA), являющуюся метаболитом витамина А [11, 12].

Ведущая роль в симбиотическом взаимодействии с микробиотой принадлежит эпителиальным тканям и прежде всего эпителию слизистой оболочки кишечника, осуществляющей мембранное пищеварение, всасывание метаболитов, а также синтез слизи бокаловидными клетками и антибактериальных пептидов клетками Панета. Кроме того, клетки кишечного эпителия осуществляют важные иммунологические функции за счет М-клеток, расположенных над пейеровыми бляшками и фолликул-ассоциированным эпителием тонкой кишки, участвующих в индукции иммунного ответа за счет слизееобразования, синтеза интерлейкина 17 (IL-17), IL-22, антибактериальных пептидов. Установлена способность кишечного эпителия распознавать нормальную микробиоту и ее метаболиты с помощью паттерн-распознающих рецепторов, важнейшими из которых считаются TLR. В этих процессах важная роль принадлежит рецепторам G-белков, экспрессирующихся на поверхности эпителия кишечника, где они взаимодействуют с микробными метаболитами, создавая симбиотические взаимоотношения кишечника и микробиоты.

Продукцию слизи и различных пептидов следует считать самым древним механизмом акцептивного иммунитета. Основным структурным компонентом слизи является муцин, который вместе с IgA, синтезируемым плазматическими клетками подслизистого слоя, ежедневно синтезируется в большом количестве. Кроме того, в состав слизи входят и другие белки клеточного матрикса: коллаген, фибронектин, фибриноген, эластин, протеогликаны.

В тонкой кишке имеется один прерывистый тонкий слой слизи, где осуществляется контакты клеток эпителия с микроорганизмами, поэтому для защиты от проникновения бактерий здесь важную роль играет продукция антибактериальных пептидов. Также здесь происходит взаимодействие иммунной системы с комменсалами за счет их везикулярного транспорта в Пейеровы бляшки — зоны индукции иммунного ответа, а также отростков дендритных клеток, фагоцитирующих в просвете кишечника микроорганизмы [13].

В толстой кишке, в отличие от тонкой, имеется два слоя слизи. Внутренний слой плотно прилегает к эпителию и не содержит микроорганизмов, а наружный — рыхлый слой, создающий биопленку, в которой обитают микроорганизмы, протеазы которых постоянно обновляют эту биопленку. Установлено, что плотный слой слизи не содержит зон индукции иммунного ответа из-за отсутствия контактов микроорганизмов с эпителием, поэтому иммунорегулирующее влияние микробиоты осуществляется метаболитами, из которых важнейшая роль принадлежит короткоцепочечным жирным кислотам, являющимся продуктами микробной ферментации. Таким образом, слизь и эпителий представляют собой зону взаимодействия иммунологических и регуляторных влияний системы «хозяин — микробиота». Установлено, что слизь — среда обитания и источник питания комменсалов. При этом углеводные остатки гликозилированного белка муцина, обнаженные после воздействия бактериальных протеаз, служат дополнительным источником питания комменсалов при нерегулярном поступлении пищи.

В слизи также формируется биохимический барьер для защиты от адгезии и транслокации во внутреннюю среду бактерий. Он регулирует баланс между поступлением факторов жизнедеятельности комменсалов и синтезом антимикробных белков и пептидов. Вместе с тем энтероциты синтезируют лизоцим, альфа- и бета-дефенсины, лектины, ангиогенины, фосфолипазу А. Появляются сведения о противомикробных свойствах ее антибактериальных пептидов как следствии коммуникации с нормобиотой. Они проявляют иммунорегуляторные свойства, так как играют важную роль в функционировании мукозассоциированной лимфоидной ткани человека [14, 15]. В этих процессах важная роль принадлежит эпителию как продуценту ряда противовоспалительных медиаторов: трансформирующего фактора роста, IL-10, тимического стромального лимфопоэтина, RA, которые регулируют врожденный и адаптивный иммунный ответ. Установлено, что симбионты, отобранные в процессе эволюции, не оказывают на эпителий повреждающего воздействия и воспаления, так как не содержат генов вирулентности и патогенности. Патогены, напротив, содержат эти гены, которые при контакте с эпителием активируются, вызывая повреждение эпителия и транслокацию

микроорганизмов во внутреннюю среду организма. Вследствие этого активируются паттерн-распознающие рецепторы эпителия, синтезируются провоспалительные цитокины, которые привлекают фагоциты, и развивается воспаление. Кроме того, поврежденные клетки эпителия продуцируют сигнальные молекулы повреждения, воспринимаемые фагоцитами как дополнительные стимулирующие факторы, вследствие чего развивается дополнительный протективный иммунный ответ, направленный на элиминацию конкретных возбудителей инфекции. В этом и состоит их отличие от реакций акцептивного иммунитета на комменсалов.

Так как эпителиоциты не являются «профессиональными» фагоцитами, они не в состоянии утилизировать большое число микроорганизмов, что вызывает повреждение мембран эпителия, освобождение различных токсинов, в том числе эндотоксина (липополисахарида грамотрицательных бактерий), проникновение их в кровь с последующим повреждением внутренних органов [10, 16]. Эти процессы зависят от соотношения состояния эпителия, свойств микроорганизмов и иммунного ответа. Описана возможность проникновения через поврежденный эпителий в мезентериальные лимфатические узлы нормальных кишечных бактерий с помощью фагоцитов вследствие незавершенного фагоцитоза [16]. Также установлена возможность транслокации микроорганизмов через М-клетки, базальная мембрана которых обладает большей порозностью по сравнению с другими энтероцитами ворсинок. При этом микробы проходят через М-клетки, не подвергаясь деградации, за счет меньшей лизосомальной активности этих клеток [10, 16]. Транслокация бактерий также возможна с участием клеток Панета.

Микробиота является продуцентом различных классов метаболитов, спектр и соотношение которых могут меняться в условиях дисбиоза. С увеличением проницаемости мембран клеток и возможностью проникновения метаболитов в системный кровоток возникает вероятность развития токсической энцефалопатии и других повреждений органов за счет аммиака, тиолов, аминов, низших, особенно разветвленных жирных кислот, гамма-аминомасляной кислоты и других метаболитов, продуцируемых собственной микробиотой. Вероятные механизмы и последовательность событий этих процессов, по мнению И.В. Домарадского и др. [17], представляются следующим образом: возникновение дисбиоза — лизис бактериального пептидогликана и освобождение D-галактозамина — попадание его через поральный кровоток в печень — повреждение гепатоцитов — усиление выделения в системный кровоток токсических метаболитов — развитие энцефалопатии. При этом следует отметить двойственный характер собственной микробиоты. Например, бутират является основным «топливом» для колоноцитов, однако он вместе с другими метаболитами в зависимости

от их сочетания и количества способен играть патологическую роль, вызывая деполяризацию и деэнергизацию мембран эпителиоцитов, глиальных, нервных клеток, увеличивая проницаемость мембран, что может быть причиной дистрофии слизистых оболочек, энцефалопатии и других видов патологии. Эта двойственность проявляется и в отношении других аспектов метаболизма хозяина.

За счет участия микробиоты в пищеварении в значительной мере происходит трофическое обеспечение кишечника, так как в толстой кишке под влиянием сахаролитических бактерий происходит гидролиз бета-гликозидных связей полисахаридов пищевых волокон с последующим гидролизом образующихся при этом олиго- и дисахаридов, подвергающихся последующему брожению также с помощью ферментов микроорганизмов с образованием жирных кислот (масляной, пропионовой, уксусной) — источника энергии для колоноцитов. Абсорбция этих кислот приводит к увеличению в толстой кишке pH, стимуляции транспорта воды и электролитов, а также секреторного IgA. Кроме энергообеспечивающей функции микробиоты, установлено ее участие в поставке регуляторных и информационных молекул, построении различных молекулярных структур организма. Таким образом, можно говорить об общей для организма энтеральной подсистеме, несмотря на известную автономизацию коэволюции микробиоты и двойственный ее характер с переходом от отношений симбиоза к состоянию взаимной агрессии с организмом хозяина под влиянием различных факторов. Этот конфликт в системе «хозяин — микробиота» вызывает нарушение регуляции и повреждение различных органов, в том числе под воздействием факторов патогенности представителей собственно микробиоты. Установлено, что переход от эндосимбиотических взаимоотношений к деструктивным процессам связан с нарушением молекулярных механизмов взаимодействия эпителия, в частности кишечника, с представителями собственной микробиоты. Происходит нарушение геометрии взаимодействующих структур эпителия и микроорганизмов. Основные физиологические параметры этих взаимодействующих структур связаны с полярностью среды контактного слоя, их реологическими, окислительно-восстановительными свойствами, а также «структурно-кинетическими скрепами», формирующими неравновесную конфигурацию молекул в виде водородных связей, S-S мостиков, взаимодействия гидрофобных доменов и др., обеспечивающих прочную фиксацию прилегающих структур [17]. Однако под влиянием различных факторов изменяются эти физико-химические параметры и, следовательно, геометрия взаимодействующих структур, которые становятся неузнаваемыми для собственной иммунной системы. На поверхности этих клеток экспрессируется секреторный IgA с последующим их фагоцитозом

«профессиональными фагоцитами» и эпителиальными клетками. Эти механизмы лежат в основе аллергических и иммунопатологических заболеваний.

На геометрию взаимодействующих структур, несомненно, влияют и физико-химические свойства воды. Это обусловлено химическим составом внутри- и внеклеточных жидкостей, состоянием их вязкости, плотности, окислительно-восстановительными свойствами, что в свою очередь связано с наличием в воде различного количества изотопов кислорода и водорода. Из возможных 45 вариантов комбинаций изотопов воды семь являются стабильными и всегда присутствуют в различном количестве в живых организмах. Из 100 мл воды 99,92% приходится на обычную воду (H^1O^{16}), 0,06% — на воду с тяжелыми изотопами кислорода (O^{17} и O^{18}) и 0,02% — на воду с тяжелыми изотопами водорода (H^2 — дейтерий и H^3 — тритий). Увеличение в воде этих тяжелых фракций изменяет ее физико-химические параметры (структуру, электропроводность, температуру кипения и др.) и, следовательно, биологические свойства [18]. Обычно вода состоит из мономеров H_2O , которые при различных обстоятельствах могут образовывать димеры, тримеры и более сложные структуры, что, естественно, изменяет ее свойства. Установлено, что вода имеет структуру диполя за счет смещения двух электронов атомов водорода в направлении атома кислорода, что превращает ее нейтральную молекулу в диполь с отрицательным и положительным полюсами. Благодаря этому заряду 2–6 молекул воды приобретают способность объединяться в полимеры и распадаться, что придает воде различные физико-химические и биологические свойства (информационная память, энергонасыщенность и др.) [19]. Известно, что 99% воды состоит из слабосвязанных, быстрораспадающихся молекул и только 1% — из стабильных долгоживущих ассоциатов. Пентамеры воды образуют за счет электростатического взаимодействия плотные ассоциаты связанной воды, а сферы из 12 полимеров, внутри которой часть электронов, становятся общими для всех молекул с очень сильной внутримолекулярной водородной связью, что делает структуру стабильной и долгоживущей. Эта структура определяет индивидуальные свойства воды, силу ее физиологического влияния на организм, в том числе биоэнергетическую активность, обусловленную количеством пентамеров. Они расположены вдоль мембран и митохондрий, оказывая на них влияние путем коррекции биоэнергетической активности, восполняя энергетические дефекты клеток и тканей. Предполагается, что пентамеры воды накапливают энергию и информацию по законам квантовой физики и с большой скоростью (300 000 км/с) переносят вихрь электронов на клетки [19]. Таким образом, именно вода в ее высокоэнергетическом структурном состоянии поддерживает определенный энергетический уровень клеток и определяет направленность

и интенсивность метаболизма. На основании этих теоретических представлений предпринимаются попытки создания энергоинформационных препаратов воды, содержащих повышенное количество высокоэнергетических структур, накапливающих энергию в виде свободных электронов и передающих ее в виде электронный вихрь на подобные структуры внутренней воды клеток-мишеней с пониженным энергетическим потенциалом. Это зарождающееся медицинское научное направление «электронная квантовая кинетика».

Нарушения в системе взаимодействия «организм хозяина — протективный — акцептивный — иммунитет — микробиота» имеют не только регуляторные, трофические и деспотические последствия, но и лежат в основе многих заболеваний. Эти нарушения вызывают различные факторы: антибиотики, цитостатики, иммуномодуляторы, малые дозы ионизирующего излучения, «электронный смог», различные техногенные загрязнители, токсиканты, пищевые вещества и др. Они нарушают существующую геометрию взаимодействующих структур системы «человек — микробиота» в ее биопленках слизистых оболочек с последующими вышеуказанными регуляторными расстройствами. В частности, установлены нарушения микробной экологии не только при инфекционных заболеваниях, но и при многих метаболических, иммунопатологических, аллергических и других заболеваниях. Важной проблемой планетарного масштаба становится антибиотикорезистентность, появление новых штаммов и новых нетрадиционных ассоциаций наряду с увеличением числа лиц со сниженной резистентностью к различным инфекциям. Это требует разработки стратегии управления микробиотой как одного из основных факторов формирования различных заболеваний, их профилактики и лечения.

Существенным фактором поддержания нормобиоты и иммунитета являются диеты с включением продуктов функционального питания, в том числе про-, пре-, метабиотиков (часть из них зарегистрированы как лекарства).

В последние годы для этих целей начинают применяться разнообразные низкомолекулярные вещества микробного происхождения, так называемые метабиотики, или метаболические пробиотики [20]. Они представляют собой структурные компоненты пробиотических микроорганизмов и/или их метаболиты, и/или сигнальные молекулы с установленной химической структурой, способные воздействовать на регуляторные, нейрогормональные, иммунные, метаболические, информационные, эпигенетические, транспортные функции организма, связанные с деятельностью симбиотических микроорганизмов. Эффекты метабиотиков реализуются на различных уровнях: генетическом (экспрессия, транскрипция, трансляция генов), клеточном (поверхность и мембраны клеток), включая

энергетический и белковый синтез в тканях и органах. Это достигается применением антиоксидантов, антиадгезивных антител и лектинов, блокирующих способность потенциальных патогенов к адгезии, специально подобранных бактериофагов, про- и метабитиков, содержащих энтероцины, средств, повышающих выработку секреторных иммуноглобулинов и других метаболитов направленного действия. В числе «иммуно-метабитиков» рассматриваются низкомолекулярные антимикробные соединения и эффекторные структурные компоненты, связанные с симбиотическими и пробиотическими микроорганизмами. Это масляная, молочная, уксусная, пропионовая, бензойная органические кислоты, перекись водорода, диоксид углерода, оксид азота, бактериоцины и микроцины, дефенсин и бактериоцин-схожие пептиды, лизоцим и другие энзимы с антимикробными свойствами, биосурфактанты, пектины и др. В группу иммунометабитиков также

следует отнести структурные компоненты (поверхностные S-белки фимбрий, пептидогликаны, экзополисахариды, нуклеиновые кислоты), а также различные метаболиты (препептиды, белки, дезоксинуклеиновые кислоты, богатые CpG-локусами, короткоцепочечные жирные кислоты, гомосериновые лактоны, допамин, серотонин и др.).

Таким образом, формируемая в последние десятилетия парадигма дисбиоза как причина многих метаболических расстройств и заболеваний под влиянием различных внешних и внутренних факторов, а также установленные ведущие гомеостатические механизмы, обеспечивающие симбиотические взаимоотношения микробиоты, протективного и акцептивного иммунитета, его роли в механизмах естественной толерантности, возникновении аутоиммунных заболеваний и опухолей, требуют изменения привычной стратегии профилактики и лечения, в основе которой — управление микробиотой.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Уголев А.М. Трофология — новая междисциплинарная наука // Вестник АН СССР. 1980. № 1. С. 50–68.
2. Ткаченко Е.И. Теория патологии внутренних органов, связанной с терапевтическими инфекциями // Проблемы теории и практики общественного и индивидуального здоровья в современных условиях: сборник трудов СПбГМА им. И.И. Мечникова. 1999. С. 273–273.
3. Ткаченко Е.И. Питание, эндоэкология, здоровье, болезни. Современный взгляд на проблему их взаимосвязей // Терапевтический архив. 2004. Т. 76, № 2. С. 67–71.
4. Ситкин С.И., Ткаченко Е.И., Вахитов Т.Я. и др. Метаболизм сывотки крови и микробиота кишечника при язвенном колите и целиакии // Вестник Северо-Западного государственного медицинского университета им. И.И. Мечникова. 2014. Т. 6, № 3. С. 12–22.
5. Киселева Е.П. Акцептивный иммунитет — основа симбиотических взаимоотношений // Инфекция и иммунитет. 2015. № 2. С. 1–22. DOI:10.15789/2220-7619-2015-2-113-130
6. Климович В.Б., Самойлович М.П. Иммуноглобулин А (IgA и его рецепторы) // Медицинская иммунология. 2006. Т. 8, № 4. С. 483–500. doi.org/10.15789/1563-0625-2006-4-483-500.
7. Brandtzaeg P. Secretory IgA: Designed for Anti-Microbial Defense // Front Immunol. 2013. Vol. 6. No. 4. P. 222. DOI: 10.3389/fimmu.2013.00222
8. Macpherson AJ, Geuking MB, McCoy KD. Homeland security: IgA immunity at the frontiers of the body // Trends Immunol. 2012. Vol. 33. No. 4. P. 160–167. DOI: 10.1016/j.it.2012.02.002
9. Pabst O. New concepts in the generation and functions of IgA // Nat Rev Immunol. 2012. Vol. 12. No. 12. P. 821–832. DOI: 10.1038/nri3322
10. Hill DA, Artis D. Intestinal bacteria and the regulation of immune cell homeostasis // Annu Rev Immunol. 2010. Vol. 28. P. 623–667. DOI: 10.1146/annurev-immunol-030409-101330
11. Honda K, Takeda K. Regulatory mechanisms of immune responses to intestinal bacteria // Mucosal Immunol. 2009. Vol. 2. No. 3. P. 187–196. DOI: 10.1038/mi.2009.8
12. Smith PD, Smythies LE, Shen R, et al. Intestinal macrophages and response to microbial encroachment // Mucosal Immunol. 2011. Vol. 4. No. 1. P. 31–42. DOI: 10.1038/mi.2010.66
13. Johansson ME, Larsson JM, Hansson GC. The two mucus layers of colon are organized by the MUC2 mucin, whereas the outer layer is a legislator of host-microbial interactions. Proc Natl Acad Sci USA. 2011. Vol. 15. No.108 (Suppl 1). P. 4659–4665. DOI: 10.1073/pnas.1006451107
14. Hooper LV, Stappenbeck TS, Hong CV, Gordon JI. Angiogenins: a new class of microbicidal proteins involved in innate immunity // Nat Immunol. 2003. Vol. 4. No. 3. P. 269–273. DOI: 10.1038/ni888.
15. Stappenbeck TS, Hooper LV, Gordon JI. Developmental regulation of intestinal angiogenesis by indigenous microbes via Paneth cells // Proc Natl Acad Sci USA. 2002. Vol. 26. No. 99(24). P. 15451–15455. DOI: 10.1073/pnas.202604299
16. Brown EM, Sadarangani M, Finlay BB. The role of the immune system in governing host-microbe interactions in the intestine // Nat Immunol. 2013. Vol. 14. No. 7. P. 660–667. DOI: 10.1038/ni.2611
17. Домарадский И.В., Хохоев Т.Х., Кондракова О.А. и др. Противоречивая микробиология // Российский химический журнал. 2002. Т. XLVI, № 3. С. 81–88.
18. Шендеров Б.А. Функциональное питание и его роль в профилактике метаболического синдрома. М.: Дели принт, 2008. 319 с.
19. Стехин А.А., Яковлева Г.В., Иксанова Т.И. и др. Вопросы электронной кинетики органоспецифических препаратов // Теория и практика применения инновационных нелекарственных препаратов PowerMatrix в системе профилактики и интегративной

медицины: сборник материалов I и II международной научно-практической конференции. М., 2018. С. 6–18.

20. Шендеров Б.А., Ткаченко Е.И., Лазебник Л.Б. и др. Метабиотики — новая технология профилактики и лечения за-

болеваний, связанных с микробиологическими нарушениями в организме человека // Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. 2018. № 151 (3). С. 83–92.

