



ISSN 2410-5155 (Online), ISSN 2311-4495 (Print)

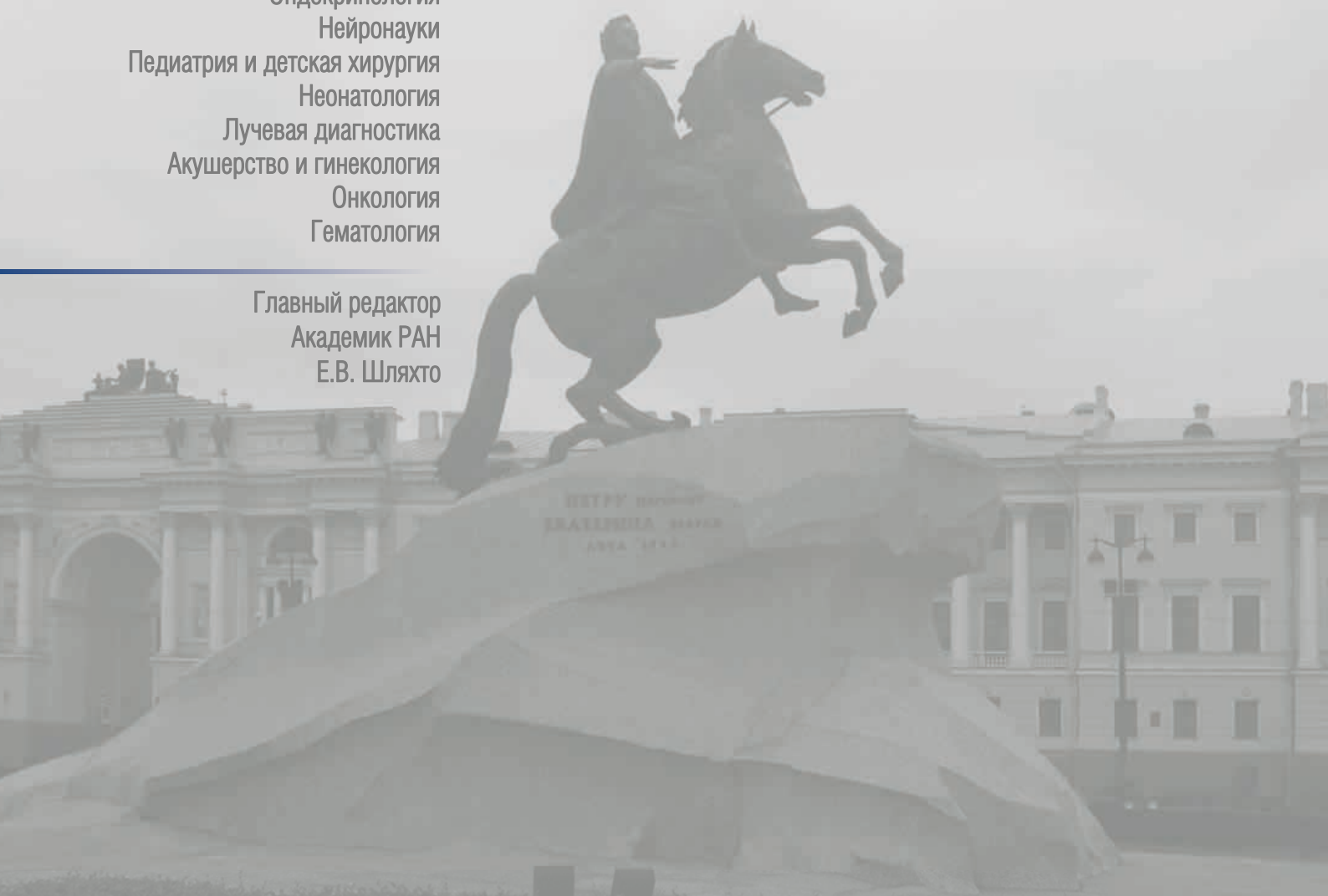
Трансляционная Медицина Translational Medicine

