

Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова
(СЕЧЕНОВСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ)

СЕЧЕНОВСКИЙ ВЕСТНИК

№ 2(32)
2018

SECHENOV MEDICAL JOURNAL

НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ МЕДИЦИНСКИЙ ЖУРНАЛ



- ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНЫЕ МОДЕЛИ
В ФУНДАМЕНТАЛЬНОЙ МЕДИЦИНЕ
- ОСОБЕННОСТИ СТАЦИОНАРНОГО
ЛЕЧЕНИЯ ЗАБОЛЕВАНИЙ
ЧЕЛОВЕКА
- НОВЫЕ СВОЙСТВА
ЛЕКАРСТВЕННЫХ РАСТЕНИЙ

Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова
(СЕЧЕНОВСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ)

СЕЧЕНОВСКИЙ ВЕСТНИК

НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ МЕДИЦИНСКИЙ ЖУРНАЛ

ISSN 2218-7332

№ 2(32)

2018



Научно-практический медицинский журнал «Сеченовский вестник» публикует статьи по актуальным вопросам медико-биологических наук, клинической медицины, фармацевтическим наукам.

Миссия журнала — информирование мировой научной общественности о достижениях медицинской науки в Российской Федерации и роли ученых ФГАОУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет) в этом процессе.

Главный редактор

П.В. Глыбочко

Заместитель главного редактора

В.Н. Николенко

Ответственный секретарь

Е.В. Кочурова

Редакционная коллегия

Н.И. Брико (Москва, Россия) ● Н.А. Геппе (Москва, Россия) ● С.В. Грачев (Москва, Россия) ● В.Т. Ивашкин (Москва, Россия) ● А.И. Ищенко (Москва, Россия) ● В.Р. Кучма (Москва, Россия) ● П.Ф. Литвицкий (Москва, Россия) ● В.И. Подзолков (Москва, Россия) ● В.П. Сергиев (Москва, Россия) ● В.П. Фисенко (Москва, Россия) ● А.Ф. Черноусов (Москва, Россия) ● В.И. Чиссов (Москва, Россия)

Редакционный совет

О.И. Адмакин (Москва, Россия) ● Е.И. Алексеева (Москва, Россия) ● Ю.Г. Аляев (Москва, Россия) ● А.А. Баранов (Москва, Россия) ● Г. Барбагли (Ареццо, Италия) ● Ю.Н. Беленков (Москва, Россия) ● Л.А. Бокерия (Москва, Россия) ● С.В. Готье (Москва, Россия) ● И.И. Дедов (Москва, Россия) ● А.А. Замятин (Москва, Россия) ● М.А. Кинкулькина (Москва, Россия) ● И.И. Краснюк ст. (Москва, Россия) ● И.И. Краснюк мл. (Москва, Россия) ● Т.М. Литвинова (Москва, Россия) ● Е.Н. Морозов (Москва, Россия) ● Д.А. Напалков (Москва, Россия) ● Ю.В. Несвижский (Москва, Россия) ● Г.Г. Онищенко (Москва, Россия) ● В.И. Покровский (Москва, Россия) ● А.В. Решетников (Москва, Россия) ● В.А. Решетников (Москва, Россия) ● Р. Риенмюллер (Грац, Австрия) ● Х.Э. Санер (Берн, Швейцария) ● А.А. Свистунов (Москва, Россия) ● А.Н. Стрижаков (Москва, Россия) ● Г.Т. Сухих (Москва, Россия) ● А.Л. Сыркин (Москва, Россия) ● Й.-М. Танген (Осло, Норвегия) ● С.К. Терновой (Москва, Россия) ● В.В. Фомин (Москва, Россия) ● И.М. Чиж (Москва, Россия) ● Е.В. Ших (Москва, Россия) ● Б. Эдвин (Осло, Норвегия) ● Б. Ян (Харбин, Китай) ● Н.Н. Яхно (Москва, Россия)

Издается с 2010 г. Выходит 4 раза в год. Журнал входит в перечень изданий, рекомендованных ВАК и библиографическую базу данных РИНЦ. Журнал представлен в Федеральной электронной медицинской библиотеке <http://www.femb.ru>

Свидетельство о государственной регистрации средства массовой информации ПИ № ФС77-71736 от 30 ноября 2017 года выдано Федеральной службой по надзору в сфере связи, информационных технологий и массовых коммуникаций (Роскомнадзор).

Подписной индекс в каталоге агентства «Пресса России» — 29124.

Учредитель и издатель

Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет).

Адрес: 119991, г. Москва, ул. Трубецкая, д.8, стр. 2.

Почтовый адрес редакции: 125009, г. Москва, ул. Моховая, д. 11, стр. 10, Кафедра анатомии человека. Телефон редакции: +7(495) 629-76-57, +7(917) 432-32-22;

E-mail: vestnik@sechenov.ru

Заведующий редакцией: **К.В. Булыгин**

Редактор: **Т.Е. Федосова**

Корректор: **И.Ф. Козлова**

Переводчик: **З.М. Тарасова**

Верстка: **К.И. Двинина**

Формат 60×90 1/8. Печ. л. 8. Печать офсетная. Тираж 1000 экз.

Подготовлено к печати в Издательском доме «Практическая медицина»:

<http://www.medprint.ru>

Перепечатка и любое воспроизведение материалов и иллюстраций в электронном виде из журнала «Сеченовский вестник» допускается только с письменного разрешения учредителя и издателя.

I.M. Sechenov First Moscow State Medical University
(Sechenov University)

SECHENOV MEDICAL JOURNAL

SCIENTIFIC AND PRACTICAL MEDICAL JOURNAL

ISSN 2218-7332

N° 2(32)

2018



The academic and clinical Sechenov Medical Journal publishes articles related to the issues of medical and biological sciences, clinical medicine, and pharmaceutical sciences.
The journal's mission is to inform the world scientific community of the achievements of medical science in the Russian Federation and the role of scientists of Sechenov First Moscow State Medical University in this process.

Editor-in-Chief

P.V. Glybochko

Deputy Editor-in-Chief

V.N. Nikolenko

Executive Secretary

E.V. Kochurova

Editorial Board

N.I. Briko (Moscow, Russia) ● N.A. Geppe (Moscow, Russia) ●
S.V. Grachev (Moscow, Russia) ● V.T. Ivashkin (Moscow, Russia) ●
A.I. Ishenko (Moscow, Russia) ● V.R. Kuchma (Moscow, Russia) ●
P.F. Litvitskiy (Moscow, Russia) ● V.I. Podzolkov (Moscow, Russia) ●
V.P. Sergiev (Moscow, Russia) ● V.P. Fisenko (Moscow, Russia) ●
A.F. Chernousov (Moscow, Russia) ● V.I. Chissov (Moscow, Russia)

Editorial Council

O.I. Admakin (Moscow, Russia) ● E.I. Alekseeva (Moscow, Russia) ● Yu.G. Alyaev (Moscow, Russia) ● A.A. Baranov (Moscow, Russia) ● G. Barbagli (Arezzo, Italy) ● Yu.N. Belenkov (Moscow, Russia) ● L.A. Bokeriya (Moscow, Russia) ● S.V. Gotje (Moscow, Russia) ● I.I. Dedov (Moscow, Russia) ● A.A. Zamyatnin (Moscow, Russia) ● M.A. Kinkulkina (Moscow, Russia) ● I.I. Krasnyuk (Moscow, Russia) ● I.I. Krasnyuk Jr. (Moscow, Russia) ● T.M. Litvinova (Moscow, Russia) ● E.N. Morozov (Moscow, Russia) ● D.A. Napalkov (Moscow, Russia) ● Yu.V. Nesvizhsky (Moscow, Russia) ● G.G. Onishchenko (Moscow, Russia) ● V.I. Pokrovsky (Moscow, Russia) ● A.V. Reshetnikov (Moscow, Russia) ● V.A. Reshetnikov (Moscow, Russia) ● R. Rienmuller (Graz, Austria) ● H.E. Saner (Bern, Switzerland) ● A.A. Svistunov (Moscow, Russia) ● A.N. Strizhakov (Moscow, Russia) ● G.T. Sukhikh (Moscow, Russia) ● A.L. Syrkin (Moscow, Russia) ● J.-M. Tangen (Oslo, Norway) ● S.K. Ternovoi (Moscow, Russia) ● V.V. Fomin (Moscow, Russia) ● I.M. Chizh (Moscow, Russia) ● E.V. Shih (Moscow, Russia) ● B. Edwin (Oslo, Norway) ● B. Yan (Harbin, China) ● N.N. Yakhno (Moscow, Russia)

Published since 2010. Issued four times a year. The journal is included in the index of periodical publications recommended by the State Commission for Academic Degrees and Titles, and in the Russian Science Citation Index database.

The journal is available in the Federal Electronic Medical Library <http://www.femb.ru>

Mass media state registration certificate PI No FS77-71736 as of 30 November 2017 issued by the Federal Service for Supervision of Communications, Information Technology and Mass Media (Roskomnadzor).

Subscription index in the Russian Press Agency catalog — 29124

Established and published by I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University).

Address: 8-2 Trubetskaya st., Moscow, 119991

Editorial office address: Human Anatomy Department, 11-10 Mokhovaya st., Moscow, 125009. Editorial office phone number: +7(495) 629-76-57, +7(917) 432-32-22;

E-mail: vestnik@sechenov.ru

Managing Editor: **K.V. Bulygin**

Editor: **T.E. Fedosova**

Proofreader: **I.F. Kozlova**

Translator: **Z.M. Tarasova**

Page layout: **K.I. Dvinina**

Format 60×90 1/8. Printer spreads 8. Offset print. Print run 1000 copies.

Prepared for print at the Practical Medicine Publishing House: <http://www.medprint.ru>

Reprinting or any digital copying of materials and illustrations from the Sechenov Medical Journal is to be authorized by the founder and the publisher in writing.

МЕДИКО-БИОЛОГИЧЕСКИЕ НАУКИ

*С.И. Вотрин, С.Б. Болевич, С.И. Воробьев,
А.С. Орлова, С.С. Болевич, Б.И. Тачиева,
Д.Ю. Корсаков*

УСТРАНЕНИЕ ГИПОКСИИ ПРИ ОСТРОМ
АУТОИММУННОМ ВНУТРИСОСУДИСТОМ
ГЕМОЛИЗЕ ЭРИТРОЦИТОВ С ПОМОЩЬЮ
ПЕРФТОРУГЛЕРОДНОЙ
КРОВЕЗАМЕЩАЮЩЕЙ ЭМУЛЬСИИ
В ЭКСПЕРИМЕНТЕ

5

Е.Ю. Ефимова

ОСОБЕННОСТИ ПОКАЗАТЕЛЕЙ ШИРИНЫ
АПИКАЛЬНЫХ ДУГ НИЖНЕЙ ЧЕЛЮСТИ
ПРИ БРАХИКРАННОМ ТИПЕ ЧЕРЕПА

14

С.А. Кащенко, А.А. Захаров

ВЛИЯНИЕ ИММУНОСУПРЕССИИ
НА МОРФОСТРУКТУРУ ПРИДАТКА
СЕМЕННОКА ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНЫХ
ЖИВОТНЫХ ПЕРИОДА ВЫРАЖЕННЫХ
СТАРЧЕСКИХ ИЗМЕНЕНИЙ

19

*А.О. Нестеренко, Е.Д. Целых, Н.К. Христофорова,
Н.В. Бердников*

АНАЛИЗ ЭЛЕМЕНТНОГО СОСТАВА
СЫВОРОТКИ КРОВИ И ВОЛОС ПОДРОСТКОВ
РАЗНЫХ ЭТНИЧЕСКИХ ГРУПП ХАБАРОВСКОГО
КРАЯ НА ФОНЕ РАЦИОНА ПИТАНИЯ
И ТЕХНОГЕННОГО ЗАГРЯЗНЕНИЯ
ТЕРРИТОРИИ

26

*И.Н. Чаиркин, О.Н. Дерябина, Н.В. Чаиркина,
И.В. Карьгина, В.Ю. Медвежонков,
А.Е. Стрижков, К.В. Булыгин*

СРАВНИТЕЛЬНАЯ ОЦЕНКА БИОХИМИЧЕСКИХ
ПОКАЗАТЕЛЕЙ КРОВИ И ИЗМЕНЕНИЙ
СО СТОРОНЫ ВНУТРЕННИХ ОРГАНОВ
ПОД ВЛИЯНИЕМ ДОКСОРУБИЦИНА
И НАНОСТРУКТУРИРОВАННОГО
ДОКСОРУБИЦИНА В УСЛОВИИ
ПЕРЕВИВАЕМОГО КАНЦЕРОГЕНЕЗА
(ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ АСЦИТНАЯ
ГЕПАТОМА ЗАЙДЕЛА)

33

MEDICAL AND BIOLOGICAL SCIENCES

*S.I. Votrin, S.B. Bolevich, S.I. Vorobiev,
A.S. Orlova, S.S. Bolevich, B.I. Tachieva,
D.Yu. Korsakov*

ELIMINATION OF HYPOXIA IN ACUTE
AUTOIMMUNE INTRAVASCULAR HEMOLYSIS
WITH PERFLUOROCARBON BLOOD
SUBSTITUTING EMULSION IN EXPERIMENT

E.Yu. Efimova

SPECIFICS OF THE INDICATORS OF THE WIDTH
OF THE APICAL ARCHES OF THE LOWER JAWS
IN THE BRACHICRANIAL SKULL TYPE

S.A. Kashchenko, A.A. Zakharov

INFLUENCE OF IMMUNOSUPPRESSION
ON MORPHOSTRUCTURE OF THE EPIDIDYMISS
IN EXPERIMENTAL ANIMALS IN THE PERIOD
OF PRONOUNCED SENILE CHANGES

*A.O. Nesterenko, E.D. Tselykh, N.K. Khristoforova,
N.V. Berdnikov*

ANALYSIS OF THE ELEMENTAL
COMPOSITION IN BLOOD SERUM AND HAIR
OF ADOLESCENTS OF DIFFERENT ETHNIC
GROUPS IN Khabarovsk Krai in connection
with nutrition and technogenic
contamination of territories

*I.N. Chairkin, O.N. Deryabina, N.V. Chairkina,
I.V. Kargina, V.Yu. Medvezhonkov, A.E. Strizhkov,
K.V. Bulygin*

COMPARATIVE EVALUATION OF BLOOD
BIOCHEMICAL PARAMETERS AND CHANGES
OF THE INTERNAL ORGANS UNDER
THE INFLUENCE OF DOXORUBICIN
AND NANOSTRUCTURED DOXORUBICIN
IN CONDITION OF TRANSPLANTABLE
CARCINOGENESIS (EXPERIMENTAL ZAJDELA
ASCITES HEPATOMA)

СОДЕРЖАНИЕ

КЛИНИЧЕСКАЯ МЕДИЦИНА

*О.В. Галимов, В.О. Ханов, Т.Р. Ибрагимов,
В.П. Окроян, Н.Д. Аллаяров, Д.В. Плечева*

СОВРЕМЕННЫЕ ВОЗМОЖНОСТИ
СТАЦИОНАРА ДЛЯ ВЕДЕНИЯ ПАЦИЕНТОВ
С ГНОЙНО-НЕКРОТИЧЕСКИМИ
ПОРАЖЕНИЯМИ НИЖНИХ КОНЕЧНОСТЕЙ
ПРИ САХАРНОМ ДИАБЕТЕ

38

Ф.Т. Малыхин

ПОКАЗАТЕЛИ КЛИНИЧЕСКОГО АНАЛИЗА
КРОВИ ПРИ ХРОНИЧЕСКОЙ
БРОНХООБСТРУКТИВНОЙ ПАТОЛОГИИ

43

М.И. Неймарк, Р.В. Киселев

СРАВНИТЕЛЬНЫЙ АНАЛИЗ РЕЖИМОВ
РЕСПИРАТОРНОЙ ПОДДЕРЖКИ ПРИ
ЭНДОСКОПИЧЕСКОЙ ГАСТРОПЛАСТИКЕ
У БОЛЬНЫХ С МОРБИДНЫМ ОЖИРЕНИЕМ

49

ФАРМАЦИЯ

Э.Х. Галияхметова, Н.В. Кудашкина, С.Р. Хасанова
ИССЛЕДОВАНИЕ СОДЕРЖАНИЯ
КВЕРЦЕТИНА В ЛИСТЬЯХ ЛИМОННИКА
КИТАЙСКОГО

58

Н.И. Накарякова, М.М. Смирнова, А.И. Андреев

ИССЛЕДОВАНИЕ ПРОТИВОВОСПАЛИТЕЛЬНОЙ
АКТИВНОСТИ ЭКСТРАКТА ПИОНА
САДОВОГО СУХОГО

63

CONTENTS

CLINICAL MEDICINE

*O.V. Galimov, V.O. Khanov, T.R. Ibragimov,
V.P. Okroyan, N.D. Allayarov, D.V. Plecheva*

MODERN HOSPITAL POSSIBILITIES FOR
INPATIENTS WITH NECROTIC DEFECTS
OF DIABETIC FOOT

F.T. Malykhin

PARAMETERS OF CLINICAL BLOOD ANALYSIS
IN CHRONIC BRONCHO-OBSTRUCTIVE
PATHOLOGY

M.I. Neimark, R.V. Kiselev

COMPARATIVE ANALYSIS OF RESPIRATORY
SUPPORT FOR ENDOSCOPIC SLEEVE
GASTROPLASTY IN PATIENTS WITH MORBID
OBESITY

PHARMACY

E.H. Galiakhmetova, N.V. Kudashkina, S.R. Khasanova
A STUDY OF QUANTITATIVE CONTENT
OF QUERCETIN IN THE LEAVES
OF THE SCHISANDRA CHINENSIS

N.I. Nakaryakova, M.M. Smirnova, A.I. Andreev

RESEARCH INTO ANTI-INFLAMMATORY
ACTIVITY OF THE DRY EXTRACT
OF THE GARDEN PEONY

УДК 616-092.9

С.И. Вотрин

аспирант кафедры патологии человека ИПО врачей
ФГАОУ ВО Первый Московский государственный
медицинский университет им. И.М. Сеченова Минздрава
России (Сеченовский Университет)

С.Б. Бoleвич

д-р мед. наук, профессор, заведующий кафедрой патологии
человека ИПО врачей ФГАОУ ВО Первый Московский
государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова
Минздрава России (Сеченовский Университет)

С.И. Воробьев

д-р биол. наук, профессор кафедры патологии человека
ИПО врачей ФГАОУ ВО Первый Московский государственный
медицинский университет им. И.М. Сеченова Минздрава
России (Сеченовский Университет)

А.С. Орлова

канд. мед. наук, доцент кафедры патологии человека
ИПО врачей ФГАОУ ВО Первый Московский государственный
медицинский университет им. И.М. Сеченова Минздрава
России (Сеченовский Университет)

С.С. Бoleвич

врач-эндокринолог, аспирант кафедры патологии человека
ИПО врачей ФГАОУ ВО Первый Московский государственный
медицинский университет им. И.М. Сеченова Минздрава
России (Сеченовский Университет)

Б.И. Тачиева

аспирант кафедры патологии человека ИПО врачей
ФГАОУ ВО Первый Московский государственный
медицинский университет им. И.М. Сеченова Минздрава
России (Сеченовский Университет)

Д.Ю. Корсаков

аспирант кафедры патологии человека ИПО врачей
ФГАОУ ВО Первый Московский государственный
медицинский университет им. И.М. Сеченова Минздрава
России (Сеченовский Университет)

Устранение гипоксии при остром аутоиммунном внутрисосудистом гемолизе эритроцитов с помощью перфторуглеродной кровезамещающей эмульсии в эксперименте

КОНТАКТНАЯ ИНФОРМАЦИЯ:

Вотрин Сергей Иванович, аспирант кафедры патологии
человека ИПО врачей ФГАОУ ВО Первый Московский
государственный медицинский университет

S.I. Votrin

Postgraduate Student, Human Pathology, I.M. Sechenov First
Moscow State Medical University (Sechenov University)

S.B. Bolevich

MD, PhD, DSci, Full Prof., Chair of Human Pathology,
I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov
University)

S.I. Vorobiev

PhD, DSci, Full Prof., Human Pathology, I.M. Sechenov First
Moscow State Medical University (Sechenov University)

A.S. Orlova

MD, PhD, Associate Prof., Human Pathology, I.M. Sechenov
First Moscow State Medical University (Sechenov University)

S.S. Bolevich

MD, Endocrinologist; Postgraduate Student, Human Pathology,
I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov
University)

B.I. Tachieva

Postgraduate Student, Human Pathology, I.M. Sechenov First
Moscow State Medical University (Sechenov University)

D.Yu. Korsakov

Postgraduate Student, Human Pathology, I.M. Sechenov First
Moscow State Medical University (Sechenov University)

Elimination of hypoxia in acute autoimmune intravascular hemolysis with perfluorocarbon blood substituting emulsion in experiment

CONTACT INFORMATION

Sergei I. Votrin, Postgraduate Student, Human Pathology,
I.M. Sechenov First Moscow State Medical University
(Sechenov University)

им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет)

Адрес: 119435, г. Москва, ул. Россолимо, д. 11, стр. 4

Тел.: +7 (905) 730-44-28

E-mail: ser-vot@mail.ru

Статья поступила в редакцию: 20.04.2018

Статья принята к печати: 04.06.2018

Address: 11/4, Rossolimo str., Moscow, 119435, Russia

Tel.: +7 (905) 730-44-28

E-mail: ser-vot@mail.ru

Article received on: April 20, 2018

Article approved on: June 4, 2018

Аннотация

Аутоиммунный внутрисосудистый гемолиз — остро протекающий процесс разрушения эритроцитов в кровеносном русле в результате действия антител и комплемента на эритроцитарную мембрану. Токсины, а также продукты, выделяемые гемопаразитами, могут вызвать поражение эритроцитарной мембраны с последующей активизацией аутоиммунных реакций и проявлением острого аутоиммунного внутрисосудистого гемолиза. Применение кровезамещающей эмульсии перфторорганических соединений при анемии, вызванной острым аутоиммунным внутрисосудистым гемолизом, актуально особенно на фоне противопоказаний к использованию донорских эритроцитов. Применение искусственных кислородоносителей позволяет обеспечить органы и ткани кислородом, не вызывая усугубления аутоиммунного процесса.

Ключевые слова: аутоиммунный внутрисосудистый гемолиз, перфторорганические соединения, перфторуглеродная кровезамещающая эмульсия, искусственные кислородоносители.

Abstract

Autoimmune intravascular hemolysis is an acute process of destruction of erythrocytes in the bloodstream, as a result of the action of antibodies and complement on the erythrocyte membrane. Toxins, as well as the products released by hemoparasites, can cause damage to the erythrocyte membrane, followed by activation of autoimmune reactions and manifestation of acute autoimmune intravascular hemolysis. The use of blood-substituting emulsion of perfluoroorganic compounds in anemia caused by acute autoimmune intravascular hemolysis is especially relevant in presence of contraindications to the use of donor erythrocytes. The use of artificial oxygen carriers makes it possible to provide organs and tissues with oxygen without inducing aggravation of the autoimmune process.

Keywords: autoimmune intravascular hemolysis, perfluoroorganic compounds, perfluorocarbon blood substituting emulsion, artificial oxygen carriers.

ВВЕДЕНИЕ

Аутоиммунная гемолитическая анемия (АИГА) — это приобретенное заболевание, обусловленное появлением аутоантител (ААТ) в плазме крови и на эритроцитах, направленных против собственных антигенов (АГ) эритроцитов (Эр) [1]. АИГА подразделяется на острую и хроническую. Острое течение проявляется немедленной деструкцией Эр в кровеносном русле в течение нескольких дней или даже часов, так развивается внутрисосудистый гемолиз. Затем может наступить внесосудистый гемолиз, и патологический процесс приобретает хроническое течение. Именно по такому механизму развивается бабезиоз собак, осложненный АИГА [8].

Аутоиммунный внутрисосудистый гемолиз (АИВСГ) — остро протекающий процесс разрушения эритроцитов в кровеносном русле, в результате действия ААТ и комплемента на эритроцитарную мембрану. Токсины, а также продук-

ты, выделяемые гемопаразитами, могут вызвать поражение эритроцитарной мембраны с последующей активизацией аутоиммунных (АИ) реакций и проявлением острого АИВСГ [5]. При бабезиозе собак, осложненным АИГА, остропротекающий АИВСГ развивается даже после уничтожения возбудителя, что определяет высокую летальность, в результате быстроразвивающейся тяжелой гипоксии. Данное заболевание, проявляющееся у людей и животных, в том числе у собак, является хорошей моделью для изучения особенностей острого внутрисосудистого гемолиза [3, 5]. Бабезиоз собак — кровопаразитарное заболевание, передаваемое иксодовыми клещами, распространено повсеместно. Инкубационный период после укуса клеща составляет 2–21 день. Хотя частым признаком и является гемолитическая анемия, случаются также и другие вариации течения болезни. Возбудителем бабезиоза собак являются *Babesia canis* или *Babesia gibsoni*. Возбудителем бабезиоза у че-

ловека: *Babesia divergens* и *Babesia rodhaini* — в Европе, *Babesia micron* — в Америке [5, 6].

Внутрисосудистая паразитемия является причиной как внутрисосудистого, так и внесосудистого гемолиза, который приводит к развитию регенераторной анемии, гемоглобинемии, гемоглобинурии и билирубинурии. Также появляется гипертермия, которая является результатом выделения эндогенных пирогенов в результате гемолиза, разрушения паразитов и/или активации медиаторов воспаления. Спленомегалия появляется как результат гиперплазии системы мононуклеарных фагоцитов. Гемолитический кризис вызывает анемическую гипоксию и метаболический ацидоз [5–8]. Бабезиоз собак может быть классифицирован на неосложненную и осложненную форму. Осложненные формы обычно представлены признаками гемолиза, включая лихорадку, анорексию, угнетенное состояние, бледность слизистых оболочек, спленомегалию и учащенный пульс. Эту форму также можно поделить на легкую, среднюю и тяжелую, опираясь на степень тяжести анемии. Случай легкого осложненного бабезиоза может прогрессировать до тяжелого, когда анемия становится угрозой для жизни [4, 5].

Возбудителя можно обнаружить по мазкам периферической крови. Диагноз бабезиоз устанавливается на основе результатов микроскопии мазков по Романовскому или ПЦР [3, 8]. Клиническая картина при бабезиозе собак, осложненным острым АИВСГ, является классической для острого АИВСГ. При развитии данной патологии у больных собак отмечают: гемоглобинурию, регенераторную анемию, признаки печеночной, а в тяжелых случаях и почечной, недостаточности [3]. Часто при лечении анемий врачи вынуждены прибегать к заместительной терапии, целью которой является восстановление необходимого количества красных клеток крови — носителей кислорода. Для этого используют донорские эритроциты, которые в необходимом объеме можно получить от здорового донора и использовать реципиенту незамедлительно с целью устранения жизнеугрожающей гипоксии. Но применение донорских эритроцитов иногда противопоказано, например, при острой фазе АИГА, проявляющейся в виде внутрисосудистого гемолиза [1, 8].

Применение кровезамещающей эмульсии перфторорганических соединений (ПФОС) типа «Перфторан» или «Фторэмульсия III» при анемии, вызванной острым аутоиммунным внутрисосудистым гемолизом, актуально особенно на фоне противопоказаний к использованию донорских эритроцитов. Применение искусственных кислородоносителей позволяет обеспечить органы и ткани кислородом, не вызывая усугубления аутоиммунного процесса. Эмульсия ПФОС позволяет в течение 48 часов животным с тяжелой анемией (гематокрит 10–12 %), поддерживать обеспечение жизненно важных орга-

нов кислородом, в то время как активный ретикулярный ответ при АИВСГ на фоне иммуносупрессивной терапии глюкокортикостероидами (ГКС), способствует образованию эритроцитов из ретикулоцитов за 24–48 часов. Это приводит к восстановлению эритроцитарного пула без использования донорских эритроцитов, что позволяет отсрочить трансфузию донорских эритроцитов или избежать ее полностью, тем самым нивелируя осложнения от применения донорской эритроцитарной массы.

Цели и задачи данной работы — установить клинический эффект от применения кровезамещающей эмульсии ПФОС при анемии, вызванной острым аутоиммунным внутрисосудистым гемолизом у собак; оценить эффективность кровезамещающей эмульсии ПФОС при системной гипоксии. Определить клиническую эффективность применения кровезамещающей эмульсии ПФОС по сравнению с донорскими эритроцитами при анемии у собак, вызванной острым аутоиммунным внутрисосудистым гемолизом. Изучить побочные реакции при использовании донорских эритроцитов у собак при анемии, вызванной острым аутоиммунным внутрисосудистым гемолизом.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В исследование включили 30 собак обоих полов, поступивших в Клинику ветеринарной медицины Научного центра биологических исследований г. Пушкино с диагнозом бабезиоз, осложненным острым АИВСГ. Диагноз был поставлен на основании обнаружения гемопаразита *Babesia* в мазке крови. Животные были разделены на три группы. Во все три группы отбирались животные с одинаковыми критериями: гематокрит (Ht) 9–12 %, билирубин 40–60 ммоль/л, лактат 5–6 ммоль/л, уровень сатурации (SpO₂) 78–80 %, уровень креатинина был в рамках нормальных значений — 80–160 ммоль/л. У данных собак присутствовал гемолиз плазмы, гемоглобинурия, анемичность и иктеричность слизистых оболочек, при микроскопии мазка крови были обнаружены бабезии и агглютинация эритроцитов в виде монетных столбиков. При центрифугировании крови плазма была окрашена в красный цвет, что подтверждало наличие острого АИВСГ в результате заражения животных бабезиозом [1, 3].

В первую контрольную группу включили 10 собак, для лечения которых применялась базовая терапия, включающая: преднизолон внутривенно (в/в) в дозе 4 мг/кг один раз в день пять дней подряд, который используется в качестве иммуносупрессора; в качестве дезинтоксикационного раствора в/в вводили NaCl 0,9 % — 20 мл/кг один раз в день пять дней подряд, антипротозойную терапию осуществляли подкожным (п/к) введением препарата «Пиро-Стоп» 0,5 мл/10 кг однократно.

«Пиро-Стоп» — это антипротозойный лекарственный препарат из группы имидазолина. В качестве действующего вещества в 1 мл раствора для инъекций содержится 120 мг имидакарба дипропионата. Лечебная доза собакам — 0,5 мл на 10 кг массы животного — вводили путем подкожного введения однократно. Во вторую группу вошли 10 животных. Им, помимо базовой терапии, в качестве заместительной терапии для восполнения количества погибших эритроцитов в результате острого АИВСГ в первый день обращения применялась эритроцитарная масса, при помощи которой гематокрит у реципиента поднимали до 20 %. Чтобы поднять Ht реципиента на 1 %, требуется на 1 кг реципиента 1 мл донорской эритроцитарной массы с Ht 45 %. Эту массу использовали в разбавлении NaCl 0,9 % в соотношении 1 : 1, в целом объем вводимого препарата крови реципиенту с Ht 10 % равнялся 20 мл/кг [3, 6].

В третью группу включили 10 собак, которым помимо базовой терапии вводили газотранспортную эмульсию ПФОС в виде препарата «Перфторан» для уменьшения гипоксии, возникшей в результате острого АИВСГ, при этом эритроцитарную массу для данных животных не использовали. «Перфторан» больным животным вводили в дозе 10 мл/кг один раз в день пять дней подряд. Препарат «Перфторан» представляет собой 20 % эмульсию наночастиц перфторорганических соединений, является газотранспортным заменителем донорской крови и по совокупности своих функций наилучшим образом подходит для устранения гипоксии у животных, возникшей в результате анемии. Наиболее эффективно препарат реализует свои свойства в первые 6 часов после инфузии при дыхании чистым кислородом или воздухом, обогащенным кислородом до 60–70 %.

Больным животным из трех групп проводили ингаляцию кислородом с насыщенностью потока равной 87–95,5 %, производительностью 5 л/мин (кислородный концентратор «Армед 7F-5L»). Всех исследуемых животных с анемией обследовали по стандартной схеме: анамнез *vitae* и анамнез *morbi*, клинический осмотр основными методами исследования, из дополнительных методов использовали: общий клинический анализ крови, биохимический анализ крови, микроскопию мазков крови, ультразвуковое исследование органов брюшной полости для исключения сопутствующих патологий.

Общий клинический анализ крови проводили на гематологическом анализаторе крови Mindrey BC-2800 Vet (Китай), что позволило осуществлять мониторинг состава периферической крови. По уровню гематокрита определяли степень анемии.

Пульсоксиметрию у поступивших животных с целью определения уровня сатурации SpO_2 осуществляли прибором Mindrey IM-10 Vet (Китай) [9].

Биохимический анализ крови проводили с помощью биохимического анализатора крови

Idexxvettest 8008 (США). При помощи данного оборудования определяли концентрацию лактата, которая показывала степень гипоксии на клеточном уровне; также определяли концентрации креатинина, билирубина, дающие информацию о функциональной способности почек и печени.

Статистическую обработку данных проводили в программе MatLab. В ходе анализа рассчитывали средние арифметические значения и стандартные отклонения. Гипотезу о равенстве средних значений в трех группах проверяли с помощью одностороннего критерия Стьюдента для независимых выборок.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Животным контрольной группы в первый день обращения был поставлен диагноз бабезиоз путем обнаружения паразитов в эритроцитах при исследовании мазка периферической крови и проведен базовый курс терапии, который не включал препараты для коррекции гипоксии. Водили преднизолон в/в в дозе 4 мг/кг, который использовался в качестве иммуносупрессора, в качестве дезинтоксикационного раствора в/в вводили NaCl 0,9 % — 20 мл/кг, противопаразитарную терапию осуществляли введением препарата «Пиро-Стоп» п/к 0,5 мл/10 кг, проводили интенсивную кислородную ингаляцию.

В первый день у животных контрольной группы в клинической картине преобладали симптомы, характеризующиеся уменьшением циркулирующих эритроцитов, в результате острого АИВСГ: бледность и желтушность кожных покровов, видимых слизистых оболочек, отсутствие аппетита, повышенная жажда, одышка, тахикардия и тахипноэ, гемоглобинурия. При этом уровень гематокрита был критично снижен — $10,10 \pm 1,85$ %, концентрация лактата находилась выше референтных значений — $6,10 \pm 0,78$ ммоль/л, уровень SpO_2 был также существенно ниже референтных значений — $80,00 \pm 4,85$ %, что говорит об острой гипоксемии. Концентрация общего билирубина составляла $45,50 \pm 4,20$ ммоль/л, что свидетельствовало об образовании большого количества свободного гемоглобина и переходе его в несвязанный билирубин. Три собаки пали во время проведения лечебных мероприятий через час после введения антипротозойного препарата.

На второй день после лечебных мероприятий у животных первой контрольной группы признаки анемии в результате АИВСГ усилились: уровень гематокрита снизился до $9,0 \pm 0,83$ %, концентрация лактата осталась критично высокой — $6,00 \pm 0,85$ ммоль/л, уровень SpO_2 снизился до $79,0 \pm 2,3$ %, а концентрация билирубина выросла до $59,00 \pm 5,19$ ммоль/л. Клиническая картина проявлялась в виде усиления желтушности кожи

и слизистых оболочек, одышки, угнетения, отказа от корма и тахикардии, две собаки пали. Животным была проведена терапия, включающая преднизолон в/в в дозе 4 мг/кг, который использовался в качестве иммуносупрессора. В качестве дезинтоксикационного раствора в/в вводили NaCl 0,9 % — 20 мл/кг и проводили интенсивную кислородную ингаляцию.

На третий день у животных первой (контрольной) группы признаки анемии в результате АИВСГ сохранились, но гемоглобинурии уже не было. Уровень гематокрита поднялся до $10,00 \pm 0,81$ %, концентрация лактата увеличилась до $6,50 \pm 0,27$ ммоль/л, уровень SpO_2 стал $77 \pm 3,0$ %, а концентрация билирубина снизилась до $48,00 \pm 5,34$ ммоль/л. Клиническая картина проявлялась в виде желтушности кожи, слизистых оболочек, одышки, угнетения, отказа от корма и тахикардии, пали еще три собаки. Животным была проведена терапия, включающая преднизолон в/в в дозе 4 мг/кг; в/в вводили NaCl 0,9 % — 20 мл/кг и проводили интенсивную кислородную ингаляцию.

На четвертый день у животных контрольной группы признаки анемии в результате АИВСГ присутствовали: уровень гематокрита составлял $10,00 \pm 2,32$ %, концентрация лактата снизилась до $6,00 \pm 0,31$ ммоль/л, уровень SpO_2 возрос до $79,00 \pm 3,65$ %, а концентрация билирубина снизилась до $30,00 \pm 5,81$ ммоль/л. Желтушность кожи и слизистых оболочек видимо уменьшилась, но одышка, угнетение, отказ от корма и тахикардия присутствовали. Животным была проведена терапия, включающая преднизолон в/в в дозе 4 мг/кг; в/в вводили NaCl 0,9 % — 20 мл/кг и проводили интенсивную кислородную ингаляцию.