REFERENCES

1. Ugolev AM. Trofologija — novaja mezhdisciplinarnaja nauka. *Vestnik AN SSSR*. 1980;(1):50–68. (In Russ.).
2. Tkachenko EI. Teorija patologii vnutrennih organov, svjazannoj s terapevticheskimi infekcijami. *Problemy teorii i praktiki obshhestvennogo i individual'nogo zdorov'ja v sovremennyh uslovijah: sbornik trudov SPbGMA im. I.I. Mechnikova*. 1999;273–273. (In Russ.).
3. Tkachenko EI. Nutrition, human endoecology, health, diseases. current views on their relations. *Terapevticheskij arhiv*. 2004;76(2):67–71. (In Russ.).
4. Sitkin SI, Tkachenko EI, Vahitov TJa, et al. Serum metabolome and gut microbiota in ulcerative colitis and celiac disease. *Vestnik Severo-Zapadnogo gosudarstvennogo medicinskogo universiteta im. I.I. Mechnikova*. 2014;6(3):12–22. (In Russ.).
5. Kiseleva EP. Akseptivnyj immunitet — osnova simbioticheskikh vzaimootnoshenij. *Infekcija i immunitet*. 2015;(2):1–22. (In Russ.). DOI: 10.15789/2220-7619-2015-2-113-130
6. Klimovich VB, Samojlovich MP. Immunoglobulin A (IgA i ego receptory). *Medicinskaja immunologija*. 2006;8(4):483–500. (In Russ.). DOI: 10.15789/1563-0625-2006-4-483-500
7. Brandtzaeg P. Secretory IgA: Designed for Anti-Microbial Defense. *Front Immunol*. 2013;4:222. doi: 10.3389/fimmu.2013.00222
8. Macpherson AJ, Geuking MB, McCoy KD. Homeland security: IgA immunity at the frontiers of the body. *Trends Immunol*. 2012;33(4):160–167. DOI: 10.1016/j.it.2012.02.002
9. Pabst O. New concepts in the generation and functions of IgA. *Nat Rev Immunol*. 2012;12(12):821–832. DOI: 10.1038/nri3322
10. Hill DA, Artis D. Intestinal bacteria and the regulation of immune cell homeostasis. *Annu Rev Immunol*. 2010;28:623–667. DOI: 10.1146/annurev-immunol-030409-101330
11. Honda K, Takeda K. Regulatory mechanisms of immune responses to intestinal bacteria. *Mucosal Immunol*. 2009;2(3):187–196. DOI: 10.1038/mi.2009.8
12. Smith PD, Smythies LE, Shen R, et al. Intestinal macrophages and response to microbial encroachment. *Mucosal Immunol*. 2011;4(1):31–42. DOI: 10.1038/mi.2010.66
13. Johansson ME., Larsson JM, Hansson GC. The two mucus layers of colon are organized by the MUC2 mucin, whereas the outer layer is a legislator of host-microbial interactions. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2011;115(Suppl. 1):4659–4665. DOI: 10.1073/pnas.1006451107
14. Hooper LV, Stappenbeck TS, Hong CV, Gordon JI. Angiogenins: a new class of microbicidal proteins involved in innate immunity. *Nat Immunol*. 2003;4(3):269–273. DOI: 10.1038/ni888
15. Stappenbeck TS, Hooper LV, Gordon JI. Developmental regulation of intestinal angiogenesis by indigenous microbes via Paneth cells. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2002;26:99(24):15451–15455. DOI: 10.1073/pnas.202604299
16. Brown EM, Sadarangani M, Finlay BB. The role of the immune system in governing host-microbe interactions in the intestine. *Nat Immunol*. 2013;14(7):660–667. DOI: 10.1038/ni.2611
17. Domaradskij IV, Hohoev TH, Kondrakova OA, et al. Protivorechivaja mikroekologija. *Rossijskij himicheskij zhurnal*. 2002; HLVI(3):81–88. (In Russ.).
18. Shenderov BA. *Funkcional'noe pitanie i ego rol' v profilaktike metabolicheskogo sindroma*. Moscow: Deli print; 2008; 319 p. (In Russ.).
19. Stehin AA, Jakovleva GV, Iksanova TI, et al. Voprosy elektronnoj kinetiki organospecificheskikh preparatov. *Teorija i praktika primeneniya innovacionnyh nelekarsvennykh preparatov PowerMatrix v sisteme profilaktiki i integrativnoj mediciny: Sbornik materialov I i II mezhdunarodnoj nauchno-prakticheskoy konferencii*. Moscow; 2018:6–18. (In Russ.).
20. Shenderov BA, Tkachenko EI, Lazebnik LB, et al. Metabiotics — novel technology of protective and treatment of diseases associated with microecological imbalance in human being. *Eksperimental'naya i klinicheskaya gastroenterologija*. 2018;151(3):83–92.

ОБ АВТОРАХ

***Елена Сергеевна Иванюк**, кандидат медицинских наук; контактный телефон: 8-919-702-51-30; 8 (812) 271-87-20; 8 (812) 271-87-28

Евгений Иванович Ткаченко, доктор медицинских наук, профессор

Владимир Борисович Гриневич, доктор медицинских наук, профессор

Ирина Владимировна Губонина, кандидат медицинских наук, доцент

AUTHORS INFO

***Elena S. Ivanyuk**, candidate of medical sciences; contact phone number: 8-919-702-51-30; 8 (812) 271-87-20; 8 (812) 271-87-28.

Evgeny I. Tkachenko, doctor of medical sciences, professor

Vladimir B. Grinevich, doctor of medical sciences, professor

Irina V. Gubonina, candidate of medical sciences, associate professor

Юрий Алексеевич Кравчук, доктор медицинских наук, доцент

Василий Яковлевич Апчел, доктор медицинских наук, профессор; ORCID: 0000-0001-7658-4856; SCOPUS: 6507529350; RESEARCHER: E-8190-2019; SCHOLAR: g9EKlssAAAAJ&hl; SPIN-код: 4978-0785

Yuriy A. Kravchuk, doctor of medical sciences, associate professor

Vasily Ya. Apcel, doctor of medical sciences, professor; ORCID: 0000-0001-7658-4856; SCOPUS: 6507529350; RESEARCHER: E-8190-2019; SCHOLAR: g9EKlssAAAAJ&hl; SPIN code: 4978-0785

УДК 617-089-057.4(092)

DOI: <https://doi.org/10.17816/brmma.71313>

ВКЛАД ПРОФЕССОРА ТУВИЯ ЯКОВЛЕВИЧА АРЬЕВА В РАЗРАБОТКУ АКТУАЛЬНЫХ ВОПРОСОВ ТЕРМИЧЕСКОЙ ТРАВМЫ. ТЕМАТИКА ОСНОВНЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ И ПУБЛИКАЦИЙ ЗА 1958–1972 г.

© В.А. Соколов, С.А. Мамаева, Я.Л. Бутрин, А.А. Герасимова

Военно-медицинская академия имени С.М. Кирова МО РФ, Санкт-Петербург, Россия

Резюме. Представлены данные об опыте создания в Советском Союзе первых специализированных отделений для лечения пострадавших от термической травмы. Активную позицию в этом процессе заняли выдающиеся представители военной медицины: И.И. Джанелидзе, С.С. Гирголав, И.С. Колесников, Б.Н. Постников, Т.Я. Арьев и др. Тематика научных исследований и публикаций данных авторов, а также их коллег из различных научно-исследовательских и лечебных учреждений нашей страны свидетельствует о том, что ожоги и отморожения являлись для ученых того времени весьма актуальной научной проблемой. Однако в силу объективных причин исследования проводились разрозненно, зачастую были направлены на решение частных задач, не имели подтверждения в клинических условиях. Ситуация коренным образом изменилась после создания в 1960 г. в Военно-медицинской академии им. С.М. Кирова кафедры термических поражений с клиникой на 100 коек. Первым ее начальником стал Т.Я. Арьев. Высококвалифицированный ученый, всесторонне подготовленный хирург, педагог с большим стажем работы, опытный методист смог в короткое время сформировать коллектив единомышленников. Под его руководством и при его непосредственном участии кафедра приступила к решению широкого перечня актуальных научных проблем, связанных с термической травмой. Об этом свидетельствует перечень тем и названий публикаций, которые были найдены в фундаментальной библиотеке Военно-медицинской академии им. С.М. Кирова. Бережное отношение к публикациям того времени имеет большое воспитательное значение для курсантов, слушателей, студентов и всех сотрудников академии. Таким образом мы сохраняем память о тех представителях военной медицины, которые создавали историю и славу нашей академии.

Ключевые слова: военная медицина; Т.Я. Арьев; Военно-медицинская академия; ожоговые отделения; научные исследования ожоговой травмы; термические поражения; военно-полевая хирургия; кафедра термических поражений; ожоговая болезнь; местное лечение и хирургия ожогов.

Как цитировать:

Соколов В.А., Мамаева С.А., Бутрин Я.Л., Герасимова А.А. Вклад профессора Тувия Яковлевича Арьева в разработку актуальных вопросов термической травмы. Тематика основных исследований и публикаций за 1958–1972 г. // Вестник Российской военно-медицинской академии. 2021. Т. 23, № 2. С. 253–260. DOI: <https://doi.org/10.17816/brmma.71313>

DOI: <https://doi.org/10.17816/brmma.71313>

CONTRIBUTION OF PROFESSOR TUVIY YAKOVLEVICH ARYEV TO DEVELOPMENT OF TOPICAL ISSUES OF THERMAL TRAUMA. MAIN RESEARCH AND PUBLICATIONS FOR 1958–1972

© V.A. Sokolov, S.A. Mamaeva, Ya.L. Butrin, A.A. Gerasimova

Military Medical Academy named after S.M. Kirov of the Ministry of Defense of the Russian Federation, Saint Petersburg, Russia

ABSTRACT: The data on the experience of creating the first specialized departments for the treatment of victims of thermal injury in the Soviet Union are presented. Outstanding representatives of military medicine took an active position in this process: I.I. Dzhanlidze, S.S. Girgolav, I.S. Kolesnikov, B.N. Postnikov, T.Ya. Arieiev, etc. The topic of their scientific research and publications, as well as of colleagues from various research and medical institutions in our country, indicates that burns and frostbite were a very urgent scientific problem for scientists of that time. However, due to objective reasons, the studies were carried out separately, were often aimed at solving particular problems, and had no confirmation in a clinical setting. The situation changed radically after the creation in 1960 at the Military Medical Academy named after S.M. Kirov Department of Thermal Injuries with a clinic for 100 beds. Its first boss was T.Ya. Arieiev. A highly qualified scientist, a comprehensively trained surgeon, a teacher with extensive work experience, an experienced methodologist was able to form a team of like-minded people in a short time. Under his leadership and with his direct participation, the department began to solve a wide range of urgent scientific problems associated with thermal injury. This is evidenced by the list of topics and titles of publications that were found in the fundamental library of the Military Medical Academy named after S.M. Kirov. A careful attitude to the publications of that time is of great educational value for the student cadets, trainees, students and all employees of the academy. Thus, we preserve the memory of those representatives of military medicine who created the history and glory of our academy.

Keywords: military medicine; T.Ya. Arieiev; Military Medical Academy; burn departments; scientific research of burn injury; thermal injuries; military field surgery; department of thermal injuries; burn disease; local treatment and surgery of burns.

To cite this article:

Sokolov VA, Mamaeva SA, Butrin YaL, Gerasimova AA. Contribution of professor Tuvii Yakovlevich Aryev to development of topical issues of thermal trauma. Main research and publications for 1958–1972. *Bulletin of the Russian Military Medical Academy*. 2021;23(2): 253–260. DOI: <https://doi.org/10.17816/brmma.71313>

Выступая 15 октября 1957 г. на заседании Московского хирургического общества, посвященном 40-летию Великой Октябрьской социалистической революции, выдающийся советский хирург, в годы войны первый заместитель главного хирурга Красной армии В.С. Левит констатировал: «...кончилась Великая Отечественная война. Перед хирургами поставлены актуальные задачи мирной хирургии. Многочисленные школы советских хирургов стали разрабатывать новые проблемы, стремясь полнее удовлетворить все возрастающие запросы нашей страны в области здравоохранения». Среди двенадцати «...главных задач, которые должны быть решены в недалеком будущем...» перед профессиональным сообществом хирургов автор назвал: «...дальнейшее углубление изучения вопросов травматизма, изучение патогенеза ожоговой болезни и лечения ожогов, дальнейшее улучшение методов преподавания хирургии» — вторая, третья и двенадцатая в списке задач соответственно.

Проблема ожогов возникла не случайно. Страна возвращалась к мирной жизни. Шло восстановление производственных мощностей, жилищного фонда, коммунального хозяйства, активизировались работы в колхозах и совхозах. К сожалению, данный процесс сопровождался производственным и бытовым травматизмом, в структуре которого были и ожоги различной этиологии. А единых взглядов на патогенез, концепцию общего, местного и хирургического лечения данной группы пострадавших у отечественных хирургов да и у их зарубежных коллег в то время не было [1]. Не лучше обстояло дело с организацией и работой первых специализированных отделений. Так, в 1946 г. по инициативе академика Академии медицинских наук (АМН) Союза Советских Социалистических Республик (СССР) И.И. Джанелидзе в Ленинграде, в Научно-исследовательском институте скорой помощи (НИИСП), было создано первое ожоговое отделение не только в городе, но и в стране. За пять лет работы (1946–1950) в нем пролечилось свыше 2000 больных, преимущественно (93,2%) со свежими термическими поражениями [2]. Однако после смерти И.И. Джанелидзе в 1950 г. НИИСП закрывают. В Москве в 1947 г. директор Института экспериментальной и клинической хирургии АМН СССР академик А.В. Вишневский поручил профессору Г.В. Вилиявину развернуть койки, предназначенные для лечения ожоговых больных. Но лишь в 1960 г. выделенные палаты и койки получили статус «ожогового отделения».

Тем не менее был получен практический опыт лечения пострадавших от ожогов различной этиологии. Отрабатывалось взаимодействие совместной работы хирургов со специалистами других профилей. Это создало предпосылки для фундаментального изучения проблемы ожогов и совершенствования методов их лечения [3].

Кроме гражданского здравоохранения рассматриваемая патология являлась актуальной и для военных медиков. Помимо вышеперечисленных задач, их внимание

привлекала военно-медицинская составляющая проблемы. Во многом это было связано с принятием на вооружение ядерного оружия и боевых зажигательных смесей. Поражающее действие светового излучения ядерного взрыва, пламени, высокой температуры, вдыхание токсических продуктов горения, в случае применения напалма, и т. д. коренным образом меняло структуру санитарных потерь. Требовались решения, направленные на адаптацию доктрины медицинского обеспечения войск к реалиям войны того времени. Необходимо было ее детально изучить и выработать конкретные практические рекомендации. Ситуация осложнялась не только новизной, но и противоречивыми результатами исследований, опубликованных за рубежом. Подтверждением этому служит публикация сотрудников Военно-медицинской академии им. С.М. Кирова (ВМА) профессора И.С. Колесникова и доктора медицинских наук В.Н. Шейниса «Основные положения лечения ожогов за рубежом» [4]. На основании личного опыта и анализа иностранной научной литературы авторы пришли к выводу: «...количество сообщений на тему лечения ...термических ожогов... велико, особенно в последнее время, когда военные действия в Корее и "атомный ажиотаж" на Западе усугубили интерес к проблеме ожогов. Однако многие из этих публикаций повторяют одинаковые воззрения или посвящены несуществующим, или недостоверным деталям вопроса». Анализ представленных результатов исследований «...затрудняется значительными различиями во взглядах на существо патологии ожогов и противоречивостью мнений о целесообразности и эффективности... многочисленных средств и методов, предлагаемых для лечения ожогов».

Ученые ВМА не только констатировали сложность данной проблемы, они активно работали над ее разрешением. Например, на кафедре военно-полевой хирургии В.А. Долинин в докторском диссертационном исследовании изучал особенности напалмовых ожогов и их лечения на этапах медицинской эвакуации [5]. Частные вопросы данной проблемы изучались в те годы и на других кафедрах ВМА: глазных болезней, хирургии усовершенствования врачей № 2 [6].

В 1951 г. по инициативе начальника кафедры госпитальной хирургии академика АМН СССР генерал-лейтенанта медицинской службы С.С. Гирголава и его будущего преемника И.С. Колесникова на кафедре развертывается ожоговое отделение на 25 коек. С сентября 1958 г. его коечная емкость увеличивается до 50 коек [7]. С 1951 по 1960 г. в нем лечилось более 2500 больных не только из Ленинграда, но и других лечебных учреждений Советского Союза [7]. Накопленный опыт организации и материально-технического обеспечения лечебного процесса тщательно систематизировался и анализировался. И в 1960 г. был опубликован И.С. Колесниковым и др. в журнале «Вестник хирургии им. Грекова» в разделе «В помощь практикующему врачу»

в статье «К обеспечению работы специализированного ожогового отделения для лечения обожженных» [7].

Активную работу по изучению разнообразных аспектов лечения ожогов различной этиологии проводили и сотрудники кафедры, которых направляли для прохождения службы в другие города. Так, в 1951 г. ученик С.С. Гирголава профессор Т.Я. Арьев вместе группой лиц профессорско-преподавательского состава ВМА направляется в Саратов, где вновь начинает формироваться Военно-медицинский факультет при местном медицинском институте. Возглавив кафедру Военно-полевой хирургии, Т.Я. Арьев менее чем за год на базе 1-й городской клинической больницы им. В.И. Ленина развернул ожоговое отделение на 25 коек. В нем за 5 лет, с 1952 по 1957 г., находилось на лечении 542 обожженных в возрасте от 1 года до 88 лет [1].

После принятия решения о расформировании факультета Т.Я. Арьев возвращается в Ленинград в ВМА на кафедру госпитальной хирургии № 1. Решением ученого совета академии от 26.10.1959 он избирается заместителем начальника этой кафедры. Являясь высококвалифицированным научным работником, имея достаточно серьезный опыт руководства клинической кафедрой, а также лечения ожогов различной этиологии в условиях специализированного отделения, он активно включился в многоплановую текущую работу. В частности, стал одним из организаторов и редакторов научной конференции по проблеме «Ожоги» и сборника тезисов докладов. В форуме, который прошел в Ленинграде с 6 по 8 мая 1959 г. [6], приняли участие сотрудники многих кафедр академии: военно-полевой хирургии, глазных болезней, госпитальной хирургии № 1, кожных и венерических болезней, рентгенологии, факультетской терапии № 1, фармакологии, хирургии усовершенствования врачей № 2, челюстно-лицевой хирургии, ряда научно-исследовательских лабораторий и др. Вместе с ними итоги своих исследований представили коллеги из научно-исследовательских и медицинских учреждений, расположенных в различных регионах Советского Союза: Астрахани, Белоруссии, Воронежа, Иваново, Каунаса, Ленинградского педиатрического института, Львова, Москвы, Новосибирска, Одессы, Риги, Рязанского медицинского института, Саратова, Северо-Кавказского и Сибирского военных округов, Сталинграда, Читы. Поражает количество докладов и разнообразие их тематики: хирургия ожогов — 17, внутренняя патология при ожоговой болезни — 12, лечение термических ожогов — 10, комбинированные терморadiационные поражения — 10, местное лечение ожогов — 4, ожоги глаз — 3, напалмовые ожоги — 3, изучение ожогов в эксперименте — 3, вопросы обезболивания и анестезии — 2. Проблеме ожогового шока, применению физических лечебных факторов, этапному лечению обожженных, методике определения площади ожога, лечебному питанию было посвящено по одной работе.

Опубликованные в сборнике тезисы научных докладов свидетельствуют о том, что в конце 1950-х гг. проблема изучения различных аспектов ожоговой травмы являлась одним из актуальных разделов отечественной медицинской науки.

Как констатировали Б.С. Вихриев и В.М. Бурмистров (1986), за 15 послевоенных лет в нашей стране «...в изучении различных сторон патогенеза и лечения ожогов приняли участие не только хирурги, но и представители других клинических и теоретических специальностей (терапевты, психиатры, невропатологи, патоморфологи т. д.). Углубились и расширились представления о совокупности нарушений жизнедеятельности организма пострадавшего, объединяемых понятием «ожоговая болезнь», была создана патогенетически обоснованная система ее лечения. В итоге необходимость в специализированных лечебных учреждениях для пострадавших от ожогов, теоретически представлявшаяся очевидной и раньше, была доказана на практике».

Ситуация кардинально изменилась, когда директивной заместителя министра обороны — начальника тыла Вооруженных сил СССР Маршала Советского Союза И.Х. Баграмяна № ШТ 27.112.47 от 4.06.1960 в штат ВМА была включена кафедра термических поражений с клиникой на 100 коек (мужское и женско-детское отделения). В ее состав вошла и научно-исследовательская лаборатория ожоговой травмы.

Не имеющая аналогов в мире кафедра термических поражений стала научным, лечебным и учебным учреждением, объединившим различных специалистов: хирургов, терапевтов, бактериологов, патологоанатомов, патофизиологов, биохимиков — в деле изучения ожогов, их лечения, а также преподавания термической патологии слушателям академии, студентам и врачам различных профилей подготовки [3].

Первым начальником кафедры термических поражений стал Т.Я. Арьев. Ему вместе с коллективом кафедры предстояло приступить к комплексному решению множества научных проблем, связанных с теорией и практикой местного и общего лечения ожогов.

Термин «ожоговая болезнь» первым применил в 1938 г. W.C. Wilson [8]. Однако широкое его распространение, по мнению Л.М. Клячкина [3], произошло лишь к концу 1950-х годов: «...в результате накопленных знаний в области термической патологии был сформулирован взгляд, что ожоги вызывают своеобразный процесс, касающийся всех органов и систем, — ожоговую болезнь. Закономерность и специфичность патологических реакций целостного организма на ожоговую травму его покровов дают... основание считать ожоговую болезнь самостоятельной нозологической формой. <...> Изменения органов, вторичные по своему существу, часто приобретают самостоятельное значение, определяя течение и исход ожоговой болезни». А выпадение функций кожи вследствие ее разрушения при глубоком

ожоге рассматривалось как основной патогенетический фактор ожоговой болезни.