Научно-практический рецензируемый медицинский журнал

том 4 № 6 / 2017

Фундаментальная медицина
Сердечно-сосудистые заболевания
Эндокринология
Нейронауки
Педиатрия и детская хирургия
Неонатология
Лучевая диагностика
Акушерство и гинекология
Онкология
Гематология

Главный редактор
Академик РАН
Е.В. Шляхто





ISSN 2410-5155 (Online), ISSN 2311-4495 (Print)

Трансляционная Медицина Translational Medicine

Научно-практический рецензируемый медицинский журнал

том 4 №6 / 2017

Фундаментальная медицина
Сердечно-сосудистые заболевания
Эндокринология
Нейронауки
Педиатрия и детская хирургия
Неонатология
Лучевая диагностика
Акушерство и гинекология
Онкология
Гематология

Главный редактор
Академик РАН
Е.В. Шляхто

**Национальный медицинский
исследовательский центр им. В. А. Алмазова
Министерства здравоохранения Российской Федерации**



ГЛАВНЫЙ РЕДАКТОР

Е. В. Шляхто

ЗАМЕСТИТЕЛИ ГЛАВНОГО РЕДАКТОРА

А. О. Конради

М. М. Галагудза

ТЕХНИЧЕСКИЙ РЕДАКТОР

Н. А. Смолина

ЧЛЕНЫ РЕДАКЦИОННОЙ КОЛЛЕГИИ

С. В. Анисимов (Санкт-Петербург)
Е. И. Баранова (Санкт-Петербург)
Е. Р. Баранцевич (Санкт-Петербург)
Т. В. Вавилова (Санкт-Петербург)
А. В. Васильев (Москва)
М. Л. Гордеев (Санкт-Петербург)
Е. Н. Гринёва (Санкт-Петербург)
А. А. Жлоба (Санкт-Петербург)
А. Ю. Зарицкий (Санкт-Петербург)
Э. Э. Звартау (Санкт-Петербург)
Д. О. Иванов (Санкт-Петербург)

М. А. Карпенко (Санкт-Петербург)
Э. В. Комличенко (Санкт-Петербург)
А. А. Костарева (Санкт-Петербург)
Д. С. Лебедев (Санкт-Петербург)
Ю. Б. Лишманов (Томск)
О. М. Моисеева (Санкт-Петербург)
А. О. Недошивин (Санкт-Петербург)
И. Л. Никитина (Санкт-Петербург)
Е. В. Пармон (Санкт-Петербург)
Д. В. Рыжкова (Санкт-Петербург)

ЧЛЕНЫ МЕЖДУНАРОДНОГО РЕДАКЦИОННОГО СОВЕТА

Ж. Бакс (Нидерланды)
Р. Феррари (Италия)
Р. Хельманн (Германия)
Г. Ханссон (Швеция)
Д. Керр (США)
Ж. Массард (Франция)
Б. Ольшанский (США)
М. Орлов (США)
Т. Сейерсен (Швеция)
Г. Сёберг (Швеция)
О. Содер (Швеция)
Т. Сили-Торок (Нидерланды)
Я. Вааге (Норвегия)
Э. К. Айламазян (Санкт-Петербург)
В. Н. Анисимов (Санкт-Петербург)
В. Г. Баиров (Санкт-Петербург)
В. С. Баранов (Санкт-Петербург)
О. А. Беркович (Санкт-Петербург)
Л. А. Бокерия (Москва)
В. Н. Васильев (Санкт-Петербург)
Т. Д. Власов (Санкт-Петербург)
А. Я. Гудкова (Санкт-Петербург)
Е. З. Голухова (Москва)
И. В. Гурьева (Москва)
А. С. Галявич (Казань)
С. Л. Дземешкевич (Москва)
Д. В. Дупляков (Самара)
И. Е. Зазерская (Санкт-Петербург)
Е. В. Заклязьминская (Москва)
А. М. Караськов (Новосибирск)
Р. С. Карпов (Томск)
В. М. Кутузов (Санкт-Петербург)
В. В. Ломиворотов (Новосибирск)
Ю. М. Лопатин (Волгоград)
В. А. Мазурок (Санкт-Петербург)
А. С. Максимов (Санкт-Петербург)
Л. Н. Маслов (Томск)
А. Л. Маслянский
(Санкт-Петербург)
Г. А. Мельниченко (Москва)
В. М. Моисеенко
(Санкт-Петербург)
И. А. Наркевич (Санкт-Петербург)
И. В. Поддубный (Москва)
Е. А. Покушалов (Новосибирск)
В. П. Пузырёв (Томск)
В. А. Ткачук (Москва)
С. В. Сидоркевич
(Санкт-Петербург)
Г. Н. Салогуб (Санкт-Петербург)
В. В. Фадеев (Москва)
В. А. Цырлин (Санкт-Петербург)