На пятый день у животных контрольной группы признаки анемии в результате АИВСГ уменьшились: уровень гематокрита поднялся до $15,00 \pm 1,89$ %, концентрация лактата снизилась до $4,00 \pm 0,32$ ммоль/л, уровень SpO_2 возрос до $85,00 \pm 3,24$ %, концентрация билирубина снизилась до $25,00 \pm 2,76$ ммоль/л. Желтушность кожи и слизистых оболочек исчезла, одышка, угнетение видимо уменьшились. Животные стали потреблять корм. Собакам была проведена терапия, включающая преднизолон в/в в дозе 4 мг/кг; в качестве дезинтоксикационного раствора в/в вводили NaCl 0,9 % — 20 мл/кг и проводили интенсивную кислородную ингаляцию.

У животных второй группы (эритроцитарной) в первый день в клинической картине преобладали симптомы, характеризующиеся уменьшением циркулирующих эритроцитов в результате острого АИВСГ: бледность и желтушность кожных покровов, видимых слизистых оболочек, отсутствие аппетита, повышенная жажда, одышка, тахикардия и тахипноэ, гемоглобинурия. При этом уровень гематокрита был критично снижен до $11,00 \pm 1,58$ %, концентрация лактата была выше референтных значений — $5,59 \pm 0,80$ ммоль/л, уровень SpO_2 стал существенно

ниже референтных значений — $79,00 \pm 3,81$ %, что говорит об острой гипоксемии. Концентрация общего билирубина составляла $41,00 \pm 5,23$ ммоль/л. Помимо базового курса терапии в первый день обращения больным животным вводили эритроцитарную массу, при помощи которой уровень гематокрита у реципиента поднимали до 18–20 %. Массу использовали в разбавлении с NaCl 0,9 % в соотношении 1 : 1, в целом объем вводимого препарата крови реципиенту с Ht, равным 11 %, составил 20 мл/кг. Также применяли преднизолон в/в в дозе 4 мг/кг, противопаразитарную терапию осуществили введением препарата «Пиро-Стоп» п/к 0,5 мл/10 кг, проводили интенсивную кислородную ингаляцию.

На второй день у собак второй группы общее состояние оставалось тяжелым, присутствовала бледность слизистых оболочек, желтушность кожных покровов и видимых слизистых усилилась, наблюдалось отсутствие аппетита, повышенная жажда, одышка, тахикардия и тахипноэ. Усилилась гемоглобинурия. Уровень гематокрита возрос до $15,00 \pm 1,42$ %, концентрация лактата увеличилась до $4,00 \pm 0,65$ ммоль/л, уровень SpO_2 существенно увеличился до $85,0 \pm 2,1$ %, а концентрация общего билирубина резко возросла до $288,0 \pm 18,2$ ммоль/л.

Две собаки пали после проведенного курса терапии (преднизолон в/в в дозе 4 мг/кг, NaCl 0,9 % — в/в 10 мл/кг, интенсивная кислородная ингаляция).

На третий день у животных второй группы в клинической картине преобладали симптомы, характеризующиеся уменьшением циркулирующих эритроцитов в результате острого АИВСГ: желтушность кожных покровов и видимых слизистых оболочек увеличилась, отсутствие аппетита, повышенная жажда, одышка, тахикардия и тахипноэ свидетельствовали об ухудшающемся состоянии животных, сохранялась гемоглобинурия. При этом уровень гематокрита снизился до $14,00 \pm 1,82$ %, концентрация лактата находилась выше референтных интервалов и составила $4,50 \pm 0,21$ ммоль/л, уровень SpO_2 был существенно ниже референтных значений — $80,00 \pm 2,43$ %, концентрация общего билирубина возросла до $309,00 \pm 25,18$ ммоль/л.

Три собаки пали, остальным животным третьей группы провели курс терапии — преднизолон в/в в дозе 4 мг/кг, NaCl 0,9 % — в/в 10 мл/кг, интенсивная кислородная ингаляция.

На четвертый день у животных второй группы в клинической картине преобладали симптомы, характеризующие уменьшение острого АИВСГ: желтушность кожных покровов и видимых слизистых оболочек уменьшилась, аппетит отсутствовал, повышенная жажда, одышка, тахикардия и тахипноэ видимо уменьшились, гемоглобинурия отсутствовала, моча была окрашена в интенсивно желтый цвет. Уровень гематокрита повысился до $15,00 \pm 2,32$ %, концентрация лактата уменьшилась до $4,00 \pm 0,21$ ммоль/л,

уровень SpO_2 повысился до $90,00 \pm 3,13$ %, концентрация общего билирубина снизилась до $218,00 \pm 21,25$ ммоль/л. Животным провели курс терапии: преднизолон в/в в дозе 4мг/кг, NaCl 0,9 % — в/в 10 мл/кг, интенсивная кислородная ингаляция.

На пятый день у собак второй группы в клинической картине преобладали симптомы, характеризующиеся уменьшением острого АИВСГ: желтушность кожных покровов и видимых слизистых оболочек присутствовала, появился слабый аппетит, повышенная жажда, тахикардия и тахипноэ видимо уменьшились. При этом уровень гематокрита повысился до $17,00 \pm 1,37$ %, концентрация лактата уменьшилась до $2,90 \pm 0,37$ ммоль/л, уровень SpO_2 возрос до $97,00 \pm 3,04$ %, концентрация общего билирубина снизилась до $109,00 \pm 12,83$ ммоль/л. Животным провели курс терапии: преднизолон в/в в дозе 4мг/кг, NaCl 0,9 % — в/в 10 мл/кг, интенсивная кислородная ингаляция.

У животных третьей группы (эмульсионной) в первый день в клинической картине преобладали симптомы, характеризующие уменьшение циркулирующих эритроцитов в результате острого АИВСГ: бледность, желтушность кожных покровов и видимых слизистых оболочек, отсутствие аппетита, повышенная жажда, одышка, тахикардия и тахипноэ, гемоглинурия. При этом уровень гематокрита был критично снижен — $9,90 \pm 1,32$ %, концентрация лактата была выше референтных интервалов — $6,0 \pm 0,8$ ммоль/л, уровень SpO_2 существенно ниже референтных интервалов — $78,00 \pm 2,31$ %, что говорит об острой гипоксемии; концентрация общего билирубина составляла $42,00 \pm 6,32$ ммоль/л. Животным третьей группы помимо базовой терапии, включающей преднизолон в/в в дозе 4мг/кг, NaCl 0,9 % — в/в 10 мл/кг, «Пиро-Стоп» п/к 0,5 мл/10 кг и интенсивной кислородной ингаляции, вводили эмульсию ПФОС, обладающую функцией газопереноса, с целью уменьшения гипоксии. «Перфторан» вводили в дозе 10 мл/кг в/в.

Две собаки пали через 2 часа после введения антипротозойного препарата и «Перфторана» во время инфузии NaCl 0,9 %.

На второй день у собак третьей группы общее состояние незначительно улучшилось: бледность слизистых оболочек присутствовала, желтушность кожных покровов и видимых слизистых была незначительной, отсутствие аппетита, повышенная жажда, одышка, тахикардия и тахипноэ сохранялись, гемоглинурия отсутствовала. При этом уровень гематокрита был снижен до $10,00 \pm 0,95$ %, но концентрация лактата находилась в референтных интервалах — $2,9 \pm 0,73$ ммоль/л, уровень SpO_2 существенно повысился до $85,1 \pm 2,7$ %, а концентрация общего билирубина снизилась до $39,00 \pm 4,13$ ммоль/л.

Одна собака пала через 9 часов после проведенного курса терапии: преднизолон в/в в дозе 4мг/кг,

NaCl 0,9 % — в/в 10 мл/кг, интенсивная кислородная ингаляция, в/в введение «Перфторана» в дозе 10 мл/кг.

На третий день у животных эмульсионной группы признаки анемии в результате АИВСГ уменьшились: уровень гематокрита возрос до $12,00 \pm 0,88$ %, концентрация лактата уменьшилась до $2,7 \pm 0,42$ ммоль/л, уровень SpO_2 возрос до $90,0 \pm 3,1$ %, концентрация общего билирубина снизилась до $20,00 \pm 2,93$ ммоль/л. Цвет видимых слизистых оболочек был бледно-розовый, одышка уменьшилась. Животные стали потреблять корм. Собакам была проведена терапия, включающая: преднизолон в/в в дозе 4мг/кг, в качестве дезинтоксикационного раствора вводили NaCl 0,9 % — в/в 20 мл/кг, проводили интенсивную кислородную ингаляцию и в/в вводили «Перфторан» в дозе 10 мл/кг.

На четвертый день у собак третьей группы общее состояние удовлетворительное: слизистые оболочки бледно-розовые, аппетит улучшился. При этом уровень гематокрита составлял $15,00 \pm 2,83$ %, концентрация лактата находилась в референтных интервалах $2,50 \pm 0,27$ ммоль/л, уровень SpO_2 существенно возрос до $95,00 \pm 3,27$ %, концентрация общего билирубина уменьшилась до $15,00 \pm 1,85$ ммоль/л. Собакам была проведена терапия, включающая преднизолон в/в в дозе 4мг/кг, в качестве дезинтоксикационного раствора вводили NaCl 0,9 % — в/в 20 мл/кг, проводили интенсивную кислородную ингаляцию и вводили «Перфторан» в/в в дозе 10 мл/кг.

На пятый день у животных третьей группы клинические признаки анемии в результате АИВСГ не обнаруживались. Цвет видимых слизистых оболочек бледно-розовый, одышка отсутствовала, животные стали хорошо потреблять корм, цвет мочи — соломенно-желтый, уровень гематокрита увеличился до $18,00 \pm 1,93$ %, концентрация лактата снизилась до $2,00 \pm 0,24$ ммоль/л, уровень SpO_2 возрос до $97,0 \pm 4,5$ %, концентрация общего билирубина уменьшилась до $12,00 \pm 1,79$ ммоль/л. Собакам была проведена терапия, включающая преднизолон в/в в дозе 4мг/кг, в качестве дезинтоксикационного раствора вводили NaCl 0,9 % — в/в 20 мл/кг, проводили интенсивную кислородную ингаляцию и вводили «Перфторан» в/в в дозе 10 мл/кг.

Как показали исследования, проведенные в Клинике ветеринарной медицины Научного центра биологических исследований г. Пушкино, уровень гематокрита на протяжении 5 дней лечения у животных всех трех групп возрастал, так как при остром АИВСГ, анемии регенераторной и на фоне иммуносупрессивной терапии преднизолоном уменьшается иммунная агрессия на эритроциты (табл. 1). Но при тяжелой аутоиммунной гемолитической анемии с уровнем гематокрита $10,10 \pm 1,85$ %, уровнем SpO_2 $80,00 \pm 4,85$ %, концентрациями лактата и общего билирубина $6,10 \pm 0,78$ ммоль/л и $45,5 \pm 4,2$ ммоль/л соот-

ветственно жизненно важные органы животного страдают от тяжелой гипоксии, и в контрольной группе, по сравнению с второй и третьей, наблюдается высокая летальность — 80 %. Данные наблюдения показывают, что без заместительной терапии при тяжелой гипоксии в результате острого АИВСГ эволюционные механизмы регенерации не успевают восстановить минимально необходимый для выживания животного уровень кислородоносителей.

Во второй эритроцитарной группе в первый день лечения уровень эритроцитов был восстановлен трансфузией донорских эритроцитов, что помогло больным животным выжить в первый день лечения. На второй день терапии уровень гематокрита составил $15,00 \pm 1,42$ %, что достоверно выше показателей у животных в контрольной группе. Но введение донорских эритроцитов усугубило АИВСГ, поэтому на второй день мы наблюдаем резко возрастающую концентрацию общего билирубина — $288,0 \pm 18,2$ ммоль/л. Данный показатель достоверно выше по сравнению с контрольной и третьей основной групп животных, что в итоге привело к высокой

летальности — 50 % (табл. 2). Во второй группе животных на третий день лечения концентрация лактата была повышенной — $4,50 \pm 0,21$ ммоль/л, а уровень гематокрита был снижен до $14,00 \pm 1,82$ %, что указывает на гипоксию средней степени тяжести. Уровень SpO_2 во второй группе исследуемых животных с каждым днем повышался и к пятому дню достиг нормальных значений — $97,00 \pm 3,04$ %, что достоверно выше показателей SpO_2 контрольной группы. Следовательно, высокая летальность в данной группе обусловлена билирубиновой интоксикацией в результате трансфузии донорских эритроцитов (табл. 3).

В третьей эмульсионной группе для купирования гипоксии использовали эмульсию ПФОС и, несмотря на низкий уровень гематокрита — $9,90 \pm 1,32$ % в первый день лечения, летальность составила 30 %, что на 20 % меньше, чем во второй группе, и на 50 % меньше, чем в группе контроля. Концентрация лактата на всем протяжении лечения находилась в референтных интервалах, что достоверно ниже, чем показатели в первой и второй группе животных (табл. 4).

Таблица 1

Динамика изменения уровня гематокрита (%) у контрольной и двух основных групп животных с аутоиммунным внутрисосудистым гемолизом

Группы	1-й день	2-й день	3-й день	4-й день	5-й день
1-я группа (контроль)	10,10 ±1,85	9,00 ±0,83	10,00 ±0,81	10,00 ±2,32	15,00 ±1,89
2-я группа (эритроцит)	11,00 ±1,58	15,00 ±1,42*	14,00 ±1,82*	15,00 ±2,32*	17,00 ±1,37*
3-я группа (эмульсия)	9,90 ±1,32	10,00 ±0,95*#	12,00 ±0,88*#	15,00 ±2,83*#	18,00 ±1,93*#

* $p < 0,05$ между контрольной и 2-й второй группой.

• $p < 0,05$ между контрольной и 3-й группой.

$p < 0,05$ между 2-й и 3-й группой.

Таблица 3

Динамика изменения уровня сатурации (SpO_2 , %) у контрольной и двух основных групп животных с аутоиммунным внутрисосудистым гемолизом

Группы	1-й день	2-й день	3-й день	4-й день	5-й день
1-я группа (контроль)	80,00 ±4,85	79,00 ±2,30	77,00 ±3,00	79,00 ±3,65	85,00 ±3,24
2-я группа (эритроцит)	79,00 ±3,81	85,00 ±2,10*	80,00 ±2,43*	90,00 ±3,13*	97,00 ±3,04*
3-я группа (эмульсия)	78,00 ±2,31	85,10 ±2,70*	90,00 ±3,10*#	95,00 ±3,27*#	97,00 ±4,5*

* $p < 0,05$ между контрольной и 2-й второй группой.

• $p < 0,05$ между контрольной и 3-й группой.

$p < 0,05$ между 2-й и 3-й группой.

Таблица 2

Динамика изменения концентрации общего билирубина (ммоль/л) у контрольной и двух основных групп животных с аутоиммунным внутрисосудистым гемолизом

Группы	1-й день	2-й день	3-й день	4-й день	5-й день
1-я группа (контроль)	45,50 ±4,20	59,00 ±5,19	48,00 ±5,34	30,00 ±5,81	25,00 ±2,76
2-я группа (эритроцит)	41,00 ±5,23	288,00 ±18,12*	309,00 ±25,18*	218,00 ±21,25*	109,00 ±12,83*
3-я группа (эмульсия)	42,00 ±6,32	39,00 ±4,13*#	20,00 ±2,93*#	15,00 ±1,85*#	12,00 ±1,79*#

* $p < 0,05$ между контрольной и 2-й второй группой.

• $p < 0,05$ между контрольной и 3-й группой.

$p < 0,05$ между 2-й и 3-й группой.

Таблица 4

Динамика изменения концентрации лактата (ммоль/л) у контрольной и двух основных групп животных с аутоиммунным внутрисосудистым гемолизом

Группы	1-й день	2-й день	3-й день	4-й день	5-й день
1-я группа (контроль)	6,10 ±0,78	6,00 ±0,85	6,50 ±0,27	6,00 ±0,31	4,00 ±0,32
2-я группа (эритроцит)	5,59 ±0,80	4,00 ±0,65*	4,50 ±0,21*	4,00 ±0,21*	2,90 ±0,37*
3-я группа (эмульсия)	6,00 ±0,80	2,90 ±0,73*#	2,70 ±0,42*#	2,50 ±0,27*#	2,00 ±0,24*#

* $p < 0,05$ между контрольной и 2-й второй группой.

• $p < 0,05$ между контрольной и 3-й группой.

$p < 0,05$ между 2-й и 3-й группой.

Концентрация общего билирубина на второй день лечения была повышенной — $39,00 \pm 4,13$ ммоль/л, но имела тенденцию к снижению и на пятый день составляла $12,00 \pm 1,79$ ммоль/л, что достоверно ниже, чем показатели общего билирубина в первой и во второй группе. Это говорит об уменьшении симптомов АИВСГ и гипоксии у животных третьей группы (см. табл. 2). Уровень SpO_2 на фоне терапии имел тенденцию к росту и к пятому дню терапии достиг референтных границ — $97,0 \pm 4,5$ %, что достоверно выше, чем у животных в группе контроля (см. табл. 3). Данные показатели говорят о купировании гипоксии и уменьшении аутоиммунного воздействия на эритроциты. На фоне иммуносупрессивной терапии и использования эмульсии ПФОС у животных в третьей основной группе острый АИ-ВСГ видимо уменьшается и пиково не усиливается, как во второй группе при трансфузии донорских эритроцитов, что помогает существенно уменьшить ятрогенное воздействие, а следовательно, снизить летальность до 30 %.

В результате развития острого АИВСГ у больных животных малоэффективны собственные эндогенные механизмы компенсации гипоксемии, что не позволяет больному организму без заместительной терапии вовремя восстановить утраченный объем эритроцитов и сохранить свою жизнеспособность. Известно, что лактат в организме у животных образуется в результате анаэробного метаболизма. Его концентрация возрастает из-за плохого кровоснабжения и гипоксии тканей. Диапазон нормальных значений лактата у собак $0,5\text{--}2,5$ ммоль/л.

Как показали проведенные исследования, при введении газотранспортного кровезаменителя препарата «Перфторан» концентрация лактата в третьей основной группе была достоверно ниже по сравнению с первой и второй группой на всем протяжении лечения (см. табл. 4). Это связано, как показали наши ранние исследования [2], с газотранспортными свойствами перфторэмульсии — основы препарата «Перфторан». Перфторэмульсия увеличивает массоперенос O_2 за счет увеличения в плазме уровня физически растворенного O_2 , ускоренной диффузии O_2 в перфторуглеродах, увеличения скорости насыщения O_2 в перфторуглеродах, большой поверхности газообмена, усиления экстракции кислорода частицами эмульсии из эритроцитарного гемоглобина, образования в кровотоке из частиц перфторуглеродов структуры типа «жемчужных нитей», являющейся кислородными каналами, по которым проводимость кислорода в 20–25 раз выше, чем в плазме. Перфторэмульсия улучшает показатели газового состава и кислотно-основного состояния крови, уменьшает ацидоз.

При изучении проявлений побочных реакций на введение «Перфторана» было отмечено, что в третьей группе из десяти животных у одной особи

проявились признаки аллергической реакции: кожный зуд, озноб, удушье, гипертермия, тахикардия — которые проявились в виде внезапного, молниеносно развивающегося синдрома. Как показали наши ранние исследования [2], это связано с активацией системы комплемента плазмы крови. На высоко-сорбционной поверхности частиц перфторуглеродной эмульсии препарата «Перфторан» сорбируются от 20 до 35 % иммуноглобулинов G (IgG), причем дисперсность частиц эмульсии играет важную роль в этом процессе. Так, крупнодисперсная эмульсия со средним размером частиц $0,3\text{--}0,5$ мкм сорбирует до 35 % IgG, в то время как мелкодисперсная эмульсия с диаметром $0,05$ мкм сорбирует около 20 % IgG. В препарате «Перфторан» могут быть частицы около $0,3$ мкм, но не более 1 %. Именно сорбция IgG, как наиболее «реактогенного» иммуноглобулина, вызывает повышенную активацию системы комплемента. Необходимо учитывать, что при неправильном хранении и разморозке препарата «Перфторан» происходит незначительное укрупнение частиц эмульсии перфторуглеродов — основной активной части синтетического кровезаменителя, поэтому в клинической практике, как в медицине, так и в ветеринарии, иногда встречаются вышеописанные аллергические реакции, которые быстро купируются стандартными методами. Единичный приступ, который наблюдался в наших исследованиях, купировали введением мочегонных препаратов (фуросемид), аналептических препаратов (кордиамин), кортикостероидных гормонов (преднизолон), М-холиноблокаторов (атропин) в дозах, адекватных массе животного и тяжести состояния.

Таким образом, наиболее перспективным и эффективным способом лечения и устранения гипоксии при аутоиммунном внутрисосудистом гемолизе, вызванном разрушением эритроцитов в кровеносном русле, является применение отечественных газотранспортных перфторуглеродных кровезамещающих эмульсий типа «Перфторан» или «Фторэмульсия III».

ВЫВОДЫ

1. Определено, что отечественные газотранспортные кровезамещающие перфторуглеродные эмульсии — высокоэффективные лекарственные средства при лечении системной гипоксии у животных.
2. Показан положительный клинический эффект от применения кровезамещающей перфторуглеродной эмульсии при анемии, вызванной острым аутоиммунным внутрисосудистым гемолизом у собак.
3. Установлено, что летальность при лечении аутоиммунного внутрисосудистого гемолиза

перфторуглеродной эмульсией значительно ниже и составляет 30 % в сравнении с контрольной и эритроцитарной группами животных, где летальность составляла 80 и 50 % соответственно.

4. Показаны особенности побочных реакций при использовании донорских эритроцитов у собак при анемии, вызванной острым аутоиммунным внутрисосудистым гемолизом.
5. Рекомендовано применение перфторуглеродной кровезамещающей эмульсии как альтернативного заменителя донорских эритроцитов у собак при остром аутоиммунном внутрисосудистом гемолизе.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. *Алексеев Н.А.* Анемия. СПб.: Гиппократ, 2004.
[Alekseev N.A. Anemia. Saint Petersburg.: Hippocrates, 2004 (in Russian).]
2. *Воробьев С.И.* Кровезаменители с функцией переноса кислорода на основе перфторуглеродных эмульсий. М.: ПМГМУ им. Сеченова, 2012.
[Vorobiev S.I. Blood substituting perfluorocarbon-based emulsions functioning as oxygen carriers. Moscow: I.M. Sechenov First MSMU, 2012 (in Russian).]
3. Ниманд Х., Сутер П. Болезни собак. М.: Аквариум Принт, 2004: 57.
[Niemand H., Suter P. Dog diseases. Moscow: Akvarium Print, 2004: 57 (in Russian).]
4. *Рукавицын О.А.* Анемии. М.: GEOTAR-Медиа, 2016.
[Rukavitsyn O.A. Anemias. Moscow: GEOTAR-Media, 2016 (in Russian).]
5. *Шиффман Д.Ф.* Патопфизиология крови. М.: БИНОМ, 2017.
[Shiffman D.F. Pathophysiology of blood. Moscow: BINOM, 2017 (in Russian).]
6. *Authement J.M.* Canine blood component therapy: product preparation, storage, and administration. Journal of the American Animal Hospital Association. 1987; 23: 483–493.
7. *Bell K.* Red Blood Cells of Domestic Mammals. Amsterdam: Elsevier Science Publishers, 1983: 163–164.
8. *Michael D.* Manual of Canine and Feline Haematology and Transfusion Medicine. Printed by: Lookers, Upton, Poole, Dorset, UK, 2000: 62–98.
9. *Clark-Price S.* Practical uses of pulse oximeter and capnograph. In Proceedings of 15th IVECCS, 2009: 323–325.

УДК 611-616.31

Е.Ю. Ефимова

канд. мед. наук, доцент кафедры анатомии человека
ФГБОУ ВО Волгоградский государственный медицинский
университет Минздрава России

E. Yu. Efimova

MD, PhD, Assistant Prof., Human Anatomy, Volgograd State
Medical University

Особенности показателей ширины апикальных дуг нижней челюсти при брахицранном типе черепа

КОНТАКТНАЯ ИНФОРМАЦИЯ:

Ефимова Евгения Юрьевна, канд. мед. наук, доцент
кафедры анатомии человека ФГБОУ ВО Волгоградский
государственный медицинский университет Минздрава
России

Адрес: 400131, г. Волгоград, площадь Павших Борцов, д. 1
Тел.: +7 (8442) 37-59-14

E-mail: evgenia_ey@mail.ru

Статья поступила в редакцию: 20.03.2018

Статья принята к печати: 04.06.2018

Specifics of the indicators of the width of the apical arches of the lower jaws in the brachicranial skull type

CONTACT INFORMATION

Evgeniya Yu. Efimova, MD, PhD, Assistant Prof., Human
Anatomy, Volgograd State Medical University

Address: 1, Pavshikh Bortsov Sq., Volgograd, 400131, Russia

Tel.: +7 (8442) 37-59-14

E-mail: evgenia_ey@mail.ru

Article received on: March 20, 2018

Article approved on: June 4, 2018

Аннотация

Для усовершенствования и разработки новых методов диагностики и лечения зубочелюстных аномалий представляется актуальным изучение вопросов, касающихся морфологии апикальных дуг. Исследованы морфометрические показатели ширины апикальных дуг нижней челюсти при брахицранном типе строения черепа. Работа выполнена на 144 препаратах нижней челюсти лиц зрелого возраста обоего пола с физиологической окклюзией зубов. Ширина зубной дуги измерялась между клыками, премолярами и молярами. В результате исследования определены минимальные и максимальные доверительные границы показателей ширины зубных дуг на различных уровнях измерения. Установлен диапазон данных границ. Достоверность разницы среднестатистических показателей вестибулярных и язычных апикальных дуг нижней челюсти у мужчин и у женщин наблюдалась только на уровне вторых премоляров. На остальных уровнях измерения показатели были сходными.

Ключевые слова: апикальные дуги, брахицранный тип черепа, краниология, морфометрия.

Abstract

To improve and develop new methods for diagnosis and treatment of dentoalveolar anomalies, the study of questions relating to the morphology of the apical arches is relevant. Morphometric indices of the width of the apical arches of the lower jaw with brachicranial type of the skull structure were investigated. The work was performed on 144 preparations of the mandible of persons of mature age of both sexes with physiological occlusion of teeth. The width of the dental arch was measured between canines, premolars and molars. As a result of the study, the minimum and maximum confidence limits of the widths of dental arches at different levels of measurement were determined. The range of these boundaries was set. Reliability of the difference in the average statistical indices of the vestibular and lingual apical arches of the lower jaw in men and women was observed only at the level of the second premolars. At the remaining levels of measurement, the indicators were similar.

Keywords: apical arches, brachicranial skull type, craniology, morphometry.

ВВЕДЕНИЕ

Одной из наиболее изученных костей лицевого отдела черепа является нижняя челюсть. Это можно

объяснить, с одной стороны, доступностью к ее основным частям, которые легко пальпируются через мягкие ткани, а с другой — частотой травматических повреждений, устранение которых требует

внедрения в практическую медицину современных технологий [3, 7]. Одним из важных компонентов, учитываемых при диагностике и планировании ряда аномалий и повреждений нижней челюсти, являются зубочелюстные дуги и их составные части.

Строению, вариантам форм, половым и расовым характеристикам апикальных дуг, входящих в состав зубочелюстных, посвящены работы и в отечественной, и в зарубежной литературе [1, 2, 5, 9, 11]. В то же время, как правило, приводятся общие, среднестатистические величины искомых параметров [6, 8, 10]. Вместе с тем, учитывая индивидуальный подход в каждом клиническом случае, необходимо установить диапазон индивидуальной изменчивости данных параметров для дифференциации нарушений. Принимая во внимание общую значимость показателей апикальных дуг, изучение вопросов их морфологии является актуальным как с теоретической, так и с практической точек зрения.

Цель исследования — изучить морфометрические особенности показателей ширины апикальных дуг нижней челюсти при брахикранном типе черепа.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Материалом исследования были 144 паспортизированных препарата черепов с нижними челюстями лиц зрелого возраста обоего пола с физиологической окклюзией зубов, взятые из архива областного бюро судебно-медицинской экспертизы г. Волгограда и краниологической коллекции фундаментального музея кафедры анатомии человека ФГБОУ ВО «Волгоградский государственный медицинский университет» Минздрава России. Все препараты отбирались без видимой костной патологии.

Ширину апикальной дуги нижней челюсти измеряли, устанавливая ножки циркуля в углубления на уровне вершечек корней зубов между клыками, первыми премолярами, вторыми премолярами, первыми молярами, вторыми молярами с вестибулярной и небной сторон.

Черепной индекс определяли как соотношение поперечного размера мозгового отдела черепа к его продольному размеру. В соответствии с общепринятыми в краниологии способами все измерения проводили толстотным циркулем с миллиметровой шкалой и техническим штангенциркулем с ценой деления 0,01 мм.

Статистическая обработка полученных данных проводилась непосредственно из общей матрицы данных Microsoft Excel 10.0 с привлечением возможностей программы STATISTICA 6. Группировка вариационных рядов и их обработка проводились в соответствии с рекомендациями В.М. Зайцева и соавт. (2003). Вариационно-статистический анализ включал определение следующих вариаци-

онно-статистических элементов: M , m , C_v , t , p ; где M — средняя арифметическая, m — ошибка средней арифметической, C_v — коэффициент вариации, t — доверительный коэффициент, p — коэффициент достоверности Стьюдента. Различия средних арифметических величин считали достоверными при $p < 0,05$. Варьирование показателей считали слабым, если C_v не превосходил 10 %, средним — когда C_v составлял 11–25 % и значительным — при $C_v > 25$ %. При $C_v > 50$ % распределение считали асимметричным.

Данное исследование было одобрено локальным этическим комитетом Волгоградского государственного медицинского университета (№ 200 от 15.09.2014).

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

В результате исследования выявлены показатели минимальной и максимальной доверительных границ ширины вестибулярной апикальной дуги нижней челюсти у мужчин, которые увеличивались от уровня клыков (28,4 и 40,2 мм) до уровня вторых моляров (53,4 и 65,5 мм). Прирост показателей доверительных границ относительно уровня клыков на каждом уровне измерения был практически одинаковым и составил: у первых премоляров — 8,0 и 8,3 мм, у вторых премоляров — 9,2 и 9,0 мм, у первых моляров — 21,9 и 22,2 мм, у вторых моляров — 25,0 и 25,3 мм. Диапазон доверительных границ на всех уровнях измерения так же был схожим и составил: у клыков — 11,8 мм, у первых премоляров — 12,1 мм, у вторых премоляров — 11,6 мм, у первых моляров — 12,1 мм, у вторых моляров — 12,1 мм.

Значения показателей доверительных границ ширины вестибулярной апикальной дуги нижней челюсти у женщин имели ту же тенденцию, что и у мужчин: на уровне клыков так же наблюдалось увеличение — от уровня клыков к уровню вторых моляров. Прирост показателей относительно уровня клыков на уровне вторых премоляров и первых моляров был практически одинаковым и составил 6,7 и 7,0 мм и 20,8 и 20,9 мм соответственно, на уровне первых премоляров увеличение анализируемых показателей составило 6,0 и 7,0 мм, на уровне вторых моляров — на 23,0 и 24,0 мм. Диапазон доверительных границ на всех уровнях измерения был практически одинаковым и составил: у клыков — 12,0 мм, у первых премоляров — 13,0 мм, у вторых премоляров — 12,3 мм, у первых моляров — 12,1 мм и у вторых моляров — 13,0 мм.

Среднестатистический показатель ширины вестибулярной апикальной дуги у женщин на уровне вторых премоляров превосходил аналогичный показатель у мужчин ($p < 0,05$). На остальных уровнях измерения разница исследованных показателей

была недостоверной ($p > 0,05$). При этом изменчивость изученных показателей у мужчин и у женщин на уровне клыков и первых премоляров у женщин была средней, а на остальных уровнях измерения — слабой у всех изученных показателей (табл. 1).

Величина показателей минимальной и максимальной доверительных границ ширины язычной апикальной дуги нижней челюсти как у мужчин, так и у женщин увеличивалась от уровня клыков до уровня вторых моляров. Прирост показателей доверительных границ у мужчин относительно уровня клыков у премоляров был практически одинаковым и составил: у первых премоляров — 4,9 и 5,1 мм, у вторых премоляров — 4,9 и 3,3 мм. У первых моляров прирост исследованных показателей составил 21,4 и 20,4 мм, у вторых моляров — 22,2 и 20,9 мм. Диапазон доверительных границ на уровне клыков,

первых и вторых премоляров был практически одинаковым и составил 13,0, 13,2 и 13,4 мм. На уровне первых и вторых моляров исследованные показатели были так же одинаковыми — 12,0 и 11,7 мм (табл. 2).

Прирост показателей доверительных границ у женщин относительно уровня клыков у премоляров был практически одинаковым и составил: у первых премоляров — 4,9 и 5,0 мм, у вторых премоляров — 6,1 и 6,3 мм, у первых моляров прирост исследованных показателей составил 21,4 и 20,3 мм, у вторых моляров — 25,3 и 23,9 мм. Диапазон доверительных границ был схожим с аналогичными показателями у мужчин и составил: у клыков — 13,1 мм, у первых премоляров — 13,2 мм, у вторых премоляров — 13,3 мм. У первых и вторых моляров исследованные показатели были так же равнозначными и составили 12,0 и 11,7 мм.

Таблица 1

Вариационно-статистические показатели ширины вестибулярных апикальных дуг нижней челюсти ($M \pm m$, мм; C_v , %)

Уровень измерения	Пол	Вариационно-статистические показатели				
		M	$M \pm m$	δ	C_v	p
Клыки	Мужчины	28,4–40,2	$36,07 \pm 0,61$	4,63	12,84	$> 0,05$
	Женщины	29,5–41,5	$35,86 \pm 0,81$	4,24	11,82	
Первые премоляры	Мужчины	36,4–48,5	$43,51 \pm 0,67$	4,02	9,24	$> 0,05$
	Женщины	35,5–48,5	$42,67 \pm 0,89$	4,73	11,09	
Вторые премоляры	Мужчины	37,6–49,2	$41,19 \pm 0,31$	3,34	8,11	$< 0,05$
	Женщины	36,2–48,5	$43,62 \pm 0,79$	4,19	9,61	
Первые моляры	Мужчины	50,3–62,4	$57,48 \pm 0,66$	3,98	6,77	$> 0,05$
	Женщины	50,3–62,4	$57,47 \pm 0,78$	4,13	7,15	
Вторые моляры	Мужчины	53,4–65,5	$59,87 \pm 0,37$	4,06	6,39	$> 0,05$
	Женщины	52,5–65,5	$60,23 \pm 0,83$	4,39	7,27	

Таблица 2

Вариационно-статистические показатели ширины язычных апикальных дуг нижней челюсти ($M \pm m$, мм; C_v , %)

Уровень измерения	Пол	Вариационно-статистические показатели				
		M	$M \pm m$	δ	C_v	p
Клыки	Мужчины	25,3–38,3	$32,56 \pm 0,72$	4,34	13,33	$> 0,05$
	Женщины	25,3–38,4	$32,21 \pm 0,89$	4,74	14,72	
Первые премоляры	Мужчины	30,2–43,4	$38,26 \pm 0,71$	4,31	11,27	$< 0,05$
	Женщины	30,2–43,4	$37,31 \pm 0,91$	4,79	12,84	
Вторые премоляры	Мужчины	30,2–43,6	$40,03 \pm 0,64$	3,84	9,59	$> 0,05$
	Женщины	31,4–44,7	$39,35 \pm 0,87$	4,63	11,77	
Первые моляры	Мужчины	46,7–58,7	$50,74 \pm 0,63$	3,75	7,39	$> 0,05$
	Женщины	46,7–58,7	$51,74 \pm 0,81$	4,23	8,18	
Вторые моляры	Мужчины	47,5–59,2	$53,09 \pm 0,58$	3,51	6,51	$> 0,05$
	Женщины	50,6–62,3	$54,81 \pm 0,72$	3,83	7,02	

Среднестатистический показатель ширины язычной апикальной дуги у мужчин превосходил схожий показатель у женщин только на уровне первых премоляров ($p < 0,05$). На остальных уровнях измерения разность анализируемых показателей была недостоверной ($p > 0,05$). При этом изменчивость изученных показателей у мужчин и у женщин на уровне клыков и первых премоляров и у женщин на уровне вторых премоляров была средней, а на остальных уровнях измерения — слабой у всех показателей (см. табл. 2).