При этом подавляющее большинство исследований того времени, посвященных термическим ожогам и выполненным патологами или экспериментаторами, в своей основе имело лишь частные аспекты изучения ожоговой травмы. Они, безусловно, внесли важный вклад в дело создания целостного представления о динамике висцеральных сдвигов в организме обожженного, но, естественно, не охватывали проблемы полностью [3]. Поэтому тематика первых фундаментальных исследований была посвящена изучению влияния некомпенсируемой утраты кожного покрова как физиологической системы, раневого воспаления на участках ожога на запуск механизмов развития ожоговой болезни. Результаты проведенных работ изложены Т.Я. Арьевым в тезисах научного доклада «О влиянии утраты кожного покрова на летальность, принципы лечения и патогенез ожоговой болезни» (1962) и статье «О влиянии утрат кожного покрова на летальность, патогенез и принципы лечения ожоговой болезни» [9].

Актуальные вопросы классификации, клиники, лечения и осложнений ожоговой болезни изложены в следующих публикациях: «О некоторых спорных вопросах современного лечения ожогов» [10], «О влиянии утрат кожного покрова на летальность, принципы лечения и патогенез ожоговой болезни» [11], «Ожоговая болезнь (клиника, патогенез, принципы лечения)» [12], «Достоверное, вероятное и сомнительное в современных представлениях об ожоговой болезни» [13], «Современные представления об ожоговом шоке» [14] и ряде других работ.

Кафедральный опыт и тактика местного лечения ожогов приведены в ряде работ и докладе на заседании хирургического общества им. Н.И. Пирогова 5 февраля 1964 г.: «Местное лечение ожогов» [15], «Ожоговые раны: доклад» (1964).

Однако в сравнении с вышеизложенной тематикой изучение разнообразных аспектов хирургии ожогов, в том числе возможностей кожной пластики при лечении ран различной этиологии, стало одним из приоритетных направлений в научных исследованиях как начальника, так и сотрудников кафедры: «Хирургия ожогов: критический обзор современной зарубежной литературы» [16], «Хирургия ожогов» [17], «Некоторые итоги и перспективы развития современной хирургии ожогов» [18], «Современная кожная пластика» [19] и др.

С учетом новизны решаемых на кафедре задач в профессиональном сообществе периодически возникали проблемные и спорные вопросы. В таких ситуациях Т.Я. Арьев излагал авторскую точку и позицию кафедры в следующих публикациях: «О некоторых спорных вопросах современного лечения ожогов» [20], «Проблема ожогов в СССР» [21], «Об особенностях ожогов как травмы человека» [22] и др.

Кроме того, Т.Я. Арьев рецензировал труды сотрудников других клиник. Например, им подготовлены рецензии на книгу П.И. Шилова и П.И. Пилюшина «Внутренняя патология при ожогах. Л.: Медгиз, 1962» (1963) и статьи: «О так называемой комплексной терапии травматического шока. По поводу статьи А. Н. Беркутова «О лечении травматического шока» в «Военно-медицинском журнале» (1964), а также «Классификация отморожений: по поводу статьи Г.А. Бежаева «К вопросу о классификации отморожений» в журнале «Клиническая хирургия», 1966, № 4» (1966). Т.Я. Арьев продолжал работу и руководство исследованиями по влиянию низких температур на ткани и организм человека. Результаты проведенных работ также были опубликованы в 1962–1969 гг.

За время руководства кафедрой термических поражений Т.Я. Арьев активно участвовал в научных конференциях по проблемам «Ожоги» и «Отморожения», проводимых в Советском Союзе. Кроме того, в период с 1961 по 1965 гг. он достойно представлял нашу страну на международных конгрессах и симпозиумах по пластической хирургии и термическим поражениям, проводимых в Великобритании, Италии, Чехословакии. Анализ представленных на них материалов он обобщил в ряде аналитических работ и выступлениях в научном обществе: «Симпозиум чехословацкой пластической хирургии 28–30/VI 1960 г. в г. Марианске-Лазне» (1961), «II Всемирный конгресс по проблеме ожогов: [Эдинбург (Шотландия), сент. 1965 г.]» [23], «Впечатления о II Всемирном конгрессе по проблеме ожогов и об английских ожоговых центрах: доклад» (1966).

Большое значение Т.Я. Арьев придавал разработке вопросов оказания помощи обожженным на этапах медицинской эвакуации, внедрению современных методов диагностики, лечения и профилактики термической травмы в войсковом звене. Этим вопросам он посвятил несколько публикаций в сборнике трудов ВМА, «Военно-медицинском журнале» и научно-популярном журнале «Военные знания»: «Организационные и клинические принципы оказания медицинской помощи и лечения обожженных в условиях современной войны» [24], «О транспортировке тяжелообожженных на большие расстояния» [25] и др.

Накопленный значительный клинический опыт лечения разнообразной патологии коллективом клиники, результаты скрупулезного анализа отечественной и зарубежной литературы, осведомленность в достижениях советских и иностранных специалистов, а также проблемных вопросах, стоящих перед различными научными коллективами, и перспективные пути их решения обобщены в следующих монографиях: «Частная хирургия: руководство для врачей» [26], «Отморожение» [27]. А наиболее значимым событием в современной отечественной комбустиологии стал выход из печати в 1966 г. капитального труда «Термические поражения» [28], удостоенного первой премии министра здравоохранения

СССР. В ней Т.Я. Арьев аргументированно обосновал несостоятельность целого ряда устаревших к тому времени постулатов и взглядов на ключевые вопросы термической травмы. В частности, подверг мотивированной критике господствовавшее в то время увлечение консервативным местным лечением ожогов и отморожений, ряд существовавших теорий патогенеза и клиники ожоговой болезни, решительно выступил за разработку новых и совершенствование имеющихся способов хирургического лечения ожогов и отморожений.

Занимая высокую административную должность, Т.Я. Арьев не забывал своевременно поздравить коллег, с которыми он начинал свою научно-педагогическую и клиническую работу еще в адъюнктуре в 1930-е гг., с которыми долгое время работал, создавал новую кафедру и достиг выдающихся результатов. Таким человеком был доктор медицинских наук профессор полковник медицинской службы Вениамин Николаевич Шейнис. В канун его юбилея была опубликована статья «Вениамин Николаевич Шейнис (к 60-летию со дня рождения)» [29].

Таким образом, в нашей стране в 1950-х гг. проводились интенсивные научные исследования по проблеме «Ожоги». Были развернуты первые специализированные койки и отделения для лечения обожженных в Ленинграде, Москве, Саратове. Это не было выполнением

плановой государственной программы. Данный процесс правильнее назвать реализацией решений выдающихся отечественных хирургов, сумевших предвидеть и оценить значимость, актуальность, а также перспективу исследований по проблеме «Ожоги». Большой вклад внесли ученые и врачи из научно-исследовательских и медицинских учреждений, работавшие во многих регионах и городах нашей страны. Именно благодаря им к началу 1960-х гг. был заложен фундамент теории и практики лечения патогенеза, клиники, диагностики и лечения ожогов. И в этой напряженной и многогранной работе активную роль играл коллектив кафедры термических поражений и ее руководитель — профессор Т.Я. Арьев. А подтверждением тому является представленная читателю в цикле наших работ разнообразная тематика 149 публикаций и научных исследований, которые были созданы и проведены им в период с 1932 по 1975 г. Кроме того, использование полученных результатов в повседневной клинической работе позволило кафедральному коллективу не только существенно улучшить качество оказываемой помощи больным, но и разработать необходимые учебные программы, воспитать школу высококвалифицированных отечественных комбустиологов, поделиться передовыми знаниями с зарубежными коллегами.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Арьев Т.Я., Повстаной Н.Е. Об оперативном лечении ожогов // Сборник научных трудов Саратовского медицинского института (военно-медицинский факультет). Саратов, 1958. Вып. 3. С. 48–57.
2. Постников Б.Н. Термические ожоги. Л.: Медгиз, 1957. 234 с.
3. Клячкин Л.М., Пинчук В.М. Ожоговая болезнь (Клиника, патогенез, патологическая анатомия и лечение). Л.: Медицина, 1969. 479 с.
4. Колесников И.С., Шейнис В.Н. Основные положения лечения ожогов за рубежом // Вестник хирургии имени Грекова. 1956. Т. 77, № 7. С. 111–124.
5. Долинин В.А. Напалмовые ожоги и их лечение на этапах медицинской эвакуации: в 2-х т.: дис. ... д-ра. мед. наук. Л., 1960. Т. 1. 420 с., Т. 2. 428 с.
6. Научная конференция по проблеме ожогов (6–8 мая 1959 г.): тезисы докладов / под ред. Т.Я. Арьева, Е.В. Гублера. Л.: ВМОЛА. 1959. 87 с.
7. Колесников И.С., Шейнис В.Н., Вихриев Б.С., Филатов В.И. К обеспечению работы специализированного ожогового отделения для лечения обожженных // Вестник хирургии имени Грекова. 1960. Т. 84, № 4. С. 128–134.
8. Wilson W.C., McGregor A.R., Stewart C.P. Clinical course and pathology of burns and scalds under modern methods of treatment // Brit. J. Surg. 1938;25(100):826–865. DOI: 10.1002/bjs.18002510012
9. Арьев Т.Я. О влиянии утрат кожного покрова на летальность, патогенез и принципы лечения ожоговой болезни // Хирургия. 1962. № 7. С. 101–106.
10. Колесников И.С., Арьев Т.Я. О некоторых спорных вопросах современного лечения ожогов // Вестник хирургии имени Грекова. 1960. Т. 84, № 6. С. 48–53.
11. Арьев Т.Я. О влиянии утрат кожного покрова на летальность, принципы лечения и патогенез ожоговой болезни // Ожоговая болезнь: тезисы докладов второй научной конференции по проблеме ожогов, Ленинград, 30 мая – 1 июня 1961 г. / отв. ред. Т.Я. Арьев. Л., 1961. С. 3.
12. Арьев Т.Я. Ожоговая болезнь (клиника, патогенез, принципы лечения) // Клиническая медицина. 1962. Т. 40, № 3. С. 7–19.
13. Арьев Т.Я. Достоверное, вероятное и сомнительное в современных представлениях об ожоговой болезни // Вестник хирургии имени Грекова. 1967. Т. 99, № 7. С. 95–101.
14. Арьев Т.Я., Баткин А.А., Гублер Е.В. и др. Современные представления об ожоговом шоке // Клиническая хирургия. 1968. № 3. С. 1–6.
15. Колесников И.С., Арьев Т.Я. Местное лечение ожогов // Хирургия. 1959. № 7. С. 26–30.
16. Арьев Т.Я. Хирургия ожогов: критический обзор современной зарубежной литературы // Ортопедия, травматология и протезирование. 1962. № 11. С. 76–86.
17. Арьев Т.Я. Хирургия ожогов // Хирургия. 1963. № 12. С. 29–41.
18. Арьев Т.Я. Некоторые итоги и перспективы развития современной хирургии ожогов // Вестник хирургии имени Грекова. 1965. Т. 95, № 7. С. 3–9.
19. Арьев Т.Я., Крылов К.М. Современная кожная пластика // Хирургия. 1967. № 2. С. 3–8.

20. Арьев Т.Я., Колесников И.С. О некоторых спорных вопросах современного лечения ожогов // Труды ВМОЛА. Т. 114. Л., 1960. С. 67–76.
21. Арьев Т.Я. Проблема ожогов в СССР // Хирургия. 1967. № 10. С. 98–103.
22. Арьев Т.Я. Об особенностях ожогов как травмы человека // Ортопедия, травматология и протезирование. 1967. № 7. С. 41–45.
23. Арьев Т.Я. Второй Всемирный конгресс по проблеме ожогов (Эдинбург, сент. 1965 г.) // Вестник хирургии имени Грекова. 1966. Т. 97, № 7. С. 105–106.
24. Арьев Т.Я., Георгиевский А.С., Шейнис В.Н. Организационные и клинические принципы оказания медицинской помощи

- и лечения обожженных в условиях современной войны // Военно-медицинский журнал. 1961. № 10. С. 21–26.
25. Арьев Т.Я., Георгиевский А.С., Краморов В.А., Собко Н.И. О транспортировке тяжелообожженных на большие расстояния // Военно-медицинский журнал. 1967. № 10. С. 52–55.
26. Частная хирургия: руководство для врачей: в 3х т. / сост. Т.Я. Арьев [и др.]. Т. 3: Конечности. М.: Медгиз, 1963. 671 с.
27. Арьев Т.Я. Отморожение. Л.: Медгиз, 1963. 36 с.
28. Арьев Т.Я. Термические поражения. М.: Медицина, 1966. 704 с.
29. Арьев Т.Я. Вениамин Николаевич Шейнис (к 60-летию со дня рождения) // Вестник хирургии имени Грекова. 1968. Т. 101, № 9. С. 150.

REFERENCES

1. Ar'ev TYa, Povstyanoi NE. *Ob operativnom lechenii ozhogov*. Sbornik nauchnykh trudov Saratovskogo meditsinskogo instituta (voenno-meditsinskii fakul'tet). Saratov; 1958;3:48–57. (In Russ.).
2. Postnikov BN. *Termicheskie ozhogi*. Leningrad: Medgiz; 1957. (In Russ.).
3. Klyachkin LM, Pinchuk VM. *Ozhogovaya bolezni'* (Klinika, patogenez, patologicheskaya anatomiya i lechenie). Leningrad: Meditsina; 1969. (In Russ.).
4. Kolesnikov IS, Sheinis VN. Osnovnye polozheniya lecheniya ozhogov za rubezhom. *Vestnik khirurgii imeni Grekova*. 1956;77(7):111–124. (In Russ.).
5. Dolinin VA. *Napal'movye ozhogi i ikh lechenie na etapakh meditsinskoi evakuatsii*: [dissertation]. Leningrad; 1960:(1–2). (In Russ.).
6. Ar'ev TYa, Gubler EV, editors. Nauchnaya konferentsiya po probleme ozhogov (1959 May 6–8): tezisy dokladov. Leningrad: VMOLA; 1959. (In Russ.).
7. Kolesnikov IS, Sheinis VN, Vikhriev BS, Filatov VI. K obespecheniyu raboty spetsializirovannogo ozhogovogo otdeleniya dlya lecheniya obozhzhennykh. *Vestnik khirurgii imeni Grekova*. 1960;84(4):128–134. (In Russ.).
8. Wilson WC, McGregor AR, Stewart CP. Clinical course and pathology of burns and scalds under modern methods of treatment. *Brit. J. Surg.* 1938;25(100):826–865. DOI: 10.1002/bjs.18002510012
9. Ar'ev TYa. O vliyaniy utrat kozhnogo pokrova na letal'nost', patogenez i printsipy lecheniya ozhogovoi bolezni. *Khirurgiya*. 1962;(7):101–106. (In Russ.).
10. Kolesnikov IS, Ar'ev TYa. O nekotorykh spornykh voprosakh sovremennogo lecheniya ozhogov. *Vestnik khirurgii imeni Grekova*. 1960;84(6):48–53. (In Russ.).
11. Ar'ev TYa. O vliyaniy utrat kozhnogo pokrova na letal'nost', printsipy lecheniya i patogenez ozhogovoi bolezni. In: Ar'ev TYa, editor. *Ozhogovaya bolezni'*: tezisy dokladov vtoroi nauchnoi konferentsii po probleme ozhogov; Leningrad, 30 May – 1 June 1961. Leningrad; 1961:3. (In Russ.).
12. Ar'ev TYa. Ozhogovaya bolezni' (klinika, patogenez, printsipy lecheniya). *Klinicheskaya meditsina*. 1962;40(3):7–19. (In Russ.).
13. Ar'ev TYa. Dostovernoe, veroyatnoe i somnitel'noe v sovremennykh predstavleniyakh ob ozhogovoi bolezni. *Vestnik khirurgii imeni Grekova*. 1967;99(7):95–101. (In Russ.).
14. Ar'ev TYa, Batkin AA, Gubler EV, i dr. Sovremennye predstavleniya ob ozhogovom shoke. *Klinicheskaya khirurgiya*. 1968;(3):1–6. (In Russ.).
15. Kolesnikov IS, Ar'ev TYa. Mestnoe lechenie ozhogov. *Khirurgiya*. 1959;(7):26–30. (In Russ.).
16. Ar'ev TYa. Khirurgiya ozhogov: kriticheskii obzor sovremennoi zarubezhnoi literatury. *Ortopediya, travmatologiya i protezirovaniye*. 1962;(11):76–86. (In Russ.).
17. Ar'ev TYa. Khirurgiya ozhogov. *Khirurgiya*. 1963;(12):29–41. (In Russ.).
18. Ar'ev TYa. Nekotorye itogi i perspektivy razvitiya sovremennoi khirurgii ozhogov. *Vestnik khirurgii imeni Grekova*. 1965;95(7):3–9. (In Russ.).
19. Ar'ev TYa, Krylov KM. Sovremennaya kozhnaya plastika. *Khirurgiya*. 1967;(2):3–8. (In Russ.).
20. Ar'ev TYa, Kolesnikov IS. O nekotorykh spornykh voprosakh sovremennogo lecheniya ozhogov. In: *Trudy VMOLA*. Leningrad; 1960; 114:67–76. (In Russ.).
21. Ar'ev TYa. Problema ozhogov v SSSR. *Khirurgiya*. 1967;(10):98–103. (In Russ.).
22. Ar'ev TYa. Ob osobennostyakh ozhogov kak travmy cheloveka. *Ortopediya, travmatologiya i protezirovaniye*. 1967;(7):41–45. (In Russ.).
23. Ar'ev TYa. Vtoroi Vsemirnyi kongress po probleme ozhogov (Edinburgh, sept 1965). *Vestnik khirurgii imeni Grekova*. 1966;97(7):105–106. (In Russ.).
24. Georgievskii AS, Ar'ev TYa, Sheinis VN. Organizatsionnye i klinicheskie printsipy okazaniya meditsinskoi pomoshchi i lecheniya obozhzhennykh v usloviyakh sovremennoi voyny. *Voенно-meditsinskii zhurnal*. 1961;(10):21–26. (In Russ.).
25. Ar'ev TYa, Georgievskii AS, Kramorev VA, Sobko NI. O transportirovke tyazheleobozhennykh na bol'shie rasstoyaniya. *Voенно-meditsinskii zhurnal*. 1967;(10):52–55. (In Russ.).
26. Ar'ev TYa, et al. *Chastnaya khirurgiya: rukovodstvo dlya vrachei*: in 3 vol. Vol. 3: Konechnosti. Moscow: Medgiz; 1963. (In Russ.).
27. Ar'ev TYa. *Otmorozhenie*. Leningrad: Medgiz; 1963. (In Russ.).
28. Ar'ev TYa. *Termicheskie porazheniya*. Moscow: Meditsina; 1966. (In Russ.).
29. Ar'ev TYa. Veniamin Nikolaevich Sheinis (k 60-letiyu so dnya rozhdeniya). *Vestnik khirurgii imeni Grekova*. 1968;101(9):150. (In Russ.).

ОБ АВТОРАХ

***Владимир Андреевич Соколов**, кандидат медицинских наук; e-mail: vsokolov60@mail.ru; ORCID: 0000-0002-9103-4513

Светлана Анатольевна Мамаева, кандидат педагогических наук; e-mail: svetanma@list.ru; SI SPIN: 4240-8872; AUTHOR: 507980; ORCID: 0000-0001-6775-1958; RESEARCHER: X-8369-2018

Ярослав Любомирович Бутрин, помощник начальника клиники; e-mail: butrin_ial@mail.ru; ORCID: 0000-0003-4260-8578; SPIN-код: 8004-0292

Александра Андреевна Герасимова, библиограф; e-mail: vmeda_118@mil.ru

AUTHORS INFO

***Vladimir A. Sokolov**, candidate of medical sciences; e-mail: vsokolov60@mail.ru; ORCID: 0000-0002-9103-4513

Svetlana A. Mamaeva, candidate of pedagogical sciences; e-mail: svetanma@list.ru; SI SPIN: 4240-8872; Author: 507980; ORCID: 0000-0001-6775-1958; RESEARCHER: X-8369-2018

Yaroslav L. Butrin, assistant head of the clinic; e-mail: butrin_ial@mail.ru; ORCID: 0000-0003-4260-8578; SPIN-cod: 8004-0292

Alexandra A. Gerasimova, bibliographer; e-mail: vmeda_118@mil.ru

УДК: 616-001.1:616-001.4:616-001.5:616-092616-089

DOI: <https://doi.org/10.17816/brmma.70247>

НАУЧНО-ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКАЯ ЛАБОРАТОРИЯ ВОЕННОЙ ХИРУРГИИ — ВЧЕРА, СЕГОДНЯ, ЗАВТРА...