Журнал зарегистрирован в Государственном комитете РФ по печати.
Свидетельство о рег. ПИ № ФС77–56793 от 29.01.2014 г.
Журнал включен в Российский индекс научного цитирования

Периодичность — 6 выпусков в год
Тираж — 1100 экземпляров

Тематическая рассылка по специалистам.

Корректор — Л. А. Исаенкова
Верстка — Л. П. Попова

18+

Издательство «ФОНД АЛМАЗОВА»

Адрес: 197341, Санкт-Петербург, ул. Аккуратова, д. 2

Телефон издательства: +7(812)702–37–16

Подача рукописей и переписка с авторами, размещение рекламы и подписка —
e-mail: bulleten@almazovcentre.ru

Подписка по каталогу агентства «Роспечать»: подписной индекс 57996

Архив номеров: http://www.almazovcentre.ru/?page_id=20396
http://elibrary.ru/title_about.asp?id=50986

Все права защищены. © 2017.

Полное или частичное воспроизведение материалов, опубликованных
в журнале, допускается только с письменного разрешения редакции.

Редакция не несет ответственности за содержание рекламных материалов

**V. A. Almazov National
Medical Research Centre
Ministry of Health of the Russian Federation**

**EDITOR-IN-CHIEF**

E. Shlyakhto

VICE -EDITORS

A. Konradi

M. Galagudza

TECHNICAL EDITOR

N. Smolina

EDITORIAL BOARD

- | | |
|-----------------------------------|-----------------------------------|
| S. Anisimov (Saint-Petersburg) | M. Karpenko (Saint-Petersburg) |
| E. Baranova (Saint-Petersburg) | E. Komlichenko (Saint-Petersburg) |
| E. Barancevich (Saint-Petersburg) | A. Kostareva (Saint-Petersburg) |
| T. Vavilova (Saint-Petersburg) | D. Lebedev (Saint-Petersburg) |
| A. Vasiliev (Moscow) | Yu. Lishmanov (Tomsk) |
| M. Gordeev (Saint-Petersburg) | O. Moiseeva (St. Petersburg) |
| E. Grineva (Saint-Petersburg) | A. Nedoshivin (Saint-Petersburg) |
| A. Zhloba (Saint-Petersburg) | I. Nikitina (Saint-Petersburg) |
| A. Zaritskiy (Saint-Petersburg) | E. Parmon (Saint-Petersburg) |
| E. Zvartau (Saint-Petersburg) | D. Ryzhkova (Saint-Petersburg) |
| D. Ivanov (Saint-Petersburg) | |