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В работе представлены морфометрические характеристики показателей доверительных границ и среднестатистических показателей ширины апикальных дуг нижней челюсти у людей обоего пола зрелого возраста при брахикранном типе черепа. Выявлено, что на уровне клыков показатель минимальной доверительной границы ширины вестибулярной апикальной дуги у мужчин был меньше, чем у женщин. На уровне первых моляров показатели были одинаковыми, а на остальных уровнях измерения показатели у мужчин превосходили аналогичные показатели у женщин. Показатели язычной апикальной дуги у мужчин и у женщин были одинаковыми только на уровне клыков, первых премоляров и первых моляров. На уровне вторых премоляров и вторых моляров показатели у мужчин уступали аналогичным показателям у женщин.

Полученные результаты не выявили каких-либо закономерностей относительно показателей доверительных границ. В то же время данные литературы зачастую говорят о превосходстве показателей у мужчин над аналогичными показателями у женщин [10]. При этом, как правило, исследования проводили на гнатостатических моделях челюстей [8] или без учета принадлежности зубных дуг к определенному краниотипу. Обращает на себя внимание и тот факт, что в литературе недостаточно данных о показателях доверительных границ ширины зубных дуг, но приводятся в основном среднестатистические данные [1, 2, 8].

ВЫВОДЫ

1. Вариабельность показателей доверительных границ ширины апикальных дуг нижней челюсти при брахикранном типе черепа не имеет морфометрических закономерностей и не подвержена половому диморфизму.
2. Достоверность разницы среднестатистических показателей вестибулярных и язычных апикальных дуг нижней челюсти у мужчин

и у женщин наблюдалась только на уровне вторых премоляров. На остальных уровнях измерения показатели были сходными.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Доменюк Д.А., Давыдов Б.Н., Ведешина Э.Г., Дмитриенко С.В. Морфометрические показатели зубных дуг при гипербрахиогнатии. Медицинский алфавит. Стоматология. Т. 2. 2017; 11(308): 45–47.
[Domenyuk D.A., Davydov B.N., Vedeshina E.G., Dmitrienko S.V. Morphometric parameters of dental arches in hyperbrachygnathic types. Medical alphabet. Dentistry. Vol. 2. 2017; 11(308): 45–47 (in Russian).]
2. Дмитриенко С.В., Доменюк Д.А., Ведешина Э.Г., Орфанова Ж.С. Сопоставительный анализ морфометрических параметров зубочелюстных дуг при различных вариантах их формы. Кубанский научный медицинский вестник. 2015; 2(151): 59–65.
[Dmitrienko S.V., Domenyuk D.A., Vedeshina E.G., Orfanova Zh.S. Comparative analysis of the morphometric parameters of the dentoalveolar arches in different forms of their shape. Kubanskij nauchnyi medicinskij vestnik. 2015; 2(151): 59–65 (in Russian).]
3. Ефимова Е.Ю., Стоматов Д.В., Ефимов Ю.В. и др. Оклюзионные взаимоотношения зубных рядов у больных с переломами нижней челюсти в динамике реабилитационного периода. Фундаментальные исследования. 2015; 3: 497–499.
[Efimova E.Y., Stomatov D.V., Efimov Y.V., et al. Follow-up on occlusal dentition in patients with mandibular fractures during rehabilitation. 2015; 3: 497–499 (in Russian).]
4. Зайцев В.М., Лифляндский И.Г., Маринкин В.И. Прикладная медицинская статистика: Учебное пособие. СПб.: ООО «Изд-во Фолиант», 2003.
[Zaitsev V.M., Liflayndskii I.G., Marinkin V.I. Applied medical statistics. Tutorial. St. Petersburg: LLC «Publishing house Foliant», 2003 (in Russian).]
5. Краюшкин А.И., Дмитриенко С.В., Воробьев А.А. и др. Нормальная анатомия головы и шеи. М.: Медицинская книга, 2012.
[Kraushkin A.I., Dmitrienko S.V., Vorobyev A.A. et al. Normal anatomy of the head and neck. M.: Medicinskaya kniga, 2012 (in Russian).]
6. Смирнов В.Г., Янушевич О.О., Митронин В.А. Клиническая анатомия челюстей. М.: Бином, 2014.
[Smirnov V.G., Yanushevich O.O., Mitronin V.A. Clinical anatomy of the jaws. M.: Binom, 2014 (in Russian).]
7. Мареев О.В., Николенко В.Н., Алешкина О.Ю. и др. Компьютерная краниометрия с помощью современных технологий в медицинской краниологии. Морфологические ведомости. 2015; 1: 49–54.
[Mareev O.V., Nikolenko V.N., Aleshkina O.U. et al. Computer craniometry with the help of modern technology in medical craniology. Morphological Newsletter. 2015; 1: 49–54 (in Russian).]
8. Фишчев С.Б., Дмитриенко С.В., Доменюк Д.А. и др. Вариабельность морфометрических показателей долинтогнатических зубных дуг постоянного прикуса человека. Международный журнал экспериментального образования. 2015; 9: 138–141.
[Fishchev S.B., Dmitrienko S.V., Domenyuk D.A., et al. Variability of morphometric parameters of dolichognathic

- dental arches of a permanent human bite. *Mezhdunarodnyi zhurnal eksperimental'nogo obrazovaniya*. 2015; 9: 138–141 (in Russian).]
9. *Aldrees A.M., Al-Shujaa A.M., Alqahtani M.A., Aljhani A.S.* Is arch form influenced by sagittal molar relationship or Bolton tooth-size discrepancy? *BMC Oral Health*. 2015; 15(1): 70.
 10. *Omar H., Alhajrasi M., Felemban N., Hassan A.* Dental arch dimensions, form and tooth size ratio among a Saudi sample. *Saudi Medical Journal*. 2018; 39(1): 86–91.
 11. *Slaviero T., Fernandes T.M., Oltramari-Navarro P.V., de Castro A.C. et al.* Dimensional changes of dental arches produced by fixed and removable palatal cribs: A prospective, randomized, controlled study. *Angle Orthod*. 2017; 87(2): 215–222.

УДК 611.6 + 59.084:615.37

С.А. Кащенко

*д-р мед. наук, профессор, заведующая кафедрой
гистологии, цитологии и эмбриологии ГУ ЛНР
Луганский государственный медицинский университет
им. Святого Луки*

А.А. Захаров

*канд. мед. наук, доцент кафедры гистологии, цитологии
и эмбриологии ГУ ЛНР Луганский государственный
медицинский университет им. Святого Луки*

S.A. Kashchenko

*MD, PhD, DSci, Full Prof., Chair of Histology, Cytology
and Embryology, St. Luke Luhansk State Medical University*

A.A. Zakharov

*MD, PhD, Associate Prof., Histology, Cytology and Embryology,
St. Luke Luhansk State Medical University*

Влияние иммуносупрессии на морфоструктуру придатка семенника экспериментальных животных периода выраженных старческих изменений

КОНТАКТНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Захаров Алексей Александрович, канд. мед. наук, доцент
кафедры гистологии, цитологии и эмбриологии ГУ ЛНР
Луганский государственный медицинский университет
им. Святого Луки

Адрес: 91045, г. Луганск, кв. 50-летия Оборона Луганска,
д. 1г

Тел.: +10 (380-509) 67-87-05

E-mail: masterhist@mail.ru

Статья поступила в редакцию: 11.04.2018

Статья принята к печати: 04.06.2018

Influence of immunosuppression on morphostructure of the epididymis in experimental animals in the period of pronounced senile changes

CONTACT INFORMATION

Alexey A. Zakharov, MD, PhD, Associate Prof., Histology,
Cytology and Embryology, St. Luke Luhansk State Medical
University

Address: 1g, 50th anniversary of the Defense of Luhansk bl.,
Luhansk, 91045, Luhansk People's Republic

Tel.: +10 (380-509) 67-87-05

E-mail: masterhist@mail.ru

Article received on: April 11, 2018

Article approved on: June 4, 2018

Аннотация

Вопросы бесплодия, рассматриваемые как важная составляющая часть современной медицины, являющиеся в то же время существенной общественной проблемой, становятся актуальными для людей пожилого возраста в связи с увеличением средней продолжительности жизни. Наряду с этим в последние годы усиливается негативное влияние комплекса антропогенных и экологических факторов на состояние здоровья человека, что особенно актуально для промышленно-развитых регионов, в том числе и для Донбасса. Доказано, что внешние влияния, включая применение комплекса разнообразных медикаментозных агентов, вызывают типичную ответную реакцию организма, проявляющуюся системной иммуносупрессией. Состояние данного вопроса регламентирует цель исследования: установление в эксперименте особенностей строения придатка семенника животных периода выраженных старческих изменений в условиях длительной системной иммуносупрессии. Исследование выполнено на 60 белых крысах периода

Abstract

Infertility issues, regarded as an important component of modern medicine, which are, at the same time, a significant public problem, are becoming relevant for the elderly due to the increase in the average life expectancy. Alongside with that, in recent years, the negative impact of a complex of anthropogenic and environmental factors on the state of human health has been intensifying, which is especially important for the industrialized regions, including the Donbass. It has been proved that external influences, including the use of a complex of various medications, cause a typical response of the body, manifesting as systemic immunosuppression. The state of this issue prescribes the purpose of the study: the establishment in the experiment of morphogenesis of specific features of the epididymis in animals' testes in the period of pronounced senile changes under conditions of prolonged systemic immunosuppression. The study was carried out on 60 white rats in the period of pronounced senile changes. The state of immunosuppression was modeled by the use of an alkylating cytostatic cyclophosphamide

выраженных старческих изменений. Состояние иммуносупрессии моделировали путем применения алкилирующего цитостатика циклофосфида в дозировке 1,5 мг/кг массы тела внутримышечно в течение 10 дней. Крыс выводили из эксперимента путем декапитации под эфирным наркозом через 1, 7, 15, 30 и 60 суток после прекращения введения иммуносупрессора. Со стороны придатков семенников животных периода выраженных старческих изменений отмечается выраженная реакция в ответ на длительную системную иммуносупрессию. Макроморфометрические параметры органа претерпевают статистически значимые изменения как на ранних, так и на поздних сроках наблюдения (7, 15 и 30-е сут), что свидетельствует о кумулятивном токсическом и иммуносупрессивном действии циклофосфида на структуру придатков гонад. Изменения показателей на микроскопическом уровне в аналогичные сроки подтверждают сдвиги органомерических показателей органа, свидетельствующие о нарушении его гомеостаза, вызванного дисфункцией регуляторных процессов. Полученные результаты вызывают интерес к изучению особенностей строения придатков семенника в условиях острой иммуносупрессии в возрастном аспекте.

Ключевые слова: придаток семенника, иммуносупрессия, крыса, циклофосфамид.

at a dosage of 1.5 mg/kg body weight intramuscularly for 10 days. The rats were taken out of the experiment by decapitation under ether anesthesia at 1, 7, 15, 30 and 60 days after the immunosuppressant was discontinued. In the epididymis of animals in the period of pronounced senile changes, a strong reaction is observed in response to prolonged systemic immunosuppression. Macromorphometric parameters of the organ undergo statistically significant changes in both early and late observation periods (7, 15 and 30 days), which indicates cumulative toxic and immunosuppressive effects of cyclophosphamide on the morphogenesis of epididymis. Changes in indicators at a microscopic level in the same period confirm the shifts in the organ's body indicators, which confirms a disruption to its homeostasis caused by dysfunction of regulatory processes. The obtained results arouse interest in the study of the morphogenesis of the epididymis in conditions of acute immunosuppression in relation to age.

Keywords: epididymis, immunosuppression, rat, cyclophosphamide.

ВВЕДЕНИЕ

По данным ВОЗ, в последние десятилетия отмечается увеличение средней продолжительности жизни в большинстве стран мира, что предполагает усиление социально-экономического акцента на улучшение качества жизни. В связи с этим вопросы бесплодия, рассматриваемые как важная составляющая часть современной медицины, являющиеся в то же время еще и существенной общественной проблемой, становятся актуальными для людей пожилого возраста. Наряду с этим в последнее время усиливается негативное влияние комплекса антропогенных и экологических факторов на состояние здоровья человека [1], что особенно актуально для промышленно-развитых регионов, в том числе и для Донбасса [2]. Известно, что активная реакция в ответ на экзогенные воздействия в первую очередь проявляется со стороны регуляторных систем организма — иммунной, эндокринной и нервной — что не может не отражаться на морфофункциональных особенностях других органов. Доказано, что внешние влияния, включая применение комплекса разнообразных медикаментозных агентов, вызывают

типичную ответную реакцию организма, проявляющуюся системной иммуносупрессией [3]. Однако морфометрические изменения строения органов репродуктивной системы, в частности придатков семенников, в условиях длительного угнетения иммунной системы до сих пор не являлось предметом пристального внимания специалистов. Практически не изучено состояние органа при его выраженных старческих изменениях в условиях иммуносупрессии.

Состояние данного вопроса регламентирует **цель исследования:** установление в эксперименте особенностей морфоструктуры придатка семенника животных периода выраженных старческих изменений в условиях длительной системной иммуносупрессии.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Исследование выполнено на 60 белых крысах периода выраженных старческих изменений, полученных из вивария лабораторных животных ГУ ЛНР «Луганский государственный медицинский университет

им. Святителя Луки». Грызуны получали полноценный рацион и содержались в стандартных условиях. Состояние иммуносупрессии моделировали путем применения алкилирующего цитостатика циклофосфида в дозировке 1,5 мг/кг массы тела внутримышечно в течение 10 дней. Животные, получавшие эквивалентные объемы 0,9 % раствора NaCl по той же схеме, формировали контрольную группу. Крыс выводили из эксперимента путем декапитации под эфирным наркозом через 1, 7, 15, 30 и 60 суток после прекращения введения иммуносупрессора. При работе с животными руководствовались Директивой 2010/63/EU Европейского парламента и Совета Европейского союза по охране животных, используемых в научных целях [4]. Придатки семенников взвешивали на торсионных весах, рассчитывали относительную массу, определяли линейные размеры с помощью штангенциркуля: длину, ширину и толщину. Объем органа устанавливали методом вытеснения воды [5].

Придатки семенника подвергались стандартной гистологической проводке, полученные срезы толщиной 4–6 мкм окрашивались гематоксилин-эозином и фотографировались с помощью автоматизированного морфометрического комплекса Olympus CX-41. Микроморфометрические измерения объектов проводили путем загрузки полученных цифровых изображений в компьютерную программу АСКОН «Компас-3D 17.0» с калибровкой с помощью фотографий объект-микрометра в аналогичных режимах съемки. На микроскопическом уровне в придатках семенников исследовали высоту и ширину эпителиоцитов, их объем, а также больший и меньший диаметры и объем ядер клеток. Объемные показатели рассчитывали по формуле вытянутого эллипсоида вращения:

$$V = \frac{\pi AB^2}{6},$$

где V — объем ядра; A — больший диаметр; B — меньший диаметр [6].

Полученные данные обрабатывали с использованием лицензионной программы StatSoft Statistica v. 6.0. Применялись методы параметрической статистики, так как использование критерия Шапиро—Уилка позволило установить нормальное распределение показателей в выборке. Достоверность различий между показателями экспериментальных и контрольных групп определяли с помощью критерия Стьюдента—Фишера с вероятностью ошибки $p < 0,05$, допустимой для медико-биологических исследований.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Придаток семенника животных периода выраженных старческих изменений находится на дор-

сальном крае гонады, разделяется на головку, тело и хвост. Головка сформирована канальцами, тело и хвост представлены многочисленными извитостями протока придатка семенника, в просвете которого находится умеренное количество сформированных сперматозоидов (рис. 1).

Проток выстлан двурядным эпителием, содержащим призматические реснитчатые эпителиоциты и вставочные клетки. Динамика макроморфометрических параметров органов животных контрольных групп представлена в табл. 1.

После применения препарата принцип строения органа не изменился, однако была установлена динамика органомерметрических параметров. Так, достоверное отличие показателя было определено на 7, 15 и 30-е сутки после окончания введения циклофосфида: абсолютная масса уменьшалась на 8,87, 5,77 и 7,01 % соответственно. Значения относительной массы изменялись однонаправленно и синхронно: уменьшение показателей составило 7,97, 5,21 и 15,07 % соответственно срокам наблюдения. Линейные и объемные параметры органов после применения иммуносупрессора претерпевали сходные изменения. Так, достоверные отклонения были установлены на 7, 15 и 30-е сутки (рис. 2).

Морфометрические параметры клеток эпителия придатка крыс контрольных групп претерпевали закономерную динамику по мере увеличения срока наблюдения (табл. 2).

После применения иммуносупрессора микроморфометрические показатели эпителиоцитов статистически значимо отличались от значений контрольных данных. Так, высота и ширина клеток уменьшалась на 10,18, 11,49, 4,98 и 6,95 %, 4,47 и 4,02 % соответственно 7, 15 и 30-м суткам наблюдения (рис. 3).

Объем эпителиоцитов статистически значимо снижался в те же сроки относительно контрольных данных на 22,18, 19,17 и 12,48 % соответственно.

Размеры ядер эпителиоцитов также претерпевали достоверные изменения по сравнению с данными контрольной группы животных. Так, больший диаметр ядра после применения иммуносупрессора значимо уменьшался на 6,10, 4,30 и 8,16 %, меньший диаметр — на 1,91, 4,13 и 2,62 % на 7, 15 и 30-е сутки наблюдения соответственно.

Величина объема ядер эпителиальных клеток, опосредованно отражающая их функциональное состояние, также достоверно изменялась под действием иммуносупрессора. Снижение показателей отмечалось на ранних и отдаленных сроках наблюдения на 22,18, 19,17 и 12,48 % (7, 15 и 30-е сутки). Через 60 дней после завершения введения препарата статистически значимых отличий между данными экспериментальной и контрольной групп по всем морфометрическим показателям ядер установлено не было, что может свидетельствовать о реадaptации

морфоструктуры органа на поздних сроках эксперимента.

Отличия исследуемых параметров на 7, 15 и 30-е сутки после окончания применения иммуносупрессора от контрольных данных может быть вызвано значительной кумуляцией его цитотоксического действия в результате пролонгированного

применения, что в то же время объясняет отсутствие достоверных изменений на ранних сроках наблюдения. Также одним из фармакодинамических эффектов препарата в используемой дозировке является дисфункция биосинтетического и энергетического аппаратов клетки, что приводит к нарушениям ее гомеостаза и выполняемых

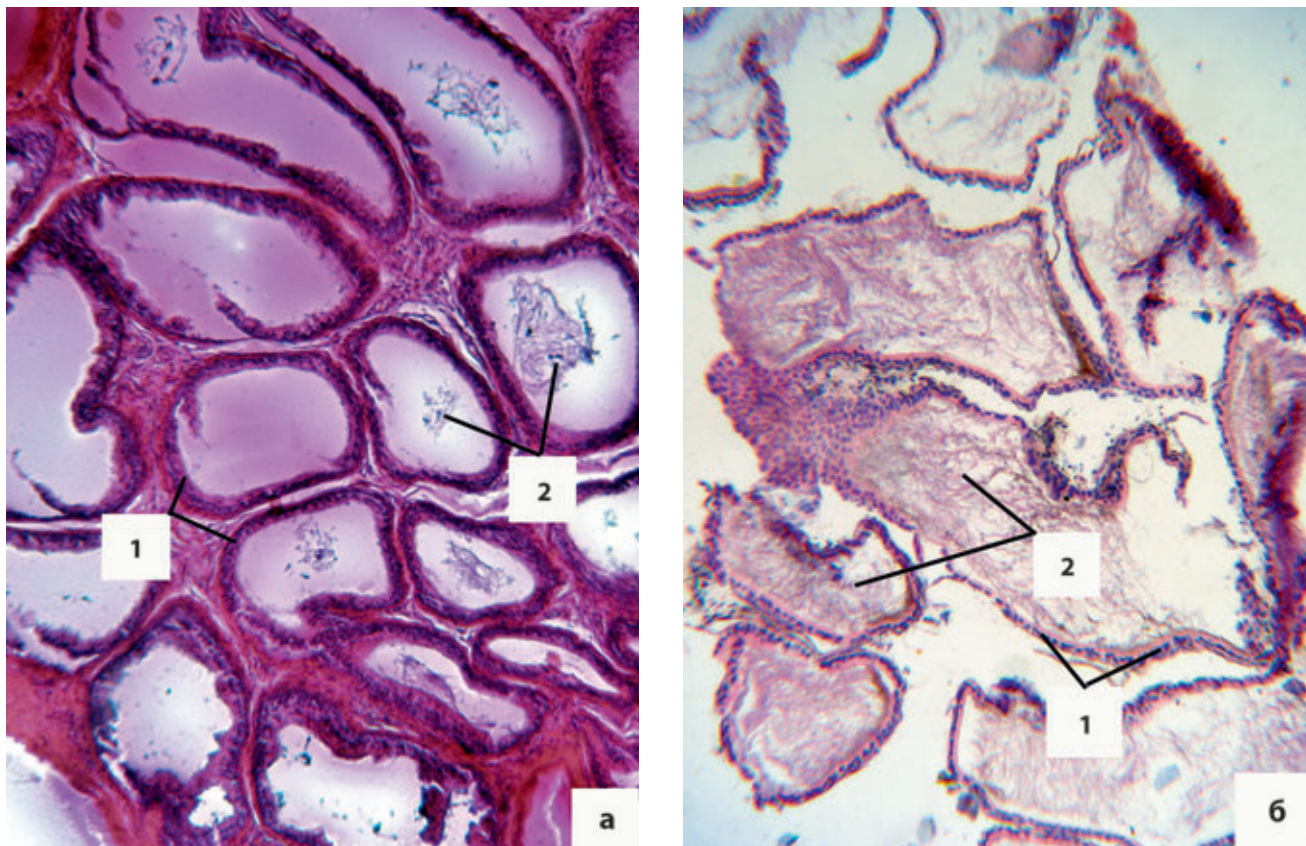


РИС. 1. Участок придатка семенника животных периода выраженных старческих изменений на 15-е сутки наблюдения: *а* — после применения циклофосфида; *б* — в группе контроля; 1 — эпителий канальцев придатка; 2 — сперматозоиды в просвете канальцев.

Окраска гематоксилин-эозином. Ув.: приближение Zoom 18,5; объектив PlanCN 10×/0.25 ∞/-/FN22

Таблица 1

Макроморфометрические параметры придатков семенников крыс периода выраженных старческих изменений в группе контроля ($M \pm m$; $n = 30$)

Параметры	Сроки наблюдения (сутки)				
	1	7	15	30	60
Абсолютная масса, мг	522,35 ± 8,46	570,81 ± 9,54	591,23 ± 10,58	641,45 ± 5,68	653,21 ± 19,55
Относительная масса, мг/г	1,60 ± 0,12	1,56 ± 0,03	1,70 ± 0,02	1,60 ± 0,03	1,26 ± 0,04
Длина, мм	52,35 ± 1,23	52,38 ± 0,62	51,88 ± 0,30	52,87 ± 0,48	56,90 ± 2,00
Ширина, мм	15,82 ± 0,22	15,96 ± 0,11	16,16 ± 0,09	16,13 ± 0,14	16,40 ± 0,18
Толщина, мм	9,59 ± 0,13	9,87 ± 0,08	10,22 ± 0,10	10,86 ± 0,15	11,17 ± 0,23
Объем, мм ³	4158,41 ±59,68	4320,18 ±36,47	4486,19 ±69,22	4849,08 ±58,32	5457,52 ±64,21

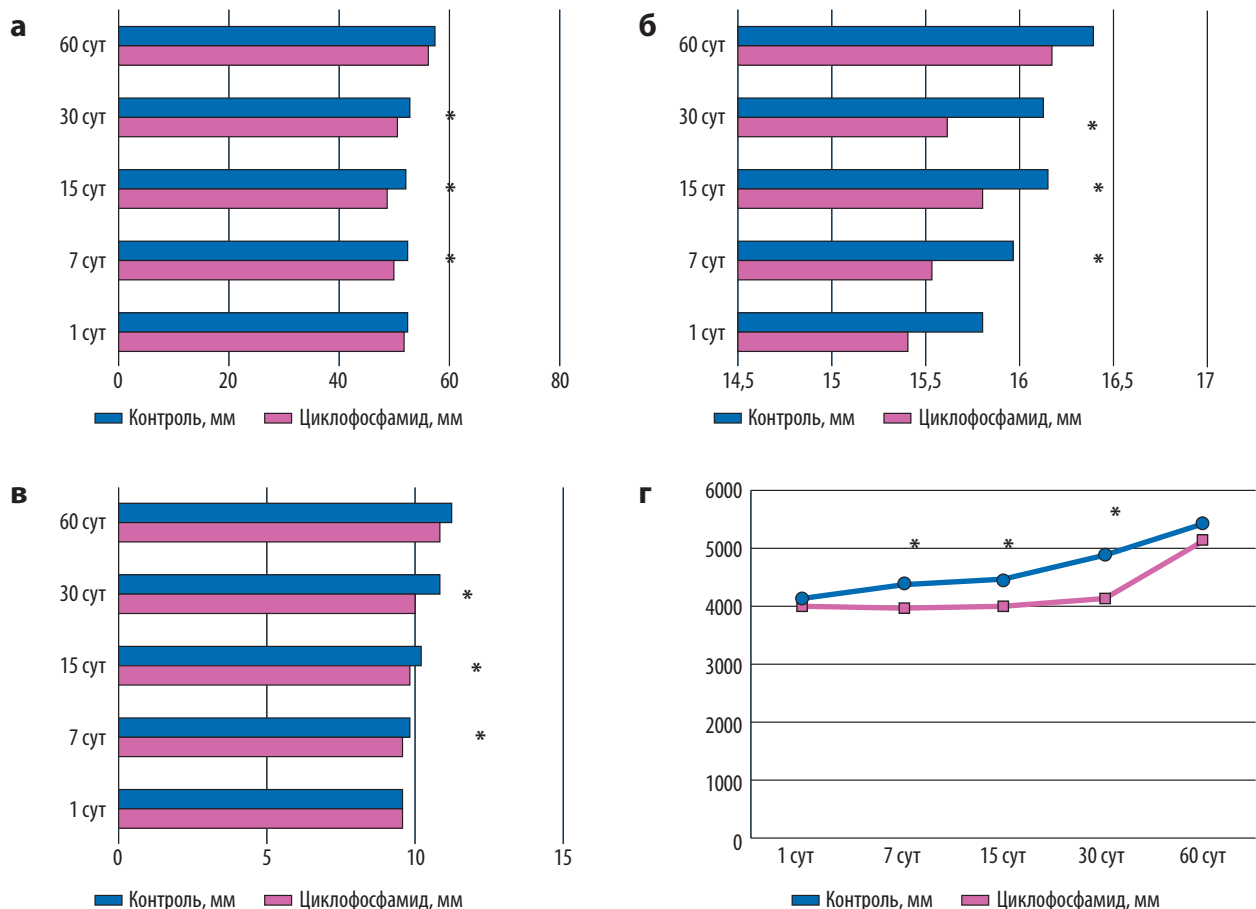


РИС. 2. Изменения длины (а), ширины (б), толщины (в) и объема (г) придатков семенников после применения циклофосфамида и в группе контроля

* Достоверное отличие от контрольных данных ($p < 0,05$).

Таблица 2

Микроморфометрические параметры эпителиоцитов придатков семенников крыс периода выраженных старческих изменений в группе контроля ($M \pm m$; $n = 30$)

Параметры	Сроки наблюдения (сутки)				
	1	7	15	30	60
Высота эпителиоцита, мкм	$17,65 \pm 0,39$	$17,55 \pm 0,55$	$17,87 \pm 0,17$	$17,21 \pm 0,28$	$17,14 \pm 1,12$
Ширина эпителиоцита, мкм	$11,56 \pm 0,38$	$11,97 \pm 0,18$	$11,68 \pm 0,19$	$11,32 \pm 0,09$	$11,16 \pm 0,97$
Объем эпителиоцита, мкм³	$993,46 \pm 40,96$	$1024,59 \pm 28,93$	$1031,74 \pm 26,12$	$1010,54 \pm 8,54$	$1033,30 \pm 16,55$
Большой диаметр ядра, мкм	$6,81 \pm 0,28$	$6,15 \pm 0,09$	$6,04 \pm 0,07$	$6,11 \pm 0,04$	$6,00 \pm 0,12$
Меньший диаметр ядра, мкм	$5,17 \pm 0,06$	$5,16 \pm 0,03$	$5,12 \pm 0,03$	$5,03 \pm 0,04$	$4,97 \pm 0,09$
Объем ядра, мкм³	$95,31 \pm 7,69$	$85,74 \pm 2,32$	$82,90 \pm 2,98$	$80,94 \pm 3,42$	$77,60 \pm 5,63$

функций. Подобные результаты были получены Звягиной В.И. и соавт. (2015) при изучении структурно-функциональных изменений митохондриального ферментного комплекса в условиях угнетения его активности в клетках придатка семен-

ника [7]. Кроме прямого влияния циклофосфамида на структуру изучаемого органа возможно и опосредованное — путем нарушения гормональной регуляции кооперации структурных компонентов придатка. Так, угнетающее влияние применения

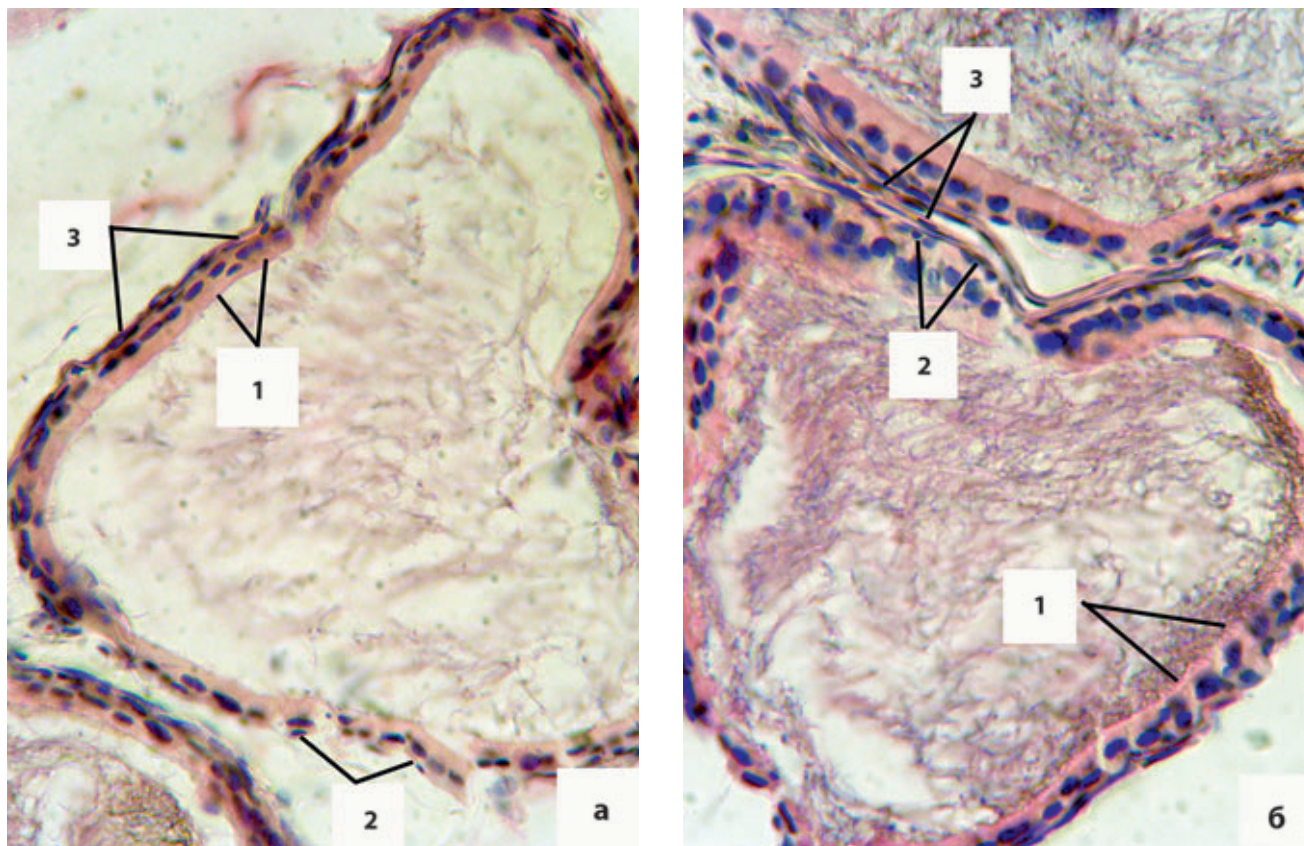


РИС. 3. Участок придатка семенника животных периода выраженных старческих изменений через 30 суток:

a — после применения циклофосфида; *б* — после применения 0,9 % раствора NaCl;

1 — реснитчатые клетки; *2* — вставочные клетки; *3* — стенка протока.

Окраска гематоксилин-эозином. Ув.: приближение Zoom 18,5; объектив PlanCN 40×/0.65 ∞/0.17/FN22

токсичной дозы циклофосфида на андроген-рецепторный аппарат sustentocитов и glandulocитов семенников крыс репродуктивного периода доказано Лапиным К.Н. и соавт. (2017) [8]. В то же время проведенное исследование свидетельствует о том, что степень реактивности придатка животных периода выраженных старческих изменений снижена относительно изменений морфоструктуры органа у половозрелых животных, что может быть объяснено закономерным возрастным угасанием активности синтетических процессов и регенераторных способностей придатков гонад [9].

ВЫВОДЫ

1. Со стороны придатков семенников животных периода выраженных старческих изменений отмечается выраженная реакция в ответ на длительную системную иммуносупрессию.
2. Макроморфометрические параметры органа претерпевают статистически значимые изменения как на ранних, так и на поздних сроках

наблюдения (7, 15 и 30-е сутки), что свидетельствует о кумулятивном токсическом и иммуносупрессивном действии циклофосфида на структуру придатков гонад.

3. Изменения показателей на микроскопическом уровне в аналогичные сроки подтверждают сдвиги органомерических показателей органа, свидетельствующие о нарушении его гомеостаза, вызванного дисфункцией регуляторных процессов.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Галимова Э.Ф., Ахмадуллина Г.Х., Мочалов К.С., Булыгин К.В., Травников О.Ю., Галимов Ш.Н. Влияние органических загрязнителей на репродуктивное здоровье. Медицина труда и промышленная экология. 2018; 4: 51–54.
[Galimova E.F., Ahmadullina G.H., Mochalov K.S., Bulygin K.V., Travnikov O.Yu., Galimov Sh.N. Influence of pollutants on reproductive health. Meditsina truda i promyshlennaiia ekologiya. 2018; 4: 51–54 (in Russian).]

2. Брюхин Г.В., Ласьков Д.С., Сизоненко М.Л. Влияние иммобилизационного стресса на двигательную активность сперматозоидов у потомства самок крыс с экспериментальным поражением печени. Пробл. репрод. 2013; 1: 17–20.
[Brjukhin G.V., Las'kov D.S., Sizonenko M.L. Influence of immobilization stress on the motor activity of spermatozoa in the offspring of female rats with experimental liver damage. Reproductive problems. 2013; 1: 17–20 (in Russian).]
3. Кащенко С.А., Ерохина В.В. Ультрамикроскопические изменения паращитовидных желез крыс после коррекции циклофосфан-индуцированной иммуносупрессии имунофаном. Український морфологічний альманах. 2014; 1: 61–64.
[Kashchenko S.A., Erokhina V.V. Ultramicroscopic changes in parathyroid glands of rats after correction of cyclophosphamide-induced immunosuppression with imunophane. Ukrainian morphological almanac. 2014; 1: 61–64 (in Russian).]
4. Директива Европейского парламента и Совета Европейского союза по охране животных, используемых в научных целях от 2010 г. № 2010/63/EU. Санкт-Петербург: НП «Объединение специалистов по работе с лабораторными животными», 2012.
[Directive of the European Parliament and the Council of the European Union on the protection of animals used for scientific purposes as of 2010 No. 2010/63/ EU. St. Petersburg: NP "Association of experts in working with laboratory animals"; 2012 (in Russian).]
5. Erfani Majd N., Bahrami M., Morovati H., Najafzadehvarzi H. The protective effect of aloe vera on histological and histometrical structure of diabetic rat testis. Scientific-Research Iranian veterinary journal. 2013; 9(239): 78–87.
6. Бессалова Е.Ю. Биометрические показатели семенников крыс при парентеральном введении спинномозговой жидкости. Вісник проблем біології та медицини. 2011; 4(90): 195–197.
[Bessalova E.Ju. Biometric parameters of testis of rats with parenteral administration of cerebrospinal fluid. Bulletin of Biology and Medicine. 2011; 4(90): 195–197 (in Russian).]
7. Звягина В.И., Бельских Э.С., Медведев Д.Э. Изучение функционального состояния митохондрий придатка яичка крыс в условиях изменения синтеза оксида азота (II). Казанский медицинский журнал. 2015; 96(5): 814–818.
[Zvjagina V.I., Bel'skih E.S., Medvedev D.E. The study of the functional state of the mitochondria of the epididymis of the testicles in rats under conditions of a change in the synthesis of nitric oxide (II). Kazan Medical Journal. 2015; 96(5): 814–818 (in Russian).]
8. Ланин К.Н., Захарова Н.М. Влияние циклофосамида на половые клетки крыс. Рецепторы и внутриклеточная сигнализация. Пушино: Fix-Print, 2017: 773–776.
[Lapin K.N., Zakharova N.M. Effect of cyclophosphamide on germ cells of rats. Pushchino: Fix-Print, 2017: 773–776 (in Russian).]
9. Захаров А.А. Изменения органомерических параметров придатков семенников экспериментальных животных после применения циклофосамида. Якутский медицинский журнал. 2016; 4: 23–24.
[Zakharov A.A. Changes in the organometric parameters of the epididymis of experimental animals after the administration of cyclophosphamide. Yakut. Medical Journal. 2016; 4: 23–24 (in Russian).]