© А.В. Денисов, К.П. Головкин, А.М. Носов, П.Г. Алисов, Е.В. Дмитриева

Военно-медицинская академия имени С.М. Кирова МО РФ, Санкт-Петербург, Россия

Резюме. Представлена история формирования и развития уникального научно-исследовательского подразделения Военно-медицинской академии имени С.М. Кирова, занимающегося проведением натурных экспериментов и полигонных испытаний с использованием лабораторных животных. Свою историю лаборатория ведет с момента создания в 1982 г. научно-исследовательской лаборатории боевой хирургической травмы, которую возглавил опытный абдоминальный хирург доктор медицинских наук профессор полковник медицинской службы В.А. Попов. За короткое время научно-исследовательскую лабораторию удалось укомплектовать высококвалифицированными специалистами разного профиля — хирургами, патофизиологами, реаниматологом, биохимиками, морфологами, микробиологами. Это позволило начать проведение научных исследований в области современных боевых поражений не только в эксперименте на лабораторных животных и при лечении пострадавших в клиниках академии, но и в условиях реальной боевой обстановки Афганской войны — в составе многопрофильных выездных групп, работающих на базе медицинских учреждений 40-й армии. В июне 1993 г. в результате объединения научно-исследовательской лаборатории боевой хирургической травмы с научно-исследовательской лабораторией шока и терминальных состояний в составе кафедры военно-полевой хирургии была образована научно-исследовательская лаборатория военной хирургии. Основное внимание в новой лаборатории уделялось углубленному изучению вопросов экспериментальной хирургии и раневой баллистики, патофизиологии и патоморфологии огнестрельной раны. С началом проведения контртеррористической операции на Северном Кавказе сотрудники лаборатории вновь приняли непосредственное участие в процессе научного сопровождения оказания хирургической помощи раненым. В виду проведения организационно-штатных мероприятий 5 июля 2011 г. лаборатория вошла в состав вновь образованного научно-исследовательского отдела (экспериментальной медицины) научно-исследовательского центра академии. В новом статусе сотрудники лаборатории продолжили развивать ставшие традиционными для себя научные направления: изучение современной раневой баллистики, оценка поражающего действия боеприпасов и защитных свойств средств индивидуальной бронезащиты (шлемы, бронежилеты) с позиций военно-полевой хирургии, а также исследование нового вида оружия — «нелетального» действия, разработку методов объективной диагностики и прогнозирования осложнений у раненых и пострадавших с политравмой, оптимизацию и совершенствование лечебной тактики в различных условиях. Сегодня научно-исследовательская лаборатория (военной хирургии) совместно кафедрой военно-полевой хирургии принимает активное участие в работах, посвященных изучению боевой хирургической травмы, эффективности современных средств индивидуальной бронезащиты, созданию перспективных медицинских изделий и технологий для лечения раненых, а также в процессе обучения курсантов и слушателей.

Ключевые слова: раневая болезнь; огнестрельное ранение; боевая травма; тяжелое сочетанное повреждение; раневая баллистика; заброневая травма; нелетальное оружие; средства индивидуальной бронезащиты.

Как цитировать:

Денисов А.В., Головкин К.П., Носов А.М., Алисов П.Г., Дмитриева Е.В. Научно-исследовательская лаборатория военной хирургии — вчера, сегодня, завтра.... // Вестник Российской военно-медицинской академии. 2021. Т. 23, № 2. С. 261–272. DOI: <https://doi.org/10.17816/brmma.70247>

DOI: <https://doi.org/10.17816/brmma.70247>

MILITARY SURGERY RESEARCH LABORATORY — YESTERDAY, TODAY, TOMORROW...

© A.V. Denisov, K.P. Golovko, A.M. Nosov, P.G. Alisov, E.V. Dmitrieva

Military Medical Academy named after S.M. Kirov of the Ministry of Defense of the Russian Federation, Saint Petersburg, Russia

ABSTRACT: Presents the history of organization and development of a unique research unit of the Military Medical Academy named after S.M. Kirov, which is engaged in conducting field experiments and field tests using laboratory animals. The history of the laboratory starts in 1982 with the organization of the combat trauma research laboratory, led by an experienced abdominal surgeon, holder of post-doctoral degree in medicine, professor, colonel of Medical Corps V.A. Popov. Within a short time, the research laboratory succeeded in staffing with highly qualified interdisciplinary team, including surgeons, pathophysiologists, critical care physicians, biochemists, morphologists, microbiologists. This gave the opportunity to carry out research on modern combat trauma not only in the experiments with laboratory animals and on the treatment of casualties admitted to the Academy's clinics, but also in the combat environment of Afghanistan war — as a mobile interdisciplinary team based at medical institutions of the 40th Army. In June 1993 the Combat Trauma research laboratory was combined with the Shock and Terminal State research laboratory, as a result the War Surgery research laboratory was organized, which joined War Surgery department. The laboratory activity focused on in-depth study of problems of experimental surgery and wound ballistics, pathobiochemistry and pathomorphology of ballistic wound. In July 5, 2011, because of staffing measures the laboratory became part of a newly formed research department (experimental medicine) of the Research Center of the Academy. Then laboratory scientists proceeded with the development of traditional research directions: the study of modern wound ballistics, assessment of weapons damage and protective characteristics of individual body protective facilities (body armor, helmets), carried out in terms of War Surgery, as well as the study of a new type of weapon — "nonlethal" weapon, the development of unbiased diagnostic tests and complication prognosis for casualties with multiple trauma, optimization and improvement of treatment policy under variety of conditions. At present, the research laboratory (War Surgery) specialists in cooperation with colleagues of War Surgery department are actively involved in the studies devoted to investigation of combat surgical trauma, effectiveness of modern individual armor, development of medical items and technologies treatment of casualties, taking an active part in the educational process.

Keywords: wound disease; gunshot wound; combat injury; severe combined injury; wound ballistics; wound injury; non-lethal weapons; personal armor protection equipment.

To cite this article:

Denisov AV, Golovko KP, Nosov AM, Alisov PG, Dmitrieva EV. Military surgery research laboratory — yesterday, today, tomorrow... *Bulletin of the Russian Military Medical Academy*. 2021;23(2):261–272. DOI: <https://doi.org/10.17816/brmma.70247>

ВВЕДЕНИЕ

5 июля 2021 г. исполняется 10 лет со дня образования в Военно-медицинской академии имени С.М. Кирова (ВМА) уникального научно-исследовательского подразделения — отдела экспериментальной медицины научно-исследовательского центра (НИЦ), который на сегодняшний день является основным подразделением ВМА, занимающимся проведением натурных экспериментов и полигонных испытаний с использованием лабораторных животных в интересах Вооруженных сил Российской Федерации (ВС РФ). Отдел был сформирован из ряда самостоятельных научно-исследовательских подразделений соответствующих кафедр академии, ведущей научно-исследовательской лабораторией (НИЛ) которого является НИЛ военной хирургии.

Цель исследования — осветить основные вехи истории создания НИЛ военной хирургии.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Шел второй год кровопролитной Афганской войны (1979–1989), что требовало от руководства медицинской службой принятия соответствующих решений по улучшению результатов оказания хирургической помощи. Тогда начальник кафедры военно-полевой хирургии ВМА профессор генерал-майор медицинской службы Илья Иванович Дерябин (2.08.1920–4.01.1987) предложил создать специализированную научно-исследовательскую группу для изучения особенностей современной боевой травмы и методов ее хирургического лечения с учетом опыта медицинского обеспечения Ограниченного контингента советских войск в Афганистане [1]. На основании директивы штаба тыла ВС Союза Советских Социалистических Республик (СССР) 158/1/01557 от 27.07.81 при поддержке командования академии и Центрального военного медицинского управления 15 февраля 1982 г. была образована самостоятельная НИЛ боевой хирургической травмы со статусом кафедры, которую возглавил опытный абдоминальный хирург, воспитанник кафедры хирургии усовершенствования врачей № 2 доктор медицинских наук профессор полковник медицинской службы Владислав Александрович Попов (17.12.1932–2.10.2013), пришедший с должности Главного хирурга Северной группы войск.

Предназначением созданной лаборатории было определено проведение научных исследований в области современных боевых поражений и разработка новых методов их диагностики и лечения. В ее состав вошли четыре научно-исследовательские группы: хирургическая, микробиологическая, морфологическая и биохимическая. Основными задачами новой НИЛ стали: комплексное клинично-экспериментальное исследование поражающего действия современных видов огнестрельного оружия, агрессивных зажигательных

смесей и разработка способов защиты от него личного состава; углубленное изучение патогенеза, клиники современных огнестрельных ран, ожогов и на этой основе разработка новых методов их лечения; обобщение опыта хирургической помощи при боевых поражениях во время войны в Афганистане; осуществление научных связей по проблеме боевой хирургической патологии с военными и гражданскими организациями; разработка инструкций, наставлений, указаний по проблеме защиты и лечения боевых повреждений для медицинских учреждений вооруженных сил на мирное и военное время; разработка рекомендаций по организации и лечению тяжелых травм, ранений, ожогов при катастрофах мирного времени [2].

НИЛ удалось укомплектовать высококвалифицированными специалистами разного профиля — хирургами, патофизиологами, реаниматологом, биохимиками, морфологами, микробиологами. К совместной работе были привлечены многие кафедры и другие НИЛ академии, научно-исследовательские и производственные учреждения Ленинграда и других городов страны.

Изучение патогенеза боевой хирургической травмы с целью разработки новых подходов к местному лечению ран и интенсивной терапии раненых проводилось как в стационарных условиях — в клиниках академии и в эксперименте на животных, так и многопрофильными выездными группами на базе главного госпиталя 40-й армии и центрального госпиталя Демократической Республики Афганистан (ДРА) (г. Кабул), в 100-м отдельном медицинском батальоне (Баграм) действующей дивизии (п. Баграм). За все время Афганского военного конфликта, с 1984 по 1988 г., сотрудники НИЛ (В.А. Попов, К.М. Крылов, В.В. Воробьев, Ю.И. Питенин, В.Д. Бадиков, П.Г. Алисов, А.А. Беляев, М.Г. Кобиашвили, Н.Н. Зыбина, Е.В. Дмитриева, И.П. Николаева, В.А. Андреев, В.И. Венедиктов, А.В. Бибик) совместно с представителями ведущих хирургических кафедр академии (военно-полевой, военно-морской и госпитальной хирургии, военной травматологии и ортопедии, нейрохирургии и др.) приняли участие в 11 командировках в зону боевых действий на сроки от 1 месяца до 1 года (рис. 1).

В Афганистане ведущую роль при организации оказания хирургической помощи раненым играли главные хирурги 40-й армии: П.Н. Зубарев (1980–1982 гг.), Э.В. Чернов (1982–1984 гг.), И.Д. Косачев (1984–1986 гг.), Г.А. Костюк (1986–1988 гг.) [3]. Лаборатория же осуществляла в основном научно-исследовательскую деятельность по изучению особенностей оказания медицинской помощи раненым в условиях ведения боевых действий в горно-пустынной местности, разработке предложений по совершенствованию помощи раненым на этапах медицинской эвакуации, по улучшению системы эвакуации различными видами транспорта в условиях ДРА. В систему этапного лечения раненых с продолжающимся



Рис. 1. В.А. Попов (первый ряд, второй слева) с сотрудниками научно-исследовательской лаборатории боевой хирургической травмы на территории военного госпиталя 40-й армии (Афганистан), 1985 г.

Fig. 1. V.A. Popov (first row, second from the left) with employees of the scientific research laboratory combat surgical trauma on the territory of the military hospital of the 40th Army (Afghanistan), 1985

наружным кровотечением было предложено внедрение ряда новых средств: при оказании само- и взаимопомощи — эластичных жгутов с дозированным сдавлением, вшитых в обмундирование жгутов-закруток, а на последующих этапах — избирательная чрезкожная перевязка сосудисто-нервного пучка при помощи игл оригинальной конструкции. Кроме того, была определена принципиальная возможность использования при огнестрельных ранениях нового гемостатика отечественного производства — капрофера. Для профилактики раневой инфекции — использование раствора катапола, начиная с этапа оказания первой помощи.

Собранный сотрудниками НИЛ уникальный клинический материал позволил получить новые представления о зонах огнестрельной раны, многокомпонентности поражающего действия высокоскоростных снарядов (местные, сегментарные, дистантные повреждения), о первичной травме клеток крови. В 1986 г. В.А. Попов, многие годы занимавшийся изучением проблемных вопросов патологической физиологии при острых хирургических заболеваниях, одним из первых отечественных ученых выдвинул концепцию «раневой болезни» при боевой хирургической травме. Результаты этих исследований удалось обобщить и опубликовать в открытом виде только в 2003 г. [4].

Наряду с работой в Афганистане, в декабре 1988 г. сотрудники лаборатории участвовали в оказании квалифицированной медицинской помощи населению Армении, пострадавшему от землетрясения (В.А. Попов, Ю.И. Питенин, В.Д. Бадиков, В.А. Андреев, Е.Б. Шапошникова).

В ноябре 1989 г. начальника лаборатории В.А. Попова сменил кандидат медицинских наук полковник медицинской службы Константин Михайлович Крылов. Под его руководством были завершены исследования, посвященные всестороннему изучению механизма повреждающего действия огнестрельного оружия [5]. Практическая реализация выполненных работ нашла отражение в докторских диссертациях К.М. Крылова, В.В. Воробьева, И.П. Минуллина, В.Д. Бадикова, Н.Н. Зыбиной, П.Г. Алисова и кандидатской диссертации В.А. Андреева.

С марта 1991 по январь 1993 г. НИЛ боевой хирургической травмы возглавлял профессор доктор медицинских наук полковник медицинской службы Георгий Николаевич Цыбуляк (29.06.1932–11.05.2020). Он инициировал работы по проблемам шока и терминальных состояний при тяжелой травме, раневых инфекций [6].

В это время был подведен итог исследований по материалам Афганской кампании в виде отчета «Обобщение опыта медицинского обеспечения ограниченного контингента советских войск в республике Афганистан» [7].

В июне 1993 г. в результате объединения НИЛ боевой хирургической травмы с НИЛ шока и терминальных состояний была образована НИЛ военной хирургии, которая вошла в состав кафедры военно-полевой хирургии под руководством заслуженного деятеля науки РФ профессора доктора медицинских наук генерал-майора медицинской службы Игоря Александровича Ерюхина (28.12.1936–8.10.2014). В штатной структуре НИЛ военной хирургии было организовано несколько научно-исследовательских групп (НИГ): раневой баллистики; патоморфологии и патофизиологии ран; изучения патогенеза и новых методов лечения сочетанных травм; раневых инфекций; технического обеспечения научно-исследовательских работ.

Основное внимание во вновь образованной лаборатории уделялось углубленному изучению методических вопросов экспериментальной хирургии и раневой баллистики, что отражено в трудах НИГ раневой баллистики [8, 9].

В НИГ патофизиологии и патоморфологии ран в этот период были проведены работы по изучению молекулярного механизма свободнорадикального окисления в крови в динамике синдрома диссеминированного внутрисосудистого свертывания, а также изучению естественных протеолитических процессов в огнестрельной ране [10]. Начальником НИГ изучения патогенеза и новых методов лечения был назначен старший научный сотрудник НИЛ шока и терминальных состояний доктор медицинских наук Сергей Викторович Гаврилин (13.05.1958–28.02.2019). Работы данной группы охватывали научную разработку задач интенсивной терапии при тяжелых ранениях и травмах, а также способы обезболивания при тяжелой сочетанной травме. Защитивший в 1994 г. докторскую диссертацию на тему

«Оптимизация компенсаторных процессов внешнего дыхания интенсивной терапией при тяжелой сочетанной травме» [11] С.В. Гаврилин на многие годы возглавил в академии научное направление по изучению вопросов интенсивной терапии пострадавших с тяжелой сочетанной травмой и травматическим шоком.

С декабря 1993 по май 1995 г. лабораторией руководил кандидат медицинских наук полковник медицинской службы Петр Георгиевич Алисов.

В мае 1995 г. НИЛ военной хирургии возглавил воспитанник Ржевского испытательного полигона лауреат премии Ленинского комсомола кандидат медицинских наук подполковник медицинской службы Михаил Васильевич Тюрин (17.04.1959–11.12.2013). Под его руководством сотрудниками НИЛ был выполнен ряд работ: «Разработка и обоснование типовой модели костно-мышечной раны» [12], «Использование СВЧ-излучения при лечении боевых повреждений мягких тканей» [13], «Инфекционные осложнения у пострадавших с тяжелой механической травмой и больных хирургического профиля» [14], «Особенности раневой баллистики и морфофункциональная характеристика огнестрельной костно-мышечной раны» [15].

В ноябре 1997 г. начальником НИЛ вновь становится П.Г. Алисов, который продолжил изучение тематики огнестрельных ранений (рис. 2).

С началом проведения федеральными силами контртеррористической операции на Северном Кавказе сотрудники лаборатории вновь приняли непосредственное участие в процессе научного сопровождения оказания хирургической помощи раненым (П.Г. Алисов

в 1995 г.; П.Г. Алисов, А.А. Завражнов, С.В. Гаврилин в 1999–2000 гг.). Основным направлением работы лаборатории стало обобщение опыта оказания помощи раненым на Северном Кавказе. Были выполнены работы: «Функциональный мониторинг состояния раненых с тяжелыми огнестрельными ранениями» [16], «Интенсивная энтеральная терапия при тяжелых ранениях и травмах» [17].

В июне 2002 г. руководителем НИЛ военной хирургии был назначен выпускник докторантуры кафедры военно-полевой хирургии, подполковник медицинской службы Валерий Владимирович Бояринцев, впервые внедривший в практику оказания медицинской помощи раненым, больным и пострадавшим новый полевой эндовидеохирургический комплекс (рис. 3).

В это время в тематике лаборатории военной хирургии были обозначены новые аспекты научно-исследовательской деятельности, посвященные исследованию структуры и тяжести осколочных ранений и взрывной травмы во время локальных вооруженных конфликтов; оценке защитных характеристик средств индивидуальной бронезащиты (шлемы, бронежилеты) с позиций военно-полевой хирургии, а также исследованию нового вида оружия — «нелетального» действия. Данные направления были непосредственно связаны с деятельностью бывших сотрудников отдела раневой баллистики и эргономики Ржевского испытательного полигона — его первого начальника, основоположника отечественной раневой баллистики профессора Льва Борисовича Озерецковского (13.01.1935–16.08.2020) и его ученика, ведущего медицинского специалиста по средствам



Рис. 2. Сотрудники научно-исследовательской лаборатории военной хирургии во главе с заместителем начальника кафедры военно-полевой хирургии И.М. Самохваловым (первый ряд, в центре), 1998 г.

Fig 2. Employees of the scientific research laboratory of Military Surgery headed by the Deputy Head of the Department of Military Field Surgery I.M. Samokhvalov (first row, center), 1998



Рис. 3. Коллектив научно-исследовательской лаборатории военной хирургии, В.В. Бояринцев в первом ряду в центре, 2002 г.
Fig. 3. The collective of the scientific research laboratory of Military Surgery, V.V. Boyarintsev in the first row in the center, 2002

индивидуальной бронезащиты профессора Михаила Васильевича Тюрина, возглавлявшего лабораторию с 1995 по 1997 г. [18, 19].

Исследования проводились в экспериментах с использованием имитаторов мягких тканей человека (баллистический пластилин) и крупных подопытных животных (свиней). Эти аспекты нашли отражение в теме НИР лаборатории [20].

В 2004 г. сотрудники НИЛ военной хирургии приняли участие в подготовке учебника по военно-полевой хирургии под редакцией начальника кафедры военно-полевой хирургии профессора генерал-майора медицинской службы Е.К. Гуманенко [21], а в дальнейшем — в подготовке новой редакции учебника 2008 г. В главе «Боевая хирургическая патология» был отражен результат многолетней научно-исследовательской деятельности лаборатории в области изучения раневой баллистики [22].

С 2008 по 2011 г. лабораторией руководил кандидат медицинских наук подполковник медицинской службы Головкин Константин Петрович. В этот период были проведены исследования по темам: «Экспериментальное обоснование использования малоинвазивных технологий в хирургическом лечении комбинированных радиационных поражений» [23], «Оптимизация профилактики и лечения желудочно-кишечных кровотечений у пострадавших с политравмой» [24], «Разработка методов прогноза и ранней объективной диагностики синдрома полиорганной недостаточности у пострадавших с политравмой» [25] и др. Под его руководством был подведен итог многолетней работы над изучением особенностей повреждений и клинических случаев лечения пострадавших от «нелетального» оружия в виде руководства для врачей «Ранения нелетальным кинетическим оружием» [26].

В виду проведения организационно-штатных мероприятий в соответствии с Директивой Генерального штаба (ДГШ) ВС РФ от 09.06.2011 № 314/10/2803 НИЛ военной хирургии вышла из состава кафедры ВПХ и приказом начальника академии от 05.07.2011 № 7/287 вошла в состав вновь образованного научно-исследовательского отдела (НИО) (экспериментальной медицины) НИЦ.

В 2011 г. начальником НИЛ (военной хирургии) был назначен выпускник адъюнктуры кафедры военно-полевой хирургии кандидат медицинских наук майор медицинской службы Алексей Викторович Денисов, который выполнил диссертационное исследование посвященное изучению механизма огнестрельных переломов костей на ультраструктурном уровне под руководством начальника кафедры ВПХ профессора И.М. Самохвалова, начальника кафедры ВПХ Томского военно-медицинского института профессора Р.С. Баширова и сотрудника Сибирского отделения Российской академии наук доктора медицинских наук А.А. Гайдаша.

Под руководством А.В. Денисова ведущие сотрудники лаборатории продолжили развивать ставшие традиционными для себя научные направления: изучение современной раневой баллистики, оценка поражающего действия боеприпасов и защитных свойств средств индивидуальной бронезащиты (Л.Б. Озерецковский и М.В. Тюрин), разработка методов объективной диагностики и прогнозирования осложнений у раненых и пострадавших с политравмой, оптимизация и совершенствование лечебной тактики в различных условиях (С.В. Гаврилин, Н.С. Немченко). Это было отражено в ряде соответствующих отчетов по НИР, множестве статей и докладах на конференциях [27].