**MEMBERS
OF THE INTERNATIONAL
EDITORIAL BOARD**

- J. Bax (Netherlands)
R. Ferrari (Italy)
R. Hehlmann (Germany)
G. Hansson (Sweden)
K. David (USA)
G. Massard (France)
B. Olshansky (USA)
M. Orlov (USA)
T. Sejersen (Sweden)
G. Sjöberg (Sweden)
O. Söder (Sweden)
T. Szili-Torok (Netherlands)
J. Vaage (Norway)
E. Aylamazyan (Saint-Petersburg)
V. Anisimov (Saint-Petersburg)
V. Bairov (Saint-Petersburg)
V. Baranov (Saint-Petersburg)
O. Berkovich (Saint-Petersburg)
L. Bokeria (Moscow)
V. Vasiliev (Saint-Petersburg)
T. Vlasov (Saint-Petersburg)
A. Gudkova (Saint-Petersburg)
E. Golukhova (Moscow)
I. Gurieva (Moscow)
A. Galyavich (Kazan)
S. Dzemeshevich (Moscow)
D. Duplyakov (Samara)
I. Zazerskaya (Saint-Petersburg)
E. Zaklyazminkaya (Moscow)
A. Karaskov (Novosibirsk)
R. Karpov (Tomsk)
V. Kutuzov (Saint-Petersburg)
V. Lomivorotov (Novosibirsk)
Yu. Lopatin (Volgograd)
V. Mazurok (Saint-Petersburg)
A. Maksimov (Saint-Petersburg)
L. Maslov (Tomsk)
A. Maslyanskiy (Saint-Petersburg)
G. Melnichenko (Moscow)
V. Moiseenko (Saint-Petersburg)
I. Narkevich (Saint-Petersburg)
I. Poddubniy (Moscow)
E. Pokushalov (Novosibirsk)
V. Puzyrev (Tomsk)
V. Tkachuk (Moscow)
S. Sidorkevich (Saint-Petersburg)
G. Sologub (Saint-Petersburg)
V. Fadeev (Moscow)
V. Tsyrlin (Saint-Petersburg)

Journal is registered in State Committee for Publishing of the Russian Federation.
Certificate of registration. ПИ № ФС77-56793 on 29.01.2014
The Journal is included in the Russian Citation Index

Periodicity — 6 issues per year
Edition 1100 copies

Distribution to specialists.

Proofreader — L. A. Isaenkova
Make-up — L. P. Popova

18+

Publisher «ALMAZOV FOUNDATION»

Address: 197341, Saint-Petersburg, Akkuratova str. 2

Tel.: +7(812)702-37-16

Manuscript submission and correspondence with authors,
advertising and subscription —

e-mail: bulleten@almazovcentre.ru

Subscription on catalogue of Rospechat agency: index 57996

Archive: http://www.almazovcentre.ru/?page_id=20396
http://elibrary.ru/title_about.asp?id=50986

All rights reserved. © 2017.

Full or partial reproduction of materials printed in journal is allowed by the written permission of publisher.

Editors accept no responsibility for the content of advertising materials.

СОДЕРЖАНИЕ

СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТЫЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ

6 Сиверина А.В., Скородумова Е.А., Костенко В.А., Пивоварова Л.П., Арискина О.Б., Фёдоров А.Н., Скородумова Е.Г.
ГЕНЕТИЧЕСКИЕ ВАРИАНТЫ ФУНКЦИОНИРОВАНИЯ КЛЮЧЕВЫХ ПАТОГЕНЕТИЧЕСКИХ МЕХАНИЗМОВ У ПАЦИЕНТОВ С ИНФАРКТОМ МИОКАРДА И ОСТРЫМ КАРДИОРЕНАЛЬНЫМ СИНДРОМОМ

13 Плисс М.Г., Кузьменко Н.В., Цырлин В.А.
ВЛИЯНИЕ ГЕОГРАФИЧЕСКОЙ ШИРОТЫ НА КОЛИЧЕСТВО ГОСПИТАЛИЗАЦИЙ ПО ПОВОДУ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ В ГОДЫ С НИЗКОЙ И ВЫСОКОЙ ГЕОМАГНИТНОЙ АКТИВНОСТЬЮ

НЕВРОЛОГИЯ

22 Соколова Т.В., Забродская Ю.М., Парамонова Н.М., Доброгорская Л.Н., Куралбаев А.К., Касумов В.Р., Ситовская Д.А.
АПОПТОЗ КЛЕТОК ГОЛОВНОГО МОЗГА В ЭПИЛЕПТИЧЕСКИХ ОЧАГАХ ПРИ ФАРМАКОРЕЗИСТЕНТНОЙ ВИСОЧНОЙ ЭПИЛЕПСИИ