УДК 502:613; 504.75.05

А.О. Нестеренко*аспирант кафедры «Техносферная безопасность» ФГБОУ ВО Дальневосточный государственный университет путей сообщения***Е.Д. Целых***д-р биол. наук, профессор кафедры «Техносферная безопасность» ФГБОУ ВО Дальневосточный государственный университет путей сообщения***Н.К. Христофорова***д-р биол. наук, профессор кафедры экологии ФГАОУ ВО Дальневосточный федеральный университет, ведущий научный сотрудник ФБГУН Тихоокеанский институт географии Дальневосточного отделения РАН***Н.В. Бердников***канд. геол.-минерал. наук, заведующий лабораторией физико-химических методов исследования, заместитель директора по научной и инновационной работе ФБГУН Институт тектоники и геофизики им. Ю.А. Косыгина Дальневосточного отделения РАН***A.O. Nesterenko***Postgraduate student, Technosphere Safety, Far Eastern State Transport University***E.D. Tselykh***PhD, DSci, Full Prof., Technosphere Safety, Far Eastern State Transport University***N.K. Khristoforova***PhD, DSci, Full Prof., Ecology, Far Eastern Federal University, Lead Researcher, Pacific Institute of Geography, Far Eastern Branch of the Russian Academy of Sciences***N.V. Berdnikov***PhD, Head of Physical and Chemical Research Methods Laboratory, Deputy Director for Science and Innovations for the Institute of Tectonics and Geophysics named after Yu. Kosygin of the Far Eastern Branch of the Russian Academy of Sciences*

Анализ элементного состава сыворотки крови и волос подростков разных этнических групп Хабаровского края на фоне рациона питания и техногенного загрязнения территории

КОНТАКТНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Нестеренко Алена Олексовна, аспирант кафедры «Техносферная безопасность» ФГБОУ ВО Дальневосточный государственный университет путей сообщения

Адрес: 680021, г. Хабаровск, ул. Серышева, д. 47

Тел.: +7 (914) 183-15-18

E-mail: alenushka_3@inbox.ru

Статья поступила в редакцию: 14.04.2018

Статья принята к печати: 04.06.2018

Аннотация

Проведено эколого-биологическое обследование подростков коренных малочисленных народов (КМНС) — нивхов ($n = 25$), эвенов ($n = 54$) и пришлого русского населения ($n = 23$) Хабаровского края, средний возраст которых $14,57 \pm 0,24$, $14,6 \pm 0,21$ и $15,00 \pm 0,32$ года соответственно. Методом атомно-эмиссионной спектроскопии определено содержание Fe, Cu, Mo, Zn, Co, Se, Th, U в образцах сыворотки крови (СК) и волос (ВЛ).

Analysis of the elemental composition in blood serum and hair of adolescents of different ethnic groups in Khabarovsk krai in connection with nutrition and technogenic contamination of territories

CONTACT INFORMATION

Alena O. Nesterenko, Postgraduate student, Technosphere Safety, Far Eastern State Transport University

Address: 47, Serysheva str., Khabarovsk, 680021, Russia

Tel.: +7 (914) 183-15-18

E-mail: alenushka_3@inbox.ru

Article received on: April 14, 2018

Article approved on: June 4, 2018

Abstract

An ecological and biological examination of adolescents of the following ethnic groups of Khabarovsk Krai was conducted: Nivkhs ($n = 25$), Evens ($n = 54$) and newly arrived Russians ($n = 23$), whose average age amounted to 14.57 ± 0.24 , 14.6 ± 0.2 and 15.00 ± 0.32 , respectively. Fe, Cu, Mo, Zn, Co, Se, Th, U content in samples of blood serum and hair was determined by atomic emission spectroscopy with inductively-coupled plasma. The elemental

Анализ содержания элементов в рационе питания проведен на основании обработки анкет с использованием программы Correct Food 6.5, созданной в НИИ питания РАМН на основе справочника «Химический состав пищевых продуктов» (под ред. академика АМН А.А. Покровского). Выявлен элементный дисбаланс исследуемых субстратов. Фактором, усиливающим инверсии элементного баланса, являются высокие концентрации Th и U в сыворотке крови и волосах подростков разных этнических групп.

Ключевые слова: подростки, химические элементы Fe, Cu, Mo, Zn, Co, Se, Th, U, волосы, сыворотка крови, металло-лигандный гомеостаз.

analysis of the diet was performed by means of questionnaires, and with the help of «Correct Food 6.5» software based on the reference book «Chemical composition of foods» (edited by Academician of the Academy of Medical Sciences A.A. Pokrovsky). Analysis of biosubstrates revealed elemental imbalance in all ethnic groups. The high concentrations of Th and U in the blood serum and hair of adolescents was an additional factor of inversion of elemental homeostasis.

Keywords: adolescents, chemical elements Fe, Cu, Mo, Zn, Co, Se, Th, U, hair, blood serum, metal-ligand homeostasis.

ВВЕДЕНИЕ

В современных условиях масштабы негативно-го техногенного воздействия на окружающую среду вызывают нарастающую тревогу в связи с последствиями для природных экосистем и здоровья населения. В настоящее время здоровье населения может служить интегральным критерием оценки качества окружающей среды [1].

Среди многих факторов, влияющих на здоровье, большую роль играет специфика биогеохимической провинции, в том числе характер питания, социально-гигиенические условия быта, образа жизни [2]. Химический состав компонентов окружающей среды имеет прямое воздействие на металло-лигандный гомеостаз организма [3]. Детский организм наименее устойчив к действию экологических факторов, и любые негативные изменения в среде сказываются на состоянии здоровья.

Организм человека — это сложная структура, в которой существуют свои законы распространения и распределения макро- и микроэлементов. Многие химические элементы, такие как Fe, Cu, Zn, Se и др., входят в состав ферментов, гормонов, витаминов, участвуют в различных реакциях, происходящих в организме, но в отличие от большинства органических веществ не синтезируются в организме, а поступают извне. Своеобразием территории Хабаровского края, непосредственно влияющим на микроэлементный статус населения, является недостаток Se, Co, I, но избыток Fe в окружающей среде [4]. Важнейшей особенностью обмена химических элементов в организме является их взаимодействие друг с другом, которое проявляется в виде синергетических или антагонистических эффектов. Одним из дестабилизирующих факторов обмена эссенциальных элементов в организме является поступление радиоактивных элементов [5].

До настоящего времени остаются открытыми вопросы биологической роли природных радионуклидов (Th, U). Обладая высокой химической активностью и способностью образовывать комплексы соединений, Th и U включаются в метаболические процессы, изменяя нормальное функционирование органов и систем. При длительном поступлении в организм возрастает вклад радиационной составляющей, и в острых случаях доминирующими являются их химические свойства [6].

Поэтому изучение элементного баланса биосубстратов детей приобретает большую эколого-социальную значимость в связи с техногенным загрязнением территории Дальнего Востока.

Цель исследования — определение элементного баланса биологических субстратов подростков разных этнических групп, проживающих в Хабаровском крае, на фоне особенностей нутриентного состава рациона питания и техногенного загрязнения территории региона.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Проведено обследование детей пубертатного периода ($n = 102$) Хабаровского края национальностей нивхи ($n_{\text{♂}} = 17$; $n_{\text{♀}} = 8$), средний возраст которых составил $14,57 \pm 0,24$ года, эвены ($n_{\text{♂}} = 36$; $n_{\text{♀}} = 18$), $14,60 \pm 0,21$ года, и пришлое населения — этнические русские ($n_{\text{♂}} = 6$; $n_{\text{♀}} = 17$), $15,00 \pm 0,32$ года. На основании информированного согласия родителей обследованных детей получено разрешение этического комитета Хабаровского филиала ДНЦ ФПД — НИИ ОМид.

На базе ИТИГ ДВО РАН проведено определение содержания элементов в СК и ВЛ: Fe, Cu, Mo, Zn, Co, Se, Th и U — методом атомно-эмиссионной спектроскопии (ICP-MS ELAN DRC II PerkinElmer, США).

В среднесуточном рационе питания, полученном в результате анкетирования (методика «вчера-не-дня») [7], таблиц-клише, программы Correct Food 6.5, созданной на основе справочника «Химический состав пищевых продуктов» (под ред. академика АМН А.А. Покровского), одобренной Министерством здравоохранения и социального развития РФ, определено содержание микроэлементов (Fe, Cu, Mo, Zn, Co, Se).

Статистический анализ проводился с использованием стандартных методов вариационной статистики: определение статистически значимых различий величин анализируемых показателей с использованием критерия Стьюдента, с учетом ошибки среднего ($M \pm m$); корреляционный анализ (r) — по коэффициенту парной корреляции [8].

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Анализ элементного состава СК и ВЛ на фоне нуле-триентных характеристик питания детей пубертат-

ного периода, проживающих в Хабаровском крае, выявил элементный дисбаланс.

На рис. 1 представлены парциальные элементные характеристики СК, ВЛ и среднесуточного рациона питания (подростки-нивхи, подростки-эвены, подростки-русские, проживающие в г. Хабаровске).

Определено, что концентрация Fe в СК подростков всех обследованных групп достоверно выше физиологической нормы в 1,43–3,83 раза ($p \leq 0,001$) (см. рис. 1).

Исследование концентрации элементов в ВЛ проведено в двух этнических группах: подростков эвенской национальности и в группе русских (рис. 1, б, в). Избыточное поступление Fe приводит к его аккумуляции в организме. Несмотря на то что в ВЛ эвенов Fe в 2,2 раза меньше, чем у пришлого населения, в группе эвенов наблюдается красный оттенок волос (преобладающим в популяции является черный цвет), что свидетельствует об активном исключении Fe из обменных процессов у подростков КМНС.

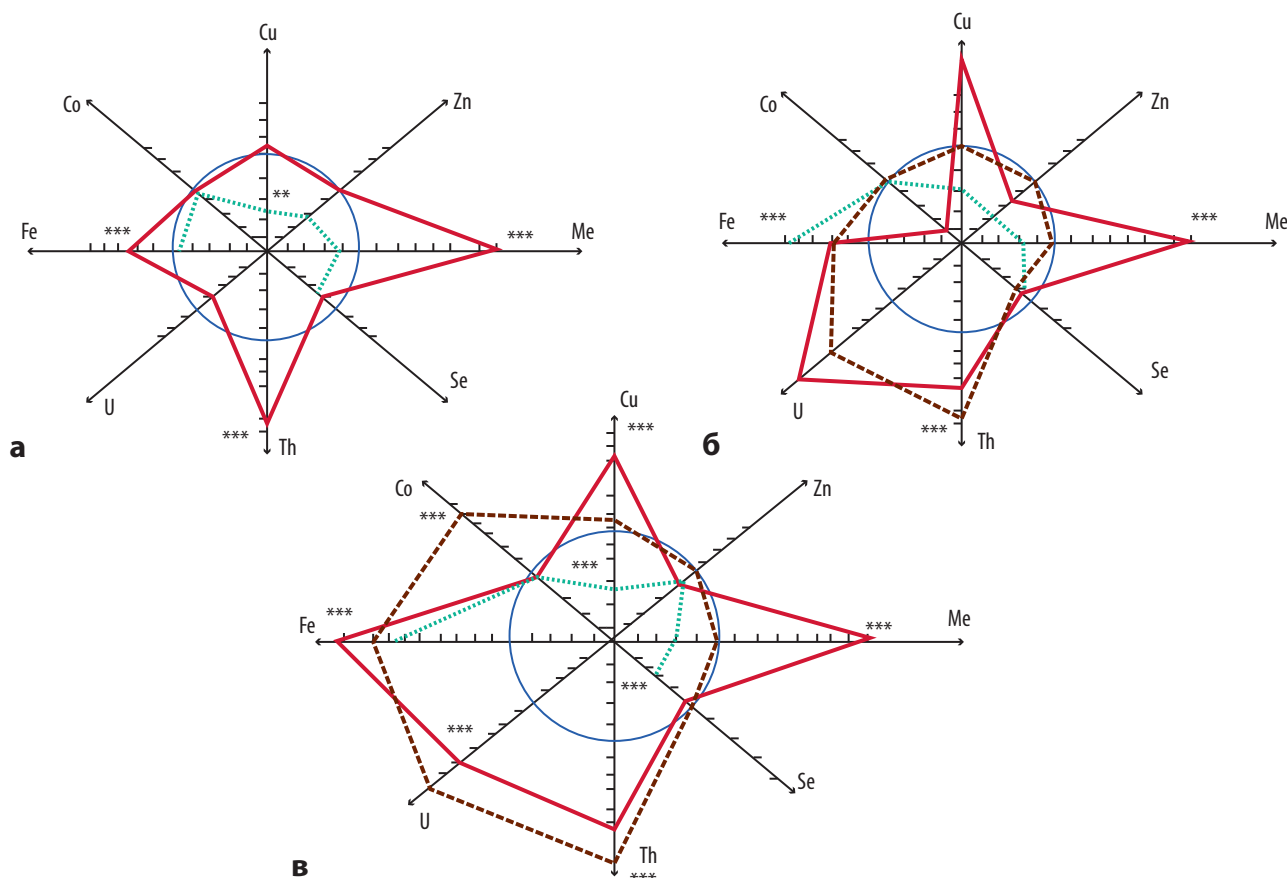


РИС. 1. Парциальные характеристики средней концентрации микроэлементов сыворотки крови ($M \pm m$), волос и среднесуточного рациона питания подростков, определенные методом векторных многоугольников:

а — нивхов ($n = 25$); б — эвенов ($n = 54$); в — русских, проживающих в г. Хабаровске ($n = 23$)

Круг — совпадение с возрастной физиологической нормой (100 %); красная линия — показатель в сыворотке крови; зеленая пунктирная линия — показатель в среднесуточном рационе питания; черная пунктирная линия — показатель в волосах.

Различие с границей физиологического норматива достоверно: * при $p \leq 0,05$; ** $p \leq 0,01$; *** $p \leq 0,001$.

Таблица 1

Среднее содержание ($M \pm m$) элементов в среднесуточном рационе фактического питания детей подросткового возраста разной этнической принадлежности, проживающих в Хабаровском крае ($n = 102$)

Группы	Элемент, норматив					
	Fe 15 000–18 000 мкг/сут	Co 20–50 мкг/сут	Cu 2000–3000 мкг/сут	Zn 10 000–15 000 мкг/сут	Mo 75–250 мкг/сут	Se 50–200 мкг/сут
Нивхи ($n = 25$)	17 870,00 $\pm 1517,00$ ▲▲▲	26,60 $\pm 0,95$	1132,75 $\pm 102,43$ ▲▲▲	5799,40 $\pm 413,10$ ▲▲▲	56,82 $\pm 4,62$ ▲▲	43,75 $\pm 1,80$ ▲▲▲
Эвены ($n = 54$)	58 589,23 $\pm 6054,17$ ▲▲▲	35,03 $\pm 4,96$	1222,47 $\pm 197,08$ ▲▲▲	5305,62 $\pm 664,17$ ▲▲▲	53,84 $\pm 6,01$ ▲▲▲	49,17 $\pm 5,16$
Русские ($n = 23$)	40 430,27 $\pm 1061,88$ ▲▲▲	21,87 $\pm 4,01$	1008,61 $\pm 214,87$ ▲▲▲	7528,00 $\pm 1886,70$ ▲▲▲	43,59 $\pm 8,78$ ▲▲▲	26,45 $\pm 1,96$ ▲▲▲

Fe — по И.М. Скурихину, А.П. Нечаеву (1991); Zn — по А.В. Скальному, И.А. Рудакову (2004); Mo — по В.Г. Реброву, О.А. Громовой (2008); Cu, Se, Co — по В.И. Смоляр (1991), Н.Ф. Кошелевой, В.А. Доценко (1993).

Достоверное различие с границей физиологического норматива: при $p \leq 0,05$ (▲); $p \leq 0,01$ (▲▲); $p \leq 0,001$ (▲▲▲).

При анализе среднесуточных рационов питания было определено, что поступление Fe с пищей в группе подростков-нивхов находится на верхней границе гигиенической нормы. Выявлены средние по силе корреляционные связи избыточной концентрации Fe в СК с высоким содержанием элемента в рационе питания ($r = 0,303$). В рационе эвенов и пришлого населения содержание Fe достоверно выше гигиенической нормы ($p \leq 0,001$), (см. рис. 1; табл. 1).

Анализ литературных данных показал, что причиной избыточной концентрации элемента в СК и ВЛ нивхов, эвенов и русских является также высокое содержание Fe в питьевой воде. Согласно литературным данным средние за год концентрации общего Fe в реках бассейна Охотского моря достигают 3 ПДК, максимальные — 7 ПДК [9]. В питьевой воде г. Хабаровска концентрация элемента находится на верхней границе норматива [10].

Избыток Fe в организме может привести к повреждению органов. Fe депонируется в клетках ретикулоэндотелиальной системы, прежде всего в печени, селезенке, железах внутренней секреции и сердце. При значительной перегрузке железом может развиваться вторичный посттрансфузионный гемохроматоз с поражением паренхимы внутренних органов [11].

Концентрация Co в СК эвенов ниже нормы в 6,72 раза, однако в группе нивхов и пришлого населения она находится на нижней границе нормы ($p \leq 0,001$) (см. рис. 1).

Анализ твердого биосубстрата (ВЛ) показал, что в группе эвенов содержание Co соответствует физиологической норме, но в группе сравнения

находится в избытке. Клиренс Co (ВЛCo/СКCo) более значим у подростков-эвенов в сравнении с русскими — в 3 раза выше, что означает большее исключение Co из метаболических процессов в организме детей КМНС. Таким образом, у подростков-эвенов накопление Co в твердом биосубстрате идет более интенсивно, чем у пришлого русского населения.

В среднесуточном рационе питания подростков-эвенов содержание Co соответствует физиологической норме, в группах подростков национальности нивхи и русские — нижней границе (см. табл. 1).

Повышенное содержание Fe в пище замедляет процесс усвоения Co в желудочно-кишечном тракте [12]. Во всех этнических группах установлены средние по силе корреляционные связи дефицита Co с избытком Fe в СК (нивхи: r Co/Fe = 0,327; эвены: r Co/Fe = 0,450; русские: r Co/Fe = 0,310). Дополнительным источником поступления Fe в организм является питьевая вода, что также может препятствовать усвоению Co.

По результатам анализа СК выявлена высокая концентрация Cu во всех этнических группах: нивхов — 112 %, эвенов — 269 %, пришлого населения — 360 % от физиологической нормы. Достоверные различия определены для подростков-эвенов и русских ($p \leq 0,001$) (см. рис. 1).

Концентрация Cu в ВЛ в группе КМНС соответствует норме, в группе пришлого населения — превышает верхнюю границу ($p \leq 0,01$).

Анализ среднесуточного рациона питания показал дефицитное поступление Cu во всех обследованных группах (различия с границей нормы достоверны; $p \leq 0,01$) (см. табл. 1).

Одной из причин высокой концентрации Cu в СК, очевидно, является избыточное поступление с питьевой водой. Среднегодовое содержание элемента в реках бассейна Охотского моря достигает 22 ПДК [9]. Нарушение регуляции обмена Cu , вероятно, связано также с присутствием радиоактивных элементов (Th , U), которые способствуют возникновению инверсий металло-лигандного гомеостаза. Уровень Cu в СК повышается при различных воспалительных процессах, инфарктах миокарда, заболеваниях печени и др. Полагают, что данные состояния могут маскировать дефицит Cu в организме и затруднять ее диагностику [13].

Концентрация Zn в СК подростков-нивхов соответствует физиологической норме (см. рис. 1, а). У подростков-эвенков выявлено снижение концентрации Zn в СК в 1,43 раза ($p \leq 0,01$), у русских — в 1,19 раза (см. рис. 1, б, в).

Концентрация Zn в ВЛ находится в соответствии с физиологической возрастной нормой в обеих этнических группах.

В среднесуточном рационе питания содержание Zn достоверно ниже гигиенической нормы ($p \leq 0,001$). Достоверных различий между этническими группами не выявлено.

Нарушение металло-лигандного гомеостаза обусловлено избыточным поступлением некоторых микроэлементов, что препятствует усвоению других элементов, наблюдается их дефицит [14]. Например, Fe является антагонистом Zn и препятствует усвоению его в организме. В СК, ВЛ и рационе питания эвенков выявлены парные корреляции избытка Fe с дефицитом Zn ($r \text{ Fe/Zn} = 0,355$; $r \text{ Fe/Zn} = 0,485$ и $r \text{ Fe/Zn} = 0,484$ соответственно). Cu также препятствует реабсорбции Zn [13], о чем свидетельствуют выявленные достоверные корреляционные взаимосвязи в твердом биосубстрате (эвенки: $r \text{ Zn/Cu} = 0,584$; русские: $r \text{ Zn/Cu} = 0,710$).

Концентрация Mo в СК достоверно превышает физиологическую норму: в 5,49 — в группе нивхов, в 3,82 раза — в группе эвенков, в 3,56 раза — в группе русских ($p \leq 0,001$) (см. рис. 1).

Анализ ВЛ показал, что концентрация Mo подростков Хабаровского края находится на нижней границе нормы. Содержание Mo в рационе питания в группе нивхов составляет 75,8 % от гигиенической нормы, эвенков — 71,8 % и русских — 58,1 % ($p \leq 0,001$). Высокая концентрация Mo в СК связана с недостатком Cu в рационе питания (см. табл. 1) [12].

Средняя концентрация Se в СК подростков-эвенков не соответствует физиологической норме, является дезадаптивно низким показателем, у подростков-нивхов и подростков-русских — на нижней границе нормы.

Анализ элементного состава ВЛ также выявил дефицит Se в обследованных группах: 82 % от нормы в группе подростков эвенской национальности

и 56,2 % — в группе подростков русской национальности (см. рис. 1).

Основной причиной низкой концентрации Se в биосубстратах детей, проживающих на территории Хабаровского края, служит малое поступление элемента с рационом (см. табл. 1), обусловленное дефицитом Se в биогеохимической провинции, а также, вероятно, состоянием здоровья [15].

Селенит натрия и токоферол, особенно в сочетании, являются главной антиоксидантной системой организма, в том числе защищающей при ионизирующем излучении. Защитная функция Se проявляется в антиканцерогенном действии [16].

Результаты исследования свидетельствуют о нарушении элементного баланса в биосубстратах детей пубертатного периода, связанного с дисбалансным содержанием микроэлементов в пище и вероятностным негативным воздействием окружающей среды.

Дополнительным фактором, влияющим на формирование сдвигов металло-лигандного гомеостаза, является загрязнение окружающей среды радиоактивными элементами (Th , U).

Концентрация Th и U в СК и ВЛ составляет 280,0–319,5 % от физиологической нормы в разных этнических группах и является аномально высокой ($p \leq 0,001$) (табл. 2).

Как показано в табл. 2, наибольшее сходство концентрации элемента в СК подростков всех обследованных групп наблюдается для Th . У подростков нивховской, эвенской и русской национальности концентрация Th в СК превышает физиологическую норму в 3,18 : 3,26 : 3,2 раза. Согласно литературным данным концентрация Th в СК не должна превышать 0,5–2 мкг/л [17].

Th — один из элементов, определяющих естественный радиационный фон облучения организма, который может способствовать нарушению баланса эссенциальных микроэлементов, формирующегося в пубертатном периоде [18].

Th и U активно выводятся в течение первой недели из организма, затем элементы аккумулируются в биологических субстратах [19]. Радиоактивные вещества образуют комплексы с лигандами (ионы, молекулы). Согласно литературным данным радиоактивные элементы (Th , U) в составе комплексных соединений влияют на металло-лигандный гомеостаз в зависимости от биохимических особенностей биологических сред организма [18].

На состояние здоровья населения Хабаровского края в целом оказывает значительное влияние экологическое состояние близлежащих территорий: трансграничное загрязнение реки Амур, развитие атомной энергетики в Китае; катастрофа на АЭС «Фукусима-1» в Японии; задымленность на всей территории Дальнего Востока в результате пожаров.

Избыток Th и U также может быть обусловлен поступлением элементов с рационом питания (мо-

Таблица 2

Средняя концентрация ($M \pm m$) тория и урана в сыворотке крови детей подросткового возраста разной этнической принадлежности, проживающих в Хабаровском крае ($n = 102$)

Группы	Элемент, норматив	
	Th 0,5–2 мкг/л	U 0,5 мкг/л
Нивхи, пос. Лазарев Николаевского райо- на ($n = 25$)	$6,35 \pm 0,30$ ▲▲▲	$0,34 \pm 0,07$
Эвены, пос. Арка, Новая Иня Охотского района ($n = 54$)	$6,52 \pm 3,19$ ▲▲▲	$11,656 \pm 5,45$ ▲▲▲)
Группа сравнения (русские), г. Хабаровск ($n = 23$)	$6,39 \pm 0,48$ ▲▲▲	$8,44 \pm 0,41$ ▲▲▲

Нормативы содержания U в сыворотке крови приведены по Дж. Эмсли (1993); Th — по В.В. Иванову (1997). Достоверное различие с границей физиологического норматива: при $p \leq 0,05$ (▲); $p \leq 0,01$ (▲▲); $p \leq 0,001$ (▲▲▲).

репродукты) и питьевой водой. Вероятно, U и Th в биосубстратах всех обследованных групп Хабаровского края имеют техногенное происхождение («фокусимского периода») [20], что может являться одной из причин, способствующих возникновению нарушения металло-лигандного гомеостаза.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Микроэлементы обеспечивают выполнение важнейших физиологических функций и адаптацию организма к факторам экологического неблагополучия. Поэтому нарушение соотношения элементов в компонентах среды (дефицитное содержание эссенциальных элементов и избыточное — токсичных и радиоактивных) может нарушать элементный баланс в организме [21].

Результаты исследования свидетельствуют о нарушении элементного баланса в биосубстратах детей пубертатного периода, обусловленном поступлением микроэлементов с пищей и воздействием окружающей среды. Фактором, способствующим нарушению металло-лигандного гомеостаза, являются избыточные концентрации радиоактивных веществ (Th, U) в биосубстратах подростков Хабаровского края.

В группе подростков КМНС (нивхи, эвены) выявлены корреляционные связи избыточной концентрации токсичных (Fe, Cu), дефицитной — эссенциальных элементов (Zn, Se, Co, Mo), связанных с дефицитным содержанием элементов в среднесуточном рационе питания, что является подтверж-

дением более весомых сдвигов металло-лигандного гомеостаза и «этнического адаптивного типа реагирования».

Аккумуляция эссенциальных элементов (Fe, Co, Zn) в твердом биосубстрате достоверно выражена в группе эвенов и подразумевает исключение из общего метаболизма; низкая концентрация токсичных элементов в ВЛ и высокая в СК подтверждает их активное участие в метаболических процессах и антагонистическое отношение к некоторым эссенциальным элементам.

Определение характеристик пищевого статуса позволяет выявить уровень донозологического состояния здоровья детей пубертатного периода и составить необходимые меры коррекции. Нутрициологические рекомендации на основе коррекции рациона питания КМНС, вероятно, могут привести к снижению отрицательного воздействия антропогенной нагрузки за счет повышения резистентности организма, снижения уровня заболеваемости, в том числе онкологической.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. *Ватлина Т.В.* Медико-географическая оценка заболеваемости детей болезнями органов дыхания. Смоленский медицинский альманах. 2016; 1: 49–52.
[*Vatlina T.V.* Medical and geographical assessment of respiratory morbidity among children. Smolensk Medical Almanac. 2016; 1: 49–52 (in Russian).]
2. *Онищенко Г.Г.* О санитарно-эпидемиологическом состоянии окружающей среды. Гигиена и санитария. 2013; 2: 4.
[*Onishchenko G.G.* On sanitary and epidemiological state of the environment. Gigiena i sanitariia. 2013; 2: 4 (in Russian).]
3. *Агаджанян Н.А., Велданова М.В., Скальный А.В.* Экологический портрет человека и роль микроэлементов. М.: РУДН. 2001: 236.
[*Agadzhanian N.A., Veldanova M.V., Skalny A.V.* Human ecological portrait and the role of microelements. Moscow: RUDN. 2001: 236 (in Russian).]
4. *Супрун С.В., Козлов В.К., Лебедько О.А., Целых Е.Д.* Обеспеченность витаминами организма подростков с соматической патологией. Современные вопросы педиатрии. Сборник научных трудов III Съезда педиатров ДВФО, II Съезда детских врачей Республики Саха (Якутия), 3–4 апреля 2014 г. Якутск: Северо-Восточный федеральный университет им. М.К. Амосова, 2014: 382–392.
[*Suprun S.V., Kozlov V.K., Lebedko O.A., Tselykh E.D.* Vitamin supply in adolescents with somatic pathology. Contemporary Issues of Pediatrics. Collection of proceedings of the III Congress of Pediatricians of the Far Eastern Federal District, II Congress of Children's Physicians of the Republic of Sakha (Yakutia), April 3–4, 2014. Yakutsk: North-Eastern Federal University named after M.K. Amosova, 2014: 382–392 (in Russian).]
5. *Туманова А.Л., Канунова Р.А.* Анализ элементного состава волос пациентов, медицинские консультации по его результатам, индивидуальный подбор препаратов. Успехи современного естествознания. 2007; 6: 109–110.

- [Tumanova A.L., Kanunova R.A. Analysis of the elemental composition of the patients' hair, medical consultations on its results, individual selection of medicines. The successes of modern natural science. 2007; 6: 109–110 (in Russian).]
6. Маленченко А.Ф., Ермакова О.В., Раскоша О.В. Биологическое действие природного урана на щитовидную железу. Астраханский медицинский журнал. Издательство: Астраханский государственный медицинский университет (Астрахань), 2012: 174–176.
[Malenchenko A.F., Ermakova O.V., Raskosha O.V. Biological effect of natural uranium on the thyroid gland. Astrakhan Medical Journal. Publisher: Astrakhan State Medical University Astrakhan, 2012: 174–176 (in Russian).]
 7. Сабати Дж. Оценка диеты, сопоставление методов. Клиническая медицина. 1993; 15(100): 591–596.
[Sabati J. Assessment of diet, comparison of methods. Klinicheskaya Meditsina. 1993; 15(110): 591–596 (in Russian).]
 8. Ермолаев О.Ю. Математическая статистика для психологов. М.: Московский психол.-соц. ин-т; Флинт, 2003: 19–72.
[Ermolaev O.Yu. Mathematical statistics for psychologists. M.: Moscow Psychological and Social Institute: Publisher Flint. 2003: 19–72 (in Russian).]
 9. Доклад об экологической ситуации в Магаданской области в 2014 году. Министерство природных ресурсов и экологии Магаданской области. Магадан, 2015: 19.
[Report on the environmental situation in the Magadan Region in 2014. Ministry of Natural Resources and Ecology of the Magadan Region. Magadan: 2015: 19 (in Russian).]
 10. Дахова Е.В. Влияние элементного состава питьевой воды на состояние организма человека. Современные научные исследования и разработки. Астрахань: Научный центр «Олимп», 2017; 2: 1(9): 320–321.
[Dakhova E.V. Influence of the elemental composition of drinking water on the state of the human health. Modern scientific research and development. Publisher: Scientific Center «Olympus» (Astrakhan), 2017; 2: 1(9): 320–321 (in Russian).]
 11. Конопляник О.В., Жандаров М.Ю., Мартемьянова Л.А. Вторичный гемохроматоз у пациента с миелодиспластическим синдромом (случай из клинической практики). Проблемы здоровья и экологии. Гомельский государственный медицинский университет. 2013: 151–154.
[Konoplyanik O.V., Zhandarov M.Yu., Martemyanova L.A. Secondary hemochromatosis in a patient with myelodysplastic syndrome (Case from clinical practice). Problems of health and ecology. Gomel State Medical University. 2013: 151–154 (in Russian).]
 12. Скальный А.В., Рудаков И.А. Биоэлементы в медицине. М.: Издательский дом «Оникс 21 век»; Мир, 2004: 92–106.
[Skalny A.V., Rudakov I.A. Bioelements in medicine. Moscow: «Onyx 21 Century» Publishing House: The World. 2004: 92–106 (in Russian).]
 13. Парахонский А.П. Роль меди в организме и значение ее дисбаланса. Естественно-гуманитарные исследования (Краснодар). 2015; 10(4): 72–83.
[Parakhonsky A.P. The role of copper in the body and significance of its imbalance. Research in Natural Sciences and Arts (Krasnodar). 2015; 10(4): 72–83 (in Russian).]
 14. Козлов В.К., Целых Е.Д., Евсеева Г.П. и др. Фактическое питание, микроэлементозы и дефицитные состояния у детей и подростков. Владивосток: Дальнаука, 2010.
[Kozlov V.K., Tselykh E.D., Evseeva G.P., et al. Actual nutrition, microelementosis and deficient conditions in children and adolescents. Vladivostok: Dalnauka, 2010 (in Russian).]
 15. Супрун С.В., Козлов В.К., Целых Е.Д. и др. Оценка фактического питания беременных женщин Приамурья. Матлы Международного конгресса «Питание и здоровье». Междунар. конф. детских диетологов и гастроэнтерологов 13–15 декабря 2013 г. Москва. 2013: 96–97.
[Suprun S.V., Kozlov V.K., Tselykh E.D., et al. Assessment of the actual nutrition of pregnant women in the Amur region. Materials of the International Congress «Nutrition and Health». International Conference of Children's Dietitians and Gastroenterologists December 13–15, 2013. Moscow. 2013: 96–97 (in Russian).]
 16. Буй Т. М. Т. Фармакологическая характеристика селеносодержащих соединений (обзор). Разработка, исследование и маркетинг новой фармацевтической продукции: сб. науч. тр. Вып. 62. Пятигорск: ПГФА, 2007: 448–450.
[Bui Thi Minh Thu. Pharmacological characteristics of selenium-containing compounds (review). Development, research and marketing of new pharmaceutical products: collection of scientific papers. Vol. 62. Pyatigorsk: PFU, 2007: 448–450 (in Russian).]
 17. Иванов В.В. Экологическая геохимия элементов: Справочник. Кн. 6. Редкие f-элементы. Под ред. Э.К. Буренкова. М.: Экология, 1997.
[Ivanov V.V. Ecological Geochemistry of elements. Reference book. Rare f-elements. Book 6. Ed. by E.K. Burenkov. Moscow: Ecology, 1997 (in Russian).]
 18. Барановская Н.В., Игнатова Т.Н., Рихванов Л.П. Уран и торий в органах и тканях человека. Вестник Томского государственного университета. 2010: 182–188.
[Baranovskaya N.V., Ignatova T.N., Rikhvanov L.P. Uranium and thorium in human organs and tissues. Vestnik Tomskogo Gosudarstvennogo Universiteta. 2010: 182–188 (in Russian).]
 19. Вредные химические вещества. Радиоактивные вещества. Справочник. Под ред. Л.А. Ильина, В.А. Филатова. Л.: Химия, 1990.
[Harmful chemicals. Radioactive substances. Directory. Ed. by L.A. Ilyin, V.A. Filatov. L.: Chemistry, 1990 (in Russian).]
 20. Вениаминов Н.Н. Масс-спектрометрия вторичных ионов как инструмент контроля ядерной деятельности. Диагностика аварии на АЭС «Фукусима-1». Перспективные материалы. 2013. Спец. вып. 14: 123–127.
[Veniaminov N.N. Mass spectrometry of secondary ions as a tool for controlling nuclear activity. Diagnosis of the accident at the nuclear power plant «Fukushima-1». Perspektivnyye materialy. 2013; 14: 123–127 (in Russian).]
 21. Авцын А.П., Жаворонков А.А., Риш М.А. и др. Микроэлементозы человека. М.: Медицина, 1991.
[Avtsyn A.P., Zhavoronkov A.A., Rish M.A., et al. Human microelementosis. Moscow: Medicine, 1991 (in Russian).]