С ноября 2013 г. по июнь 2014 г. во исполнение ДГШ ВС РФ от 13.11.2013 № ДГШ-65 сотрудники лаборатории (А.В. Денисов, М.В. Тюрин) принимали участие

в организации и проведении государственных испытаний опытных образцов элементов боевой экипировки второго поколения, разработанных в рамках опытно-конструкторской работы шифр «Ратник»: Полученные результаты медико-биологической оценки эффективности новых бронешлемов и бронежилетов позволили государственной комиссии выдать необходимые рекомендации и принять в 2016 г. эти элементы перспективной экипировки на снабжение ВС РФ.

В 2016 г. А.В. Денисов назначается начальником НИО (экспериментальной медицины), а на смену ему приходит также воспитанник кафедры военно-полевой хирургии кандидат медицинских наук капитан медицинской службы Артем Михайлович Носов, который продолжил развивать научную деятельность НИЛ в интересах военной хирургии и хирургии повреждений.

Весьма показательным является и тот факт, что после ухода с должности начальника лаборатории К.П. Головки не потерял с ней связь и, являясь штатным заместителем начальника кафедры ВПХ по научной работе, организовал плодотворное сотрудничество лаборатории с «родительской» кафедрой. Его организаторские способности и интерес к экспериментальной медицине способствовали его назначению в декабре 2020 г. руководителем НИЦ.

Благодаря налаженному взаимодействию с Государственным научно-исследовательским испытательным институтом военной медицины (ГНИИИ ВМ) на реконструированной Лужской экспериментальной базе удалось вновь начать исследование поражающего действия боеприпасов стрелкового оружия и работы по оценке тяжести заброневой травмы при непробитии защитных структур современных образцов бронежилетов (рис. 4). Огромную роль в этом сыграло личное участие в организации столь сложных работ начальника института полковника медицинской службы профессора С.В. Чепура, начальника центра (войсковой медицины и медицинской

техники) полковника медицинской службы А.Б. Юдина, а также неоценимая помощь со стороны начальника отдела экспериментальной базы майора И.Е. Белогурова.

Было налажено взаимодействие и с преемником Ржевского испытательного полигона — 5-го испытательного центра войсковой части 09703. При непосредственном участии его начальника капитана 1-го ранга О.В. Гусева и его сотрудников: капитана 3-го ранга С.Г. Цурикова, капитана 2-го ранга А.А. Гояна и возглавляющего в настоящее время Ржевский научно-исследовательский испытательный сертификационный центр И.Е. Жукова, был существенно модернизирован разработанный под руководством доктора медицинских наук С.М. Логаткина испытательный стенд для проведения медико-биологической оценки эффективности перспективных бронежилетов, представляющий собой биотехнический имитатор торса человека (рис. 5).

На лабораторию возложены и функции воспитания нового поколения молодых ученых, на ее базе постоянно занимаются научной деятельностью в рамках направлений научной работы операторы научной роты № 8 Главного военного медицинского Управления (ГВМУ).

В рамках выполнения научно-исследовательской работы по созданию средств защиты нижних конечностей саперов при непосредственном участии специалистов лаборатории и приданных операторов научной роты была разработана перспективная методика с использованием антропоморфного испытательного стенда для испытания новых образцов взрывозащитной обуви, представляющего собой антропоморфный имитатор нижней конечности человека. Образец данного уникального испытательного стенда демонстрировался на форуме «АРМИЯ-2020», вызвав большой интерес у его участников (рис. 6).

За последние 20 лет на базе лаборатории был выполнен ряд значимых для военной медицины диссертационных исследований. Это кандидатские диссертации: Т.И. Миннуллина «Разработка средств индивидуальной



Рис. 4. Начальник отдела А.В. Денисов при проведении испытаний бронежилета

Fig. 4. Head of the Department A.V. Denisov during the tests of the bulletproof vest



Рис. 5. Внешний вид модернизированного биомеханического имитатора торса человека

Fig. 5. The appearance of the upgraded biomechanical simulator of the human torso



Рис. 6. Демонстрация антропоморфного имитатора нижней конечности человека оператором научной роты на форуме «АРМИЯ-2020»

Fig. 6. Demonstration of an anthropomorphic simulator of a human lower limb by a scientific company operator at the ARMY 2020 forum

бронезащиты боевого пловца на основе клинко-морфологических особенностей огнестрельных повреждений из морского стрелкового оружия» [28]; К.П. Головки «Особенности оказания хирургической помощи раненым в районе боевых действий и пути ее совершенствования» [29]; С.М. Напаханюка «Особенности повреждений, наносимых боевыми морскими животными» [30]; М.В. Сохранова «Структура и тяжесть огнестрельных ранений груди и живота в аспекте моделирования средств индивидуальной бронезащиты военнослужащих» [31]; Р.В. Титова «Повреждения внутренних органов в различных типах дыхательного снаряжения при дистантных подводных взрывах» [32]; И.И. Григорова «Обеспечение травмобезопасности при воздействии импульсного шума высокой интенсивности в условиях реверберации за военнослужащими и лицами гражданского персонала, занятых на работах с химическим оружием, в Вооруженных силах Российской Федерации» [33]; С.Н. Кравцова «Организация оказания медицинской помощи пострадавшим с комбинированными ожоговыми поражениями при чрезвычайных ситуациях» [34]; А.С. Самойлова «Особенности раневой баллистики и оказания хирургической помощи раненым готовыми поражающими элементами противопехотных средств ближнего боя» [35]; Н.А. Жирновой «Лабораторная диагностика острого периода травматической болезни при политравме» [36]; А.В. Денисова «Ультроструктурные изменения костной ткани при огнестрельных ранениях и пути их коррекции» [37]; А.В. Анисина «Особенности минно-взрывных повреждений при использовании средств защиты сапера» [38]; К.Н. Касанова «Патогенетическое обоснование местного применения в биоактивных раневых покрытиях модифицированного серебром монтмориллонита и водорастворимой формы фуллерена C60 (фуллеренола)» [39]; В.С.

Свириды «Особенности повреждений у личного состава экипажа бронетехники при ее подрыве» [40]; А.М. Носова «Применение тактики многоэтапного хирургического лечения при комбинированных радиационных поражениях (экспериментальное исследование)» [41]. И докторские диссертации: В.Д. Бадикова «Микробиология боевой хирургической травмы» [42]; К.М. Крылова «Хирургическое лечение глубоких ожогов» [43]; Н.Н. Зыбиной «Критерии и принципы процессов свободнорадикального окисления в клинической лабораторной диагностике» [44]; В.В. Бояринцева «Эндовидеохирургия в диагностике и лечении ранений и травм» [45]; Т.Н. Суборовой «Совершенствование системы микробиологического мониторинга в специализированном хирургическом стационаре по лечению тяжелых ранений и травм» [46]; П.Г. Алисова «Огнестрельные ранения живота. Особенности, диагностика и лечение на этапах медицинской эвакуации в современных условиях» [47]; К.П. Головки «Современный подход к комплексному лечению сочетанных повреждений челюстно-лицевой области» [48]. В 2020 г. под руководством начальника отдела подполковника А.В. Денисова и сотрудника института военной медицины доктора медицинских наук С.М. Логаткина успешно завершил подготовку диссертационного исследования посвященного боевой травме в бронежилете первый за последнее десятилетие адъюнкт лаборатории майор медицинской службы К.Н. Демченко.

В НИЛ военной хирургии трудились известные ученые академии: профессора В.А. Попов, К.М. Крылов, Л.Б. Озерецковский, М.В. Тюрин, С.В. Гаврилин, В.В. Бояринцев, В.В. Воробьев, Н.Н. Зыбина, А.А. Завражнов; доктора медицинских наук Е.А. Пожидаев, О.С. Насонкин, Э.В. Пашковский, П.Г. Алисов, В.Д. Бадиков, М.Г. Кобишвили [49].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Сегодня специалисты НИЛ (военной хирургии) принимают активное участие в формировании повестки государственного оборонного заказа по тематике «боевая хирургическая травма» и «современные средства защиты и экипировки военнослужащих», проводят

военно-научное сопровождение работ, посвященных созданию перспективных для этапного лечения раненых, медицинских изделий и технологий. Сотрудники лаборатории принимают активное участие в проведении обучающих курсов, по отработке хирургической техники и навыков, при ранениях и травмах на крупных животных.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Самохвалов И.М., Тынянkin Н.А., Матвеев С.А., и др. К столетию со дня рождения И.И. Дерябина (1920–1987 гг.) // Вестник Российской военно-медицинской академии. 2020. № 3 (71). С. 225–231.
2. Гуманенко Е.К., Самохвалов И.М. Военно-полевая хирургия локальных войн и вооруженных конфликтов. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2011.
3. Записки армейского хирурга / под ред. П.Н. Зубарева. СПб.: НИИ Химии СПбГУ, 2000.
4. Попов В.А. Физиологические основы военно-полевой и неотложной хирургии. Методическое пособие для практикующих врачей. СПб.: ЭЛБИ, 2003.
5. Раневой процесс: нанобиотехнологии / под ред. В.А. Попова. СПб.: СпецЛит, 2013.
6. Самохвалов И.М., Бадалов В.И., Тынянkin Н.А., и др. Памяти Георгия Николаевича Цыбуляка // Вестник Российской военно-медицинской академии. 2020. № 4 (72). С. 249–253.
7. Обобщение опыта медицинского обеспечения ограниченного контингента советских войск в Республике Афганистан: отчет по теме 16-91-п.1, ВМедА. СПб., 1991.
8. Разработка биофизических методов ограничения вторичного некроза в огнестрельной ране: отчет о НИР по теме 86-94-п.5, ВМедА. СПб., 1994.
9. Разработка и обоснование стандартной модели огнестрельной раны: отчет о НИР по теме 92-95-п.5, ВМедА. СПб., 1995.
10. Молекулярные механизмы регуляции свободнорадикального окисления крови в динамике ДВС-синдрома: отчет о НИР по теме 18-94-п.5 ВМедА. СПб., 1994.
11. Гаврилин С.В. Оптимизация компенсаторных процессов внешнего дыхания интенсивной терапией при тяжелой сочетанной травме: автореф. дис. ... доктора мед. наук. СПб., 1994.
12. Разработка и обоснование типовой модели костно-мышечной раны: отчет о НИР по теме 3.94.109.п.5, ВМедА. СПб., 1997.
13. Использование СВЧ излучения при лечении боевых повреждений мягких тканей конечности: отчет о НИР по теме 3.96.135.п.5, ВМедА. СПб., 1998.
14. Инфекционные осложнения у пострадавших с тяжелой механической травмой и больных хирургического профиля: (антимикроб. профилактика и химиотерапия): (метод. рекомендации по теме НИР 4.94.099.п.5), ВМедА. СПб., 1997.
15. Особенности раневой баллистики и морфофункциональная характеристика огнестрельной костно-мышечной раны: отчет о НИР по теме 2.98.092.п.5, ВМедА. СПб., 1999.
16. Интенсивная энтеральная терапия при тяжелых ранениях и травмах: отчет о НИР по теме 4.98.072.п.5., ВМедА. СПб., 2001.
17. Функциональный мониторинг состояния раненых с тяжелыми огнестрельными ранениями: отчет о НИР по теме 4.98.072.п.5., ВМедА. СПб., 2001.
18. Озерцовский Л.Б., Гуманенко Е.К., Бояринцев В.В. Раневая баллистика. История и современное состояние огнестрельного оружия и средств индивидуальной бронезащиты. СПб.: Первозцвет, 2006.
19. Денисов А.В. К юбилею основоположника отечественной школы раневой баллистики профессора Л.Б. Озерцовского // Известия Российской академии ракетных и артиллерийских наук. 2015. Вып. 1. № 86. С. 118–122.
20. Особенности раневой баллистики и структура осколочных ранений в современных вооруженных конфликтах: отчет о НИР по теме 2.03.079. п. 5, ВМедА. СПб., 2003.
21. Военно-полевая хирургия: учебник / под ред. проф. Е.К. Гуманенко. СПб.: Фолиант, 2005.
22. Военно-полевая хирургия: учебник / под ред. проф. Е.К. Гуманенко. 2-е изд., изм. и доп. М.: Гэотар-Медиа, 2008.
23. Экспериментальное обоснование использования малоинвазивных технологий в хирургическом лечении комбинированных радиационных поражений: отчет о НИР (заключ.), ВМедА. СПб., 2008.
24. Оптимизация профилактики и лечения желудочно-кишечных кровотечений у пострадавших с политравмами (рукопись): отчет о НИР (заключ.), ВМедА. СПб., 2009.
25. Разработка методов прогноза и ранней объективной диагностики полиорганной недостаточности у пострадавших с политравмой (рукопись): отчет о НИР (заключ.), ВМедА. СПб., 2011.
26. Ранения нелетальным кинетическим оружием: руководство для врачей / под ред. проф. В.Е. Парфенова и проф. И.М. Самохвалова. СПб.: ЭЛБИ-СПб, 2013.
27. Огнестрельные ранения живота. Особенности, диагностика и лечение в современных условиях / под ред. П.Г. Алисова, И.М. Самохвалова. СПб.: Синтез Бук, 2018.
28. Миннуллин Т.И. Разработка средств индивидуальной бронезащиты боевого пловца на основе клинко-морфологических особенностей огнестрельных повреждений из морского стрелкового оружия: (эксперим. исслед.): автореф. дис. ... канд. мед. наук. СПб., 2004.
29. Головкин К.П. Особенности оказания хирургической помощи раненым в районе боевых действий и пути ее совершенствования: автореф. дис. ... канд. мед. наук. СПб., 2005.
30. Напханюк С.М. Особенности повреждений, наносимых боевыми морскими животными: (эксперим. исслед.): автореф. дис. ... канд. мед. наук. СПб., 2005.

31. Сохранов М.В. Структура и тяжесть огнестрельных ранений груди и живота в аспекте моделирования средств индивидуальной бронезащиты военнослужащих: автореф. дис. ... канд. мед. наук. СПб., 2006.
32. Титов Р.В. Повреждения внутренних органов в различных типах дыхательного снаряжения при дистантных подводных взрывах: (медико-эксперим. исслед.): автореф. дис. ... канд. мед. наук. СПб., 2006.
33. Григоров И.И. Обеспечение травмобезопасности при воздействии импульсного шума высокой интенсивности в условиях реверберации: автореф. дис. ... канд. мед. наук. СПб., 2007.
34. Кравцов С.Н. Организация оказания медицинской помощи пострадавшим с комбинированными ожоговыми поражениями при чрезвычайных ситуациях: автореф. дис. ... канд. мед. наук. СПб., 2007.
35. Самойлов А.С. Особенности раневой баллистики и оказания хирургической помощи раненым готовыми поражающими элементами противопехотных средств ближнего боя: автореферат дис. ... канд. мед. наук. СПб., 2008.
36. Жирнова Н.А. Лабораторная диагностика острого периода травматической болезни при политравме: автореф. дис. ... канд. биол. наук. СПб., 2010.
37. Денисов А.В. Ультраструктурные изменения костной ткани при огнестрельных ранениях и пути их коррекции: (эксперим.-клинич. исслед.): дис. ... канд. мед. наук. СПб., 2010.
38. Анисин А.В. Особенности минно-взрывных повреждений при использовании специальных средств защиты сапера: (эксперим. исслед.): автореф. дис. ... канд. мед. наук. СПб., 2011.
39. Касанов К.Н. Патогенетическое обоснование местного применения в биоактивных раневых покрытиях модифицирован-

- ного серебром монтмориллонита и водорастворимой формы фуллерена C60 (фуллеренола): дис. ... канд. мед. наук. СПб., 2013.
40. Свирида В.С. Особенности повреждений у личного состава экипажа бронетехники при ее подрыве: (эксперим. исслед.): автореф. дис. ... канд. мед. наук. СПб., 2013.
41. Носов А.М. Применение тактики многоэтапного хирургического лечения при комбинированных радиационных поражениях: (эксперим. исслед.): дис. ... канд. мед. наук. СПб., 2017.
42. Бадилов В.Д. Микробиология боевой хирургической травмы: (клинико-эксперим. исслед.): автореф. дис. ... д-ра мед. наук. СПб., 2000.
43. Крылов К.М. Хирургическое лечение глубоких ожогов: автореф. дис. ... д-ра мед. наук. СПб., 2000.
44. Зыбина Н.Н. Критерии и принципы оценки процессов свободнорадикального окисления в клинической лабораторной диагностике: автореф. дис. ... д-ра биол. наук. СПб., 2000.
45. Бояринцев В.В. Эндовидеохирургия в диагностике и лечении ранений и травм: автореф. дис. ... д-ра мед. наук. СПб., 2004.
46. Суборова Т.Н. Совершенствование системы микробиологического мониторинга в специализированном хирургическом стационаре по лечению тяжелых ранений и травм: автореф. дис. ... д-ра биол. наук. СПб., 2007.
47. Алисов П.Г. Огнестрельные ранения живота. Особенности, диагностика и лечение на этапах медицинской эвакуации в современных условиях: дис. ... д-ра мед. наук. СПб., 2015.
48. Головкин К.П. Современный подход к комплексному лечению сочетанных повреждений челюстно-лицевой области: автореф. дис. ... д-ра мед. наук. СПб., 2015.
49. Профессора Военно-медицинской (медико-хирургической) академии / под ред. А.Б. Белевитина. СПб.: Правда, 2009.

REFERENCES

1. Samokhvalov IM, Tinyankin NA, Matveev SA, et al. K stoletiyu so dnya rozhdeniya II Deryabina (1920–1987). *Vestnik Rossiyskoy voenno-meditsinskoy akademii*. 2020;3(71):225–231. (In Russ.).
2. Gumanenko EK, Samokhvalov IM. *Voenno-polevaya khirurgiya lokalnykh voyn i vooruzhennykh konfliktov*. M: GEOTAR-Media; 2011. (In Russ.).
3. Zubareva PN, editors. *Zapiski armeyskogo khirurga*. St. Petersburg: NII Himii SPbGU; 2000. (In Russ.).
4. Popov VA. *Fiziologicheskiye osnovy Voenno-polevoy i neotlozhnoy khirurgii*. Metodicheskoye posobiye dlya praktikuyushchikh vrachey. St. Petersburg: ELBI; 2003. (In Russ.).
5. Popov VA, editors. *Ranevoy protsess: nanobiotehnologii*. St. Petersburg: SpecLit; 2013. (In Russ.).
6. Samokhvalov IM, Badalov VI, Tinyankin NA, et al. Pamyati Georgiya Nikolaevicha Tsybulyaka. *Vestnik Rossiyskoy voenno-meditsinskoy akademii*. 2020;4(72):249–253. (In Russ.).
7. *Obobshcheniye opyta meditsinskogo obespecheniya ograniченного kontingenta sovetsskikh voysk v Respublike Afganistan*: otchet po teme 16-91-p. 1 (VMedA imeni SM Kirova). St. Petersburg; 1991. (In Russ.).
8. *Razrabotka biofizicheskikh metodov ogranicheniya vtorichnogo nekroza v ognestrelnoy rane*: otchet o NIR po teme 86-94-p.5, VMedA. St. Petersburg; 1994. (In Russ.).
9. *Razrabotka i obosnovanie standartnoy modeli ognestrelnoy rany*: otchet o NIR po teme 92-95-p.5, VMedA. St. Petersburg; 1995. (In Russ.).
10. *Molekularniye mekhanizmy regulyatsii svobodnoradikalnogo okisleniya krovy v dinamike DVS-sindroma*: otchet o NIR po teme 18-94-P.5, VMedA. St. Petersburg; 1994. (In Russ.).
11. Gavrilin SV. Optimizatsiya kompensatornykh processov vneshnego dikhaniya intensivnoy terapiy pri tyazhelykh sochetannoy travme: abstract dissertation. St. Petersburg; 1994. (In Russ.).
12. *Razrabotka i obosnovanie tipovoy modeli kostno-mishechnoy rany*: otchet o NIR po teme 3.94.109. p. 5, VMedA. St. Petersburg; 1997. (In Russ.).
13. *Ispolzovaniye SVCh izlucheniya pri lechenii boevikh povrezhdeniy myagkikh tkaney konechnosti*: otchet o NIR po teme 3.96.135. p. 5, VMedA. St. Petersburg; 1998. (In Russ.).
14. *Infektsionniye oslozhneniya u postradavshikh s tyazhelykh mekhanicheskoy travmoy i bolnykh khirurgicheskogo profilya: (antimicrob. profilaktika i khimioterapiya)*: (metod.recomendatsii po teme NIR 4.94.099. p. 5), VMedA. St. Petersburg; 1997. (In Russ.).
15. *Osobennosti ranevoy ballistiki i morfofunktsionalnaya kharakteristika ognestrelnoy kostno-myshechnoy rany*: otchet o NIR po teme 2.98.092. p. 5, VMedA. St. Petersburg; 1999. (In Russ.).