КОМПЬЮТЕРНОЕ МОДЕЛИРОВАНИЕ И ЭПИДЕМИОЛОГИЧЕСКИЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

34 Родионов Г.Г., Шантырь И.И., Светкина Е.В., Сар'ян Э.С., Вавилова Т.В.
ОЦЕНКА ПРИСТЕНОЧНОЙ МИКРОБИОТЫ КИШЕЧНИКА ЗДОРОВЫХ ЛЮДЕЙ МЕТОДОМ ГАЗОВОЙ ХРОМАТО-МАСС-СПЕКТРОМЕТРИИ

43 Парижская Е.Н., Ротарь О.П., Орлов А.В., Бояринова М.А., Алиева А.С., Колесова Е.П., Могучая Е.В., Паскарь Н.А., Баранова Е.И., Недошивин А.О., Конради А.О.
МНЕНИЕ НАСЕЛЕНИЯ О ВАЖНОСТИ ФАКТОРОВ РИСКА, ВЛИЯЮЩИХ НА РАЗВИТИЕ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ (НА ПРИМЕРЕ ПОПУЛЯЦИОННОЙ ВЫБОРКИ ЖИТЕЛЕЙ САНКТ-ПЕТЕРБУРГА В РАМКАХ ЭССЕ-РФ)

CONTENT

CARDIOVASCULAR MEDICINE

6 Siverina V.A., Skorodumova E.A., Kostenko V. A., Pivovarova L. P., Ariskina O.B., Fedorov A.N., Skorodumova E.G.
GENETIC VARIANTS OF FUNCTIONING OF THE KEY PATHOGENETIC MECHANISMS IN PATIENTS WITH MYOCARDIAL INFARCTION AND ACUTE CARDIORENAL SYNDROME

13 Pliss M.G., Kuzmenko N.V., Tsyrlin V.A.
THE INFLUENCE OF GEOGRAPHICAL LATITUDE ON THE NUMBER OF HOSPITALIZATIONS FOR CARDIOVASCULAR DISEASE IN YEARS WITH LOW AND HIGH GEOMAGNETIC ACTIVITY

NEUROLOGY

22 Sokolova T.V., Zabrodska Y.M., Paramonova N.M., Dobrogorskaya L.N., Kuralbaev A.K., Kasumov V.R., Sitovskaya D.A.
APOPTOSIS OF BRAIN CELLS IN EPILEPTIC FOCUS AT PHARMACORESISTANT TEMPORAL LOBE EPILEPSY

COMPUTER MODELING AND EPIDEMIOLOGY

34 Rodionov G.G., Shantyr I.I., Svetkina E.V., Sar'yan E.S., Vavilova T.V.
EVALUATION OF THE WALL INTESTINAL MICROBIOTA OF HEALTHY PEOPLE BY GAS CHROMATOGRAPHY — MASS SPECTROMETRY METHOD

43 Parizhskaya E.N., Rotar O.P., Orlov A.V., Boyarinova M.A., Alieva A.S., Kolesova E.P., Mogychaya E.V., Paskar N.A., Baranova E.I., Nedoshivin A. O., Conradi A.O.
THE OPINION OF POPULATION ABOUT THE IMPACT OF CARDIOVASCULAR DISEASE RISK FACTORS (EPIDEMIOLOGICAL OBSERVATIONAL STUDY)

СОДЕРЖАНИЕ

CONTENT

ХИРУРГИЯ

SURGERY

53 Мосоян М.С., Ильин Д.М.
**РАННЕЕ ВОССТАНОВЛЕНИЕ ФУНКЦИИ
УДЕРЖАНИЯ МОЧИ ПОСЛЕ
РОБОТ-АССИСТИРОВАННОЙ
РАДИКАЛЬНОЙ ПРОСТАТЭКТОМИИ**

53 Mosoyan M.S., Ilin D.M.
**EARLY CONTINENCE RECOVERY
AFTER ROBOT-ASSISTED RADICAL
PROSTATECTOMY**

62 Реуков А.С., Наймушин А.В.,
Морошкин В.С., Козленок А.В., Преснухина А.П.
**ПРИМЕНЕНИЕ ИНФРАКРАСНОГО
ИЗЛУЧЕНИЯ С ТЕРАГЕРЦЕВОЙ
МОДУЛЯЦИЕЙ ПРИ ЛЕЧЕНИИ
ПАЦИЕНТОВ КАРДИОХИРУРГИЧЕСКОГО
ПРОФИЛЯ С ИНФИЛЬТРАТИВНЫМИ
ОЧАГОВЫМИ ИЗМЕНЕНИЯМИ В ЛЕГКИХ**