УДК 615.015: 616-006

И.Н. Чаиркин

д-р мед. наук, профессор кафедры анатомии человека
лечебного факультета ФГАОУ ВО Первый Московский
государственный медицинский университет
им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский
Университет)

I.N. Chairkin

MD, PhD, DSci, Full Prof., Human Anatomy, Faculty
of Medicine, I.M. Sechenov First Moscow State Medical
University (Sechenov University)

О.Н. Дерябина

канд. мед. наук, ассистент кафедры онкологии с курсом
лучевой диагностики и лучевой терапии ФГБОУ ВО
Национальный исследовательский Мордовский
государственный университет им. Н.П. Огарева

O.N. Deryabina

MD, PhD, Assistant Prof., Oncology with a course
of Radiodiagnostics and Radiation Therapy, Ogarev National
Research Mordovia State University

Н.В. Чаиркина

канд. мед. наук, доцент кафедры нормальной
и патологической анатомии ФГБОУ ВО Национальный
исследовательский Мордовский государственный
университет им. Н.П. Огарева

N.V. Chairkina

MD, PhD, Associate Prof., Normal and Pathological Anatomy,
Ogarev National Research Mordovia State University

И.В. Карьгина

аспирант кафедры нормальной и патологической анатомии
ФГБОУ ВО Национальный исследовательский Мордовский
государственный университет им. Н.П. Огарева

I.V. Kargina

Postgraduate student, Normal and Pathological Anatomy, Ogarev
National Research Mordovia State University

В.Ю. Медвежонков

аспирант кафедры нормальной и патологической анатомии
ФГБОУ ВО Национальный исследовательский Мордовский
государственный университет им. Н.П. Огарева

V.Yu. Medvezhonkov

Postgraduate student, Normal and Pathological Anatomy, Ogarev
National Research Mordovia State University

А.Е. Стрижков

канд. мед. наук, доцент кафедры анатомии человека лечебного
факультета ФГАОУ ВО Первый Московский государственный
медицинский университет им. И.М. Сеченова Минздрава
России (Сеченовский Университет)

A.E. Strizhkov

MD, PhD, Associate Prof., Human Anatomy, Faculty
of Medicine, I.M. Sechenov First Moscow State Medical
University (Sechenov University)

К.В. Булыгин

канд. мед. наук, старший преподаватель кафедры анатомии
человека лечебного факультета ФГАОУ ВО Первый Московский
государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова
Минздрава России (Сеченовский Университет)

K.V. Bulygin

MD, PhD, Senior Lecturer, Human Anatomy, Faculty
of Medicine, I.M. Sechenov First Moscow State Medical
University (Sechenov University)

**Сравнительная оценка
биохимических показателей
крови и изменений со стороны
внутренних органов
под влиянием доксорубцина
и наноструктурированного
доксорубцина в условиях
перевиваемого канцерогенеза
(экспериментальная асцитная
гепатома Зайдела)**

**Comparative evaluation of blood
biochemical parameters
and changes of the internal organs
under the influence of doxorubicin
and nanostructured doxorubicin
in condition of transplantable
carcinogenesis (experimental
Zajdela ascites hepatoma)**

КОНТАКТНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Чаиркина Наталья Викторовна, канд. мед. наук, доцент кафедры нормальной и патологической анатомии ФГБОУ ВО Национальный исследовательский Мордовский государственный университет им. Н.П. Огарева

Адрес: 430005, г. Саранск, ул. Большевикская, д. 68

Тел.: +7 (968) 389-55-50

E-mail: chairkinanata@rambler.ru

Статья поступила в редакцию: 21.05.2018

Статья принята к печати: 04.06.2018

CONTACT INFORMATION

Natalia V. Chairkina, MD, PhD, Associate Prof., Normal and Pathological Anatomy, Ogarev National Research Mordovia State University

Address: 68, Bolshhevistskaya str., Saransk, 430005, Russia

Tel.: +7 (968) 389-55-50

E-mail: chairkinanata@rambler.ru

Article received on: May 21, 2018

Article approved on: June 4, 2018

Аннотация

Изучено влияние доксорубина и наноструктурированного доксорубина на биохимические показатели и показатели в сыворотке крови крыс в условиях перевиваемой экспериментальной асцитной гепатомы Зайдела. Применение доксорубина сопровождается дисфункцией и угнетением ростков кроветворения, а также оказывает нефротоксическое и гепатотоксическое действие, что подтверждается изменением биохимических показателей сыворотки крови. В то время как использование наноструктурированного доксорубина сопровождается нормализацией данных показателей.

Ключевые слова: перевиваемый канцерогенез, асцитная гепатома Зайдела, наноструктурированный доксорубин.

Abstract

The effect of doxorubicin and nanostructured doxorubicin on biochemical parameters and parameters in the blood serum of rats under conditions of the transplanted experimental Zajdela ascitic hepatoma was studied. The use of doxorubicin is accompanied by dysfunction and inhibition of blood sprouts, and also has nephrotoxic and hepatotoxic effects, which is confirmed by changes in the biochemical parameters of blood serum while the use of nanostructured doxorubicin is accompanied by normalization of these indicators.

Keywords: transplantable carcinogenesis, Zaidela ascites hepatoma, nanostructured doxorubicin.

ВВЕДЕНИЕ

В настоящее время злокачественные неоплазии занимают ведущее место среди причин снижения жизненного потенциала здоровья как в России, так и во всем мире. Онкологическая заболеваемость во всем мире имеет склонность к нарастанию, что объясняет повышенное внимание к данной проблеме [2, 5, 7].

В последние годы все большее внимание уделяется изучению морфогенеза онкологических заболеваний, проводятся экспериментальные исследования на разнообразных и многочисленных моделях. Полученные данные при моделировании того или иного эксперимента возможно экстраполировать в клинику для дальнейшей корректировки и апробации результатов.

Химиотерапия является одним из основных методов лечения злокачественных опухолей человека. Для ее проведения используются специальные препараты, способствующие либо уничтожению злока-

чественных клеток, либо прекращению их деления. Актуальной на сегодняшний день остается проблема их токсичности на органы, которая заставляет нередко отказываться от эффективных схем лечения ряда опухолей. Данная проблема трудноразрешима, так как цитостатики одинаково влияют на метаболические процессы и структуры как опухолевой, так и здоровой ткани [2, 3, 8].

Для преодоления токсичности используются разнообразные системы доставки лекарственного вещества, что может улучшить фармакологические свойства химиотерапевтических средств путем изменения их биораспределения и фармакокинетических характеристик [9]. К системам доставки относят липосомы, полимерные наночастицы, мицеллы, дендримеры. На сегодняшний день в клинике успешно применяют мицеллярные и липосомальные лекарственные препараты [1, 4, 6].

Цель исследования — провести сравнительный анализ онкостатического эффекта и токсического воздействия на органы доксорубина и нанострук-

турированного доксорубина в условиях экспериментальной гепатомы Зайдела.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Эксперимент был поставлен на 120 беспородных белых крысах. Крысы были получены из питомника лабораторных животных (филиал «Столбовая» ФГБУН НЦБМТ ФМБА России) в возрасте 2 месяцев, массой 160–170 г. Животных содержали в стандартных условиях вивария, которые получали водопроводную воду и гранулированный корм без ограничения.

Крысы были разделены на 3 группы по 40 животных в каждой группе. Было проведено 3 серии экспериментов, в ходе которых изучали динамику биохимических показателей крови, характеризующих патоморфологические изменения в тканях внутренних органов, под влиянием доксорубина и нанодоксорубина в условиях перевиваемой асцитной гепатомы Зайдела (ФГБУ РОНЦ им. Н.Н. Блохина Минздрава России).

Биохимические методы исследования

Получение цельной крови, плазмы и сыворотки

Образцы цельной крови у крыс получали путем отсечения кончика хвоста с последующим отбором в контейнер необходимого объема. В качестве альтернативного метода получения образцов крови в конечной точке отбора материала использовали метод гильотинной декапитации животных.

Образцы плазмы и сыворотки крови получали следующим образом: крысам проводили наркоз 20 % раствором уретана внутривентрально в дозе 1 г/кг. Животных фиксировали на операционном столе в положении на спине, оттягивали кожу в области шеи и аккуратно, избегая повреждения подкожных сосудов, отрезали кожный лоскут. В нижней части образовавшейся раны захватывали пинцетами подлежащие ткани и отодвигали щитовидную железу вверх к голове. Пинцетом для разбортовки сосудов раздвигали мышцы, образующие яремный желоб, и отделяли сосудисто-нервный пучок от окружающих тканей. Отделяли артерию и подвигали под нее колпачок от иглы одноразового шприца.

Одноразовый шприц, содержащий раствор цитрата натрия, вводили в сосуд по направлению от головы к сердцу. Медленно, избегая вспенивания, набирали кровь до метки, затем извлекали иглу. Для получения сыворотки разрезали артерию и собирали кровь в стеклянные пробирки. Кровь, набранную в шприц, незамедлительно переносили в одноразовые пластиковые пробирки для центрифугирования и отбирали 1 мл цельной крови в пробирку Эппендорфа объемом 2 мл, после чего замораживали. Для получения плазмы оставшуюся цельную кровь

центрифугировали 14 минут при 1400 g. После центрифугирования 1 мл полученной плазмы отбирали в пробирку Эппендорфа объемом 2 мл и замораживали при температуре минус 20° С для последующих исследований.

Исследование сыворотки крови

Исследование образцов проводили на автоматических и биохимических анализаторах Lisa 300 (Biocode Nycel) и «Сапфир-400» (Niigata Mechatronics).

В сыворотке крови животных определяли следующие показатели: активности аланинаминотрансферазы (АлТ), аспаратаминотрансферазы (АсТ), амилазы; концентрации мочевины, креатинина, билирубина, общего белка соответствии с рекомендациями по методикам клинических лабораторных исследований. Полученные результаты обрабатывали статистически с использованием критериев t Стьюдента, точного метода Фишера, χ^2 и теста Колмогорова—Смирнова с помощью пакета прикладных программ «МедСтатистика» и «Биостат».

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Сравнительный анализ полученных результатов показывает, что доксорубин и наноструктурированный доксорубин неодинаково влияют на содержание форменных элементов в сыворотке крови в условиях перевиваемого канцерогенеза. Количество эритроцитов у крыс контрольной группы составило $3,91 \pm 1,61 \times 10^{12}/л$. При введении доксорубина данный показатель увеличился на 54,22 % и составил $6,03 \pm 2,09 \times 10^{12}/л$ по сравнению с группой контроля. В то время как при использовании наноструктурированного доксорубина данный показатель практически остался неизменным — $3,87 \pm 1,42 \times 10^{12}/л$. Кроме того, под влиянием цитостатических препаратов в ходе эксперимента у крыс развивалась лейкопения. Так, при воздействии наноструктурированного доксорубина содержание лейкоцитов уменьшилось на 60 % по сравнению с контрольной группой и составило $2,90 \pm 0,48 \times 10^9/л$, а на фоне введения доксорубина количество лейкоцитов в крови составило $3,42 \pm 1,90 \times 10^9/л$, что на 29,08 % меньше, чем в группе контроля ($4,82 \pm 3,26 \times 10^9/л$). Различия статистически достоверны (табл. 1).

Количество тромбоцитов на фоне применения доксорубина составило $591,00 \pm 208,16 \times 10^9/л$, что соответствует их нормальному содержанию, а при воздействии наноструктурированного доксорубина наблюдалась слабовыраженная тромбоцитопения — $340,75 \pm 58,38 \times 10^9/л$, но данный показатель в 3 раза превышал показатель тромбоцитов в группе контроля ($103,40 \pm 67,77 \times 10^9/л$), а следова-

Таблица 1

Содержание форменных элементов крови у крыс в условиях перевиваемого канцерогенеза на фоне применения доксорубина и наноструктурированного доксорубина

Группа	Эритроциты ($\times 10^{12}/л$)	Лейкоциты ($\times 10^9/л$)	Тромбоциты ($\times 10^9/л$)	Гемоглобин (г/л)	Гематокрит (%)
Контроль	3,91 $\pm 1,61$	4,82 $\pm 3,26$	103,40 $\pm 67,77^k$	126,80 $\pm 43,45^{kkk}$	22,76 $\pm 8,71^{kk}$
Доксорубин	6,03 $\pm 2,09$	3,42 $\pm 1,9$	591,00 $\pm 208,16^{dd}$	117,80 $\pm 41,77^{dd}$	33,92 $\pm 11,89^{dd}$
Нанодокс	3,87 $\pm 1,42$	2,9 $\pm 0,48$	340,75 $\pm 58,38^{nnn}$	97,00 $\pm 7,62^{nnn}$	21,92 $\pm 8,09^{nnn}$

Здесь и далее:

Достоверность к контролю:

* — $p < 0,05$; ** — $p < 0,01$; *** — $p < 0,001$.

Достоверность внутри группы контроля:

k — $p < 0,05$; kk — $p < 0,01$; kkk — $p < 0,001$.

Достоверность внутри группы доксорубина:

d — $p < 0,05$; dd — $p < 0,01$; ddd — $p < 0,001$.

Достоверность внутри группы нанодокса:

n — $p < 0,05$; nn — $p < 0,01$; nnn — $p < 0,001$.

тельно, применение в этом случае цитостатических препаратов не вызывало развития тромбоцитопении.

Содержание гемоглобина на фоне коррекции доксорубином и наноструктурированным доксорубином снижалось. В контрольной группе показатель гемоглобина составил $126,80 \pm 43,45$ г/л, что практически соответствует нормальному содержанию гемоглобина у крыс (128–192 г/л). На фоне применения доксорубина содержание гемоглобина уменьшилось на 7,1 % по сравнению с группой контроля и составило $117,80 \pm 41,77$ г/л. При введении наноструктурированного доксорубина данный показатель составил $97,00 \pm 7,62$ г/л, что меньше на 23,5 %, чем в контрольной группе. Различия статистически достоверны (см. табл. 1).

В ходе эксперимента также определяли уровень гематокрита. На фоне коррекции наноструктурированным доксорубином уровень гематокрита уменьшился по сравнению с контролем на 3,7 %, а при введении доксорубина — уменьшился на 49 % по сравнению с контрольной группой. Различия статистически достоверны.

При изучении биохимических показателей были получены следующие результаты. Нормальная активность АлТ в крови у крыс составляет 110–140 Ед/л, при введении наноструктурированного доксорубина данный показатель находился в пределах нормы и составил $132,00 \pm 74,72$ Ед/л. На фоне применения доксорубина активность АлТ составила $162,60 \pm 74,89$ Ед/л, но она увеличилась на 23 % по сравнению с группой крыс, которым вводили наноструктурированный доксорубин. Различия статистически достоверны.

Нормальная активность АсТ составляет 72–196 Ед/л. Применение наноструктурированного доксорубина не влияло на активность АсТ у крыс, и данный показатель остался в пределах нормы — $99,00 \pm 146,36$ Ед/л, что в 3 раза меньше, чем в группе контроля ($284,80 \pm 64,65$ Ед/л) и в 4 раза меньше по сравнению с доксорубином ($408,00 \pm 568,81$ Ед/л). Таким образом, исходя из вышеизложенного, можно сделать вывод, что доксорубин обладает гепатотоксичностью, тогда как показатели АлТ и АсТ на фоне применения наноструктурированного доксорубина находятся в пределах нормы, следовательно, применение наноструктурированного доксорубина не оказывает отрицательного влияния на гепатоциты.

Содержание белка в сыворотке крови на фоне применения доксорубина снижено на 35 % по сравнению с нормой (98–108 г/л), при введении наноструктурированного доксорубина названный показатель уменьшился на 31,1 %. Данные представлены в табл. 2.

Концентрация билирубина в группе контроля составила $2,32 \pm 0,41$ мкмоль/л, что превышало нормальное значение в 1,4 раза (норма — 0–1,67 мкмоль/л). При применении наноструктурированно-

Таблица 2

Биохимические показатели в сыворотке крови у крыс в условиях перевиваемого канцерогенеза на фоне коррекции доксорубином и наноструктурированным доксорубином

Группа	АлТ (Ед/л)	АсТ (Ед/л)	Билирубин (мкмоль/л)	Мочевина (мкмоль/л)	Креатинин (мкмоль/л)	Белок (г/л)	Амилаза (Ед/л)
Контроль	82,40 $\pm 32,26^k$	184,80 $\pm 64,65^{kk}$	2,32 $\pm 0,41^{kk}$	10,50 $\pm 7,56^{kk}$	0,154 $\pm 0,130^{kk}$	72,20 $\pm 8,18$	685,60 $\pm 124,67^{kk}$
Доксорубин	162,60 $\pm 74,89^*$	408,00 $\pm 568,81$	9,36 $\pm 0,94^{dd}$	12,72 $\pm 2,66^{dd}$	0,191 $\pm 0,020^{dd}$	64,40 $\pm 4,50^a$	3800,6 $\pm 4661,99$
Нанодокс	132,00 $\pm 74,72$	99,00 $\pm 146,36^*$	6,98 $\pm 4,43^{nn}$	14,0 $\pm 4,88$	0,207 $\pm 0,03^{nn}$	67,33 $\pm 3,79$	1194,00 $\pm 746,27$

го доксорубина данный показатель увеличился в 4,2 раза по сравнению с нормальным значением, а при введении доксорубина — в 5,6 раза.

Изученные показатели мочевины и креатинина позволяют оценить функцию почек. Концентрация мочевины в крови у крыс в опытных и контрольной группах находятся в пределах нормы.

Концентрация креатинина как в опытных, так и в контрольной группах повышена по сравнению с нормальной концентрацией креатинина в крови (0,068–0,104 мкмоль/л). На фоне коррекции наноструктурированным доксорубином концентрация креатинина увеличилась в 2 раза, а при введении доксорубина — в 1,8 раза.

Значения активности амилазы свидетельствуют о состоянии функциональной активности поджелудочной железы. На фоне применения доксорубина и наноструктурированного доксорубина активность амилазы значительно увеличилась. При введении доксорубина активность амилазы увеличилась в 6,2 раза, а при применении наноструктурированного доксорубина — в 2 раза. Различия статистически достоверны (см. табл. 2).

ВЫВОДЫ

1. Противоречивые показатели количества форменных элементов крови не позволяют дать сравнительную оценку действию на костный мозг наноструктурированного доксорубина и доксорубина.
2. Наноструктурированный доксорубин в сравнении с доксорубином достоверно вызывает менее выраженное токсичное воздействие на печень и поджелудочную железу, что подтверждается значительным снижением активностей АлТ, АсТ, амилазы и снижением концентрации билирубина.
2. Сравнительно одинаковые показатели креатинина и мочевины при исследовании действия наноструктурированного доксорубина и доксорубина на почки свидетельствуют об их одинаковой степени нефротоксичности.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Алексеев К.В., Аляутдин Р.Н., Бlynская Е.В., Квинх Б.Т. Наноразмерные системы доставки лекарственных веществ. Вестник новых медицинских технологий. 2009; 16(2): 17–20. [Alekseev K.V., Alyautdin R.N., Blynskaya E.V., Kvinkh B.T. Nanosized drug delivery systems. Vestnik novykh meditsinskih tekhnologiy. 2009; 16(2):17–20 (in Russian).]
2. Барышников А.Ю. Наноструктурированные липосомальные системы как средство доставки противоопухолевых препаратов. Вестник РАМН. 2012; 3: 23–30. [Baryshnikov A.Yu. Nanostructured liposomal systems as a means of antitumor drug delivery. Vestnik RAMN. 2012; 4: 23–30 (in Russian).]
3. Дубровин Н.А., Бычков Д.В., Гордеев К.С., Жидков А.А. Современные методы лечения рака. Портал научно-практических публикаций [Электронный ресурс]. URL: <http://portalnp.ru/2017/11/9896>. [Dubrovin N.A., Bychkov D.V., Gordeev K.S., Zhidkov A.A. Modern methods of cancer treatment. Portal nauchnoprakticheskikh publikatsiy [Electronic source]. URL: <http://portalnp.ru/2017/11/9896> (in Russian).]
4. Пятаев Н.А., Щукин С.А., Коровина Е.Ю., Зыряева Н.Н. Особенности тканевого распределения и противоопухолевой активности доксорубина при введении в форме конъюгата с ДНК у крыс с трансплантированной карциномой PC-1. Российский биотерапевтический журнал. 2011; 10(2): 55–61. [Pyataev N.A., Shchukin S.A., Korovina E.Yu., Zyryayeva N.N. Tissue distribution and antitumor activity features of doxorubicin when administered to rats with transplanted carcinoma PC-1 in the form of conjugated DNA. Rossiyskiy bioterapevticheskiy zhurnal. 2011; 10(2): 55–61 (in Russian).]
5. Решетарова Д.А. Анализ онкологической заболеваемости населения ПФО. Современные проблемы территориального развития [Электронный ресурс]. 2018; 2: 2542–2103. Reshetarova D.A. Oncological morbidity analysis in PFO. Sovremennyye problemy territorialnogo razvitiya [Electronic source]. 2018; 2: 2542–2103 (in Russian).]
6. Allen T.M., Cullis P.R. Liposomal drug delivery system: From concept to clinical applications. Adv. Drug. Deliv. Rev. 2013; 65: 36–48.
7. Bawarski W.E., Chidlow E., Bharali D.J. et al. Emerging nanopharmaceuticals. Nanomedicine: Nanotechnology, Biology and Medicine. 2008; 4: 273–282.
8. Immordino M.L., Dosio F., Cattel L. Stealth liposomes: review of the basic science, rationale and clinical applications, existing and potential. International Journal of Nanomedicine. 2006; 1(3): 297–315.
9. Катаева Р.М., Аглетдинов Э.Ф., Иванова Н.А., Галимова Р.А., Булыгин К.В., Катаев В.В. Изучение репродуктивной токсичности перспективного нового лекарственного средства «11-дезоксимизопрогестол». Современные проблемы науки и образования. 2015; 1(57): 1284. [Kataeva R.M., Agletdinov E.F., Ivanova N.A., Galimova R.A., Buligin K.V., Kataev V.V. Study of reproductive toxicity of promising medicinal product «11-deoxymisoprostol». Sovremennyye problemy nauki i obrazovaniya. 2015; 1(57): 1284 (in Russian).]

УДК 616.379-008.64

О.В. Галимов

д-р мед. наук, профессор, заведующий кафедрой хирургических болезней и новых технологий с курсом ИДПО ФГБОУ ВО Башкирский государственный медицинский университет Минздрава России

В.О. Ханов

д-р мед. наук, профессор кафедры хирургических болезней и новых технологий с курсом ИДПО ФГБОУ ВО Башкирский государственный медицинский университет Минздрава России

Т.Р. Ибрагимов

Врач — рентгенэндоваскулярный хирург Клиники ФГБОУ ВО Башкирский государственный медицинский университет Минздрава России

В.П. Окроян

канд. мед. наук, врач-хирург Клиники ФГБОУ ВО Башкирский государственный медицинский университет Минздрава России

Н.Д. Аллаярлов

врач-хирург Клиники ФГБОУ ВО Башкирский государственный медицинский университет Минздрава России

Д.В. Плечева

врач-хирург Клиники ФГБОУ ВО Башкирский государственный медицинский университет Минздрава России

O.V. Galimov

MD, PhD, DSci, Full Prof., Chair of Surgical Diseases and New Technologies, Bashkir State Medical University

V.O. Khanov

MD, PhD, DSci, Full Prof., Surgical Diseases and New Technologies, Bashkir State Medical University

T.R. Ibragimov

X-ray endovascular surgeon, Bashkir State Medical University Clinic

V.P. Okroyan

MD, PhD, surgeon, Bashkir State Medical University Clinic

N.D. Allayarov

MD, surgeon, Bashkir State Medical University Clinic

D.V. Plecheva

MD, surgeon, Bashkir State Medical University Clinic

Современные возможности стационара для ведения пациентов с гнойно-некротическими поражениями нижних конечностей при сахарном диабете

Modern hospital possibilities for inpatients with necrotic defects of diabetic foot

КОНТАКТНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Галимов Олег Владимирович, д-р мед. наук, профессор, заведующий кафедрой хирургических болезней и новых технологий с курсом ИДПО ФГБОУ ВО Башкирский государственный медицинский университет Минздрава России

Адрес: 450083, г. Уфа, ул. Шафиева, д. 2

Тел.: +7 (917) 342-58-92

E-mail: galimovov@mail.ru

Статья поступила в редакцию: 15.02.2018

Статья принята к печати: 04.06.2018

CONTACT INFORMATION

Oleg V. Galimov, MD, PhD, DSci, Full Prof., Chair of Surgical Diseases and New Technologies, Bashkir State Medical University

Address: 2, Shafieva str., Ufa, 450083, Russia

Tel.: +7 (917) 342-58-92

E-mail: galimovov@mail.ru

Article received on: February 15, 2018

Article approved on: June 4, 2018

Аннотация

В работе рассмотрены вопросы оказания помощи больным с синдромом диабетической стопы в хирургии

Abstract

The article analyzes the questions of treatment of inpatients with diabetic foot syndrome in a surgical hospital.

ческом стационаре. Предложен комплексный подход лечения и представлены критерии выбора методов реваскуляризации и реабилитации. Изучены непосредственные и отдаленные результаты введенной схемы курирования больных, дана оценка ее преимуществ и недостатков.

Ключевые слова: синдром диабетической стопы, хирургическое лечение.

A complex approach is offered and criteria of choosing methods of revascularization and rehabilitation are presented. The immediate and long-term results of the implemented scheme of patient management were studied, its advantages and disadvantages were revealed.

Keywords: diabetic foot syndrome, surgical treatment.

ВВЕДЕНИЕ

Лечение пациентов с поражениями нижних конечностей при синдроме диабетической стопы (СДС), которые являются одними из наиболее распространенных в практической деятельности гнойных и общехирургических отделений современных стационаров, относится к разряду важнейших в современной хирургии [2, 4, 7, 10]. Разработанные технологии и принципы ведения больных с СДС, представленные за последние десятилетия, позволяют предложить комплексную, патогенетически обоснованную направленность корригирующего воздействия со включением профилактических и лечебных мероприятий, а также с использованием современных медикаментозных факторов, обладающих регенеративной направленностью. Появились новые методики рентгенэндоваскулярной коррекции сосудистых поражений нижних конечностей [1, 6, 11]. Однако эффективность применения различных способов лечения разнится, по данным разных авторов, и остаются нерешенными вопросы эффективности применения той или иной методики в комбинации с другими или по отдельности при сахарном диабете [3, 5, 8, 9]. Значительные материальные затраты на лечение этой категории больных переводят проблему из разряда медицинских в категорию социально-экономических.

Целью настоящего исследования явилось улучшение результатов лечения пациентов с поражениями нижних конечностей с синдромом диабетической стопы способом комплексного индивидуализированного хирургического подхода на различных этапах лечения и реабилитации.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В сроки до трех лет специалистами проведен анализ результатов хирургического лечения 269 пациентов с гнойно-некротическими поражениями конечностей при сахарном диабете (СД), проходивших лечение на базе общехирургических отделений Клиники ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России.

Поступали в отделение гнойной хирургии в экстренном порядке 84 (31,2 %) пациента. 185 больных (68,8 %) обратились в плановом порядке в сроки от 1 до 3 месяцев (в среднем $29,1 \pm 13,6$ дня) со дня первых проявлений основного заболевания. При поступлении в стационар у 24 (8,9 %) пациентов сахарный диабет был в стадии компенсации, при этом уровень гликированного гемоглобина у них составлял 7–8 %. У 218 (81,2 %) пациентов определялась декомпенсация углеводного обмена, а еще у 27 (9,9 %) — субкомпенсация. Анализ длительности течения диабета у пациентов показал, что продолжительность заболевания в 186 (69,3 %) случаях была более 10 лет, и подавляющее большинство пациентов — 256 (95,2 %) — со вторым типом сахарного диабета. Средний возраст пациентов, вошедших в исследование, составил $61,3 \pm 9,7$ года, а по гендерному составу распределение оказалось следующим: мужчин — 64 (23,8 %), женщин — 205 (76,2 %). Пациенты с нейропатической формой СДС составили 123 (45,7 %) человека, нейроишемической формой страдало 146 (54,3 %) пациентов. План лечения больных с СДС разрабатывался с участием эндокринолога, который подбирал схемы инсулинотерапии. Общая фармакотерапия включала препараты α -липоевой кислоты, жирорастворимые формы витаминов группы В, антиоксиданты, инфузии солевых растворов, анальгетики, сердечные и гипотензивные препараты — по показаниям. Назначение медикаментозной коррекции при нейроишемической форме сопровождалось подключением дезагрегационной, антикоагулянтной терапии с введением растворов, улучшающих реологические свойства крови, обязательно с необходимым дополнением ангиотропными препаратами и назначением вазопростана. Парентеральная антибиотикотерапия продолжалась до 2 недель, при этом достигалось устранение гнойного отделяемого из хронической язвы и нормализация температуры тела. В большинстве случаев прибегали к комбинации двух или трех антибиотиков и последующим назначениям противогрибковых препаратов. По индивидуальным показаниям при нейропатической форме назначалось

физиотерапевтическое воздействие на патологический очаг. Статистическую обработку данных проводили по общепринятым методикам (с применением статистических пакетов Statistica v. 9, методов корреляционного анализа, при сравнении исследуемых групп применяли коэффициент Стьюдента).

По классификации Вагнера степень и глубина инфицирования язв в большинстве случаев были представлены 2–3 степенью. Степень язв по Вагнеру статистически достоверно коррелировала с частотой возникновения язв ($r = 0,68$; $p < 0,001$), длительностью и размерами язвенного дефекта ($r = 0,47$ и $r = 0,39$; $p < 0,01$ соответственно).

Проведение первичной хирургической обработки раны и некрэктомия явились первым этапом местного медикаментозного лечения как существенного компонента в достижении успеха лечения СДС. В первую фазу течения раневого процесса применяли антисептики, обладающие выраженными антибактериальными свойствами с широким спектром действия и наименьшей токсичностью. Протеолитические ферменты использовались при значительном гнойном отделяемом и некротических масс из ран в первые сутки. Наиболее часто использовались трипсин, химотрипсин, мазь «Ируксол». Для закрытия ран использовали современные сорбирующие повязки, такие как «Витас-Айтуар» (Казань), Atrauman Ag (Hartmann), TenderWet. Перевод раны во вторую фазу течения раневого процесса, о чем свидетельствовало ее очищение от некротических тканей, уменьшение количества отделяемого, ликвидация перифокального отека и инфильтрации, позволял переходить на комбинированные повязки с сорбирующими свойствами типа PermaFoam. При этом нормализовалась температура тела пациента и улучшалось общее состояние больного, о чем свидетельствовали объективные критерии оценки.

Одним из существенных моментов сокращения времени перехода раневого процесса в пролиферативную фазу является разгрузка пораженной конечности. В стационаре в ранние сроки после хирургической обработки ран до ее очищения требовали от пациентов соблюдения строго постельного режима. Далее назначались корригирующие мероприятия по снижению нагрузки на подошвенную поверхность стопы путем подбора ортопедических стелек и ортезов. Подбор осуществлялся на основании проведения компьютерной педобарографии.

Нейроишемические формы поражения стопы характеризовались различной степенью выраженности нарушения магистрального кровоснабжения. Оценка недостаточности кровообращения проводилась стандартными методами на основе пройденного расстояния без болевых ощущений (по Фонтейну–Покровскому) и плече-лодыжечному индексу (ПЛИ). Пациентам проводилось ультразвуковое дуплексное сканирование (УЗДС) в качестве

скринингового метода для определения показаний к эндоваскулярным вмешательствам. При госпитализации 94 (34,9 %) пациентам основной группы с гнойно-некротическими поражениями стоп после ангиографии, при наличии критического стеноза артерий дистальнее подколенного сегмента выставлены показания для реваскуляризации. Выполнялась баллонная ангиопластика, в 12 наблюдениях дополненная установкой нитиноловых стентов. У остальных пациентов наблюдался сохраненный магистральный кровоток, и парциальное давление кислорода в тканях составляло 35 мм рт. ст. и более. При наличии обширных гнойно-некротических поражений стопы некрэктомия, резекция нежизнеспособных тканей, дренирование предшествовали проведению реваскуляризации конечности. При отсутствии гнойного расплавления на стопе в виде сухой гангрены первоначально выполнялось восстановление сосудистой проходимости, а затем резекционные операции на стопе.

Для усиления репаративных процессов в ране нашей командой разработан оригинальный метод лечения хронических ран нижних конечностей с синдромом диабетической стопы (Патент на изобретение РФ № 073267), который выполняется следующим образом: с целью перевода хронической раны в острую с последующей некрэктомией в рану после ее предварительной обработки укладывалась мембрана «Коллост» таким образом, чтобы полностью заполнить полость раны и соответствовать размеру язвенного дефекта. Используемая биомембрана замачивалась в теплом 0,9 % растворе NaCl (37–40 °C) в течение 15–20 минут. Всегда использовался стерильный раствор, а биоматериал фиксировался отдельными лигатурными швами.

Следующим этапом для создания оптимальных физиологических условий в ране и усиления процессов регенерации являлось закрытие раневой поверхности современными интерактивными гидроколлоидными перевязочными материалами (для создания подходящей «влажной среды»). После этого, примерно с 5–7-х суток, начинали применение атравматических повязок в комбинации с антисептическими покрытиями типа «Асептисорб» для избежания присоединения вторичной инфекции в ране.

Параллельно в комплексе лечебных процедур выполнялась озонотерапия, обоснованность выполнения которой определяли на основании изучения активности свободнорадикального окисления методом хемилюминесценции. Выявлено, что уровень спонтанного свечения цельной крови находился в пределах от 0,96 до 1,96 отн. ед. Соответственно, при показателях ниже порогового значения выполнялась озонотерапия следующим способом. Внутривенно вводился озонированный изотонический раствор NaCl объемом 400 мл. Концентрация озона в нем составляла 8–10 мкг/мл, с длительностью

процедуры от 1,5 до 2 ч, в зависимости от скорости и объема вводимого раствора. Курс лечения составил 5 сеансов.

Далее проводилось повторное исследование на активность спонтанного свечения цельной крови. Если эти показатели не достигали отметки 0,96 отн. ед., то назначался повторный курс 10 сеансов.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

На фоне усугубления гнойно-некротического процесса на стопе, по большей части у пациентов с нейроишемической формой, ампутации различного уровня произведены 45 (16,7 %) больным, летальный исход составил 6 (2,2 %) человек.

Оценка эффективности предложенной тактики лечения проводилась на изучении местных изменений со стороны язвенного дефекта и определялась по следующим критериям: сокращение размера раневого дефекта, наличие активно гранулирующей раны и скорость краевой эпителизации. Полная эпителизация рассматривалась как положительный результат и была достигнута у 186 (69,1 %) пациентов, вошедших в исследование и проходивших лечение в стационаре. Время полной эпителизации на тыльной поверхности стопы составило в среднем $43,2 \pm 5,2$ дня с учетом амбулаторного наблюдения после выписки из стационара.

Основную группу пациентов 31 (11,5 %), у которых не удалось достигнуть полного заживления диабетических язв, составили в основном больные с нейроишемической формой СДС. Реваскуляризирующие вмешательства 26 (9,6 %) больным позволили добиться купирования критической ишемии и достичь регресса гнойно-некротического расплавления. При этом опорная функция нижней конечности была сохранена. Таким пациентам было рекомендовано проведение реабилитационных мероприятий в санаторно-курортных условиях с соответствующими рекомендациями.

Анализ результатов в отдаленном периоде, через 6 месяцев, показал высокую частоту рецидивов возникновения язвенных дефектов у пациентов, которые не использовали ортопедические изделия для стопы. В раннем периоде после стационарного лечения выполняли рекомендации, связанные с уменьшением нагрузки на стопу и ежедневным гигиеническим уходом за кожей стопы, лишь 77 (28,6 %) пациентов. У тех пациентов, которые следовали рекомендациям и выполняли мероприятия по разгрузке стопы, рецидивы гнойно-некротических язв отмечены в 6 (2,2 %) случаях, а при несоблюдении рекомендаций по уходу за кожей стопы — в 35 (13,1 %) случаях.

В сроки от 6 месяцев до 2 лет прослежены результаты у 171 (63,5 %) пациента основной группы, которым

проведен разработанный комплекс лечения. Анализ проводился на основании телефонного анкетирования, а также осмотра в клинике через 6, 12 и 24 месяца соответственно после выписки из стационара.