16. *Intensivnaya enteralnaya terapiya pri tyazhelykh raneniyakh i travmakh*: otchet o NIR po teme 4.98.072. p. 5 VMedA. St. Petersburg; 2001. (In Russ.).
17. *Funktsionalnyy monitoring sostoyaniya ranenikh s tyazhelymi ognestrelnymi raneniyami*: otchet o NIR po teme 4.98.072. p. 5, VMedA. St. Petersburg; 2001. (In Russ.).
18. Ozeretskovskiy LB, Gumanenko EC, Boyarintsev VV. *Ranevaya ballistika. Istoriya i sovremennoye sostoyaniye ognestrelnogo oruzhiya i sredstv individualnoy bronezashchity*. St. Petersburg: Pervotsvet; 2006. (In Russ.).
19. Denisov AV. K yubileyu osnovopolozhnika otechestvennoy shkoly ranevoy ballistiki professora LB Ozeretskovskogo. *Izvestiya Rossiyskoy Akademii raketnikh i artilleriyskikh nauk*. 2015;1(86):118–122. (In Russ.).
20. *Osobennosti ranevoy ballistiki i struktura oskolochnikov raneniy v sovremennikh vooruzhennykh konfliktakh*: Otchet o NIR po teme 2.03.079. p. 5, VMedA. St. Petersburg; 2003. (In Russ.).
21. Gumanenko EK, editor. *Voenno-polevaya khirurgiya*: uchebnik. St. Petersburg: Foliant; 2005. (In Russ.).
22. Gumanenko EK, editor. *Voenno-polevaya khirurgiya*: ychebnik. 2-e izd., izm. i dop. Moscow: Geotar-Media; 2008. (In Russ.).
23. *Eksperimentalnoye obosnovaniye ispolzovaniya maloinvazivnykh tekhnologiy v khirurgicheskoy lechenii kombinirovannykh radiatsionnykh porazheniy*: otchet o NIR (zaklyuchitelnyy), VMedA. St. Petersburg; 2008. (In Russ.).
24. *Optimizatsiya profilaktiki i lecheniya zheludочно-kishechnykh krovotacheniy u postradavshikh s politravmami (rukopis)*: otchet o NIR (zaklyuchitelnyy). VMedA. St. Petersburg; 2009. (In Russ.).
25. *Razrabotka metodov prognoza i ranney obyektivnoy diagnostiki poliorgannoy nedostatochnosti u postradavshikh s politravмой (Rukopis)*: otchet o NIR (zaklyuchitelnyy), VMedA. St. Petersburg; 2011. (In Russ.).
26. Parfenova VE, Samokhvalova IM, editors. *Raneniya neletalnym kineticheskimi oruzhiem: rukovodstvo dlya vrachev*. St. Petersburg: ELBI-SPb; 2013. (In Russ.).
27. Alisova PG, Samokhvalova IM. *Ognestrelnye raneniya zhivota. Osobennosti, diagnostika i lechenie v sovremnykh usloviyakh*. St. Petersburg: SintezBuk; 2018. (In Russ.).
28. Minnullin TI. *Razrabotka sredstv individualnoy bronezashchity boevogo plovtsa na osnove kliniko-morfologicheskikh osobennostey ognestrelnykh povrezhdeniy iz morskogo strelkovogo oruzhiya*: (experim. issled) [abstract dissertation]. St. Petersburg; 2004. (In Russ.).
29. Golovko KP. *Osobennosti okazaniya khirurgicheskoy pomoshchi ranenym v rayone boevykh deystviy i puti ee sovershenstvovaniya*: [abstract dissertation]. St. Petersburg; 2005. (In Russ.).
30. Naphanyuk SM. *Osobennosti povrezhdeniy, nanosimykh boevymi morskimi zhivotnymi*: (exp. esearch): [abstract dissertation]. St. Petersburg; 2005. (In Russ.).
31. Sohranov MV. *Struktyra i tyazhest ognestrelnykh raneniy grudi i zhivota v aspekte modelirovaniy sredstv individualnoy zbroneashchity voennosluzhashchikh*: [abstract dissertation]. St. Petersburg; 2006. (In Russ.).
32. Titov RV. *Povrezhdeniy vnutrennikh organov v razlichnykh tipakh dyachatelnoy cnaryazheniy pri distantnykh podvodnykh podryvakh*: (medico-nauch. issled.): [abstract dissertation]. St. Petersburg; 2006. (In Russ.).
33. Grigorov II. *Obespechenie travmbezopasnosti pri vozdeystvii impulsnogo shuma vysokoy intensivnosyi v usloviyakh reverberatsii*: [abstract dissertation]. St. Petersburg; 2007. (In Russ.).
34. Kravtsov SN. *Organizatsiy okazaniy meditsinskoy pomoshchi postradavshim s kombinirovannymi ozhgovymi porazheniyami pri chrezvychaynykh situatsiyakh*: [abstract dissertation]. St. Petersburg; 2007. (In Russ.).
35. Samoilov AS. *Osobennosti ranevoy ballistiki v okazaniy khirurgicheskoy pomoshchi ranenym gotovymi porazhayushchimi elementami protivopekhotnykh sredstv blizhnego boya*: [abstract dissertation]. St. Petersburg; 2008. (In Russ.).
36. Zhirnova NA. *Laboratornaya diagnostika ostrogo perioda travmaticheskoy bolezni pri politravme*: [abstract dissertation]. St. Petersburg; 2010. (In Russ.).
37. Denisov AV. *Ultrastrukturnye izmeneniya kostnoy tkani pri ognestrelnykh raneniyakh i puti ikh korrektsii*: [dissertation]. St. Petersburg; 2010. (In Russ.).
38. Anisin AV. *Osobennosti minno-vzryvnykh povrezhdeniy pri ispolzovanii spetsialnykh sredstv zashchity sapera*: [abstract dissertation]. St. Petersburg; 2011. (In Russ.).
39. Kassanov KN. *Patogeneticheskoe obosnovanie mestnogo primeneniya bioaktivnykh ranevykh pokrytiykh modifitsirovannogo serebrom montmorillonita i vodorastvorimoy formy fullerene C60 (fullerenola)*: [dissertation]. St. Petersburg; 2013. (In Russ.).
40. Svirida VS. *Osobennosti povrezhdeniy u lichnogo sostava ekipazha bronetekhniki pri ee podryve*: [abstract dissertation]. St. Petersburg; 2013. (In Russ.).
41. Nosov AM. *Primeneniye taktiki mnogoetapnogo khirurgicheskogo lecheniya pri kombinirovannykh radiatsionnykh porazheniyakh*: (eksperim. issled.) [dissertation]. St. Petersburg; 2017. (In Russ.).
42. Badikov VD. *Mikrobiologiya boevoy khirurgicheskoy travmy*: [abstract dissertation]. St. Petersburg; 2000. (In Russ.).
43. Krylov KM. *Khirurgicheskoe lechenie glubokikh ozhgov*: [abstract dissertation]. St. Petersburg; 2000. (In Russ.).
44. Zybina NN. *Kriterii i printsipy otsenki protsesov svobodnoradikalnogo okisleniya v klinicheskoy laboratornoy diagnostike*: [abstract dissertation]. St. Petersburg; 2000. (In Russ.).
45. Boyarintsev VV. *Endovideokhirurgiya v diagnostike i lechenii raneniy i travm*: [abstract dissertation]. St. Petersburg; 2004. (In Russ.).
46. Suborova TN. *Improving the system of microbiological monitoring in a specialized surgical hospital for the treatment of severe wounds and injuries*: [abstract dissertation]. St. Petersburg; 2007. (In Russ.).
47. Alisov PG. *Gunshot wounds of the abdomen. Features, diagnosis and treatment at the stages of medical evacuation in modern conditions*: [dissertation]. St. Petersburg; 2015. (In Russ.).
48. Golovko KP. *Modern approach to complex treatment of combined injuries of the maxillofacial region*: [dissertation]. St. Petersburg; 2015. (In Russ.).
49. Belevitin AB, editor. *Professora Voenno-meditsinskoy (mediko-khirurgicheskoy) akademii*. St. Petersburg: Pravda; 2009. (In Russ.).

ОБ АВТОРАХ

***Алексей Викторович Денисов**, кандидат медицинских наук; e-mail: denav80@mail.ru; ORCID: 0000-0002-8846-973X

Константин Петрович Головкин, доктор медицинских наук

Артём Михайлович Носов, кандидат медицинских наук

Петр Георгиевич Алисов, доктор медицинских наук

Елена Владимировна Дмитриева, младший научный сотрудник

AUTHORS INFO

***Alexey V. Denisov**, candidate of medical sciences; e-mail: denav80@mail.ru; ORCID: 0000-0002-8846-973X

Konstantin P. Golovko, doctor of medical sciences

Artem M. Nosov, candidate of medical sciences

Pyotr G. Alisov, doctor of medical sciences

Elena V. Dmitrieva, junior researcher

УДК 613.67:378. 16:355-057.4(092)

DOI: <https://doi.org/10.17816/brmma.64100>

ПРОФЕССОР И.П. СКВОРЦОВ — АВТОР ПЕРВОГО ОТЕЧЕСТВЕННОГО УЧЕБНИКА ПО ВОЕННОЙ ГИГИЕНЕ ДЛЯ ОФИЦЕРОВ И ВОЕННЫХ ВРАЧЕЙ

© Б.И. Жолус¹, И.В. Петреев²¹ Главный центр государственного санитарно-эпидемиологического надзора (специального назначения) МО РФ, Москва, Россия² Военно-медицинская академия имени С.М. Кирова МО РФ, Санкт-Петербург, Россия

Резюме. В 2021 г. исполнилось 100 лет со дня смерти видного отечественного гигиениста профессора Иринарха Полихрониевича Скворцова (1847–1921). Сын священнослужителя, получив медицинское образование в Императорском Казанском университете и звание лекаря в 1871 г., недолго проработал земским врачом в Самарской губернии. В 1872 г. он был принят на кафедру гигиены Императорского Казанского университета и до конца жизни его научная и педагогическая деятельность была посвящена гигиене. Усовершенствование по гигиене Иринарх Полихрониевич прошел в 1873–1874 гг. под руководством профессора А.П. Доброславина на кафедре общей, военно-сухопутной и военно-морской гигиены Императорской медико-хирургической академии, где в 1874 г. защитил диссертацию на звание доктора медицины. В 1877 г. доцент кафедры гигиены Императорского Казанского университета И.П. Скворцов, опубликовал первый в России «Краткий курс военно-полевой гигиены для офицеров и военных врачей». Особый интерес вызывает одно из приложений данного курса под названием «Инструкция для охранения здоровья воинских чинов действующей армии» («Высочайше одобрена» 2 декабря 1876 г.), которая безусловно является важным элементом истории гигиены военнослужащих. Позднее профессор И.П. Скворцов возглавлял кафедры гигиены Варшавского и Харьковского университетов, а завершил свой трудовой путь в Киевском университете. Творческое наследие видного отечественного гигиениста профессора И.П. Скворцова обширно и многогранно, но далеко не в полной мере известно современным специалистам.

Ключевые слова: военная гигиена; профессор И.П. Скворцов; первый учебник военной гигиены для офицеров и военных врачей; Императорская медико-хирургическая академия; Императорский Казанский университет.

Как цитировать:

Жолус Б.И., Петреев И.В. Профессор И.П. Скворцов — автор первого отечественного учебника по военной гигиене для офицеров и военных врачей // Вестник Российской военно-медицинской академии. 2021. Т. 23, № 2. С. 273–278. DOI: <https://doi.org/10.17816/brmma.64100>

DOI: <https://doi.org/10.17816/brmma.64100>

PROFESSOR I.P. SKVORTSOV THE AUTHOR OF THE FIRST DOMESTIC MANUAL OF MILITARY HYGIENE FOR OFFICERS AND ARMY DOCTORS

© B.I. Zholus¹, I.V. Petreev²

¹ The Main Center of the State Sanitary and Epidemiological Supervision (Special Purpose) of the Ministry of Defense of the Russian Federation, Moscow, Russia

² Military Medical Academy named after S.M. Kirov of the Ministry of Defense of the Russian Federation, Saint Petersburg, Russia

ABSTRACT: In 2021, it was 100 years since the death of a prominent domestic hygienist, Professor Irinarch Polikhronievich Skvortsov (1847–1921), son of a clergyman, after getting medical education at the Kazan Imperial University and the title of a physician in 1871 he worked for a short time in the position of zemstvo doctor in the Samara Governorate. In 1872 he was admitted to the Kazan Imperial University Department of Hygiene and till the end of his life devoted his scientific and pedagogical activity to hygiene. Irinarkh Polikhrontovich improved his knowledges in hygiene in the years 1873–1874 under the guidance of Professor A.P. Dobroslavin at the Imperial Medical and Surgical Academy Department of General, Land and Naval Forces Hygiene where defended his Doctor of Medicine degree thesis in 1874. In 1877, I.P. Skvortsov, associate professor of hygiene at the Imperial Kazan University, published the first in Russia "A short course of military field hygiene for officers and military doctors". Of particular interest is one of the annexes of this course, entitled "Instructions for protecting the health of military ranks of the army" ("Highly approved" on December 2, 1876), which is certainly an important element in the history of hygiene of military personnel. Later Professor I.P. Skvortsov headed the Department of Hygiene of the Warsaw and Kharkov Universities, and finished his career at the Kiev University. The creative heritage of this prominent Russian hygienist professor I.P. Skvortsov is comprehensive and multifaceted but is not fully known by modern specialists.

Keywords: military hygiene; professor I.P. Skvortsov; the first military hygiene guide for officers and army (military) doctors; Imperial Medical and Surgical Academy; Kazan Imperial University.

To cite this article:

Zholus BI, Petreev IV. Professor I.P. Skvortsov the author of the first domestic manual of military hygiene for officers and army doctors. *Bulletin of the Russian Military Medical Academy*. 2021;23(2):273–278. DOI: <https://doi.org/10.17816/brmma.64100>

Скворцов Иринарх Полихрониевич родился 7 августа 1847 г. в селе Большая Шентала Бугульминского уезда Самарской губернии в семье священника. Закончил Самарскую духовную семинарию и медицинский факультет Императорского Казанского университета (ИКУ) в 1871 г. В 1871–1872 гг. — на службе самарского земства. С 15 августа 1872 г. «оставлен при ИКУ стипендиатом для подготовки к профессорскому званию по физиологии, физиологической химии и гигиене». В октябре 1873 г. откомандирован в Императорскую Медико-хирургическую академию (ИМХА) в Санкт-Петербург «для занятий гигиеной». И уже через четыре месяца, 16 февраля 1874 г. защитил в ИМХА докторскую диссертацию на тему: «Материалы для анатомии и гистологии сердца и его оболочек». Вернувшийся из ИМХА И.П. Скворцов в 1875 г. утвержден доцентом по гигиене в ИКУ, а уже через 2 года, в декабре 1877 г. — избран экстраординарным профессором, но не утвержден министром из-за отсутствия вакансий [1].

С июля 1882 г. Иринарх Полихрониевич состоял экстраординарным профессором гигиены и медицинской полиции в Императорском Варшавском университете. В 1885 г. И.П. Скворцов там же утвержден экстраординарным профессором, в 1900 г. ему присуждается звание заслуженный профессор, а с 1903 г. он состоит сверхштатным профессором Харьковского университета. С 1906 г. и до кончины в 1921 г. И.П. Скворцов — сверхштатный профессор Киевского университета [2, 3], (рис. 1).

Анализ жизненного пути видного отечественного гигиениста профессора И.П. Скворцова свидетельствует, что его научное творчество во многом связано с ИМХА. Здесь, проходя стажировку с октября 1873 до 1875 г. у профессора А.П. Доброславина на кафедре общей, военно-сухопутной и военно-морской гигиены, Иринарх Полихрониевич 16 февраля 1874 г. защищает докторскую диссертацию. Это произошло через 4 года после получения лекарского звания и через 2 года с момента начала исследований на кафедре гигиены ИКУ. С 1875 г. он приступает к педагогической деятельности на кафедре гигиены ИКУ, а уже в 1877 г. И.П. Скворцов издает «Краткий курс военно-полевой гигиены для офицеров и военных врачей» [4] (рис. 2).

В предисловии (рис. 3) автор указывает, что «в основе книги лежат шесть лекций по военно-полевой гигиене, которые он прочитал в 1877 г. в Казанском офицерском военном собрании». Далее он как будто извиняется перед читателями, что «не являясь военным врачом счел возможным на основе изучения русских литературных источников», например Военного сборника, обратить внимание, прежде всего, на «возможность общего теоретического понимания успешности профилактических мероприятий» среди военнслужащих, особенно в военный период. Далее он указывает на то, что «ему не известно ни одного систематического руководства по избранному предмету».



Рис. 1. Профессор И.П. Скворцов (1916)

Fig. 1. Professor I.P. Skvortsov (1916)



Рис. 2. Обложка «Краткого курса военно-полевой гигиены для офицеров и военных врачей», И.П. Скворцова (1877)

Fig. 2. Cover of the "Short course of military field hygiene for officers and military doctors" I.P. Skvortsova (1877)

Таким образом, в этом фактически первом отечественном издании, предназначенном для обучения военной гигиене офицеров и юнкеров И.П. Скворцов стремился к тому, чтобы «изложить гигиеническую обстановку солдата от приготовления его к походу до конечных результатов последнего». Обилие приложений в данной работе объясняется желанием Иринарха Полихрониевича дополнить теоретический материал практическими правилами, которые имеют «более или менее прямое отношение к санитарному быту воюющих армий». Завершая предисловие, автор указывает, что осознает «возможные недостатки первой попытки систематизировать материал в данной области науки».

Содержание этого издания представлено 12 главами, которые разделены на 154 параграфа, 12 приложениями и списком литературы.

В первой главе автор дает определение понятию «война», разъясняет основы международного военного права того исторического периода, в том числе по отношению к раненым и больным.

ПРЕДИСЛОВИЕ.

Вызванная известными всем политическими обстоятельствами постановка части нашей армии на военную ногу, в зиму прошлого 1876 года, вызвала, в свою очередь, всеобщее стремление оказать предпринимаемому делу посильную помощь. Между прочим и автору настоящего курса пришлось специально заняться тем, отложить гигиены, которую причитало всего назвать *миной военно-полевой*. Занятий этих требовало, прежде всего, желание ознакомить с данными предметом своих слушателей. Но желание это, вследствие ускоренного выпуска, не исполнилось до конца; автору, должен был прекратить свои чтения почти на середине. Почти одновременно с тем автору было заявлено желание со стороны некоторых членов казанского военного кружка выслушать краткий курс военно-полевой гигиены. Автору, по обстоятельствам своего положения, не мог удовлетворить этому желанию раньше великого поста 1877 г., когда и было им прочитано в казанском офицерском военном собрании 6 лекций. То, что входило в план лекций для студентов и что составляло содержание лекций для офицеров и послужило материалом для предлагаемого краткого курса военно-полевой гигиены. — Со стороны автора составление такого курса своего рода дерзость, так-как он не состоит и не состоит военным врачом, следовательно, не знаком практически с делом. Но так-как он имел в виду прежде всего важность общего теоретического понимания для успешности практических мероприятий, а не столько подробности этих последних, налагаемая в большом количестве различных инструкций, то он и себя вправе выступить с своим курсом, составленным лишь на основании общих данных науки и того, что приобретает чтение. Для уяснения для автор не пренебрегал никаким подходящим материалом, особенно что касается не только общего устройства нашей армии, но и отдельных ее, хотя и незначительных, подробностей. Больше всего в этом отношении

II

автор пользовался, как видно из литературных указаний, Военным Сборником. Ведь, где только можно, автор пользовался русскими источниками, так-как имел в виду, главным образом, русскую армию. План курса принадлежал автору; ему неизвестно даже ни одного систематического руководства по избранному им предмету и потому приходилось упорядочивать все самому, что необходимо связано, конечно, с обилием разных недостатков в курсе, на которые больше сведущие люди вероятно не замедлят указать, для того, чтобы избежать их при последующих изданиях, если курс заслужит внимание. Развешать здесь плана автор не намерен; он имеет в виду подробного оглавления; автору стремился к тому, чтобы наложить гигиеническую обстановку солдата от приготовления его к походу до конечных результатов последнего. Обилие приложений объясняется желанием автора дополнить налагаемое в курсе выработанными практикой правилами как относительно общих, так и относительно частных вопросов войны, имеющих больше или менее прямое отношение к санитарному быту воюющих армий. Хотя, впрочем, и не все статьи, напр. Брюссельской декларации, имеют такое отношение, но она приведена целиком для полного представления о предмете, тем более, что у нас многие, даже между военными, не имеют, насколько это известно автору, почти совсем никакого понятия о таком важном международном документе, как упомянутая декларация. Относительно литературных указаний можно заметить, что автор привел некоторые такие источники, которыми сам он, при составлении данного курса, не мог воспользоваться, но он указал на них для тех, кто бы желал с ними ознакомиться, напр. статьи Газенкамфа, с продолжением собственно с интендантской точки зрения. На полноту указаний автор не в каком случае не претендует, как и вообще на полноту своего курса. Отдавая на суд публики первую попытку систематического наложения данной области науки, автор вправе рассчитывать на ее снисходительность к незначительным и немалочисленным недостаткам курса.

20 июля 1877 г. Спб.

Рис. 3. Предисловие к «Краткому курсу военно-полевой гигиены» И.П. Сковцова (1877)
Fig. 3. Preface to the "Short Course of Military Field Hygiene" by I.P. Skvortsov (1877)

Вторая глава содержит вопросы санитарно-врачебной организации армии в военное время, что относится в настоящее время к науке и учебной дисциплине «организация и тактика медицинской службы».

В главе третьей, «Приготовление солдат к походу», подробно рассматриваются элементы подготовки солдата к походу от их отбора до экипировки.

Глава четвертая «Военно-походные передвижения» посвящена вопросам марша, «маршевой гигиены» в жаркое и зимнее время. Даются рекомендации по употреблению воды, чая, кофе, водки.