62 Reukov A.S., Naymushin A.V.,
Moroshkin V.S., Kozlenok A.V.,
Presnukhina A. P.
**THE ROLE OF INFRARED RADIATION
WITH TERAHERTZ MODULATION IN POST-
CARDIOSURGERY
PULMONARY COMPLICATIONS**

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

EXPERIMENTAL STUDIES

73 Иванов Д.Г.
**СТРЕСС-ИНДУЦИРОВАННАЯ КОСТНАЯ
РЕЗОРБЦИЯ У КРЫС В ОТКРЫТОМ ПОЛЕ**

73 Ivanov D.G.
**THE STRESS-INDUCED BONE RESORPTION
IN RAT IN OPEN FIELD**

ГЕНЕТИЧЕСКИЕ ВАРИАНТЫ ФУНКЦИОНИРОВАНИЯ КЛЮЧЕВЫХ ПАТОГЕНЕТИЧЕСКИХ МЕХАНИЗМОВ У ПАЦИЕНТОВ С ИНФАРКТОМ МИОКАРДА И ОСТРЫМ КАРДИОРЕНАЛЬНЫМ СИНДРОМОМ

Сиверина А.В., Скородумова Е.А., Костенко В.А.,
Пивоварова Л.П., Арискина О.Б., Фёдоров А.Н.,
Скородумова Е.Г.

Государственное бюджетное учреждение «Санкт-Петербургский
научно-исследовательский институт скорой помощи
им. И. И. Джанелидзе», Санкт-Петербург, Россия
«Национальный медицинский исследовательский центр
им. В.А. Алмазова» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия

Контактная информация:

Сиверина Анна Викторовна
«СПб НИИ скорой помощи
им. И. И. Джанелидзе»
Будапештская ул., д. 3А,
Санкт-Петербург, Россия, 192242
E-mail: Gudkovanna_09@mail.ru

Статья поступила в редакцию 23.10.2017
и принята к печати 07.02.2017

Резюме

Целью данного исследования явилось оценить клиническое течение инфаркта миокарда (ИМ) у больных с острым повреждением почек (ОПП) на госпитальном этапе в зависимости от наличия полиморфизма генов: Leu28Pro APOE, G681A CYP2C19, Trp212Ter CYP2C19, Val174Ala SLCO1B1, C786T NOS3. В исследование включены 86 пациентов, лечившихся в ГБУ СПб НИИ скорой помощи им. И.И. Джанелидзе в 2016 году по поводу ИМ. Все пациенты были разделены на 2 группы. В первую (I) вошли 34 больных с ИМ и ОПП. Во вторую (II) — 52 человека с ИМ, но без ОПП. Всем пациентам производился забор венозной крови, для выявления полиморфных вариантов генов. Метод основывался на анализе геномной ДНК человека, выделенной из лейкоцитов крови, методом полимеразной цепной реакции. Произведено сопоставление полученных лабораторных данных и клинической картины заболевания между группами. Репрезентативность и достоверность различий между параметрами в выборках оценены с использованием углового преобразования Фишера, t-критерия Стьюдента, проведен однофакторный анализ. Было доказано, что у больных с ИМ и ОПП достоверно чаще выявляются мутации в генетических вариантах: G681A CYP2C19, C786T NOS3, Val174Ala SLCO1B1, на фоне чего отмечалось ухудшение течения ИМ в госпитальном периоде и увеличение случаев летальных исходов.

Ключевые слова: полиморфизм генов, инфаркт миокарда, острое повреждение почек.

Для цитирования: Трансляционная медицина. 2017; 4 (6): .6–12

GENETIC VARIANTS OF FUNCTIONING OF THE KEY PATHOGENETIC MECHANISMS IN PATIENTS WITH MYOCARDIAL INFARCTION AND ACUTE CARDIORENAL SYNDROME

Siverina V. A., Skorodumova E. A., Kostenko V. A.,
Pivovarova L. P., Ariskina O. B., Fedorov A. N.,
Skorodumova E. G.