В течение 1-го года после выписки из стационара ампутация конечности была выполнена 7 (2,6 %) пациентам, в течение 2-го года — еще 18 (6,7 %). Причиной рецидива явилась критическая ишемия, помимо мультифокального поражения сосудов при сахарном диабете, а также недостаточность местной защиты артериального русла (нерегулярный прием антитромботических и антиатеросклеротических препаратов) и отсутствие постоянного наблюдения за больными для своевременного выявления показаний к повторным вмешательствам.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, вопросы ведения больных с синдромом диабетической стопы на всех этапах лечения и вопросы преимущества в их лечении врачами разных специальностей являются актуальными до сегодняшнего дня. Современное развитие технологий хирургических перевязочных материалов, разработка и внедрение химиофармпрепаратов, возможности минимально инвазивных технологий для реваскуляризирующих операций на конечности, внедрение пластических биоматериалов позволяют предлагать более эффективные и совершенные подходы к стратегии ведения пациентов с СДС.

Внедрение комплексного подхода с использованием всего имеющегося потенциала должно быть направлено на сохранение стопы и опорной функции нижней конечности; его применение в клинике позволяет снизить процент ампутаций и летальности, улучшая качественные показатели жизни пациентов.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Гавриленко А.В., Котов А.Э., Лоиков Д.А. Результаты лечения критической ишемии нижних конечностей у больных сахарным диабетом. *Анналы хирургии*. 2013; 6: 48–50.
[Gavrilenko A.V., Kotov A.E., Loikov D.A. Results of treatment of critical lower limb ischemia in patients with diabetes. *Annali khirurgii*. 2013; 6: 48–50 (in Russian).]
2. Дедов И.И. Сахарный диабет — опаснейший вызов мировому сообществу. *Вестник РАМН*. 2012; 1: 7–13.
[Dedov I.I. Diabetes mellitus is a dangerous challenge to the world community. *Vestnik RAMN*. 2012; 1: 7–13 (in Russian).]
3. Максимова Н.В., Люндуп А.В., Любимов Р.О. и др. Патофизиологические аспекты процесса заживления ран в норме и при синдроме диабетической стопы. *Вестник РАМН*. 2014; 11–12: 110–117.

- [Maksimova N.V., Lyundup A.V., Lyubimov R.O., et al. Pathophysiological aspects of wound healing in normal and diabetic foot. Vestnik RAMN. 2014; 11–12: 110–117 (in Russian).]
4. Митиш В.А., Ерошкин И.А., Галстян Г.Р. и др. Гнойно-некротические поражения при нейроишемической форме синдрома диабетической стопы. Хирургия. 2014; 1: 48–53.
[Mitish V.A., Eroshkin I.A., Galstyan G.R., et al. Purulent necrotic lesions in the neuroischemic form of the diabetic foot syndrome. Hirurgiya. 2014; 1: 48–53 (in Russian).]
 5. Строков И.А., Фокина А.С. Новые возможности лечения диабетических осложнений. Рос. мед. журн. 2012; 20: 996.
[Strokov I.A., Fokina A.S. New possibilities of treatment of diabetic complications. Rossiiskii medicinskii zhurnal. 2012; 20: 996 (in Russian).]
 6. Туйсин С.Р., Окроян В.П., Шилов Д.А. Лечение больных с синдромом диабетической стопы. Бюллетень ВСНЦ СО РАМН. Ч. 2. 2012; 4(86): 131–135.
[Tuisin S.R., Shilov D.A., Okroyan V.P. Treatment of patients with diabetic foot syndrome. Bulletin' VSNC SO RAMN. P. 2. 2012; 4(86): 131–135 (in Russian).]
 7. Шумков О.А., Алтухов И.А., Любарский М.С. Реализация мультидисциплинарного подхода к лечению синдрома диабетической стопы: роль ангиохирурга. Хирургия. Журнал им. Н.И. Пирогова. 2013; 11: 9–15.
[Shumkov O.A., Lubarskii M.S., Altukhov I.A. Implementation of a multidisciplinary approach to the treatment of diabetic foot syndrome: the role of an angiosurgeon. Hirurgiya. Zhurnal imeni N.I. Pirogova. 2013; 11: 9–15 (in Russian).]
 8. Cohen D., Carter P. How small changes led to big profits for insulin manufacturers. Brit. Med. J. 2010; 341: 7139.
 9. International Diabetes Federation. Global Diabetes Plan 2011–2021 [Electronic source]. 2011. URL: [www.idf.org/sites/default/files/ Global Diabetes Plan Final.pdf](http://www.idf.org/sites/default/files/Global%20Diabetes%20Plan%20Final.pdf).
 10. Nicolucci A. et al. Diabetes Attitudes, Wishes and Needs second study (DAWN2): cross-national benchmarking of diabetes related psychosocial outcomes for people with diabetes. Diabet Med. 2013; 30(7): 767–777.
 11. Peyrot M. et al. Diabetes Attitudes Wishes and Needs 2 (DAWN2): a multinational, multi-stakeholder study of psychosocial issues in diabetes and person-centered diabetes care. Diabetes Res. Clin. Pract. 2013; 99(2): 174–184.

УДК 616.233-003-036.8-032.15

Ф.Т. Мalykhin*канд. мед. наук, доцент кафедры пропедевтики внутренних болезней ФГБОУ ВО Ставропольский государственный медицинский университет Минздрава России***F.T. Malykhin***MD, PhD, Associate Prof. Propaedeutics of Internal Medicine, Stavropol State Medical University*

Показатели клинического анализа крови при хронической бронхообструктивной патологии

Parameters of clinical blood analysis in chronic broncho-obstructive pathology

КОНТАКТНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Малыхин Федор Тимофеевич, канд. мед. наук, доцент кафедры пропедевтики внутренних болезней ФГБОУ ВО Ставропольский государственный медицинский университет Минздрава России

Адрес: 355007, г. Ставрополь, ул. Мира, д. 310

Тел.: + 7 (962) 402-34-17

E-mail: fmalykhin@yandex.ru

Статья поступила в редакцию: 23.03.2018

Статья принята к печати: 04.06.2018

CONTACT INFORMATION

Fedor T. Malykhin, MD, PhD, Associate Prof. Propaedeutics of Internal Medicine, Stavropol State Medical University

Address: 310, Mira str., Stavropol, 355007, Russia

Tel.: + 7 (962) 402-34-17

E-mail: fmalykhin@yandex.ru

Article received on: March 23, 2018

Article approved on: June 4, 2018

Аннотация

Abstract

В статье рассматриваются некоторые основные особенности изменений в клиническом анализе крови у больных бронхиальной астмой (БА) и пациентов с хронической обструктивной болезнью легких (ХОБЛ). Следует отметить, что ХОБЛ традиционно ассоциируется с эритроцитозом, но системные компоненты патогенеза этого заболевания могут негативно влиять на кроветворение и, как результат, способствовать развитию у пациентов так называемой анемии хронических заболеваний. В исследовании, помимо закономерно ожидавшегося повышения входящих в показатели клинического анализа крови неспецифических маркеров воспалительного процесса (скорости оседания эритроцитов и содержания в 1 мкл крови лейкоцитов), во всех возрастных группах пациентов выявлены существенные различия в распространенности и характере анемий при разных хронических бронхообструктивных заболеваниях.

The article discusses some of the main features of the changes in the clinical analysis of blood in patients with bronchial asthma (BA) and patients with chronic obstructive pulmonary disease (COPD). It should be noted that COPD is traditionally associated with erythrocytosis, but the systemic components of pathogenesis of this disease may adversely affect hemopoiesis and, as a result, contribute to the development of so-called anemia of chronic diseases. In the study, in addition to the expected natural increase in nonspecific markers of the inflammatory process in the parameters of clinical blood analysis (erythrocyte sedimentation rate and content of leukocytes in 1 ml of blood), in all age groups of patients significant differences in the prevalence and nature of anemia were revealed in different chronic obstructive diseases.

Ключевые слова: хроническая обструктивная болезнь легких, бронхиальная астма, клинический анализ крови, анемия, возрастные аспекты.

Keywords: chronic obstructive pulmonary disease, bronchial asthma, clinical blood test, anemia, age aspects.

ВВЕДЕНИЕ

Бронхиальная астма (БА) и хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ) являются наи-

более распространенными среди взрослого населения хроническими заболеваниями органов дыхания как в России, так и во всем мире [1–3]. Так, в нашей стране оценочное количество пациентов с ХОБЛ

превышает 11 млн человек. Недостаточное знание врачами амбулаторного звена стандартов диагностики и лечения пациентов с хронической обструктивной болезнью легких, нередко протекающей в сочетании с коморбидной патологией, зачастую ведет к появлению потенциально не рекомендуемых лекарственных препаратов в листах назначений пожилых пациентов с ХОБЛ и, как следствие, может приводить не только к закономерным, но и к нежелательным эффектам от применения лекарственных препаратов [4]. Как сам воспалительный процесс при бронхообструктивной патологии, так и нежелательные реакции лекарственных средств могут приводить к определенным изменениям клинического анализа крови у этих больных. Актуальность данной работы обусловлена нарастанием случаев тяжелых форм ХОБЛ и БА в пульмонологической практике, сочетания их с различными коморбидными заболеваниями, необходимостью выявления диагностических критериев, актуальных и высоко доступных для врачей первичного здравоохранения [5].

Цель работы — установить и проанализировать распространенность изменений прежде всего показателей наиболее доступного для врачей первой линии здравоохранения клинического анализа крови (гемограммы) у пациентов с ХОБЛ и БА.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Проведен ретроспективный анализ 480 карт стационарного больного пациентов с бронхообструктивными заболеваниями, находившихся на лечении в больнице скорой медицинской помощи в период с 2013–2015 г., в том числе 312 больных БА и 168 пациентов с ХОБЛ в возрасте от 18 лет. Проанализированы основные показатели полученной с помощью автоматического гемоанализатора гемограммы: содержание в 1 мкл крови эритроцитов (в норме $3,5–5,5 \times 10^{12}/л$), лейкоцитов (в норме $3,5–10,0 \times 10^9/л$) и тромбоцитов (в норме $100–400 \times 10^9/л$), уровень гемоглобина (в норме 120–160 г/л), скорость оседания эритроцитов (СОЭ) (в норме для женщин 2–15 мм/ч, для мужчин — от 3 до 10 мм/ч), средний объем эритроцита (MCV) (в норме 75–100 фл), цветовой показатель (ЦП), а также содержание железа в сыворотке крови. Для проведения исследования гематологических показателей использован гематологический анализатор Mindray BC-5600 (класс 5 диф., технология: сочетание лазерного рассеяния по трем углам с химическим окрашиванием и проточной цитометрией, оптическое определение базофилов) в режиме WB CBC-DIFF. В основе подсчета клеточного состава крови данным анализатором лежит кондуктометрический метод. Контроль получаемых результатов проводился врачом отделения клинической лабораторной диагностики.

Включение больных с верифицированными диагнозами ХОБЛ и БА в исследование проводили на основе общепринятого критерия диагностики анемии — снижения уровня гемоглобина: ниже 120 г/л для женщин и 130 г/л — для мужчин. Критериями исключения пациентов из исследования являлись: наличие заболеваний, при которых с высокой вероятностью возможны кровотечения (язвенная болезнь желудка и двенадцатиперстной кишки, язвенный колит, цирроз печени с явлениями портальной гипертензии), тяжелых заболеваний почек, значимой гинекологической патологии, а также ранее выявленных вне рамок патологии органов дыхания истинных (апластических, гемолитических, B_{12} - и железодефицитных) анемий. Математическую обработку полученных данных проводили с использованием стандартного пакета прикладных программ SPSS 21.0 for Windows. Качественные переменные описывались абсолютными и относительными (%) частотами, для количественных переменных определяли среднее арифметическое и стандартную ошибку средней ($M \pm m$). Сравнение двух связанных между собой групп по количественным признакам осуществляли непараметрическим методом с использованием теста согласованных пар Вилкоксона. Сравнение двух несвязанных между собой групп по количественным признакам осуществляли непараметрическим методом с использованием U-критерия Манна—Уитни. Статистически значимыми считали различия при $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Во всей изученной популяции больных с хронической бронхообструктивной патологией незначительно преобладали женщины (55,0 %), как среди пациентов с диагнозом ХОБЛ (52,4 %), так и в группе лиц, страдающих БА (59,3 %). Средний возраст всей изученной популяции больных составил $49,2 \pm 4,2$ года, пациентов с ХОБЛ — $51,3 \pm 3,2$ года (мужчин — $49,1 \pm 2,2$; женщин — $52,3 \pm 3,1$), больных БА — $48,3 \pm 2,4$ года (мужчин — $46,2 \pm 3,1$; женщин — $49,5 \pm 3,4$).

В изучаемой популяции выделили 3 группы: 18–59 лет — 212 чел., из них с БА — 75,9 % (средний возраст $40,4 \pm 3,1$ года), с ХОБЛ — 24,1 % (средний возраст $52,3 \pm 2,5$ года); 60–74 года — 186 чел., из них с БА — 54,8 % (средний возраст $63,3 \pm 3,4$ года), с ХОБЛ — 45,2 % (средний возраст $69,1 \pm 2,2$ года); 75 лет и старше — 82 чел., из них с БА — 59,7 % (средний возраст $76,2 \pm 2,1$ года), с ХОБЛ — 40,3 % (средний возраст $75,5 \pm 3,2$ года).

Согласно заключениям по результатам проведенного пациентам рентгеновского исследования у 49,0 % больных с хронической бронхообструктивной патологией (из них 30,3 % больных БА и 69,7 %

пациентов с ХОБЛ) описаны рентгенологические изменения как признаки хронического бронхита, у 26,0 % (из них 40,4 % больных БА и 59,6 % пациентов с ХОБЛ) — признаки хронического бронхита с обструктивным компонентом, у 16,5 % (из них 58,5 % больных БА и 41,5 % пациентов с ХОБЛ) — признаки эмфиземы, у 8,5 % (из них 65,4 % больных БА и 34,6 % пациентов с ХОБЛ) — усиление легочного рисунка за счет сосудистого компонента.

Среди всей изученной популяции лиц с хронической бронхообструктивной патологией 31,0 % пациентов страдал зависимостью от никотина; 46,0 % больных ранее курили (различные табачные изделия), но в связи с развитием хронического заболевания респираторной системы отказались от этой вредной привычки. Никогда не курившие составили 23,0 % больных. Среди всех курящих с диагнозом ХОБЛ было 61,8 % мужчин и 38,2 % женщин, с диагнозом БА — 66,5 % мужчин, 33,5 % женщин. Зависимостью от никотина чаще страдали мужчины — как с ХОБЛ (61,8 % курящих с этим диагнозом), так и с БА (66,5 % зависимых с данной патологией). Средний стаж курения всех обследованных пациентов составил $15,4 \pm 3,2$ года, а средний индекс курящего человека $13,1 \pm 2,3$ пачка/лет. У женщин с БА стаж курения (с их слов) в среднем составил $14,3 \pm 2,1$ года (средний индекс курящего человека $7,2 \pm 2,5$ пачка/лет), у мужчин — $16,4 \pm 3,3$ года (средний индекс курящего человека $8,2 \pm 2,1$ пачка/лет). У женщин с ХОБЛ стаж курения в среднем равен $15,2 \pm 3,2$ года (средний индекс курящего человека $11,4 \pm 2,2$ пачка/лет), у мужчин $19,3 \pm 3,4$ года (средний индекс курящего человека $24,1 \pm 3,1$ пачка/лет).

Во всей проанализированной группе пациентов с ХОБЛ такие показатели активности воспалительного процесса, как СОЭ ($15,5 \pm 1,6$ мм/ч) и содержание лейкоцитов ($13 \pm 0,3 \times 10^9$ /л), в среднем были соответственно на 13,3 и 15,7 % выше ($p < 0,05$), чем у больных БА (соответственно $13,4 \pm 2,21$ мм/ч и $11,83 \pm 0,31 \times 10^9$ /л). А такие гематологические показатели, как MCV, в среднем на 5,1 % (при ХОБЛ $85 \pm 1,57$ фл; при БА $89,3 \pm 1,4$ фл), и ЦП — на 10,1 % (ХОБЛ $0,87 \pm 0,17$; БА $0,96 \pm 0,14$; $p < 0,05$), а также среднее содержание сывороточного железа — на 23,2 % (ХОБЛ $18,2 \pm 0,16$ мкмоль/л; БА $23,7 \pm 0,15$ мкмоль/л; $p < 0,01$), меньше, чем у больных БА.

В возрастной группе от 18 до 59 лет включительно у больных ХОБЛ такие показатели активности воспалительного процесса, как СОЭ, были в среднем в 2,9 раза (ХОБЛ $13 \pm 0,1$ мм/ч; БА $4,5 \pm 0,34$ мм/ч; $p < 0,01$), а содержание лейкоцитов — на 10,4 % (ХОБЛ $12,7 \pm 0,27 \times 10^9$ /л; БА $11,5 \pm 0,4 \times 10^9$ /л) больше, чем у больных БА. Вместе с тем количество эритроцитов в среднем на 10,1 % (ХОБЛ $4,27 \pm 0,15 \times 10^{12}$ /л; БА $4,7 \pm 0,03 \times 10^{12}$ /л; $p < 0,05$), содержание ге-

моглобина на 1,2 % (ХОБЛ $136,3 \pm 0,04$ г/л; БА $138 \pm 1,02$ г/л), величина MCV на 5,1 % (ХОБЛ $78 \pm 1,7$ фл; БА $82 \pm 1,05$ фл; $p < 0,05$), ЦП на 5,3 % (ХОБЛ $0,93 \pm 0,12$; БА $0,98 \pm 0,11$; $p < 0,05$), уровень сывороточного железа в 2 раза (ХОБЛ $12,8 \pm 0,17$ мкмоль/л; БА $26,2 \pm 0,12$ мкмоль/л; $p < 0,01$) меньше, чем у больных БА.

В возрастной группе от 60 до 74 лет у пациентов с ХОБЛ такие показатели, как СОЭ, были в среднем в 1,9 раза (ХОБЛ $22 \pm 2,4$ мм/ч; БА $11,4 \pm 2,6$ мм/ч; $p < 0,05$), лейкоцитов — на 9,1 % (ХОБЛ $13,2 \pm 0,37 \times 10^9$ /л; БА $12,1 \pm 0,32 \times 10^9$ /л; $p < 0,05$) больше, чем у больных БА. А такие показатели, как содержание эритроцитов, в среднем на 26,1 % (ХОБЛ $4,52 \pm 0,32 \times 10^{12}$ /л; БА $5,3 \pm 0,27 \times 10^{12}$ /л; $p < 0,05$), содержание гемоглобина — на 3,2 % (ХОБЛ $145,4 \pm 1,5$ г/л; БА $150 \pm 2,9$ г/л; $p < 0,05$), ЦП — на 5,4 % (ХОБЛ $0,93 \pm 0,12$; БА $0,98 \pm 0,11$; $p < 0,05$), а MCV — на 3,4 % (ХОБЛ $88 \pm 1,7$ фл; БА $91 \pm 1,5$ фл; $p < 0,05$), содержание сывороточного железа — на 17 % (ХОБЛ $21,7 \pm 0,13$ мкмоль/л; БА $25,4 \pm 0,2$ мкмоль/л; $p < 0,01$), меньше, чем у больных БА.

В возрастной группе от 75 лет и старше у пациентов с ХОБЛ такие показатели, как СОЭ, были в среднем в 1,6 раза (ХОБЛ $22 \pm 2,1$ мм/ч; БА $13,8 \pm 3,9$ мм/ч; $p < 0,01$), содержание лейкоцитов — на 10,1 % (ХОБЛ $13,1 \pm 0,25 \times 10^9$ /л; БА $11,9 \pm 0,23 \times 10^9$ /л; $p < 0,05$) больше, чем у больных БА. А такие показатели, как содержание эритроцитов, в среднем на 2 % (ХОБЛ $4,7 \pm 0,29 \times 10^{12}$ /л; БА $4,8 \pm 0,35 \times 10^{12}$ /л), содержание гемоглобина — на 3,5 % (ХОБЛ $138 \pm 2,8$ г/л; БА $143 \pm 2,5$ г/л; $p < 0,05$), MCV — на 6,3 % (ХОБЛ $89 \pm 1,32$ фл; БА $95 \pm 1,7$ фл; $p < 0,05$), ЦП — на 10 % (ХОБЛ $0,9 \pm 0,21$; БА $1,0 \pm 0,12$; $p < 0,05$), сывороточное железо — на 2 % (ХОБЛ $19,7 \pm 0,13$ мкмоль/л; БА $20,1 \pm 0,2$ мкмоль/л), количество тромбоцитов — на 8,5 % (ХОБЛ $320 \pm 2,7 \times 10^9$ /л; БА $350 \pm 2,2 \times 10^9$ /л; $p < 0,01$), меньше, чем у больных БА.

Во всей изученной популяции пациентов выявлено 26 случаев анемии (5,4 % общего количества наблюдений больных с бронхообструктивной патологией, из них 57,7 % составили женщины и 42,3 % — мужчины). В том числе было 19 наблюдений у пациентов с ХОБЛ (73,1 % всех случаев анемий, или 6,1 % от числа пациентов с ХОБЛ, среди них 52,6 % женщин и 47,4 % мужчин) и 7 — у больных БА (26,9 % от общего количества анемий, или 4,1 % от числа больных БА) ($p < 0,05$), включая 71,4 % женщин и 28,6 % мужчин ($p < 0,01$). Отмечено 16 случаев анемии (61,5 % от общего количества анемий) у пациентов в возрасте до 60 лет (9 женщин, или 56,3 %, и 7 мужчин, или 43,7 %) и 10 случаев (38,5 % от общего количества анемий) в возрастной группе 60 лет и старше ($p < 0,05$; 5 женщин и 5 мужчин). Средний возраст всей женской части субпопуляции больных

с анемией составил $56,2 \pm 2,3$ года, а мужской — $62,4 \pm 2,2$ ($p < 0,05$). При ХОБЛ анемический синдром зарегистрирован у женщин в среднем в возрасте $53,4 \pm 3,4$ года, у мужчин отмечен в более позднем возрасте — $60,3 \pm 4,1$ года ($p < 0,01$). При БА анемия диагностирована у женщин в среднем в возрасте $57,3 \pm 2,5$ года, у мужчин — так же, как и при ХОБЛ, в более позднем возрасте — $64,2 \pm 3,4$ года ($p < 0,05$). При бронхообструктивных заболеваниях в женской части популяции анемия выявлена в 66,7 % случаев при ХОБЛ и в 33,3 % случаев — при БА ($p < 0,05$). Анемия при бронхообструктивных заболеваниях в мужской части популяции встречалась в 81,8 % случаев у пациентов с ХОБЛ и в 18,2 % случаев — у больных БА ($p < 0,05$). При этом анемии в 73,1 % всех случаев выявления этого синдрома были нормоцитарными гипохромными (все они наблюдались у пациентов с ХОБЛ), в 26,9 % случаев — нормоцитарные нормохромные (все диагностированы у больных БА). В то же время все нормоцитарные гипохромные анемии отмечены при ХОБЛ (у женщин со средним возрастом $53,4 \pm 3,4$ года и у мужчин со средним возрастом $60,3 \pm 4,1$ года; $p < 0,05$). Вместе с тем все нормоцитарные нормохромные анемии выявлены только при БА (у женщин со средним возрастом $57,3 \pm 2,5$ года и у мужчин — $64,2 \pm 3,4$ года; $p < 0,01$).

В последние десятилетия при анализе гемограмм внимание врачей различных специальностей все чаще привлекают так называемые вторичные анемии, которые встречаются при ряде хронических инфекционных и неинфекционных (опухоли и системные васкулиты) видов патологии. Анемии у этих пациентов не имеют специфических физикальных или лабораторно-инструментальных проявлений, позволяющих выделить их в самостоятельную нозологию, вследствие чего они получили объединяющее наименование «вторичные (симптоматические)» или «анемии при хронических заболеваниях» (АХЗ). По результатам цитологического исследования красных клеток крови больных эти анемии, как правило, являются нормоцитарными. В костном мозге таких пациентов, полученном в результате проведения стеральной пункции или трепанобиопсии, отмечается соответствующее норме или пониженное содержание эритрокариоцитов, нормальное или превышающее этот уровень количество сидеробластов. Показатели обмена железа у этих больных указывают на перераспределительный характер дефицита данного микроэлемента, а именно: повышение уровня ферритина в сыворотке крови, снижение содержания сывороточного железа и трансферрина [6]. Истинный дефицит железа у таких пациентов отсутствует.

ХОБЛ традиционно считают одной из ведущих причин развития эритроцитозов, однако у пациентов с этим заболеванием достаточно часто выявля-

ют и анемии. Очевидно, что чаще всего это анемии при хронических заболеваниях. Анемии при ХОБЛ способствуют развитию ряда клинико-патогенетических изменений, утяжеляющих течение основной патологии и повышающих риск летальности при ней [7]. Нередко наличие одновременно двух и более значимых факторов, но ведущим патогенетическим фактором наличия анемии у пациентов с ХОБЛ считается имеющееся персистирующее системное воспаление. С присоединением инфекции течение ХОБЛ обостряется. Участвующие в нем провоспалительные цитокины способствуют уменьшению усвоения железа, его транспортировки, снижению синтеза эритропоэтинов (ЭПО) и ослаблению чувствительности костномозгового кроветворения к их воздействию [8, 9].

Аргументами для подтверждения значения системного воспаления в генезе снижения гемоглобина у пациентов с ХОБЛ могут быть: значительное повышение содержания С-реактивного белка и цитокина ИЛ-6 у этих больных в сравнении с контрольной группой, а также у пациентов с ХОБЛ и анемией в сравнении с пациентами с ХОБЛ без снижения уровня гемоглобина. Следует отметить, что при этом содержание ЭПО в сыворотке крови у пациентов с АХЗ было втрое выше его уровня у пациентов, не имевших анемии [10]. Кроме того, установлено, что уменьшение времени жизни эритроцитов у пациентов с ХОБЛ ассоциировано с повышением уровня медиаторов доиммунного воспаления — цитокинов ИЛ-1, ИЛ-6 и фактора некроза опухоли альфа (ФНО α), снижающих синтез ЭПО, препятствующих процессу усвоения железа и ослабляющих процесс активации костномозгового кроветворения под воздействием ЭПО [11]. Наличие обратной корреляционной связи между концентрациями Гем и ЭПО подтверждает наличие снижения чувствительности процесса гемопоеза к ЭПО. Помимо воспалительного процесса значение в генезе АХЗ у пациентов с хронической обструктивной болезнью легких способен иметь такой ведущий фактор развития ХОБЛ, как табакокурение и применение в лечении имеющейся у больных бронхообструкции препаратов из группы теофиллина (они способны уменьшать процесс пролиферации красных клеток крови) [10].

Частота выявления АХЗ у пациентов с ХОБЛ чрезвычайно вариабельна. Возможно, это связано с обследованием разными авторами существенно различающихся по ряду показателей контингентов больных. Так, с одной стороны, частота обнаружения синдрома анемии среди выборки в 2704 пациента с хронической обструктивной болезнью легких равнялась 7,3 % от общего количества случаев, а в популяции из 2524 пациентов с ХОБЛ, получавших амбулаторно длительную оксигенотерапию, частота выявления анемии у мужчин (12,6 %) в 1,5 раза

превышала таковую у женщин (8,2 %), при этом эритроцитоз в популяции диагностировали только в 8,4 % случаев [12, 13]. С другой стороны, по данным исследования с явно завышенным диагностическим критерием уровня Гем при анемии для больных-мужчин (менее 14 г/дл, в то время как для женщин в нем принят стандартный уровень показателя — менее 12 г/дл), анемию у пациентов с хронической обструктивной болезнью легких выявляли в 36 % случаев, а в исследовании, включавшем 58 пациентов с ХОБЛ, синдром анемии обнаружен даже в 48 % (!) случаев [14, 15].

Вместе с тем имеются данные о наличии у пациентов с хронической обструктивной болезнью легких обратной зависимости между уровнем Гем и показателями качества жизни больных [12].

Среди результатов проведенного нами анализа гемограмм, наряду с закономерно исходно ожидавшимся повышением уровня маркеров воспалительного процесса (содержание в 1 мкл крови лейкоцитов и скорости оседания эритроцитов), следует прежде всего отметить довольно высокую распространенность анемий. Если во всей популяции пациентов с хроническими обструктивными заболеваниями легких частота анемий составила 5,4 %, то при ХОБЛ они встречались существенно чаще (в 5 раз — 11,3 %), чем при БА (2,2 %). В то же время эти результаты соответствуют минимальным показателям по частоте среди приведенных выше данных литературных сообщений, касающихся изучения больших популяций пациентов с ХОБЛ. У всей изученной нами группы больных с бронхообструктивной патологией среди пациенток-женщин анемии диагностировались несколько чаще (5,68 %), чем у больных-мужчин (5,1 %). Вместе с тем среди пациенток-женщин и пациентов-мужчин с ХОБЛ анемии выявлялись примерно с одинаковой частотой (11,4 и 11,3 % соответственно). Следует отметить, что все нормоцитарные гипохромные анемии нами отмечены у пациентов с ХОБЛ (у женщин со средним возрастом $53,4 \pm 3,4$ года и у мужчин — $60,3 \pm 4,1$ года; $p < 0,05$). При этом все нормоцитарные нормохромные анемии выявлены только среди больных БА (у женщин со средним возрастом $57,3 \pm 2,5$ года и у мужчин — $64,2 \pm 3,4$ года; $p < 0,01$).

Частота выявления анемии у больных с бронхообструктивной патологией в возрасте до 60 лет была вдвое выше, чем у пациентов в возрастной группе 60 лет и старше (7,5 и 3,73 % соответственно), после 60 лет частота выявления анемии среди мужчин и у женщин с хроническими бронхообструктивными заболеваниями выравнивалась. Наиболее выраженными различия по количеству Эр при ХОБЛ и БА были в пожилом возрасте, а по уровню Гем — в пожилом и старческом. Более выраженными различия такого маркера воспалительных изменений, как СОЭ, при ХОБЛ и БА были в молодом и среднем возрастах

(как и уровня сывороточного железа), содержание лейкоцитов в крови почти не зависело от возраста. Выявленное у женщин развитие анемий в более раннем возрасте, вероятно, может быть связано с исходно более низкими запасами/дефицитом железа, развившимися в репродуктивном (в связи с ежемесячными менструальными кровопотерями, с формированием и ростом плода у беременных, кровопотерей в родах, с расходом микроэлемента в составе молока у кормящих матерей) и климактерическом (дисфункциональные маточные кровотечения) периодах.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, сопоставление полученных в исследовании данных по показателям гемограммы и содержания сывороточного железа пациентов с бронхообструктивной патологией показало неоднородность изменений ряда показателей клинического анализа крови и содержания сывороточного железа при различных хронических обструктивных заболеваниях легких. Вероятно, это связано с определенными различиями патогенетических механизмов развития хронической обструктивной болезни легких и бронхиальной астмы. Особый интерес представляет наличие у таких больных анемий.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Глобальная стратегия диагностики, лечения и профилактики хронической обструктивной болезни легких (пересмотр 2014 г.). Пер. с англ. под ред. А.С. Белевского. М.: Рос. респ. общ., 2015.
[Global strategy for the diagnosis, treatment and prevention of chronic obstructive pulmonary disease (revised in 2014). Translated from English under the editorship of A.S. Belevsky. Moscow: Ros. resp. society, 2015 (in Russian).]
2. Malykhin F., Khrapunova A. Medical and demographic loss of population due to chronic obstructive pulmonary disease. *European Respiratory Journal*. 2016; 48(suppl 60): PA3929
3. Глобальная стратегия лечения и профилактики бронхиальной астмы (пересмотр 2014 г.). Пер. с англ. под ред. А.С. Белевского. М.: Рос. респ. общ., 2015.
[Global strategy for treatment and prevention of bronchial asthma (revised in 2014). Translated from English under the editorship of A.S. Belevsky. M.: Ros. resp. society, 2015 (in Russian).]
4. Мальхин Ф.Т., Батулин В.А. Оценка назначения потенциально нерекомендуемых лекарственных препаратов пульмонологическим пациентам пожилого и старческого возраста. *Медицина*. 2017; 1: 19–24.
[Malykhin F.T., Baturin V.A. Assignment of Potentially Inappropriate Medications in Elderly and Senile Pulmonary Patients — an Assessment. *Medicine*. 2017; 1: 19–24 (in Russian).]
5. Malykhin F.T. Indicators of comorbidity in chronic broncho-obstructive pathology. *Advances in Gerontology*. 2017; 7(3): 246–251.

6. *Fitzsimons E.J.* The anemia of chronic disease. *BMJ*. 2001; 322(7290): 811–812.
7. *Овчаренко С.И., Капустина В.А.* Новые достижения в лечении хронической обструктивной болезни легких (результаты исследования UPLIFT). *Фарматека*. 2009; 5: 33–38.
[*Ovcharenko S.I., Kapustina V.A.* New achievements in the treatment of chronic obstructive pulmonary disease (results of the UPLIFT study). *Pharmateca*. 2009; 5: 33–38 (in Russian).]
8. *Gan W.Q.* The association between chronic obstructive pulmonary disease and systemic inflammation: a systematic review and a meta-analysis. *Thorax*. 2004; 59: 574–580.
9. *Малыхин Ф.Т., Батулин В.А., Щетинин Е.В.* Региональные особенности изменения характера микрофлоры мокроты при хронической обструктивной болезни легких у пациентов разных возрастных групп. *Забайкальский медицинский вестник*. 2017; 4: 33–40.
[*Malykhin F.T., Baturin V.A., Shchetinin E.V.* Regional characteristics of the changing nature of microflora of sputum in chronic obstructive pulmonary disease in patients of different age groups. *Transbaikal Medical Bulletin*. 2017; 4: 33–40 (in Russian).]
10. *John M., Lange A., Hoernig S., et al.* Prevalence of anemia in chronic obstructive pulmonary disease: comparison to other chronic diseases. *Int. J. Cardiol*. 2006; 111(3): 365–370.
11. *Attaran D., Khajedalouee M., Ahmadi F., et al.* Anemia in COPD Patients and Its Relation to Serum Levels of Erythropoietin. *Tanaffos*. 2009; 8(2): 11–16.
12. *Macdougall I.C.* Novel erythropoiesis-stimulating agents: a new era in anemia management. *Clin. J. Am. Soc. Nephrol*. 2008; 3(1): 200–207.
13. *Chambellan A., Chailleux E., Similowski T.* ANTADIR Observatory Group. Prognostic value of the hematocrit in patients with severe COPD receiving long-term oxygen therapy. *Chest*. 2005; 128(3): 1201–1208.
14. *Stanbrook M.B.* The prevalence of anemia in chronic obstructive pulmonary disease. *Am. J. Respir. Crit. Care Med*. 2003; 167: 235–237.
15. *Park M.M., Durrani M., Zilberberg M.* Correlation of severity of anemia with severity of COPD. *Am. J. Respir. Crit. Care Med*. 2003; 167: A234.

УДК 615.816.03:616-56.257

М.И. Неймарк*д-р мед. наук, профессор, заведующий кафедрой анестезиологии и реаниматологии ФГБОУ ВО Алтайский государственный медицинский университет Минздрава России***Р.В. Киселев***канд. мед. наук, ассистент кафедры анестезиологии и реаниматологии ФГБОУ ВО Алтайский государственный медицинский университет Минздрава России***M.I. Neimark***MD, PhD, Full Prof., Chair of Anesthesiology and Intensive Care, Altay State Medical University***R.V. Kiselev***MD, PhD, Assistant Prof., Anesthesiology and Intensive Care, Altay State Medical University*

Сравнительный анализ режимов респираторной поддержки при эндоскопической гастропластике у больных с морбидным ожирением

КОНТАКТНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Киселев Роман Владимирович, канд. мед. наук, ассистент кафедры анестезиологии и реаниматологии ФГБОУ ВО Алтайский государственный медицинский университет Минздрава России

Адрес: 656011, г. Барнаул, ул. Матросова, д. 10

Тел.: +7 (906) 964-00-61

E-mail: fincher-75@mail.ru

Статья поступила в редакцию: 15.03.2018

Статья принята к печати: 04.06.2018

Comparative analysis of respiratory support for endoscopic sleeve gastropasty in patients with morbid obesity

CONTACT INFORMATION

Roman V. Kiselev, MD, PhD, Assistant Prof., Anesthesiology and Intensive Care, Altay State Medical University

Address: 10, Matrosov str., Barnaul, 656011, Russia

Tel.: +7 (906) 964-00-61

E-mail: fincher-75@mail.ru

Article received on: March 15, 2018

Article approved on: June 4, 2018

Аннотация

Для анализа влияния режимов респираторной поддержки на параметры внешнего дыхания, газообмена, периферическую и центральную гемодинамику при эндоскопической гастропластике у больных с морбидным ожирением проведено рандомизированное исследование 58 пациентов с морбидным ожирением, которым была выполнена эндоскопическая гастропластика в условиях сочетанной анестезии. В зависимости от выбора режима искусственной вентиляции легких (ИВЛ) больные были разделены на две группы: в 1-й группе ($n = 28$) респираторная поддержка в режиме, контролируемом по объему (VCV); во 2-й группе ($n = 30$) респираторная поддержка в режиме, контролируемом по давлению (PCV). Интраоперационно мониторировали параметры центральной гемодинамики, внешнего дыхания, периферическую гемодинамику, кислотно-щелочное состояние (КЩС). Было выяснено, что при ИВЛ в режиме PCV выявлен достоверно более высокий уровень оксигенации: PaO_2 — 96,8 (92,7; 99,8) мм рт. ст., $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ — 322,6 (341,2; 304,7) мм рт. ст. — в сравнении с вентиляцией в режиме VCV: PaO_2 — 92,2 (87,5; 96,3) мм рт. ст., $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ — 307,3 (286,2; 331,7) мм рт. ст., так же начиная со 2-го этапа исследования ($p < 0,05$).