Пятая глава «Стоянки военного времени» содержит рекомендации по выбору мест для привала, санитарных условий биваков и их содержания, а также размещения в палатках, бараках, землянках, казематах, кантонир-квартирах.

Глава шестая «Водоснабжение войск», определяет правила выбора водороскопчика, порядок очистки воды, в ней приводится нормирование водопотребления, а также отрицательные последствия употребления недоброкачественной воды.

В главе седьмой, «Продовольствие», освещены вопросы гигиены питания, приведены рационы, некоторые продукты, в том числе консервированные. Рассматривается приготовление пищи и выпечка хлеба, указаны диетические правила.

Восьмую главу «Работа и господствующие болезни воюющих армий» автор посвятил гигиене военного труда, анализу потерь от болезней и оружия, в ней приведены основные заболевания в войсках, ранения.

Глава девятая «Помещения для больных и раненых» содержит вопросы «гигиены по отношению к раненым».

В ней рассматриваются как раневой процесс, так и помещения для содержания раненых и больных на основе предложений Н. И. Пирогова и других врачей. Здесь находятся рекомендации по питанию больных.

Глава десятая «Битвы и осады. Уборка мертвых. Дезинфекция полей сражений» посвящена «гигиене битв и осад», рассматриваются вопросы погребения и сожжения трупов.

Глава одиннадцатая, «Дезинфекция», содержит информацию о мерах и средствах дезинфекции воздуха помещений, одежды, воды, почвы, отхожих мест.

В завершающей двенадцатой главе, «Роль врачей и частной помощи», автор рассматривает роль врачей на войне, отмечает значение частной помощи.

Приложения книги конкретизируют и одновременно расширяют ее содержание. Наиболее значимым является приложение № 9 «Инструкция для сохранения здоровья воинских чинов действующей армии» (1876), «Высочайше одобренная», т. е. одобренная императором.

Список литературы («Литературные указания») начинается фундаментальным трудом выдающегося отечественного хирурга Н.И. Пирогова, в котором указана его крылатая фраза «Я верю в гигиену...». Весьма примечательно, что многие положения военной гигиены автор заимствовал именно из отечественных научных источников и монографий [5, 6].

В 1881 г. И.П. Сковцов публикует еще два уникальных труда — «Общедоступная гигиена для военных» (636 страниц) [7] и «Общепонятная гигиена. Основы здравоохранения общественного и личного» [8], который был удостоен большой премии Императора Петра Великого.

Через 27 лет после первого издания (т. е. в 1904 г.) Иринарх Полихрониевич подготовил второе издание «Военно-полевой гигиены», в котором существенно обновил и дополнил ранее изложенные положения [9].

По вопросу о первенстве написания учебников «военная гигиена» следует отметить, что профессор А.П. Доброславин, возглавлявший с 1871 года кафедру общей, военно-сухопутной и военно-морской гигиены ИМХА, издал свой фундаментальный труд «Гигиена. Курс общественного здравоохранения» в 1882 г. [10]. Двухтомный труд А.П. Доброславина «Курс военной гигиены» вышел еще позднее том I в 1885 г., том II — в 1887 г. [11].

После указанных трудов И.П. Сковцова и А.П. Доброславина военная гигиена как учебная дисциплина приобрела для юнкеров и офицеров постоянный обязательный статус. Об этом свидетельствует список

учебников, которые были изданы в России с 1904 до 1917 г. (табл.)

Перерыв в издании учебников с 1887 по 1904 г. можно объяснить тем, что при правлении Александра III с 1881 по 1894 г. Россия не вела войн.

К большому сожалению, дореволюционный опыт обучения военной гигиене офицеров и юнкеров был утрачен после 1917 г., поэтому и сегодня военная гигиена преподается лишь представителям медицинской службы [12–14].

Таким образом, во второй половине XIX века военная гигиена на фоне своего научно-экспериментального развития получила учебные издания для обучения офицеров и военных врачей. Пионером в этой области следует считать именно И.П. Сковцова в тот период доцента ИКУ, получившего базовую подготовку на кафедре общей, военно-сухопутной и военно-морской гигиены ИМХА в Санкт-Петербурге.

Таблица. Учебники военной гигиены в Русской армии до 1917 г.

Table. Military hygiene textbooks in the Russian army until 1917

Название учебника, руководства	ФИО автора	Год издания, издательство
Военно-полевая гигиена	Сковцов И.П.	1904, СПб.: Издание К.Л. Риккера. — 243 с.
Учебник военной гигиены для офицеров запаса и для курсов военного времени	Кондратьев А.И.	1905, СПб.: Военная типография. — 163 с.
Военная гигиена: руководство для военных и юнкерских училищ	Соколов К.	1909, СПб. — 243 с.
Основы военной гигиены для юнкеров и офицеров	Бочаров П.В.	1912, СПб. — 259 с.
Основы гигиены военной службы	Костямин Н.	1912, СПб. — 259 с.
Учебник военной гигиены	Вержбицкий А.И.	1916, Петроград: Изд. Гл. управлен. военно-учебн. заведен. — 187 с.
Краткий курс военной гигиены для офицеров и юнкеров	Домбровский Э.И.	1916, Петроград: Изд. Гл. управлен. военно-учебн. заведен. — 112 с.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Альбицкий В.Ю., Амиров Н.Х., Созинов А.С., Галлямов А.Б. История Казанского государственного медицинского университета. Казань: Магаргиф, 2006.
2. Казанские профессора-гигиенисты: Биографический словарь / под ред. В.Ю. Альбицкого. Казань: Медицина, 1995.
3. Казанский медицинский институт 1814–1989. Ч. I: История развития научных школ / под ред. Х.С. Хамитова. Казань: изд-во Казан. ун-та, 1989.
4. Сковцов И.П. Краткий курс военной гигиены. Для офицеров и военных врачей. СПб.: Славянская печатня, 1877.
5. Четыркин Р.С. Опыт военно-медицинской полиции, или Правила к сохранению здоровья русских солдат в сухопутной службе. СПб.: Типография Иверсена, 1834.
6. Чаруковский А.А. Военно-походная медицина. Ч. 1: Военная гигиена. Сбережения здорового солдата. СПб.: Типография И. Воробьева, 1836.
7. Сковцов И.П. Общедоступная гигиена для военных. СПб.: Типография В.С. Балашева, 1881.
8. Сковцов И.П. Общепонятная гигиена. СПб.: Изд. К.Л. Риккера, 1881.
9. Сковцов И.П. Военно-полевая гигиена. СПб.: Изд. К.Л. Риккера, 1904.
10. Доброславин А.П. Гигиена. Курс общественного здравоохранения. СПб.: Изд-во Н.Н. Цылова, 1882.
11. Доброславин А.П. Курс военной гигиены. Т. 1. СПб.: Изд-во К. Риккера, 1885. Доброславин А.П. Курс военной гигиены. Т. 2. СПб.: Изд-во К. Риккера, 1887.
12. Жолус Б.И. Гигиеническое обучение и воспитание военнослужащих. История. Современность. М.: Артифлекс, 2020.
13. Жолус Б.И., Петреев И.В. История изучения военной гигиены в Русской армии // Вестник Российской военно-медицинской академии. 2018. № 2 (62). С. 272–280.
14. Жолус Б.И., Петреев И.В. Изучение военной гигиены в Рабоче-крестьянской Красной Армии // Вестник Российской военно-медицинской академии. 2019. № 1 (65). С. 253–259.

REFERENCES

1. Albiczkiy VYu, Amirov NX, Sozinov AS, Gallyamov AB. *Istoriya Kazanskogo gosudarstvennogo medicinskogo universiteta*. Kazan: Magargif; 2006. (In Russ.).
2. Albiczkiy VYu, editor. *Kazanskie professora-gigienisty: Biograficheskiy slovar*. Kazan: Medicina; 1995. (In Russ.).
3. Hamitov HS, editor. *Kazanskij medicinskij institut 1814–1989*. Ch. I. Istoriya razvitiya nauchnykh shkoly. Kazan: Publishing house KFU; 1989. (In Russ.).
4. Skvortsov IP. *Kratkiy kurs voennoy gigieny*. Dlya oficerov i voennykh vrachei. St. Petersburg: Slavyanskaya pechatnya; 1877. (In Russ.).
5. Chetyrkin RS. *Opyt voenno-medicinskoj politsii, ili pravila k sohraneniyu zdorovya russkikh soldat v suhoputnoy sluzhbe*. St. Petersburg: Tipografiya Iversena; 1834. (In Russ.).
6. Charukovskiy AA. *Voenno-pokhodnaya medicina*. Ch. 1: Voennaya gigiena. Sberezheniya zdorovogo soldata. St. Petersburg: Tipografiya I Vorobyova; 1836. (In Russ.).
7. Skvortsov IP. *Obshchedostupnaya gigiena dlya voennykh*. St. Petersburg: Tipografiya VS Balasheva; 1881. (In Russ.).
8. Skvortsov IP. *Obshheponyatnaya gigiena*. St. Petersburg: Izdanie KL Rikhera; 1881. (In Russ.).
9. Skvortsov IP. *Voenno-polevaya gigiena*. SPb.: Izdanie KL Rikhera; 1904; (In Russ.).
10. Dobroslavin AP. *Gigiena. Kurs obshchestvennogo zdravookhraneniya*. St. Petersburg: Izd-vo NN Cylova; 1882. (In Russ.).
11. Dobroslavin AP. *Kurs voennoy gigieny*. Vol. 1. St. Petersburg: Izd-vo K Rikhera; 1985. (In Russ.). Dobroslavin AP. *Kurs voennoy gigieny*. Vol. 2. St. Petersburg: Izd-vo K Rikhera; 1985. (In Russ.).
12. Zholus BI. *Gigienicheskoe obucheniye i vospitaniye voennosluzhashchikh. Istoriya. Sovremennost*. Moscow: Artifeks; 2020. (In Russ.).
13. Zholus BI, Petreev IV. Istoriya izucheniya voennoy gigieny v Russkoy armii. *Vestnik Rossiyskoy voenno-medicinskoj akademii*. 2018;2(62):272–280. (In Russ.).
14. Zholus BI, Petreev IV. Izucheniye voennoy gigieny v Raboche-krestyanskoj Krasnoy Armii. *Vestnik Rossiyskoy voenno-medicinskoj akademii*. 2019;1(65):253–259. (In Russ.).

ОБ АВТОРАХ

***Игорь Витальевич Петреев**, доктор медицинских наук, профессор; e-mail: piv263@yandex.ru; ORSID: 0000-0002-3455-6889; SPIN-код: 3295-7818

Борис Иванович Жолус, доктор медицинских наук, профессор; SPIN-код: 7056-5589

AUTHORS INFO

***Igor V. Petreev**, doctor of medical sciences, professor; e-mail: piv263@yandex.ru; ORSID: 0000-0002-3455-6889; SPIN code: 3295-7818

Boris I. Zholus, doctor of medical sciences, professor; SPIN code: 7056-5589

УДК 612.014

DOI: <https://doi.org/10.17816/brmma.64575>

ПРОФЕССОР ВЛАДИМИР ОЛЕГОВИЧ САМОЙЛОВ (К 80-ЛЕТИЮ СО ДНЯ РОЖДЕНИЯ)

© Г.Н. Пономаренко, В.Н. Голубев, Е.В. Антоненкова, Ю.Н. Королев, О.В. Савокина

Военно-медицинская академия имени С.М. Кирова МО РФ, Санкт-Петербург, Россия

Резюме. Кратко освещается научная, педагогическая и творческая деятельность Владимира Олеговича Самойлова, жизнь и судьба которого на протяжении более чем шести десятилетий связаны с альма-матер. 7 мая 2021 г. Владимиру Олеговичу Самойлову исполнилось 80 лет. Владимир Олегович — доктор медицинских наук, профессор, член-корреспондент Российской Академии наук, заслуженный деятель науки Российской Федерации, генерал-майор медицинской службы в отставке, почетный доктор Военно-медицинской академии им. С.М. Кирова. Владимир Олегович внес заметный вклад в появление в медицинских вузах страны самостоятельной научной дисциплины — медицинской биофизики, которая начала изучать фундаментальные проблемы метаболизма и биоэнергетики на молекулярном, клеточном и системном уровнях. Самойлов разработал оригинальные учебные курсы биофизики и медицинской электроники и в течение 14 лет возглавлял кафедру медицинской физики. Вместе с коллективом кафедры возродил и перестроил преподавание в академии высшей математики и общей физики на основе дедуктивного метода. С 1974 г. биофизика преподается в Военно-медицинской академии им. С.М. Кирова как система физических и физико-химических процессов, лежащих в основе жизнедеятельности. В 1988 г. В.О. Самойлов был назначен заместителем начальника академии по учебной и научной работе. В последующие шесть лет под его руководством была выполнена перестройка системы базового военно-медицинского образования. В 2001 г. Владимир Олегович возглавил кафедру нормальной физиологии. В нелегкое время смены поколений на кафедре была проведена реорганизация учебного процесса и возобновлены научные исследования по основным разделам нормальной физиологии. Им сформирована одна из ярких научных академических школ, которую составляют семь докторов и 22 кандидата наук.

Ключевые слова: Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова; В.О. Самойлов; биофизика; биофизика живой клетки; электромагнитобиология; низкочастотная биоакустика; научная академическая школа.

Как цитировать:

Пономаренко Г.Н., Голубев В.Н., Антоненкова Е.В., Королев Ю.Н., Савокина О.В. Профессор Владимир Олегович Самойлов (к 80-летию со дня рождения) // Вестник Российской военно-медицинской академии. 2021. Т. 23, № 2. С. 279–282. DOI: <https://doi.org/10.17816/brmma.64575>

DOI: <https://doi.org/10.17816/brmma.64575>

SAMOILOV VLADIMIR OLEGOVICH (ON THE 80TH ANNIVERSARY OF HIS BIRTH)

© G.N. Ponomarenko, V.N. Golubev, E.V. Antonenkova, Y.N. Korolyov, O.V. Savokina

Military Medical Academy named after S.M. Kirov of the Ministry of Defense of the Russian Federation Saint Petersburg, Russia

ABSTRACT: The article briefly covers the scientific, pedagogical and creative activities of Vladimir Olegovich Samoilov, whose life and fate have been associated with his alma mater for more than six decades. May 7, 2021 Vladimir Olegovich Samoilov turned 80 years old. Vladimir Olegovich — Doctor of Medical Sciences, Professor, Corresponding Member of the Russian Academy of Sciences, Honored Scientist of the Russian Federation, Retired Major General of the Medical Service, Honorary Doctor of the Military Medical Academy named after S.M. Kirov. Vladimir Olegovich made a significant contribution to the emergence of an independent scientific discipline in medical universities of the country — medical biophysics, which began to study the fundamental problems of metabolism and bioenergetics at the molecular, cellular and systemic levels. Samoilov developed original training courses in biophysics and medical electronics and headed the Department of Medical Physics for 14 years. Together with the staff of the department, he revived and rebuilt the teaching of higher mathematics and general physics at the Academy on the basis of the deductive method. Since 1974 Biophysics is taught at the Military Medical Academy named after S.M. Kirov as a system of physical and physico-chemical processes underlying life activity. In 1988, V.O. Samoilov was appointed Deputy Head of the Academy for Academic and Scientific Work. In the next six years, under his leadership, the system of basic military medical education was restructured. In 2001 Vladimir Olegovich headed the Department of Normal Physiology. During the difficult time of the change of generations, the department reorganized the educational process and resumed scientific research on the main sections of normal physiology. He formed one of the brightest scientific academic schools, which consists of seven doctors and 22 candidates of science.

Keywords: S.M. Kirov Military Medical Academy; V.O. Samoilov; biophysics; living cell biophysics; electromagnetobiology; low-frequency bioacoustics; scientific academic school.

To cite this article:

Ponomarenko GN, Golubev VN, Antonenkova EV, Korolyov YN, Savokina OV. Samoilov Vladimir Olegovich (on the 80th anniversary of his birth). *Bulletin of the Russian Military Medical Academy*. 2021;23(2):279–282. DOI: <https://doi.org/10.17816/brmma.64575>

7 мая 2021 г. исполняется 80 лет члену-корреспонденту Российской академии наук, заслуженному деятелю науки Российской Федерации, доктору медицинских наук, профессору, почетному доктору Военно-медицинской академии им. С.М. Кирова (ВМА) генерал-майору медицинской службы в отставке Самойлову Владимиру Олеговичу. Жизнь, судьба и деятельность Владимира Олеговича на протяжении более чем шести десятилетий связана с альма-матер, в развитие и процветание которой он внес значительный вклад.

Владимир Олегович родился в грозное предвоенное время в Горьком в семье военного врача, который всю жизнь служил ему нравственным примером жизни, творчества и отношения к военной службе. Частые переезды семьи к новым местам службы отца научили не бояться трудностей и неурядиц, закалили характер и оформили помыслы стать военным врачом. В 1958 г., после окончания школы с золотой медалью, Владимир Олегович поступил в ВМА, где на втором курсе под руководством профессора А.С. Мозжухина начал научные исследования интероцепторов языка в научном кружке слушателей на кафедре нормальной физиологии. Окончив в 1964 г. академию с золотой медалью, В.О. Самойлов был направлен на службу в Ракетные войска стратегического назначения и в 1965 г. вернулся в альма-матер младшим преподавателем на родную кафедру, где в 1968 г. успешно защитил кандидатскую диссертацию.

В 1974 г. В.О. Самойлов был назначен начальником реорганизованной кафедры биологической и медицинской физики, на которой разработал и внедрил оригинальный учебный курс биофизики для слушателей ВМА. В 1980 г. результаты научных исследований интероцептивного анализатора позволили В.О. Самойлову сформулировать гипотезу гетерогенности сенсорных систем, доказательства которой составили основу его докторской диссертации.

В 90-е гг. XX в. Владимир Олегович основал и развил новое научное направление — биофизику живой клетки. В его рамках были выявлены базовые закономерности молекулярных механизмов реакций различных клеток, органов и систем на разномодальные факторы внешней среды. В процессе научных исследований были апробированы инновационные технологии телевизионной микроскопии, микроэлектродной электрометрии и цитоспектрофлуориметрии. Надежно установленные научной школой В.О. Самойлова факты составили основу новых направлений современной биофизики сложных систем — электромагнитобиологии и низкочастотной биоакустики. Сконструированные лабораторные установки позволили создать высокоинформативные диагностические методы, которые впоследствии были успешно использованы в различных разделах клинической медицины — отоларингологии, кардиологии, гастроэнтерологии, пульмонологии и физиологии военного труда.



С 1988 по 1994 г. В.О. Самойлов являлся заместителем начальника академии по учебной и научной работе. В эти годы при его активном участии была проведена перестройка учебного процесса, в основу которого были положены современные научные достижения фундаментальных наук и клинической медицины, введены новая система последипломной подготовки (интернатура), отдельные элементы компьютерных технологий обучения. С 1994 по 1996 г. В.О. Самойлов являлся заведующим лабораторией биофизики органов чувств Санкт-Петербургского научно-исследовательского института уха, горла, носа и речи Министерства здравоохранения Российской Федерации, а с 1996 по 2018 г. заведовал лабораторией физиологии и биофизики клетки Института физиологии им. И.П. Павлова Российской академии наук. В течение трех лет (1996–1999) он возглавлял Государственный научный центр пульмонологии Министерства здравоохранения Российской Федерации, а с 1997 по 2014 г. — организованный им факультет медицинской физики и биоинженерии Санкт-Петербургского технического университета Петра Великого. В эти годы в университете впервые в России началась подготовка магистров по направлению «медицинская физика». С 2001 по 2018 г. В.О. Самойлов являлся заведующим кафедрой нормальной физиологии ВМА, на которой реорганизовал учебный процесс и инициировал оригинальные научные исследования по оценке физиологических процессов в организме. Высокий научный и методический уровень выполненных работ позволил стать ему непререкаемым научным авторитетом в отечественной физиологии и биофизике.

На всех этапах своей профессиональной деятельности В.О. Самойлова отличали высокий профессиональный

уровень в сочетании с фундаментальными теоретическими знаниями, патриотизм и верность идеалам отечественной медицины, скромность и интеллигентность в общении с коллегами и учениками. Научную академическую школу В.О. Самойлова сегодня составляют семь докторов и 22 кандидата наук. Им написано более 20 учебников и учебных пособий, опубликовано более 200 научных статей.

Ярким этапом подвижнической деятельности В.О. Самойлова являются его многочисленные публикации по истории создания альма-матер и научной деятельности ее сотрудников — корифеев отечественной науки — В.А. Петрова, И.М. Сеченова, И.П. Павлова, Л.А. Орбели.

ОБ АВТОРАХ

***Геннадий Николаевич Пономаренко**, доктор медицинских наук, профессор; e-mail: ponomarenko_g@mail.ru

Виктор Николаевич Голубев, доктор медицинских наук, профессор

Елена Викторовна Антоненкова, кандидат биологических наук, доцент

Юрий Николаевич Королев, кандидат медицинских наук, доцент

Ольга Валерьевна Савокина, старший преподаватель

Примером для многих сотрудников академии явилась и его активная гражданская позиция при обсуждении путей развития академии в последнее десятилетие.

Жизненный путь и многогранная деятельность Владимира Олеговича неоднократно отмечены государственными наградами и научными премиями. Он является почетным доктором ряда отечественных и зарубежных научных обществ и учреждений.