Saint Petersburg I.I. Dzhanelidze research institute
of emergency medicine, Saint Petersburg, Russia

Corresponding author:

Anna V. Siverina
St. Petersburg I. I. Dzhanelidze Research
Institute of Emergency Medicine
Budapeshtskaya, str. 3, Saint Petersburg,
Russia, 192242
E-mail: Gudkovanna_09@mail.ru

Received 23 October 2017;

accepted 07 February 2018.

Abstract

The aim of this study was to evaluate, depending upon presence, the impact of genes polymorphism Leu-28Pro APOE, G681A CYP2C19, Trp212Ter CYP2C19, Val174Ala SLCO1B1, C786T NOS3 on the clinical course of myocardial infarction (MI) in patients with associated acute kidney injury (AKI) in hospital. The study included 86 patients treated in SPb Research Institute of Emergency Care. I. I. Dzhanelidze in 2016 about IM. All patients were divided into 2 groups. The first (I) included 34 patients with MI and AKI. The second one — 52 patients with MI without AKI. All patients were taken venous blood, to detect polymorphic genes variants. The method was based upon the analysis of genomic human DNA, isolated from blood leukocytes by polymerase chain reaction. We compared the data of gene analysis and clinical presentation between groups. The representativeness and significance of differences between parameters in the samples evaluated using the nonparametric angular Fischer criteria, t — criteria of Student, single-factor analysis. It has been proven that patients with MI and AKI significantly higher rate of detected mutations in genetic variants such as G681A CYP2C19, C786T NOS3, Val174Ala SLCO1B1, associated with a worsening of the course of myocardial infarction in the hospital period obtained.

Key words: gene polymorphism, myocardial infarction, acute kidney injury.

For citation: Translyatsionnaya meditsina= Translational Medicine. 2017; 4 (6): 6–12.

На сегодняшний день ишемическая болезнь сердца (ИБС) и, особенно такая ее форма как инфаркт миокарда (ИМ), занимают лидирующие позиции, как по количеству смертей, так и по числу случаев инвалидизации населения. По данным федеральной службы государственной статистики, в 2012 году от ИМ умерло 563 000 человек, что составляет чуть больше половины от общего количества летальных исходов в следствие ИБС [1]. Развитие острого повреждения почек (ОПП) на фоне протекающего ИМ укладывается в понятие — острого кардиоренального синдрома (ОКРС) [2]. По данным различных источников, ОКРС при ИМ встречается в 40–70 и в 32% случаев ассоциируется с неблагоприятными ближайшими исходами [3]. Так, в исследовании, представленном Makenzi и соавторами, у пациентов с ИМ и ОПП летальный

исход регистрировался в 21% случаев, против 1% в группе с ИМ без ОПП [4]. Немаловажное влияние на прогноз больных с ОКРС оказывает и стадия ОПП [5]. При наблюдении за 637 пациентами с ОКРС риск неблагоприятных исходов на 30-й день при I стадии ОПП (KDIGO) составлял 3,9%, при II ст. — 19,4%, а при III ст. — до 50 % [5]. За последние 20 лет были усовершенствованы тактика и общие принципы лечения больных с острым коронарным синдромом (ОКС). Наряду со значительным расширением спектра эффективных фармакологических средств, получили широкое распространение эндоваскулярные и хирургические методы восстановления кровотока в коронарных артериях. Однако, неутешительно высокие цифры летальности стимулируют поиск более эффективных методов диагностики и лечения ИБС. Всё большее

внимание привлекает к себе персонализированная медицина, на развитие которой повлиял прогресс в фармакогенетике. Персонализированная медицина трактуется как «применение геномных и молекулярных данных для лучшего оказания медицинской помощи, содействия клиническим испытаниям новых продуктов (в том числе и лекарственных средств), а также помощь в определении предрасположенности человека к конкретным заболеваниям или патологическим состояниям» [6].