Abstract

For the analysis of the effect of respiratory support on the parameters of external respiration, gas exchange, peripheral and central hemodynamics in endoscopic sleeve gastropasty in patients with morbid obesity a randomized study of 58 patients with morbid obesity was conducted, in which endoscopic sleeve gastropasty was performed under combined anesthesia. Depending on the choice of the mode of pulmonary ventilation (PV), the patients were divided into two groups. In the 1st group ($n = 28$) patients had respiratory support in the volume-controlled ventilation mode (VCV); in the 2nd group ($n = 30$) they had respiratory support in the pressure-controlled ventilation (PCV) mode. The parameters of central hemodynamics, external respiration, peripheral hemodynamics, ABB were monitored intraoperatively. It was found that a significantly higher level of oxygenation was detected with PCV mode: PaO_2 — 96.8 (92.7; 99.8) mm Hg, ($\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$) 322.6 (341.2; 304.7) mm Hg in comparison with VCV mode: PaO_2 — 92.2 (87.5; 96.3) mm Hg, $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ — 307.3 (286.2; 331.7) mm Hg, and in second stage of the study ($p < 0,05$).

Ключевые слова: морбидное ожирение, респираторная поддержка, центральная гемодинамика, индекс оксигенации, карбоксиперитонеум.

Keywords: morbid obesity, respiratory support, central hemodynamics, oxygenation index, carboxyperitoneum.

ВВЕДЕНИЕ

Постоянный рост числа пациентов с ожирением приводит к увеличению количества бариатрических оперативных вмешательств [1, 2]. На сегодняшний день одна из наиболее эффективных и часто выполняемых бариатрических операций — эндоскопическая продольная гастропластика. Эффективное анестезиологическое обеспечение этого вмешательства базируется на учете анатомических и функциональных изменений у пациентов с морбидным ожирением, в первую очередь, в респираторной системе. Во время операции происходит их усугубление из-за применения карбоксиперитонеума, приводящее к росту внутрибрюшного давления (ВБД), шинированию диафрагмы, снижению функциональной остаточной емкости (ФОЕ), легочного комплаенса и росту фракции шунта, что необходимо учитывать при выборе параметров респираторной поддержки. В этих условиях выбор режима и параметров респираторной поддержки является важным компонентом анестезиологического обеспечения эндоскопической гастропластики [3, 4].

Цель данного исследования — сравнить эффективность влияния различных режимов респираторной поддержки на показатели внешнего дыхания, газообмена, периферической и центральной гемодинамики при анестезиологическом обеспечении эндоскопической гастропластики у больных морбидным ожирением.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Проведено проспективное рандомизированное исследование 58 пациентов с индексом массы тела (ИМТ) $> 40 \text{ кг/м}^2$, которым была выполнена эндоскопическая продольная гастропластика. Критерии исключения: возраст < 15 лет и > 75 лет, ИМТ < 35 , декомпенсированный гипотиреоз, кортикостерома.

В зависимости от выбора режима респираторной поддержки больные были разделены на две группы. В 1-й группе ($n = 28$) респираторная поддержка проводилась вентилятором Mindray WATO EX-65 (Shenzhen Mindray Bio-Medical Electronics Co., Ltd., КНР) в режиме VCV, параметры: V_t — 6 мл/кг от идеальной массы тела (ИдМТ); f — 12–14 в мин; $T_I : T_E$ — 1 : 2; $TIP : TP$ 30 %; P_{limit} — 30 см водн. ст.; $PEEP$ —

10 см водн. ст.; FiO_2 — 0,3. Во 2-й группе ($n = 30$) респираторная поддержка проводилась вентилятором Mindray WATO EX-65 в режиме PCV, параметры: P_{insp} — 15–17 см водн. ст.; f — 12 в мин; $T_I : T_E$ — 1 : 1; $Trise$ — 0,8–0,9 с; $PEEP$ — 10–14 см водн. ст.; при этом P_{insp} снижали в динамике под контролем V_t , а $PEEP$ ступенчато повышали в зависимости от показателей газов крови и комплаенса респираторной системы. По 6 основным признакам сравниваемые группы были репрезентативны: пол, возраст, ИМТ, характер сопутствующей патологии, физическое состояние по ASA, тип оперативного вмешательства. Пациенты получали предоперационную терапию, соответствующую коморбидной патологии.

Все пациенты оперированы в условиях сочетанной анестезии на основе низкочастотной ингаляции десфлурана в комбинации с продленной эпидуральной анальгезией (ПЭА) ропивакакаином. В операционной с УЗИ-ассистированием портативной системой Mindray M5 (Shenzhen Mindray Bio-Medical Electronics Co., Ltd., КНР) осуществлялась катетеризация *v. jugularis interna* и эпидурального пространства на уровне Th_{8-10} . Индукцию анестезии в обеих группах проводили фентанилом $2,5 \pm 0,07 \text{ мкг/кг}$ ИдМТ и пропофолом $2,5 \pm 0,03 \text{ мг/кг}$ актуальной массы тела (АМТ). Интубацию трахеи выполняли на фоне миорелаксации рокурония бромидом $0,6 \pm 0,04 \text{ мг/кг}$ ИдМТ, базовая анестезия поддерживалась низкочастотной ингаляцией десфлурана в дозе $5,2 \pm 1,7 \text{ об. \%}$ до целевого значения минимальной альвеолярной концентрации (МАК) $4,1 \pm 1,4$ в комбинации с фракционным введением фентанила $4,3 \pm 0,6 \text{ мкг/кг/ч}$ ИдМТ, в сочетании с ПЭА ропивакакаином со скоростью 5–8 мл/ч. Миорелаксацию поддерживали внутривенной инфузией рокурония бромида со скоростью $0,4 \pm 0,05 \text{ мг/кг/ч}$ ИдМТ. Инфузионная терапия у пациентов обеих групп включала сбалансированные полиионные растворы с разницей сильных ионов 24 мэкв/л, с носителем резервной щелочи (малат и ацетат), и коллоидные растворы на основе желатина; объем инфузии определялся интраоперационной кровопотерей, физиологическими и патологическими потерями.

Для оценки эффективности респираторной поддержки проводили исследование внешнего дыхания методом частичной рециркуляции углекислого газа в замкнутом дыхательном контуре с помощью системы NICO 7300 (Novamatrix Medical Systems Inc., США), оценивали статический комплаенс респираторной системы.

торной системы (Cst), минутную альвеолярную вентиляцию (MValv), среднее давление в дыхательных путях (MAP), давление плато вдоха (P plateau), пиковое инспираторное давление (PIP), сопротивление дыхательных путей (Raw), пиковый экспираторный поток (PEF) и волюметрическую капнографию датчиком (CapnoStat 5), парциальное давление углекислого газа в конце выдоха (EtCO₂), объем выделенного углекислого газа в минуту (VCO₂), объем мертвого пространства (VdAw). Параметры кислотно-щелочного состояния (КЩС) и газов крови (PaO₂, PaCO₂, pH, BE, HCO₃) определяли газоанализатором i-STAT (Abbott USA). Рассчитывали driving pressure (ΔP) (давление вытеснения) по формуле: P plateau – PEEP – как триггерный показатель начинающегося вентилатор-ассоциированного повреждения легких (VALI) [5], соотношение VCO₂/EtCO₂ как суррогатный маркер влияния PEEP на перфузию легких и сердечный выброс, индекс оксигенации PaO₂/FiO₂ как косвенный маркер фракции шунта [6]. Для оценки влияния режимов искусственной вентиляции легких (ИВЛ) с высоким уровнем PEEP на систему кровообращения в условиях грудной эпидуральной анестезии проводили мониторинг периферической гемодинамики аппаратом 56S (Hewlett-Packard, США), контролируя неинвазивное систолическое (САД), среднее (СрАД), диастолическое артериальное давление (ДАД), ЭКГ и параметры центральной гемодинамики с помощью системы NICO 7300 (Novamatrix Medical Systems Inc., США), основываясь на непрямом принципе Фика. Мониторировали сердечный индекс (CI), индекс ударного объема (SVI), индекс системного сосудистого сопротивления (SVRI), инвазивно центральное венозное давление (ЦВД) с помощью флeboтометра Вальдмана. Исследования проводили на 4 этапах: после индукции в анестезию, на этапе инсuffляции CO₂ в брюшную полость, наложения скрепочного шва, после десuffляции.

Количественные переменные проанализированы на нормальность распределения с помощью теста Шапиро–Уилка и Лиллиефорса. В том случае, если распределение соответствовало нормальному, для оценки достоверности различий между выборками использовался t-критерий Стьюдента. В противном случае применялся U-критерий Манна–Уитни. Для анализа динамики с ненормальным распределением использовался ранговый дисперсионный анализ Фридмана, для анализа динамики с нормальным распределением — дисперсионный анализ повторных измерений. Средние значения нормально распределенных количественных параметров представлены средним арифметическим (M) со стандартным отклонением (SD), а ненормально распределенных — медианой (Me), 25-м и 75-м процентиллями (LQ; UQ). Нулевую гипотезу отклоняли при $p < 0,05$. Обработку данных проводили с помощью пакета компьютерных программ Statistica 10.0.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Достоверной разницы по продолжительности оперативного вмешательства, объему кровопотери и инфузионной терапии в обеих группах не было. Средняя продолжительность операций в 1-й группе составила $146,5 \pm 4,2$ мин, во 2-й группе — $149,1 \pm 4,3$ мин ($p > 0,05$). Интраоперационная кровопотеря в 1-й группе составила $214,2 \pm 17,2$ мл, во 2-й группе — $217,3 \pm 18,1$ мл. Соответственно, объем инфузии в 1-й группе составил — $25,7 \pm 2,4$ мл/кг, во 2-й группе — $26,3 \pm 1,9$ мл/кг ($p > 0,05$).

При анализе интраоперационных показателей внешнего дыхания в результате применения более высокого уровня PEEP после наложения карбокси-перитонеума зарегистрирован достоверный рост PIP в обеих группах в сравнении с исходными показателями. После десuffляции показатели PIP снизились до исходных величин. При этом роста MAP в дыхательных путях во 2-й группе не наблюдалось в отличие от показателей в 1-й группе, где был зарегистрирован достоверный рост MAP на всех этапах исследования ($p < 0,05$). Начиная со второго этапа исследования во 2-й группе был зарегистрирован достоверный рост объема мертвого пространства (VdAw) и величины минутной альвеолярной вентиляции (MValv) в сравнении с 1-й группой ($p < 0,05$). В обеих группах исходно и на последующих этапах исследования был зарегистрирован достоверно сниженный Cst в сравнении с нормальными значениями, однако во 2-й группе, начиная со второго этапа исследования, было зарегистрировано достоверное повышение значения Cst ($p < 0,05$). Кроме того, не было выявлено роста уровня ΔP во 2-й группе по этапам исследования и в сравнении со значениями в 1-й группе ($p > 0,05$). При исследовании потоковых показателей внешнего дыхания было зарегистрировано достоверно большее Raw в 1-й группе в сравнении с нормальными показателями и со 2-й группой, при этом пиковый экспираторный поток (PEF) достоверно в группах не различался. В ходе анализа эффективности вентиляции был зарегистрирован достоверный рост EtCO₂ в обеих группах в сравнении с первым этапом. Этот показатель достоверно отличался от нормальных значений ($p < 0,05$), причем по ходу операции приходилось увеличивать частоту дыхания (RR), чтобы предупредить развитие тяжелой гиперкапнии. На 4-м этапе после десuffляции дальнейшего увеличения значения EtCO₂ не наблюдалось. Был зарегистрирован достоверный рост значений VCO₂ на 2-м и 3-м этапах исследования, но после десuffляции дальнейшего роста VCO₂ в обеих группах не происходило ($p > 0,05$). При анализе динамики соотношения VCO₂/EtCO₂ не было выявлено достоверного различия между группами, и этот показатель оставался стабильным на протяжении всего исследования ($p > 0,05$) (табл. 1).

Таблица 1

Сравнительная характеристика интраоперационных параметров внешнего дыхания между группами (Ме [LQ; UQ])

Параметры	Группы	Этапы операции			
		I	II	III	IV
MV, л/мин	1-я	8,4 (7,1; 9,8)	8,5 (7,2; 9,4)	8,4 (7,3; 9,2)	8,3 (7,2; 9,2)
	2-я	8,3 (7,0; 9,5)	8,4 (7,1; 9,3)	8,3 (7,1; 8,9)	8,4 (7,3; 9,3)
VdAw, мл	1-я	167,2 (133,7; 202,1)	170,9 (138,6; 196,2)	172,6 (137,5; 198,4)	173,9 (135,1; 188,4)
	2-я	169,5 (134,5; 206,2)	198,1 (175,1; 199,8)***	197,3 (185,7; 217,8)*	197,6 (187,3; 236,9)*
MValv, л/мин	1-я	4,2 (3,5; 5,2)	4,3 (3,7; 5,8)	4,4 (3,8; 4,9)	4,3 (3,2; 5,7)
	2-я	4,3 (3,6; 5,9)	6,1 (4,3; 5,9)***	6,2 (4,4; 6,8)*	6,3 (4,7; 6,9)*
PIР, см H ₂ O	1-я	23,5 (18,4; 25,2)	29,1 (22,2; 33,2)**	29,2 (22,8; 31,9)	24,2 (19,8; 25,6)**
	2-я	24,2 (20,3; 31,6)	28,5 (21,7; 30,0)**	28,7 (22,1; 30,0)	23,7 (19,5; 24,9)**
MAP, см H ₂ O	1-я	19,1 (12,5; 22,2)	20,2 (14,4; 25,1)	19,8 (14,2; 24,9)	19,2 (8132; 23,5)
	2-я	13,3 (12,2; 21,5)*	14,8 (11,2; 18,3)*	14,2 (10,5; 18,9)*	13,9 (8,9; 15,2)*
P plateau, см H ₂ O	1-я	25,3 (20,8; 40,3)	26,1 (21,8; 41,4)	26,8 (22,1; 42,3)	26,5 (21,8; 41,3)
	2-я	23,9 (19,2; 38,9)	24,8 (20,4; 39,7)	25,1 (22,2; 39,7)	25,8 (21,9; 40,9)
ΔP, см H ₂ O	1-я	14,1 (10,3; 18,4)	15,1 (11,8; 20,3)	15,7 (12,1; 20,9)	16,1 (12,9; 20,7)
	2-я	13,8 (10,1; 18,2)	12,9 (9,7; 17,1)	12,5 (9,5; 16,9)	13,7 (10,7; 18,8)
Cst, мл/см H ₂ O	1-я	42,3 (33,1; 52,5)	41,2 (32,9; 47,1)	42,8 (33,6; 53,4)	43,1 (33,5; 51,2)
	2-я	43,6 (34,2; 53,1)	48,4 (38,7; 58,3)***	49,2 (42,9; 62,8)*	49,9 (43,2; 63,5)*
Raw, см H ₂ O/л × с	1-я	11,1 (10,3; 14,1)	11,9 (10,4; 13,1)	11,7 (10,3; 12,8)	11,8 (9,9; 12,5)
	2-я	8,2 (5,9; 11,6)*	8,4 (6,1; 11,7)*	8,5 (6,3; 11,8)*	8,4 (6,2; 10,9)*
PEF, л/мин	1-я	396,4 (341,6; 422,4)	395,2 (352,4; 443,2)	386,2 (35 192; 441,3)	385,2 (352,1; 489,9)
	2-я	395,3 (338,3; 425,2)	389,3 (337,1; 421,6)	387,8 (338,5; 418,6)	386,7 (347,3; 419,1)
ETCO ₂ , мм рт. ст.	1-я	37,5 (31,7; 44,2)	45,9 (38,4; 57,1)**	48,7 (41,2; 58,9)	42,9 (36,2; 48,5)**
	2-я	38,2 (32,8; 43,9)	46,3 (39,5; 59,7)**	49,2(42,5; 60,7)	41,7 (45,1; 45,7)**

Окончание таблицы на следующей странице

Таблица 1. Окончание

Параметры	Группы	Этапы операции			
		I	II	III	IV
VCO ₂ , мл/мин	1-я	244,1 (217,7; 270,1)	312,5 (261,2; 344,3)**	325,9 (278,1; 359,9)	248,5 (223,5; 267,5)**
	2-я	240,7 (218,2; 279,1)	316,7 (274,5; 348,9)**	332,1 (281,5; 369,2)	247,7 (221,2; 262,3)**
VCO ₂ /EtCO ₂ , мл/мин/мм рт. ст.	1-я	6,5 (5,5; 7,2)	6,8 (5,6; 7,3)	6,7 (5,7; 7,5)	5,8 (5,2; 6,8)
	2-я	6,3 (5,2; 7,4)	6,8 (5,7; 7,4)	6,7 (5,7; 7,4)	5,9 (4,9; 6,9)

* Достоверные показатели различия между 1-й и 2-й группами при $p < 0,05$ рассчитывались с помощью U-критерия Манна–Уитни.

** $p < 0,05$, достоверность различия между предыдущим и последующим этапом в группе определялась посредством рангового дисперсионного анализа Фридмана.

*** $p < 0,05$ по сравнению с предыдущим этапом и достоверные различия между двумя группами при $p < 0,05$.

Жирный шрифт — $p < 0,05$ по отношению к норме.

При исследовании газового гомеостаза и КЩС исходно в обеих группах наблюдалось умеренное снижение PaO₂ и умеренное увеличение PaCO₂. При использовании PCV режима вентиляции уже на 2-м этапе исследования и в дальнейшем регистрировался прирост показателей PaO₂. Причем во 2-й группе он был достоверно выше на 2, 3 и 4-м этапах исследования по сравнению с исходным уровнем и показателями 1-й группы ($p < 0,05$). Похожая динамика была выявлена при исследовании индекса оксигенации в группах на этапах исследования, то есть на 2, 3 и 4-м этапах исследования показатель PaO₂/FiO₂ во 2-й группе был достоверно выше, чем в 1-й группе ($p < 0,05$). При анализе показателей напряжения углекислого газа в артериальной крови был отмечен достоверный рост PaCO₂ в обеих группах. На 2-м и 3-м этапах он был достоверно выше исходных величин ($p < 0,05$), однако на 4-м этапе после десуфляции дальнейшего роста гиперкапнии зарегистрировано не было, и значения PaCO₂ в обеих группах соответствовали верхним границам нормальных референтных интервалов. Также в группах регистрировалось снижение показателя pH на 2-м и 3-м этапах исследования в сравнении с исходными значениями, который достоверно между группами не различался. На 4-м этапе исследования после десуфляции дальнейшего снижения pH в группах не наблюдалось, и он так же возвращался в пределы нормальных значений. При этом не было выявлено достоверных различий в концентрациях HCO₃⁻, BE в обеих группах между собой и на всех этапах исследования, и в сравнении с референтными значениями ($p > 0,05$) (табл. 2).

На 1-м этапе исследования основные показатели периферической гемодинамики у пациентов обеих групп статистически достоверно не различались и находились в диапазоне нормотонии, но на 2-м и 3-м этапах исследования было зарегистрировано достовер-

ное повышение САД, СрАД, ДАД ($p < 0,05$) в обеих группах. На 4-м этапе исследования после десуфляции значения САД, СрАД, ДАД имели схожий уровень с исходными значениями. При исследовании параметров центральной гемодинамики было выявлено на 2-м этапе исследования достоверное снижение CI, SVI в обеих группах в сравнении с 1-м этапом исследования, однако между собой в группах достоверного различия выявлено не было ($p < 0,05$). На 3-м этапе исследования значения CI, SVI достоверно не отличались между группами. На 4-м этапе показатели CI, SVI были сопоставимыми с 1-м этапом исследования. Также был выявлен достоверный рост ЦВД на 2-м и последующих этапах в обеих группах в сравнении с исходным уровнем, связанный, вероятно, с волевым вмешательством. При этом между группами на этапах исследования достоверных различий в значении ЦВД выявлено не было ($p > 0,05$). Нами не было также зарегистрировано достоверных различий в динамике ЧСС, SVRI на этапах исследования между группами (табл. 3)

Необходимость применения более высокого уровня РЕЕР после наложения карбоксиперитонеума неизбежно привела к росту PIP в обеих группах в сравнении с исходными показателями, с последующим закономерным снижением до исходных величин после десуфляции. При этом за счет титрования уровня P_{insp} и РЕЕР во 2-й группе роста среднего давления MAP в дыхательных путях не наблюдалось в отличие от 1-й группы. Это, вероятно, было обусловлено меньшим Vt_i во 2-й группе при применении вентиляции, контролируемой по давлению [7]. Более высокие значения VdAw и MValv во 2-й группе связаны с возможностью титрования с использованием в итоге более высоких значений РЕЕР в режиме PCV, приводящих к увеличению остаточной емкости легких (FRC), известной как

Таблица 2

Сравнительная характеристика интраоперационных параметров КЩС и газового гомеостаза между группами (Me [LQ; UQ])

Исследуемые показатели	Группы	Этапы исследования			
		I	II	III	IV
PaO ₂ , мм рт. ст.	1-я	85,6 (78,3; 89,3)	92,2 (87,5; 96,3)**	92,6 (89,6; 96,5)	93,2 (91,9; 96,2)
	2-я	84,1 (79,2; 88,9)	96,8 (92,7; 99,8)***	97,3 (96,7; 99,6)*	98,9 (95,4; 101,4)*
PaCO ₂ , мм рт. ст.	1-я	54,6 (49,7; 58,3)	54,2 (48,1; 55,3)	56,1 (49,4; 65,8)**	43,4 (37,1; 47,8)**
	2-я	56,1 (50,9; 61,5)	56,4 (53,2; 65,1)	57,9 (51,5; 66,1)**	44,3 (38,4; 48,2)**
pH	1-я	7,34 (7,36; 7,42)	7,29 (7,26; 7,35)**	7,29 (7,23; 7,33)	7,35 (7,33; 7,38)**
	2-я	7,36 (7,34; 7,41)	7,28 (7,25; 7,34)**	7,30 (7,24; 7,34)	7,34 (7,32; 7,37)**
BE, ммоль/л	1-я	-1,2 (-2,2; 1,4)	-1,2 (-0,7; 1,8)	-0,9 (-0,6; 1,6)	-0,7 (-0,5; 1,2)
	2-я	-1,1 (-2,1; 1,3)	-1,3 (-0,8; 1,7)	-1,1 (-0,8; 1,5)	-0,8 (-0,6; 1,3)
HCO ₃ , ммоль/л	1-я	23,2 (21,4; 27,3)	25,7 (23,6; 28,1)	25,5 (22,5; 28,1)	25,8 (21,4; 28,3)
	2-я	22,3 (20,3; 25,9)	24,9 (23,3; 27,8)	26,3 (23,8; 29,8)	26,2 (22,6; 29,1)
PaO ₂ /FiO ₂ , мм рт. ст.	1-я	285,3 (307,5; 232,5)	307,3 (286,2; 331,7)**	308,6 (289,2; 348,1)	310,6 (282,4; 338,7)
	2-я	280,3 (311,2; 238,2)*	322,6 (341,2; 304,7)***	324,3,1 (461,7; 517,1)*	329,6,8 (291,7; 363,4)*

* Достоверные показатели различия между 1-й и 2-й группами при $p < 0,05$ рассчитывались с помощью U-критерия Манна—Уитни.

** $p < 0,05$, достоверность различия между предыдущим и последующим этапом в группе определялась посредством рангового дисперсионного анализа Фридмана.

*** $p < 0,05$ по сравнению с предыдущим этапом и достоверные различия между двумя группами при $p < 0,05$.

Жирный шрифт — $p < 0,05$ по отношению к норме.

своеобразное количественное выражение антиателектатического потенциала легких [8, 9]. Снижение статического комплаенса респираторной системы в обеих группах зависело от исходных рестриктивных нарушений у этой категории больных (шинирование грудной стенки из-за накопления жировых масс на ее поверхности, повышенный внутрилегочный объем крови, высокое стояние диафрагмы из-за внутрибрюшной гипертензии). Достоверно большие значения Cst во 2-й группе со второго этапа исследования связаны с протективным эффектом режима PCV, деликатным изменением соотношения P_{insp} и РЕЕР, которые совместно с инверсией дыхательного цикла приводят к минимизации повреждающего эффекта ИВЛ у пациентов 2-й группы [10]. Это же подтверждает отсутствие роста показателя ΔP во 2-й группе, несмотря на более высокий уровень РЕЕР в динамике на этапах опера-

ции, и регистрация значений менее 15 мм H₂O, что является безопасным уровнем с позиции потенциального развития вентилятор-ассоциированного повреждения легких (VALI) при данных параметрах вентиляции [11]. Достоверно большее сопротивление дыхательных путей в 1-й группе в сравнении со 2-й группой также связано с более высоким дыхательным объемом V_{ti} в 1-й группе и, соответственно, более высокой турбулентностью инспираторного потока при объемной вентиляции на фоне выраженной рестрикции у пациентов с морбидным ожирением. Напротив, меньший V_{ti} у пациентов 2-й группы в ходе динамической коррекции P_{insp} и РЕЕР по ходу операции в конечном итоге привел к достоверному снижению Raw при неизменных пиковых экспираторных потоках в обеих группах. Достоверный рост ETCO₂ в 1-й и 2-й группах в сравнении с первым этапом с последующей стабилизацией

Таблица 3

Сравнительная характеристика интраоперационных параметров гемодинамики между группами

Параметры	Группы	Этапы исследования			
		I	II	III	IV
ЧСС, уд./мин	1-я	69,8 (62,6; 76,3)	65,2 (61,7; 76,1)	64,8 (61,8; 75,4)	65,6 (62,4; 74,7)
	2-я	71,3 (66,1; 80,5)	66,3 (62,3; 78,4)	65,3 (60,9; 77,3)	66,7 (59,8; 75,1)
САД, мм рт. ст.	1-я	119,8 (102,6; 118,5)	147,3 (129,8; 159,3)**	139,1 (123,5; 157,7)	120,8 (104,7; 126,7)**
	2-я	122,4 (105,3; 128,3)	146,8 (128,4; 153,6)**	140,2 (122,4; 158,1)	122,4 (107,1; 129,1)**
СрАД, мм рт. ст.	1-я	82,1 (69,9; 96,1)	92,6 (78,2; 97,3)**	91,3 (79,9; 98,7)	85,9 (73,8; 96,2)**
	2-я	83,4 (72,8; 101,8)	93,1 (84,7; 101,9)**	92,7 (80,6; 101,3)	83,2 (74,5; 97,5)**
ДАД, мм рт. ст.	1-я	75,3 (52,6; 80,4)	87,4 (79,3; 99,7)**	88,1 (68,4; 99,4)	77,4 (62,2; 84,1)**
	2-я	74,9 (51,3; 79,7)	86,3 (80,5; 98,6)**	87,3 (71,3; 97,1)	75,9 (59,8; 85,3)**
ЦВД #, мм водн. ст.	1-я	28,3 ±3,1	43,9 ±3,6**	53,9 ±4,2**	55,4 ±3,8
	2-я	27,4 ±3,9	44,2 ±4,1**	55,2 ±3,5**	56,2 ±3,6
CI, л/мин/м ²	1-я	4,8 (2,7; 6,5)	2,1 (1,7; 2,7)**	4,3 (2,5; 5,1)**	5,1 (2,7; 6,2)
	2-я	5,2 (2,9; 6,7)	2,3 (1,9; 2,9)**	4,4 (2,6; 5,4)**	5,3 (2,9; 6,4)
SVI мл/м ²	1-я	54,2 (48,3; 68,5)	36,9 (26,8; 40,7)**	48,3 (36,2; 50,8)**	51,8 (43,7; 62,8)
	2-я	53,9 (47,2; 67,9)	35,1 (27,3; 41,2)**	47,1 (35,7; 49,4)**	52,5 (44,5; 63,6)
SVRI #, дин×см×с ⁵ ×м ²	1-я	1936,1 ±13,1	1951,8 ±12,2	1969,3 ±10,4	1946,7 ±10,6
	2-я	1933,2 ±11,4	1948,2 ±11,8	1962,5 ±11,6	1944,5 ±12,2

Данные представлены как M ± SD, в остальных случаях — как Me (LQ; UQ).

Жирным шрифтом выделены $p < 0,05$ по отношению к норме.* Достоверные показатели различия между двумя группами при $p < 0,05$ в группах с нормальным распределением # рассчитывались с использованием t-критерия Стьюдента, в группах с асимметричным распределением — с помощью U-критерия Манна—Уитни.** $p < 0,05$ по сравнению с предыдущим этапом, в группах с нормальным распределением # определялись посредством дисперсионного анализа повторных измерений, в группах с асимметричным распределением — с помощью дисперсионного анализа Фридмана.

после десуфляции — многофакторной этиологии, в первую очередь, имеет значение абсорбция CO_2 из брюшной полости, необходимость применения высоких значений РЕЕР, высокий метаболический уровень образования CO_2 у больных с морбидным ожирением. Это не связано с плохой работой системы поглощения CO_2 , что подтверждает достоверный рост продукции углекислого газа (VCO_2) и схожая динамика изменений на этапах исследования значе-

ний VCO_2 в обеих группах [12]. Отсутствие достоверного различия значения $\text{VCO}_2/\text{EtCO}_2$ во 2-й группе на всех этапах исследования говорит об отсутствии избыточного перераздувания альвеол при применении режима PCV с титрованием РЕЕР по эффекту и отсутствию негативного влияния на внутрилегочную перфузию у пациентов 2-й группы.

Исходно умеренная гипоксемия и гиперкапния в обеих группах связана непосредственно с анато-

мо-функциональными изменениями респираторной системы у больных с морбидным ожирением. Достоверно более высокая степень оксигенации во 2-й группе обусловлена приростом альвеолярной вентиляции, рекрутированием коллабированных альвеол в результате применения более высоких значений РЕЕР и изменения уровня P_{insp} в режиме PCV и снижением фракции шунта в конечном итоге [13]. О чем свидетельствует динамика индекса оксигенации в группах на этапах исследования? Динамика значений $PaCO_2$ в обеих группах на 2-м и 3-м этапах исследования подтверждает предположение об абсорбции CO_2 из брюшной полости [14]. Закономерно с ростом значений $PaCO_2$ в группах регистрировался респираторный ацидоз, подтвержденный снижением pH на 2-м и 3-м этапах исследования, который купировался после десуфляции. Отсутствие различий в концентрации HCO_3^- , BE в обеих группах на всех этапах исследования в сравнении с референтными значениями исключает метаболический компонент ацидоза. Уровень $PaCO_2$, pH на всех этапах исследования соответствовал значениям, принятым в общеизвестной концепции пермиссивной гиперкапнии и безопасности респираторной поддержки [15, 16].

Зарегистрированное достоверное повышение САД, СрАД, ДАД на 2-м и 3-м этапах исследования показателей периферической гемодинамики у пациентов обеих групп связано с влиянием карбоксиперитонеума, необходимостью поддержания абдоминального перфузионного давления, с адренергическим ответом на увеличение содержания углекислого газа в крови, что подтверждается нормализацией значений САД, СрАД, ДАД после десуфляции [17]. Достоверное снижение значений CI, SVI в обеих группах на 2-м этапе исследования в сравнении с исходными показателями связано, вероятно, с приданием положения Фовлера пациентам на фоне карбоксиперитонеума, высоким уровнем РЕЕР, приведшим к редукции венозного возврата и опосредованно ударного объема и сердечного выброса. Это подтверждается дальнейшим ростом значений CI, SVI на 3-м и 4-м этапах исследования на фоне интраоперационной волемической нагрузки и достоверного роста значения ЦВД, начиная со 2-го этапа исследования в обеих группах. Таким образом, при анализе параметров центральной гемодинамики не обнаружено достоверного различия между группами на этапах исследования, что говорит об отсутствии негативного влияния используемых режимов ИВЛ на центральную гемодинамику.

ВЫВОДЫ

1. Применение режима вентиляции легких с управлением по давлению и настройкой со-

отношения P_{insp} и РЕЕР в динамике по ходу оперативного вмешательства позволяет улучшить показатели альвеолярной вентиляции.

2. Оптимизация альвеолярной вентиляции приводит к увеличению остаточной емкости легких, повышению антиателектатического потенциала легких, снижению фракции шунта и тем самым улучшению оксигенации у больных с морбидным ожирением на фоне карбоксиперитонеума и роста внутрибрюшного давления.
3. За счет ступенчатого повышения уровня РЕЕР и снижения P_{insp} под контролем V_{te} на этапах оперативного вмешательства на фоне высокой грудной эпидуральной анальгезии не возникало отрицательного воздействия на центральную гемодинамику.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. *Finucane M.M., Stevens G.A., Cowan M., et al.* National, regional, and global trends in body-mass index since 1980: systematic analysis of health examination surveys and epidemiological studies with 960 country-years and 9.1 million participants. *Lancet*. 2011; 377(9765): 557–567.
2. *Витебская А.В., Пятницкая К.В.* Ожирение и его осложнения в педиатрической практике. *Сеченовский вестник*. 2016; 2(24): 4–8.
[*Vitebskaja A.V., Pjatnickaja K.V.* Obesity and its complications in pediatric practice. *Sechenovskij vestnik*. 2016; 2(24): 4–8 (in Russian).]
3. *Bellamy M., Struys M.* Anaesthesia for the Overweight and Obese Patient. Oxford UK: Oxford University Press, 2007.
4. *Bellamy M., Margaron M.* Designing intelligent anesthesia for a changing patient demographic: a consensus statement to provide guidance for specialist and non-specialist anesthesiologists written by members of and endorsed by the Society for Obesity and Bariatric Anaesthesia (SOBA). *Perioperative Medicine*. 2013; 2(1): 12.
5. *Gattinoni L., Carlesso E., Cadringer P., et al.* Physical and biological triggers of ventilator-induced lung injury and its prevention. *Eur. Respir J. Suppl.* 2003; 47(22): 15–25.
6. *Ярошецкий А.И., Проценко Д.Н., Резепов Н.А., Гельфанд Б.Р.* Настройка положительного давления конца выдоха при паренхиматозной ОДН: статическая петля «давление–объем» или транспульмональное давление? *Анестезиология и реаниматология*. 2014; 59(4): 53–59.
[*Yaroshetskiy A.I., Protsenko D.N., Rezepov N.A., Gelfand B.R.* Positive end-expiratory pressure adjustment in parenchymal respiratory failure: static pressure-volume loop or transpulmonary pressure? *Anesteziologiya i Reanimatologiya*. 2014; 59(4) 53–59 (in Russian).]
7. *East T.D., in't Veen J.C., Jonker T., et al.* Computer-controlled positive end-expiratory pressure titration for effective oxygenation without frequent blood gases. *Critical Care Medicine*. 1988; 16(3): 252–257.
8. *Gattinoni L., Masherani D., Torresin A., et al.* Morphological response to positive end expiratory pressure in acute respiratory failure. Computerized tomography study. *Intensive Care Med*. 1986; 12(3): 137–142.

9. *East T.D., in't Veen J.C., Pace N., McJames S.* Functional residual capacity as a noninvasive indicator of optimal positive end-expiratory pressure. *J. Clin. Monit.* 1988; 4(2): 91–98.
10. *Kim W.H., Hahm T.S., Kim J.A., et al.* Prolonged inspiratory time produces better gas exchange in patients undergoing laparoscopic surgery: a randomised trial. *Acta Anaesthesiol. Scand.* 2013; 57(5): 613–622.
11. *Bugedo G., Retamal J., Bruhn A.* Driving pressure: a marker of severity, a safety limit, or a goal for mechanical ventilation? *Crit Care.* 2017; 21: 199.
12. *Hatipoglu S., Akbulut S., Hatipoglu F., Abdullayev R.* Effect of laparoscopic abdominal surgery on splanchnic circulation: historical developments. *World J. Gastroenterol.* 2014; 20(48): 18165–18176.
13. *Pirrone M., Fisher D., Chipman D., et al.* Recruitment Maneuvers and Positive End-Expiratory Pressure Titration in Morbidly Obese ICU Patients. *Crit. Care Med.* 2016; 44(2): 300–307.
14. *Artuso D., Wayne M., Cassaro S., et al.* Hemodynamic Changes During Laparoscopic Gastric Bypass. *Arch. Surg.* 2005; 140(3): 289–292.
15. *Laffey J.G., O'Croinin D., McLoughlin P., Kavanagh B.P.* Permissive hypercapnia — role in protective lung ventilatory strategies. *Intensive Care Med.* 2004; 30(3): 347–356.
16. *Marhong J., Fan E.* Carbon dioxide in the critically ill: too much or too little of a good thing? *Respir. Care.* 2014; 59(10): 1597–1605.
17. *Борисов А.Е.* Видеоэндоскопические вмешательства на органах живота, груди и забрюшинного пространства. СПб.: ЭФА, 2002.
[*Borisov A.E.* Video endoscopic interventions on the organs of the abdomen, chest and retroperitoneal space. St Petersburg.: EFA, 2002 (in Russian).]