Командование ВМА, многочисленные ученики и соратники тепло и сердечно поздравляют В.О. Самойлова с юбилеем и желают ему здоровья, творческих успехов и новых свершений во благо академии и отечественной науки.

AUTHORS INFO

***Gennady N. Ponomarenko**, doctor of medical sciences, professor; e-mail: ponomarenko_g@mail.ru

Viktor N. Golubev, doctor of medical sciences, professor

Elena V. Antonenkova, candidate of biological sciences, associate professor

Yuri N. Korolev, candidate of medical sciences, associate professor

Olga V. Savokina, senior lecturer

УДК 613.67-057.4:359.61(092)3

DOI: <https://doi.org/10.17816/brmma.59036>

ВОЕННО-МОРСКОЙ ГИГИЕНИСТ АНДРЕЙ ВАДИМОВИЧ ЗУН: ПРОФЕССИОНАЛИЗМ, ЭРУДИЦИЯ И ВЕРНОСТЬ ТРАДИЦИЯМ

© И.В. Петреев¹, С.А. Зун¹, И.А. Шевчук²¹ Военно-медицинская академия имени С.М. Кирова МО РФ, Санкт-Петербург, Россия² Севастопольский филиал Российского экономического университета имени Г.В. Плеханова, Севастополь, Россия

Резюме. Рассматриваются основные аспекты профессиональной деятельности замечательного военно-морского гигиениста, выпускника факультета подготовки врачей для Военно-морского флота Военно-медицинской академии имени С.М. Кирова (1964), кандидата медицинских наук (1971), старшего научного сотрудника по специальности «гигиена» научно-исследовательского центра академии (1975), доцента кафедры военно-морской и радиационной гигиены (2004), полковника медицинской службы в отставке Зун Андрей Вадимович. Получив уникальный опыт врачебной деятельности в должности начальника медицинской службы дизель-электрической подводной лодки Балтийского флота и завершив обучение в адъюнктуре при кафедре военно-морской и радиационной гигиены Военно-медицинской академии имени С.М. Кирова, Андрей Вадимович успешно защитил диссертацию на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности «гигиена» на тему «Гигиеническая характеристика условий труда специалистов береговых объектов ВМФ, работающих с компонентами ракетных топлив». В дальнейшем более 45 лет его профессиональной деятельности были посвящены именно профилактическому направлению медицины — гигиене. К основным профессиональным достижениям Андрея Вадимовича, безусловно, относятся исследование физиологического действия отрицательных аэроионов в замкнутых помещениях при дефиците кислорода, изучение особенностей гигиены труда специалистов береговых ракетных комплексов, а также гигиенической характеристики военной одежды и преподавание таких учебных дисциплин, как «военно-морская и радиационная гигиена», а также «медицинская экология» для всех категорий обучающихся в академии. Он ветеран Вооруженных сил и Военно-медицинской академии имени С.М. Кирова. Главными достижениями своей жизни Андрей Вадимович считает успехи сына и внука. Его сын, Сергей, как и отец, окончил факультет подготовки врачей для Военно-морского флота Военно-медицинской академии имени С.М. Кирова, служил на подводных лодках, а затем стал доцентом кафедры психиатрии академии. Внук Андрея Вадимовича, Павел, окончил Университет информационных технологий механики и оптики. В этом же университете он завершил обучение в аспирантуре по направлению компьютерного моделирования кровеносной системы.

Ключевые слова: Зун Андрей Вадимович; Военно-медицинская академия; гигиена; кафедра военно-морской и радиационной гигиены; обитаемость; научно-исследовательская работа; отрицательные аэроионы.

Как цитировать:

Петреев И.В., Зун С.А., Шевчук И.А. Военно-морской гигиенист Андрей Вадимович Зун: профессионализм, эрудиция и верность традициям // Вестник Российской военно-медицинской академии. 2021. Т. 23, № 2. С. 283–288. DOI: <https://doi.org/10.17816/brmma.59036>

DOI: <https://doi.org/10.17816/brmma.59036>

NAVAL HYGIENIST ZUN ANDREY VADIMOVICH: PROFESSIONALISM, ERUDITION AND FIDELITY TO TRADITIONS

© I.V. Petreev¹, S.A. Zun¹, I.A. Shevchuk²

¹ Military Medical Academy named after S.M. Kirov of the Ministry of Defense of the Russian Federation, Saint Petersburg, Russia

² Sevastopol branch of the Russian University of Economics named after G.V. Plekhanov, Sevastopol, Russia

ABSTRACT: We are considering the main aspects of the professional activity of an outstanding naval hygienist, alumnus of the Faculty of residency training for the Naval Service of Military Medical Academy named after S.M. Kirov (1964), Candidate of Medical Sciences (1971), Higher Senior Officer (graduate education "hygiene") of the Scientific Research Center of the Academy (1975), Associate Professor at the Department of Naval and Radiation Hygiene (2004), retired Colonel of the Medical Service — Zun Andrey Vadimovich. Having gained a unique experience in medical practice as the Head of the medical service of a diesel-electric submarine of the Baltic Fleet and having completed his postgraduate studies at the Department of Naval and Radiation Hygiene (Military Medical Academy named after S.M. Kirov), Andrey Vadimovich successfully defended his thesis for the degree of Candidate of Medical Sciences (graduate education «hygiene») on the topic "Hygienic characteristics of the working conditions of specialists working on the fleet shore installations of the Naval Service, working with components of rocket fuel". After this more than 45 years of his professional activity were devoted specifically to the preventive medicine trend — hygiene. The main professional achievements of Andrey Vadimovich undoubtedly include the study of the physiological effect of negative air ions in closed premises with conditions of oxygen deficiency, the study of the workplace hygiene of coastal missile systems specialists, as well as the hygienic characteristics of military clothing. Andrey Vadimovich has been also teaching such academic disciplines as naval and radiation hygiene, as well as medical ecology for all categories of Academy students. He is a veteran of the Armed Forces and Military Medical Academy named after S.M. Kirov. Andrey Vadimovich considers the success of his son and grandson as the main achievement of his life. His son Sergey followed the path taken by his father and graduated from the Faculty of Residency Training for the Naval Service of Military Medical Academy named after S.M. Kirov, also he deployed downrange on submarines, and then became an Associate Professor of the Psychiatry Department at the Academy. The grandson of Andrey Vadimovich, Pavel, graduated from the University of Information Technologies, Mechanics and Optics. After he completed his postgraduate studies at the same University, his area of expertise is computer modeling of the circulatory system.

Keywords: Zun Andrey Vadimovich; Military Medical Academy; hygiene; Department of Naval and Radiation Hygiene; habitability; research work; negative air ions.

To cite this article:

Petreev IV, Zun SA, Shevchuk IA. Naval hygienist Zun Andrey Vadimovich: professionalism, erudition and fidelity to traditions. *Bulletin of the Russian Military Medical Academy*. 2021;23(2):283–288. DOI: <https://doi.org/10.17816/brmma.59036>

Андрей Вадимович Зун — выпускник Военно-медицинской академии имени С.М. Кирова (ВМА) факультета подготовки врачей для Военно-морского флота (ВМФ), кандидат медицинских наук, старший научный сотрудник, доцент кафедры военно-морской и радиационной гигиены (ВМРГ), полковник медицинской службы в отставке, посвятивший всю свою жизнь основной профилактической науке — гигиене, и особенно ее уникальному направлению — военно-морской и радиационной гигиене.

В основе профессиональной деятельности Андрея Вадимовича лежит многолетняя научная работа, направленная, прежде всего, на сохранение здоровья и повышение безопасности службы военных моряков, в том числе и подводников, улучшение условий их жизни и быта. Еще с курсантских времен предметом его научных интересов было физиологическое действие отрицательных аэроионов в замкнутых помещениях при дефиците кислорода, изучение гигиены труда специалистов Военно-морского флота, исследование воздействия паров различных типов горючего и окислителей в воздухе производственных помещений ракетно-технических баз на организм заправщиков и операторов, гигиенические характеристики военной одежды и многолетнее преподавание военно-морской и радиационной гигиены, а также медицинской экологии для слушателей, курсантов и студентов ВМА.

А.В. Зун родился в Челябинске 14 августа 1941 г. в семье врачей, коренных петербуржцев. Его мать Юлия Николаевна — врач акушер-гинеколог. Отец Вадим Павлович Зун окончил 3-й Ленинградский медицинский институт и добровольцем пошел на фронт, врачом-красноармейцем 1-й гвардейской дивизии народного ополчения Ленинграда. После войны работал физиотерапевтом и занимался научной работой. В семейном архиве сохранился его автореферат на соискание ученой степени кандидата медицинских наук «Влияние легких отрицательных аэроионов на динамику артериального кровяного давления у больных гипертонической болезнью».

Пример отца во многом определил жизненный путь Андрея Вадимовича. После успешного окончания средней школы в городе Юрмале (там в то время жили и работали его родители) Андрей Вадимович поступил в ВМА на факультет подготовки врачей для ВМФ.

Учеба в академии Андрею Вадимовичу нравилась. Со второго курса он активно включился в работу научного кружка кафедры нормальной физиологии, где и появились его первые научные публикации. Тематика этих работ была связана с изучением аэроионов и их влияния на организм человека и животных в замкнутых помещениях.

Как один из лучших выпускников академии 1964 года, новоиспеченный лейтенант медицинской службы А.В. Зун получил направление в город Лиенау

(Латвия), в то время там была основная база подводных лодок Краснознаменного Балтийского флота. Его первая должность — начальник медицинской службы средней ракетной подводной лодки «С-162» (рис. 1).

Яркие воспоминания оставил у Андрея Вадимовича его первый автономный поход на подводной лодке, длившийся 29 суток. Рассказывая об этом походе, он всегда очень подробно описывал происходящие события. В надводном положении были пройдены все Датские проливы, запомнились города Хельсингборг и Хельсингердт, в одном из них (слева по курсу) — замок Гамлета. Потом шведский город Мальме. Только лодка вышла из проливов, как начались облеты английскими самолетами береговой охраны. Они пролетали на небольшой высоте, прямо над ограждением рубки. Командир подводной лодки, подшучивая, постоянно напоминал экипажу: «Когда самолет над вами, прячьте лица, а то завтра ваши портреты будут в журнале "Лайф"». А после мыса Скаген в темное время суток лодка нырнула в глубину и... растворилась в морских глубинах, по крайней мере, для тех, кто наблюдал за ней.

В этой же первой автономке случилось чрезвычайное происшествие, которое заставило вздрогнуть даже бывалых подводников. Лодка шла в подводном положении, под килем было около двух километров глубины. Тут что-то случилось с горизонтальными рулями, и лодка нырнула в бездну. Ее корпус был рассчитан на глубину 250, максимум 300, метров, а лодка «ухнула» намного глубже... Но быстрые и умелые действия экипажа позволили выровнять положение корабля, и лодка медленно пошла к поверхности океана. Ее корпус выдержал это колоссальное давление.



Рис. 1. Андрей Вадимович Зун. Балтийский флот
Fig. 1. Andrei Vadimovich Zun. Baltic Fleet



Рис. 2. А.В. Зун — врач дизельной подводной лодки С-357. Балтийский флот

Fig. 2. A.V. Zun - doctor of the diesel submarine S-357. Baltic Fleet

За время службы на подводных лодках корабельному доктору А.В. Зуну (рис. 2) пришлось пережить немало происшествий. Это и столкновение с другой субмариной, и пожар в подводном положении, и сильнейший шторм в надводном положении [1]. «Казалось, — рассказывал Андрей Вадимович, — что на гребне волны лодка переломится, особенно когда ее нос глубоко нырял в кипящую от ветра воду, а винты бешено вращались над волнами, словно пропеллеры самолета...»

Но больше всего изматывали боевые дежурства: двухмесячные стояния на внешнем рейде в отрыве от своего места базирования.

Осенью 1967 г. молодой, но уже опытный врач-подводник А.В. Зун поступил в адъюнктуру при кафедре военно-морской и радиационной гигиены (ВМРГ) ВМА. Сначала он занимался изучением физиологического действия отрицательных аэроионов в замкнутых помещениях при дефиците кислорода. Но вскоре ему было поручено изучить гигиену труда береговых ракетчиков с целью улучшения их условий службы. Необходимо было провести исследование воздействия на организм заправщиков и операторов ракетно-технических баз паров горючего и окислителей в воздухе производственных помещений, контролировать поступление этих продуктов в организм обслуживающего персонала. Работу эту он выполнил на отлично. Позднее в результате исследований Андрея Вадимовича морякам, обслуживающим «ампулизованные» (т. е. заправленные топливом в заводских условиях) ракеты, были установлены дополнительные льготы.

Заканчивая адъюнктуру (1970), подготовив диссертацию на тему «Гигиеническая характеристика условий труда специалистов береговых объектов ВМФ,

работающих с компонентами ракетных топлив» [2] и сдав ее в ученый совет академии, Андрей Вадимович получил назначение на должность старшего научного сотрудника в центральную научно-исследовательскую лабораторию обитаемости (ЦНИЛ-5), в отдел, который изучал физические факторы на объектах военной техники.

Кандидату медицинских наук А.В. Зуну это направление деятельности было мало знакомо, пришлось активно осваивать новые методы определения и оценки микроклиматических, механоакустических и электромагнитных факторов среды, а также методы исследования и гигиенической оценки показателей теплового состояния военнослужащих и гигиенических характеристик военной одежды.

За 46 лет, связанных со службой и работой в лаборатории обитаемости, имевшей различные названия (ЦНИЛ-5, научно-исследовательская лаборатория 5 (НИЛ-5), НИЛ-1, НИЛ-7), а затем в научно-исследовательском отделе обитаемости научно-исследовательского центра академии, Андрей Вадимович выполнил большое число исследований в лабораторных и полевых условиях. Так, с 1968 по 2006 г. было выполнено 64 командировки с целью изучения и совершенствования условий труда и быта военных специалистов.

География этих работ обширна. Исследования проводились на полигонах под Николаевом, Ашхабадом, Читой, в Подмоскowie, в Поволжье, на Памире, на Байконуре, в Каракумах, на базах Северного, Балтийского и Черноморского флотов (рис. 3).

Впоследствии по результатам этих исследований были обоснованы требования к специальной одежде акванавтов и экипажей подводных лодок, горнострелковому обмундированию, средствам индивидуальной защиты от оружия массового поражения, объектам коллективной защиты. Кроме того, реализацией итогов работы Андрея Вадимовича явилось появление новых разделов в нормативных документах (Медико-технические требования и Основные технические требования), в военных государственных стандартах, учебниках и учебных пособиях. В 2005 г. Андрей Вадимович (в соавторстве) опубликовал учебное пособие «Методика определения функциональной надежности личного состава воинских подразделений» [3], которое позволяет определить функциональную надежность личного состава подразделений, находящихся в районе соприкосновения противоборствующих сторон.

В списке научных трудов доцента Андрея Вадимовича Зуну 124 работы (монографии, статьи и тезисы докладов), а также 165 машинописных работ (отчеты по научно-исследовательским работам, акты испытаний и др.).

Своим военно-морским происхождением Андрей Вадимович гордился всегда. Перед выходом в запас, а позднее в отставку, работая старшим научным сотрудником научно-исследовательского центра академии, он в течение многих лет преподавал военно-морскую

и радиационную гигиену и медицинскую экологию курсантам родного 4-го факультета.

С большим уважением и признательностью А.В. Зун отзывается о своих учителях и наставниках, корректировавших выбранный им курс в начале его научного и творческого пути. Это сотрудники кафедры нормальной физиологии Н.А. Лапшин, А.Г. Кузовков, профессора кафедры военно-морской и радиационной гигиены Н.И. Бобров, Н.Н. Алфимов, П.Н. Яговой, начальник научно-исследовательского отдела И.Г. Чурсин, ученые НИЛ-7 С.Я. Заржевский, Е.П. Егоров, Р.Н. Коробов (рис. 4).

Андрей Вадимович — неординарная личность. Он увлекается военной (особенно военно-морской) историей, художественной литературой. Каждый, кто общался и общается с ним, испытывает чувство высокого душевного удовольствия и удовлетворения.

Профессионализм, эрудиция, верность флотским и академическим традициям, чуткое и доброжелательное отношение к коллегам, курсантам и вообще к людям снискали Андрею Вадимовичу глубокое уважение сотрудников отдела и кафедры, а также курсантов, слушателей и студентов академии. Доцент А.В. Зун награжден



Рис 3. Полковник медицинской службы А.В. Зун (в центре в морской белой фуражке) с группой участников учений. Район Читы (1986)

Fig. 3. Colonel of the medical service A.V. Zun (in the center in a marine white cap) with a group of participants in the exercises. Chita district (1986)



Рис. 4. Андрей Вадимович Зун среди ветеранов и сотрудников кафедры военно-морской и радиационной гигиены. День подводника (2015)

Первый ряд: профессора Б.И. Жолус, В.Г. Чвырев, И.В. Петреев.

Второй ряд: кандидат медицинских наук С.В. Цветков, доценты А.А. Махненко, В.В. Омельчук, Ю.Н. Петров, А.В. Зун, И.А. Меркушев, кандидат медицинских наук В.Ю. Лизунов

Fig. 4. Andrei Vadimovich Zun among veterans and employees of the department of the Department of Naval and Radiation Hygiene. Submarine Day (2015)

First row: professors B.I. Zholus, V.G. Chvryov, I.V. Petreev.

Second row: candidate of medical sciences S.V. Tsvetkov, associate professors A.A. Makhnenko, V.V. Omelchuk, Yu.N. Petrov, A.V. Zun, I.A. Merkushev, candidate of medical sciences V.Yu. Lizunov

множеством почетным грамот, нагрудным знаком «Отличник здравоохранения» и 10 ведомственными медалями.

Для каждого моряка семья — это надежный причал. Андрею Вадимовичу, как он говорит, крупно повезло, что он встретил на своем пути Людочку — Людмилу Ивановну. Поженились они совсем юными. Не успели, как говорится, насмотреться друг на друга, как через полтора месяца после свадьбы он, молодой лейтенант медицинской службы, должен был уходить в море. «Мы были молоды, только недавно поженились, но судьба сложилась так, что наши разлуки были частыми и долгими», — пишет в своих воспоминаниях Андрей Вадимович.

Главными достижениями в своей жизни Андрей Вадимович считает успехи сына и внука. Его сын, Сергей, как и отец, окончил факультет подготовки врачей для ВМФ ВМА, служил на подводных лодках, а затем стал доцентом кафедры психиатрии академии. Внук Андрея Вадимовича, Павел, окончил сначала лицей «Физико-техническая школа» при Физико-техническом институте имени А.Ф. Иоффе, а позднее Университет

информационных технологий механики и оптики (ИТМО). В этом же университете он завершил обучение в аспирантуре по направлению компьютерного моделирования кровеносной системы.

В 2017 г. Андрей Вадимович Зун встречал 50-летний юбилей своей служебной деятельности в ВМА (начиная с 1967 г., когда он поступил в адъюнктуру при кафедре ВМРГ), находясь на педагогической работе, передавая на практических занятиях и семинарах свой огромный опыт практической работы будущим военно-морским врачам, курсантам факультета подготовки врачей для ВМФ и студентам ВМА.

Доцент Андрей Вадимович Зун является разносторонним исследователем в области военной медицины, он внес существенный вклад в решение теоретических и практических проблем обитаемости объектов вооружения и военной техники, сохранение и повышение условий военно-профессиональной деятельности различных категорий специалистов как ВМФ, так и Вооруженных сил Российской Федерации.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Пелешок С.А., Чермянин С.А., Кудрин А.И. Флот и далекое море — в сердце навсегда // Военный врач. 2006. № 27–29 (1629–1631). С. 11.
2. Зун А.В. Гигиеническая характеристика условий труда специалистов береговых объектов ВМФ, работающих с компонен-

тами ракетных топлив: дис. ... канд. мед. наук. Л.: ВМА, 1971. 273 с.

3. Алфимов Н.Н., Петреев И.В., Зун А.В. Методика определения функциональной надежности личного состава воинских подразделений. СПб.: ВМА, 2005. 13 с.

REFERENCES

1. Peleshok SA, Chermjanin SA, Kudrin AI. Flot i dalekoe more — v serdce navsegda. *Voennyj vrach*. 2006;27–29(1629–1631):11. (In Russ.).
2. Zun AV. *Gigienicheskaja harakteristika uslovij truda specialistov beregovyh obektov VMF, rabotajushhih s komponentami raketnyh topliv*. [dissertation] Leningrad; 1971. (In Russ.).

3. Alfimov NN, Petreev IV, Zun AV. *Metodika opredelenija funkcional'noj nadjozhnosti lichnogo sostava voinskih podrazdelenij*. Saint Petersburg; 2005. (In Russ.).

ОБ АВТОРАХ

***Игорь Витальевич Петреев**, доктор медицинских наук, профессор; e-mail: PiV263@yandex.ru

Сергей Андреевич Зун, кандидат медицинских наук, доцент

Игорь Андреевич Шевчук, доктор медицинских наук, профессор; e-mail: sevastopol@rea.ru

AUTHORS INFO

***Igor V. Petreev**, doctor of medical sciences, professor; e-mail: PiV263@yandex.ru

Sergey A. Zun, candidate of medical sciences, associate professor

Igor A. Shevchuk, doctor of medical Sciences, professor; e-mail: sevastopol@rea.ru