УДК 615.322.07:[582.678.2:581.45]

Э.Х. Галияхметова

канд. фармацевт. наук, доцент кафедры фармакогнозии с курсом ботаники и основ фитотерапии ФГБОУ ВО Башкирский государственный медицинский университет Минздрава России

Н.В. Кудашкина

д-р фармацевт. наук, профессор, заведующий кафедрой фармакогнозии с курсом ботаники и основ фитотерапии ФГБОУ ВО Башкирский государственный медицинский университет Минздрава России

С.Р. Хасанова

д-р фармацевт. наук, профессор кафедры фармакогнозии с курсом ботаники и основ фитотерапии ФГБОУ ВО Башкирский государственный медицинский университет Минздрава России

E.H. Galiakhmetova

PhD, Associate Prof., Pharmacognosy with Botany and Basics of Phytotherapy, Bashkir State Medical University

N.V. Kudashkina

PhD, DSci, Full Prof., Chair of Pharmacognosy with Botany and Basics of Phytotherapy, Bashkir State Medical University

S.R. Khasanova

PhD, DSci, Full Prof., Pharmacognosy with Botany and Basics of Phytotherapy, Bashkir State Medical University

Исследование содержания кверцетина в листьях лимонника китайского

A study of quantitative content of quercetin in the leaves of the schisandra chinensis

КОНТАКТНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Галияхметова Эльвира Халитовна, канд. фармацевт. наук, доцент кафедры фармакогнозии с курсом ботаники и основ фитотерапии ФГБОУ ВО Башкирский государственный медицинский университет Минздрава России

Адрес: 450008, г. Уфа, ул. Ленина, д. 3

Тел.: +7 (347) 271-22-85

E-mail: galiahmetova.elvi@yandex.ru

Статья поступила в редакцию: 16.03.2018

Статья принята к печати: 04.06.2018

CONTACT INFORMATION

Elvira Kh. Galiakhmetova, PhD, Associate Prof., Pharmacognosy with Botany and Basics of Phytotherapy, Bashkir State Medical University

Address: 3, Lenin str., Ufa, 450008, Russia

Tel.: +7 (347) 271-22-85

E-mail: galiahmetova.elvi@yandex.ru

Article received on: March 16, 2018

Article approved on: June 4, 2018

Аннотация

Abstract

В статье рассмотрены вопросы определения содержания доминирующего флавоноида в спиртовых извлечениях из листьев лимонника китайского (*Schisandra chinensis*), которые не являются официальным видом сырья. В исследованиях использовался хроматоденситометрический метод (высокоэффективная тонкослойная хроматография), позволяющий не только обнаружить зоны адсорбции на слое сорбента, но и дать количественную оценку полученного разделения непосредственно на хроматографической пластине. Предварительно подобранные условия хроматографирования (система растворителей этилацетат–метанол–вода (77 : 15 : 8), хроматографическая пластинка марки «Сорбфил ПТСХ-П-А-УФ» (ЗАО «Сорбполимер», г. Краснодар, размер 10 × 10), способ экстрагирования изучаемого

The article deals with the issues of determining the content of the dominant flavonoid in alcohol extracts from the leaves of *Schisandra chinensis*, which are not an official type of raw materials. The chromatodensitometric method (high-performance thin-layer chromatography) was used in the studies, which allows not only to detect adsorption zones on the sorbent layer, but also gives a quantitative assessment of the resulting separation directly on the chromatographic plate. Pre-selected chromatography conditions (solvent system ethyl acetate-methanol-water (77 : 15 : 8), chromatographic plate «Sorbfil PTSH-P-A-UV», a method of extraction of the studied raw materials, extractant) at 365 nm allowed to develop a method of quantitative determination of quercetin in the leaves of *Schisandra chinensis*, a species introduced in the Re-

сырья, время экстракции, экстрагент) при 365 нм позволили разработать методику количественного определения кверцетина в листьях лимонника китайского, интродуцированного в условиях Республики Башкортостан. По высоте и площади полученных пиков зон адсорбции на денситограммах определено оптимальное соотношение сырья и экстрагента (1 : 5) и объемы проб количественно наносимого извлечения (0,025 мл). В итоге наблюдали линейную зависимость между площадью пика и количественным содержанием кверцетина в сырье. Содержание кверцетина в листьях лимонника китайского составило $0,188 \pm 0,004$ %. Метрологический анализ результатов показал воспроизводимость методики и отсутствие систематической погрешности. Следовательно, хроматоденситометрический метод можно использовать не только для полуколичественной, но и для количественной оценки содержания различных веществ в лекарственном растительном сырье.

Ключевые слова: хроматография, лимонник китайский, денситометрия, флавоноиды, кверцетин.

public of Bashkortostan. The optimal ratio of raw material and extractant (1 : 5) and the volume of samples of quantitatively applied extraction (0.025 ml) were determined by the height and area of the obtained peaks of adsorption zones on densitograms. As a result, we observed a linear relationship between the peak area and the quantitative content of quercetin in raw materials. The content of quercetin in the leaves of *Schisandra chinensis* vine amounted to $0,188 \pm 0,004$ %. Metrological analysis of the results showed the reproducibility of the technique and the absence of systematic error. Consequently, chromatodensitometric method can be used not only for semi-quantitative, but also for quantitative evaluation of the content of various substances in medicinal plant raw materials.

Keywords: chromatography, *schisandra chinensis*, densitometry, flavonoids, quercetin.

ВВЕДЕНИЕ

Лимонник китайский, наряду с женьшенем, элеутерококком и родиолой, является ценным лекарственным растением адаптогенного действия. На территории России в диком виде лимонник китайский произрастает на Дальнем Востоке, Хабаровском и Приморском крае. В настоящее время в Республике Башкортостан эта многолетняя лиана введена в культуру. Российскими учеными ведутся исследования по изучению химического состава всех органов данного растения: плодов, семян, коры корней и стеблей, а также листьев.

Наши предварительные хроматографические исследования по определению качественного состава флавоноидов листьев лимонника китайского показали, что наилучшее разделение веществ наблюдается при использовании в качестве экстрагента 70 % этилового спирта в системе растворителей этилацетат–метанол–вода (77 : 15 : 8) на хроматографических пластинках марки «Сорбфил ПТСХ-П-А-УФ» (ЗАО «Сорбполимер», Россия, размер 10 × 10) при экстрагировании сырья в течение 30 мин. При изучении площади и высоты пиков веществ установлено, что доминирующим веществом является кверцетин [1].

Целью исследования явилась разработка методики количественного определения кверцетина (как доминирующего флавоноида) хроматоденситометрическим методом.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В качестве изучаемого сырья использовали листья лимонника китайского, интродуцированного на территории Республики Башкортостан, заготовленные летом в вегетационный период в 2015–2017 гг. Собранные листья сушили воздушно-теневым способом в хорошо проветриваемом помещении. Количественное определение кверцетина в листьях лимонника китайского проводили с использованием хроматоденситометрического метода [5]. Для исследований готовили спиртовое извлечение по следующей методике: измельченную аналитическую массу сырья с целью увеличения межфазной поверхности массой около 10,0 г помещали в колбу со шлифом вместимостью 250 мл и добавляли 50 мл спирта этилового 70 % (1 : 5). Измельчение листьев проводили в мельнице аналитической марки IKA WERKE модели A11 basic (Германия) до размера частиц 3 мм, однородность добивались ситовым анализом, предварительно отсеив пыль через сито диаметром отверстий 0,5 мм. Далее колбу присоединяли к обратному холодильнику и нагревали на водяной бане (лабораторная водяная ТБ-4А, Россия) в течение 30 минут (оптимальное время экстракции определено экспериментально) [1]. Искусственно охлажденное извлечение фильтровали через бумажный обеззоленный фильтр (АО «Завод Химреактивкомплект», диаметром 7,0 см, марки «Красная лента»,

с размером пор 5–8 мкм) в мерную колбу вместимостью 200 мл. Далее хроматографическую пластинку «Сорбфил ПТСХ-П-А-УФ» (изготовитель ЗАО «Сорбполимер», Россия) размером 9×6 активировали в течение 1 ч при температуре 100°C . На линию старта количественно микрокапилляром наносили по 0,025 мл исследуемого извлечения и 0,05 % (0,0000125 г) спиртового раствора

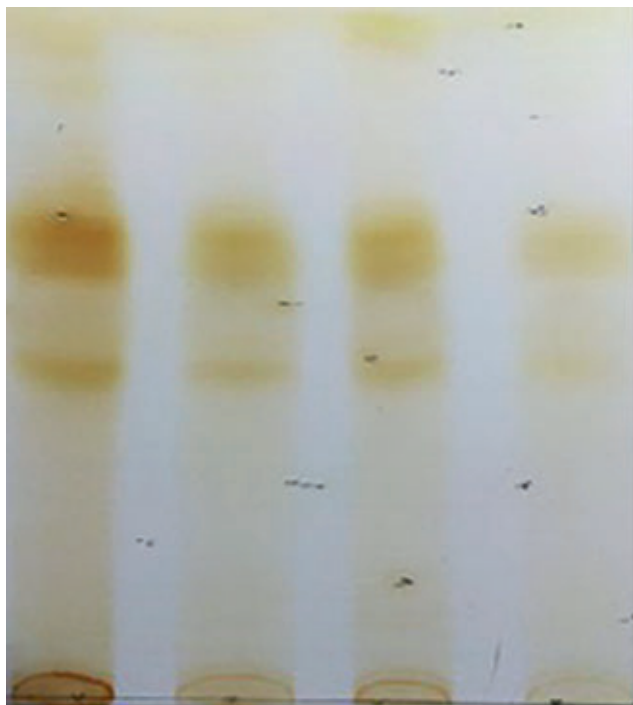


РИС. 1. Хроматограмма 70 % спиртового извлечения в разных соотношениях сырья и экстрагента (1 — 1 : 5, 2 — 1 : 10, 3 — 1 : 20, 4 — 1 : 50)

стандартного образца кверцетина (производитель «Сигмабиосинтез», набор стандартных веществ для высокоэффективной и тонкослойной хроматографии, ВТУ 00123-654440-11022006, CAS 117-39-5, ЕС 204-1871). Пластинку помещали в смесь растворителей (линия погружения в элюент составляла примерно 0,5 см) в предварительно насыщенную камеру, стенки которой выложили фильтровальной бумагой, также погруженной в смесь растворителей этилацетат–метанол–вода (77 : 15 : 8), и хроматографировали восходящим способом [2, 4]. После прохождения фронтом растворителей 8 см пластинку вынимали из камеры и просушивали. Хроматограммы, полученные методом тонкослойной хроматографии, анализировали с использованием денситометра марки SORBFIL KC 4.00.000, оснащенного видеокамерой Sony DCR-CX190E (ООО «Имид», Россия) [3, 5].

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

После предварительной подготовки (активирования хроматографических пластинок и насыщения камеры парами подвижной фазы) на первом этапе исследования определяли оптимальное соотношение сырья и экстрагента (этиловый спирт 70 %) 1 : 5; 1 : 10; 1 : 20 и 1 : 50, при которых наблюдалась полнота экстракции веществ в используемый экстрагент. Наиболее четкое разделение пятен при хроматографировании и изучении высоты пиков с помощью видеоденситометра наблюдалось в соотношении сырья и экстрагента 1 : 5 (рис. 1, 2).

Далее для определения предела обнаружения кверцетина на пластинку мерной пипеткой наносили разные объемы проб извлечения из листьев

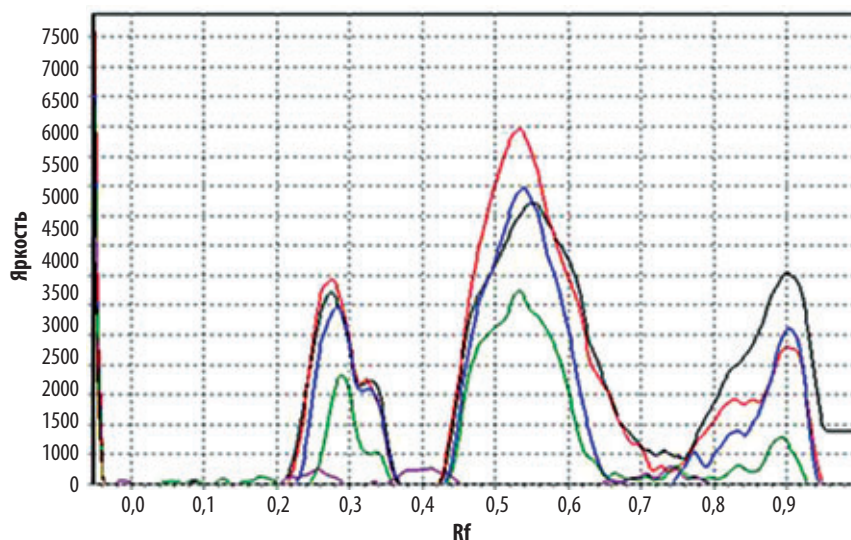


РИС. 2. Денситограмма 70 % спиртового извлечения при различных соотношениях сырья и экстрагента (черная линия — 1 : 5, красная — 1 : 10, синяя — 1 : 20, зеленая — 1 : 50)

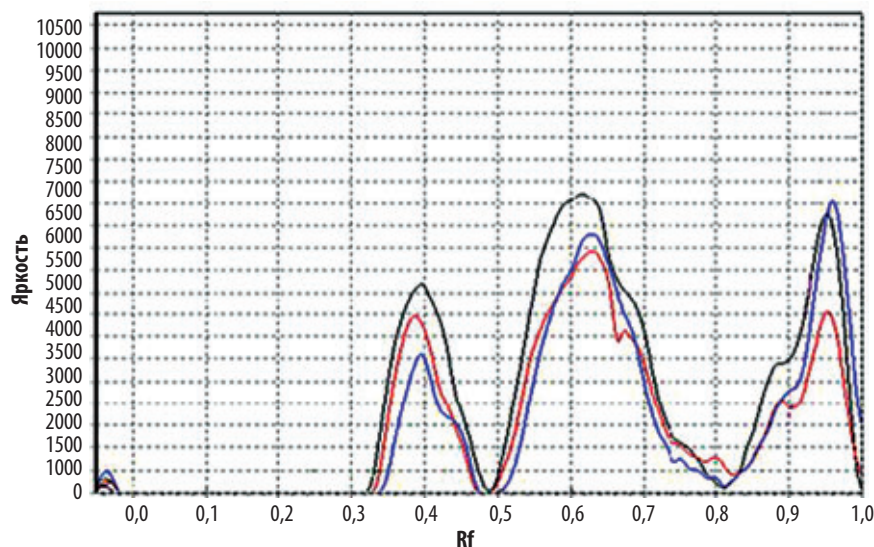


РИС. 3. Денситограмма 70 % спиртового извлечения листьев лимонника китайского при соотношении сырья и экстрагента 1 : 5 (черная линия — 0,025 мл, красная — 0,01 мл, синяя — 0,05мл)

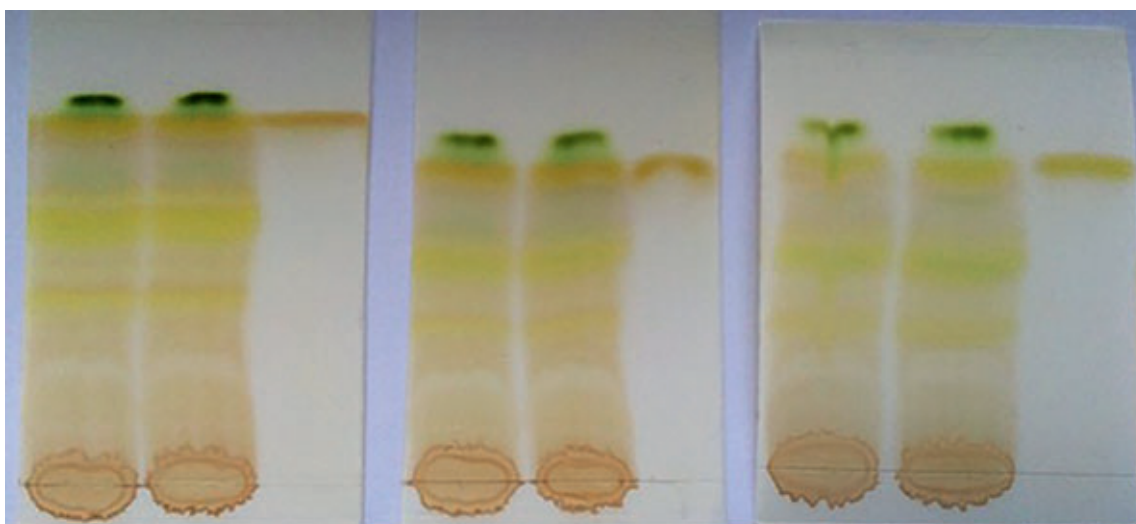


РИС. 4. Хроматограмма 70 % спиртового извлечения листьев лимонника китайского и ГСО кверцетина в системе этилацетат–метанол–вода (77 : 15 : 8) (1, 2, 4, 5, 7, 8 — спиртовая фракция; 3, 6, 9 — кверцетин)

лимонника китайского 1 : 5: 0,05, 0,025 и 0,01 мл. В ходе определения предела обнаружения кверцетина оказалось, что наиболее четкое разделение зон адсорбции наблюдалось в пробе объемом 0,025 мл (рис. 3).

Далее проводили определение содержания кверцетина в шести параллельных опытах в одинаковых подобранных условиях, где наблюдали линейную зависимость между площадью пика и количественным содержанием кверцетина в сырье (рис. 4).

Расчет содержания кверцетина в листьях лимонника китайского проводили по площади пика (рис. 5). Согласно полученным данным содержание кверцетина хроматоденситометрическим методом

составило в среднем 0,188 % (табл. 1). При проведении статистической обработки полученных данных ошибка опыта составила 2,44 %, что говорит о достоверности полученных результатов.

ВЫВОДЫ

1. Подобраны оптимальные условия извлечения кверцетина из листьев лимонника китайского.
2. Определен предел обнаружения кверцетина на хроматограмме (0,025 мл), что говорит о чувствительности методики.

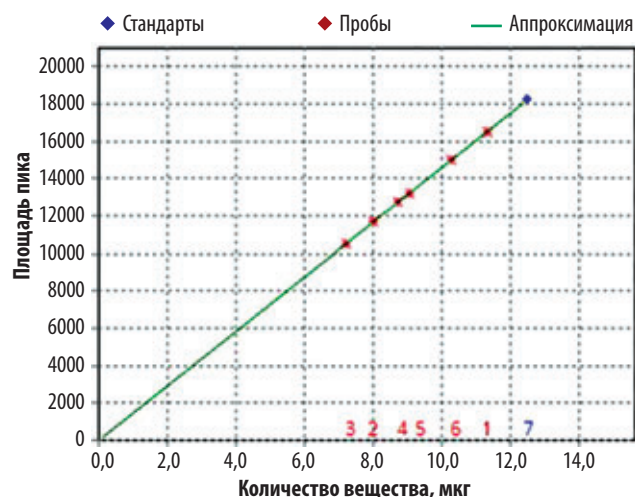


РИС. 5. График расчета кверцетина от площади пика (синий цвет — стандарт, красный — опытные образцы)

- Разработана методика количественного определения кверцетина в листьях лимонника китайского хроматоденситометрическим методом. Содержание кверцетина составило $0,188 \pm 0,004$ %. Метрологический анализ результатов показал воспроизводимость методики и отсутствие систематической погрешности.

Таким образом, проведенные исследования свидетельствуют о том, что хроматоденситометрический метод можно использовать не только для полуколичественной, но и для количественной оценки содержания различных веществ в лекарственном растительном сырье.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

- Галияхметова Э.Х., Кудашкина Н.В., Чуйкин С.В., Егорова Е.Г. Использование денситометрии в качественном анализе флавоноидов листьев лимонника китайского Медицинский вестник Башкортостана. Т. 11. 2016; 5(65): 70–73.

Таблица 1

Результаты расчета концентрации кверцетина и метрологическая характеристика содержания кверцетина в листьях лимонника китайского

Номер трека	Стандарт/Проба	Концентрация (%)	Фактор удерживания (Rf)				
1	проба	0,187 ± 0,004	0,97				
2	проба	0,189 ± 0,004	0,96				
3	проба	0,188 ± 0,004	0,97				
4	проба	0,190 ± 0,004	0,97				
5	проба	0,184 ± 0,004	0,96				
6	проба	0,190 ± 0,004	0,95				
7	кверцетин	0,05	0,96				
f	$\bar{x}$	S	$S\bar{x}$	P, %	T (P, f)	E _{абс}	E _{отн}
5	0,188	0,005	0,002	95	2,26	0,0046	2,44 %

- [Galiakhmetova E.H., Kudashkina N.V., Chuikin S.V., Egorova E.G. The use of densitometry in the qualitative analysis of flavonoids in the leaves of the Schisandra Chinensis. Medical Bulletin of Bashkortostan. Vol. 11. 2016; 5(65): 70–73 (in Russian).]
- Кудашкина Н.В., Хасанова С.Р., Мешерякова С.А. Фитохимический анализ: Учеб. пособие по фармакогнозии для студентов. Уфа: ГОУ ВПО БГМУ РосЗДРАВа, 2007. [Kudashkina N.V., Khasanova S.R., Meshcheryakova S.A. Phytochemical analysis: a textbook on pharmacognosy for students. Ufa: GOU VPO BSMU Roszdruva, 2007 (in Russian).]
- Хасанова С.Р., Кудашкина Н.В., Файзуллина Р.Р. Возможности использования денситометрии в стандартизации лекарственного растительного сырья. Человек и лекарство: Сб. мат. XXI Российского национального конгресса. М., 2014: 347–348. [Khasanova S.R., Kudashkina N.V., Fayzullina R.R. Possibilities of using densitometry in standardization of medicinal plant raw materials. Man and medicine: proceedings of the XXI Russian National Congress. Moscow, 2014: 347–348 (in Russian).]
- Харборн, Дж.Б. Фенольные соединения. Хроматография: практическое приложение метода. М.: 1986: 242–276. [Harborne J.B. Phenolic compounds. Chromatography: a practical application of the method. Moscow: 1986: 242–276 (in Russian).]
- Химическая наука и образование в России [Электронный ресурс]. URL: <http://www.chem.msu.ru>. [Chemical science and education in Russia [Electronic resource]. URL: <http://www.chem.msu.ru> (in Russian).]

УДК 615.017

Н.И. Накарякова

ассистент кафедры фармацевтической технологии
ФГБОУ ВО Пермская государственная фармацевтическая
академия Минздрава России

М.М. Смирнова

канд. фармацевт. наук, доцент кафедры фармацевтической
технологии ФГБОУ ВО Пермская государственная
фармацевтическая академия Минздрава России

А.И. Андреев

научный сотрудник лаборатории экспериментальной
фармакологии ФГБОУ ВО Пермский государственный
национальный исследовательский университет

N.I. Nakaryakova

Teaching Assistant, Pharmaceutical Technology, Perm State
Pharmaceutical Academy

M.M. Smirnova

PhD, Associate Prof., Pharmaceutical Technology, Perm State
Pharmaceutical Academy

A.I. Andreev

Research Scientist, Laboratory of Experimental Pharmacology,
Perm State National Research University

Исследование противовоспалительной активности экстракта пиона садового сухого

КОНТАКТНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Накарякова Наталья Ивановна, ассистент кафедры
фармацевтической технологии ФГБОУ ВО Пермская
государственная фармацевтическая академия Минздрава
России

Адрес: 614070, г. Пермь, ул. Крупской, д. 46

Тел.: +7 (912) 495-99-30

E-mail: nataly-5114@mail.ru

Статья поступила в редакцию: 18.04.2018

Статья принята к печати: 04.06.2018

Research into anti-inflammatory activity of the dry extract of the garden peony

CONTACT INFORMATION

Natalya I. Nakaryakova, Teaching Assistant, Pharmaceutical
Technology, Perm State Pharmaceutical Academy

Address: 46, Krupskoy str., Perm, 614070, Russia

Tel.: +7 (912) 495-99-30

E-mail: nataly-5114@mail.ru

Article received on: April 18, 2018

Article approved on: June 4, 2018

Аннотация

Благодаря богатому химическому составу лекарственных растения способны оказывать различные фармакологические эффекты на живой организм. Поэтому актуальным направлением является всестороннее исследование препаратов растительного происхождения в опытах *in vivo*. Трава пиона садовых сортов обладает ценным комплексом биологически активных веществ и является перспективным сырьем для создания экстракционных препаратов растительного происхождения наравне с пионом уклоняющимся. Данная работа посвящена исследованию противовоспалительной активности экстракта пиона садового сухого на модели каррагенинового отека.

Ключевые слова: пион садовый, экстракт сухой, противовоспалительное действие.

Abstract

Medicinal plants have various pharmacological effects on a living organism due to their rich chemical composition. Therefore, a comprehensive study of herbal preparations *in vivo* is of great current interest. The grass of garden peony has a valuable complex of biologically active substances and is a promising raw material for extraction preparations. This work is devoted to the study of anti-inflammatory activity of the dry extract of the garden peony based on the model of "carrageenan edema".

Keywords: garden peony, dry extract, anti-inflammatory activity.

ВВЕДЕНИЕ

Фармакологическое действие лекарственных растений обуславливается содержанием в них комплекса биологически активных веществ. Растения способны синтезировать различные химические вещества — вторичные метаболиты, которые обладают специфическим действием на живой организм, тем самым определяя терапевтические эффекты лекарственных растений.

Исследования, проведенные в Пермской государственной фармацевтической академии, по сравнительному изучению травы пиона уклоняющегося и травы пиона садового позволили установить содержание таких групп биологически активных веществ, как монотерпеновые гликозиды и флавоноиды [1]. Согласно литературным данным монотерпеновые гликозиды, являющиеся циклопентапирановыми монотерпенами, обладают широким спектром фармакологической активности, в том числе противовоспалительной, спазмолитической и антиоксидантной [2]. Флавоноиды являются продуктами вторичного метаболизма растительных тканей и представляют собой гетероароматические соединения. Установлено, что благодаря специфической химической структуре флавоноиды оказывают влияние на различные звенья цепи воспалительной реакции вследствие ингибирования индукции тканевых медиаторов воспаления: цитокинов и метаболитов арахидоновой кислоты. Помимо противовоспалительного эффекта флавоноиды обладают антиоксидантным, жаропонижающим и ранозаживляющим действием. В связи с этим актуальным направлением является исследование противовоспалительного действия экстракционных препаратов на основе пиона садового [3].

Целью данной работы являлась экспериментальная оценка противовоспалительной активности экстракта пиона садового сухого на модели каррагенинового отека.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Объекты исследования. В качестве объекта исследования использовали экстракт пиона садового сухой, изготовленный на кафедре фармацевтической технологии Пермской государственной фармацевтической академии. Экстракт получен из травы пиона садовых сортов (*Paeonia ssp.*, гибрид *Paeonia lactiflora* с другими видами рода *Paeonia*) в результате трехкратной экстракции сырья спиртом этиловым 40 % в соотношении 1 : 10 с последующим высушиванием и извлечением методом распылительной сушки [4]. Установлено, что оптимальным растворителем экстракта пиона садового сухого является вода очищенная [10].

Подбор доз. В качестве препарата сравнения использовали водный настой (1 : 10) ромашки аптечной, используемой в качестве противовоспалительного средства [5].

Как установлено ранее выполненными исследованиями [5–7], основным агентом противовоспалительной активности ромашки выступают флавоноиды, содержание которых в пересчете на рутин составляет 1,5–2,11 % от массы сухого сырья. По результатам наших исследований, содержание суммы флавоноидов в пересчете на рутин в сухом экстракте пиона садового — 5,69–5,84 %, что при пересчете дает дозу для экспериментального тестирования противовоспалительной активности — 125 мг/кг. Чтобы выяснить, обладает ли противовоспалительной активностью средняя суточная доза экстракта пиона (согласно рекомендуемой суточной дозе экстракта пиона уклоняющегося) [8], использовалась эквивалентная доза для лабораторных крыс (25 мг/кг) [9]. При этом следует учесть, что в экстракте пиона содержатся также другие потенциально противовоспалительные агенты — монотерпеновые гликозиды [2, 7]. Экстракт пиона обладает низкой токсичностью — LD₁₀ > 1000 мг/кг [10], не накладывая ограничений на выбранные дозы.

Животные. Исследования выполнены с использованием лабораторных крыс стока линии Wistar массой 200–250 г в условиях острого опыта. До начала эксперимента животные содержались в условиях вивария на стандартной диете для лабораторных животных (ГОСТ Р 50258-92) согласно правилам лабораторной практики проведения доклинических исследований в РФ (ГОСТ 33216-2014). За сутки до введения веществ был ограничен доступ животных к воде и пище.

Перед экспериментом животные были разделены на 4 группы по 6 особей: одна — контрольная группа, одна — группа сравнения и две — экспериментальные. Экстракт пиона садового сухой в дозах 25 и 125 мг/кг в виде водного раствора вводили перорально — при помощи атравматического зонда — в объеме 1 мл (концентрация суммы флавоноидов в пересчете на рутин — 1,42–1,46 мг/мл). Экстракт ромашки вводили в объеме 1 мл тем же способом (расчетная концентрация флавоноидов в пересчете на рутин — 1,54 – 2,11 мг/мл). Контрольная группа в том же объеме и тем же способом получала физиологический раствор.

Противовоспалительную активность оценивали на модели каррагенинового отека [10].

Моделирование отека. Отек вызывали субплантарным введением в заднюю лапу 0,1 мл 1 % раствора каррагенина (сульфатированный полисахарид из ирландского морского мха, λ — Carraenan, Sigma inc.), через 1 час после введения препаратов.

Таблица 1

Влияние экстракта пиона садового сухого на экссудацию при остром воспалении конечности у крыс

Фактор	Через 1 час		Через 3 часа		Через 5 часов	
	прирост объема конечности (%)	угнетение отека (%)	прирост объема конечности (%)	угнетение отека (%)	прирост объема конечности (%)	угнетение отека (%)
Контроль	31,8 ± 1,4	—	135,1 ± 2,5	—	163,7 ± 4,0	—
Настой ромашки (группа сравнения)	30,5 ± 1,3	4,1	63,1 ± 1,8*	53,3*	123,0 ± 1,1	24,8
Экстракт пиона 25 мг/кг	23,5 ± 1,2	26,1	60,6 ± 1,1**	55,1**	104,19 ± 13,15*	36,35*
Экстракт пиона 125 мг/кг	25,9 ± 2,0	18,5	109,6 ± 3,8	18,8	121,09 ± 21,97*	26,03*

* Изменение достоверно относительно контроля ($p \leq 0,05$).** Изменение достоверно относительно эталона ($p \leq 0,05$).

Противовоспалительный эффект оценивали по торможению отека и выражали в процентах торможения отека по отношению к среднему значению величины отека в контрольной группе.

Методы обработки данных. Статистическая обработка результатов осуществлялась с применением стандартного пакета программ Microsoft Office Excel, статистического пакета Statistica 6.0. При обработке данных использовались методы описательной статистики, для определения статистической значимости использовался непараметрический тест Манна—Уитни.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Противовоспалительную активность экстракта пиона садового сухого оценивали через 1, 3 и 5 часов после введения каррагенина путем измерения объема лап у животных в каждой группе. Результаты представлены в табл. 1.

Данные, представленные в таблице, показывают, что в группе, экспонированной эталонным препаратом (группа сравнения), статистически значимое торможение отека наблюдалось через 3 часа после введения каррагенина, тогда как в группах, экспонированных исследуемым препаратом, — через 3 и 5 часов после введения каррагенина (для дозовой группы «25 мг/кг») и через 5 часов (для дозовой группы «125 мг/кг»).

Результаты изучения противовоспалительной активности показывают, что наиболее выраженный противовоспалительный эффект оказывает экстракт пиона садового в дозе 25 мг/кг, при этом торможение отека составило 55,1 %. Причем введение экстракта в дозе 25 мг/кг вызывало статистически значимое ($p < 0,05$) торможение отека — через 3 часа после введения — не только относительно контроль-

ной группы, но и относительно группы, экспонированной эталонным препаратом.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В результате исследования установлено, что экстракт пиона садового сухой обладает выраженной противовоспалительной активностью. При этом противовоспалительный эффект экстракта пиона садового сухого в дозе 25 мг/кг сопоставим с эффектом настоя ромашки, используемого в медицине в качестве противовоспалительного средства растительного происхождения, и, по нашим данным, обладает большей длительностью и амплитудой.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Накарякова Н.И., Смирнова М.М., Яборова О.В. и др. Сравнительное изучение пиона уклоняющегося и пиона садового. Фундаментальные исследования. 2014; 11: 372–376.
[Nakaryakova N.I., Smirnova M.M., Yaborova O.V., et al. Comparative study of *Paenonia anomala* and the garden peony. Fundamental research. 2014; 11: 372–376 (in Russian).]
2. Tundis R., Loizzo M.R., Menichini F., et al. Biological and Pharmacological Activities of Iridoids: Recent Developments. Mini-Reviews in Medicinal Chemistry. 2008; 8: 399–420.
3. Азарова О.В., Галактионова Л.П. Флавоноиды: механизм противовоспалительного действия. Химия растительного сырья. 2012; 4: 61–78.
[Azarova O.V., Galaktionova L.P. Flavonoids: anti-inflammatory mechanism. Chemistry of plant raw materials. 2012; 4: 61–78 (in Russian).]
4. Смирнова М.М., Люст Е.Н., Накарякова Н.И. и др. Исследование по созданию новых лекарственных средств на основе травы пиона садового. Биофармацевтический журнал. 2016; 16: 9–12.

- [Smirnova M.M., Lust E.N., Nakaryakova N.I., et al. A study on the development of new medicines based on the grass of the garden peony. *Biopharmaceutical Journal*. 2016; 16: 9–12 (in Russian).]
5. Wu Y.-n., Xu Y., Yao L. Anti-inflammatory and Anti-allergic Effects of German Chamomile (*Matricaria chamomilla* L.). *Journal of Essential Oil Bearing Plants*. 2011;14: 549–558.
 6. Бубенчикова В.Н., Кондратова Ю.А. Разработка методик качественного и количественного определения флавоноидов в сырье ромашки аптечной. *Кубанский научный медицинский вестник*. 2006; 10: 19–20.
[Bubenchikova V.N., Kondratova U.A. Development of methods of qualitative and quantitative determination of flavonoids in the raw materials of chamomile (*Matricaria chamomilla* L.). *Kuban scientific medical bulletin*. 2006; 10: 19–20 (in Russian).]
 7. Косман В.М., Пожарицкая О.Н., Шиков А.Н., Макаров В.Г. Сравнительное изучение содержания флавоноидов и кумаринов в некоторых препаратах ромашки аптечной. *Химия растительного сырья*. 2015; 1: 107–112.
[Kosman V.M., Pozharnitskaya O.N., Shikov A.N., Makarov V.G. Comparative study of the content of flavonoids and coumarins in some drugs of chamomile *Chemistry of plant raw materials*. 2015; 1: 107–112 (in Russian).]
 8. Государственный реестр лекарственных средств [Электронный ресурс]. URL: <https://grls.rosminzdrav.ru>.
[State Register of Medicines [Electronic resource]. URL: <https://grls.rosminzdrav.ru> (in Russian).]
 9. Миронов А.Н. Руководство по проведению доклинических исследований лекарственных средств. Ч. 1. М.: Гриф и К. 2012.
[Mironov A.N. Guide to preclinical research of medicines. P. 1. Moscow: Grif & K. 2012; 944 (in Russian).]
 10. Накарякова Н.И., Смирнова М.М., Булатов И.П., Олешко О.А. Исследование острой токсичности пиона садового экстракта сухого. *Вестник ПГФА*. 2015; 16: 81–82.
[Nakaryakova N.I., Smirnova M.M., Bulatov I.P., Oleshko O.A. Study of acute toxicity of the garden peony dry extract. *News letter of PSPA*. 2015; 16: 81–82 (in Russian).]



ФГАОУ ВО Первый МГМУ имени И.М. Сеченова Минздрава России
(Сеченовский Университет)