В настоящее время известно много вариантов полиморфных генов, мутации которых влияют на этиопатогенез заболеваний сердечно-сосудистого континуума, в частности, ИМ. Среди них — гены, регулирующие тромбообразование, липидный обмен, воспалительные реакции, работу ренин-ангиотензин-альдостероновой и симпатoadреналовой систем, функционирование эндотелия [7, 8, 9, 10]. Однако, вопрос о прогностической роли выявляемых мутаций в полиморфных генах при ИМ с ОПП не изучен.

Цель исследования

Оценить особенности клинического течения инфаркта миокарда у больных с острым повреждением почек на госпитальном этапе с учетом влияния мутантных генотипов полиморфизма основных генов, связанных с ключевыми аспектами патогенеза заболевания.

Материалы и методы

Обследовано 86 пациентов, лечившихся в ГБУ СПб НИИ скорой помощи им. И.И. Джанелидзе в 2016 году по поводу ИМ, из них мужчин — 60,2%, женщин — 39,8%. Средний возраст больных составил $62,1 \pm 4,2$ лет. Все пациенты были разделены на 2 группы. В первую (I) вошли 34 больных с ИМ и ОПП. Во вторую (II) — 52 человека с ИМ, но без ОПП. Выборки были сопоставимы по полу и возрасту. Выявление полиморфизма генов основывалось на анализе геномной ДНК человека, выделенной из лейкоцитов крови, методом полимеразной цепной реакции «SNP-ЭКСПРЕСС» ООО НПФ «Литех». Статистическая обработка полученных данных проводилась с использованием программы Microsoft office Excel 10.0. Для оценки различий выборочных совокупностей использовали критерий Стьюдента (t). Сравнение качественных признаков проводили на основании углового преобразования Фишера, также определяли отношения шансов (ОШ) с 95% доверительным интервалом (ДИ). Для всех видов анализа проводилась оценка репрезентативности полученных результатов. Статистически значимыми считались различия при $p < 0,05$.

Результаты и их обсуждение

Распределение полиморфизмов генов в группах приведено в табл. 1.

Мутации полиморфизма Leu28Pro гена APOE приводит к изменению структуры молекулы апополипротеина, нарушает механизм липидного обмена и потенцирует гиперлипидотемию. По данным литературы, частота встречаемости варианта 28Pro $< 1\%$ в европейских популяциях, однако, риск вероятности развития ИБС при определении этой однонуклеотидной замены (SNP) повышается в 5,3 раза [11]. При сравнении групп достоверной разницы не получено, тем не менее, важно отметить, что клинически ИМ у 3 пациентов с гомозиготой по аллелю С полиморфизма Leu28Pro протекал значительно тяжелее: у 2 больных был отёк легких, у 1 — фибрилляция желудочков.

Ген CYP2C19 «чувствительности к клопидогрелю» отвечает за выработку активного фермента, который трансформирует пролекарство клопидогрел в активный тиоловый метаболит [12]. Мутации в полиморфных варианты G681A гена CYP2C19*2 и Trp212Ter гена CYP2C19*3 обуславливают снижение или утрату функциональной способности энзима, причем, как в гомозиготном, так и в гетерозиготном состоянии [13]. В российской популяции частота носительства полиморфизма G681A гена CYP2C19*2 составляет 11,4 — 13,3% [14]. У больных ИБС частота встречаемости значительно выше — 27,3% [15]. Гомозиготы по аллелю «дикого типа» *1*1 достоверно чаще встречались во второй группе, относительно первой, $p < 0,05$. Гетерозиготы — носители только одного мутантного аллеля *1*2 и *1*3, приблизительно с одинаковой частотой встречались во всех группах, $p > 0,05$. К группе «слабых метаболизаторов» относились больные, генотип которых состоял из двух аллелей со сниженной функциональной активностью, таких как *2*3, *2*2, *3*3. Статистически значимая разница между группами была отмечена только по генотипу *2*2, где в I выборке он встречался у 20,6% (7 человек) и у 3,8% (2 больных) второй, $p < 0,05$. Был проведен однофакторный анализ, который также подтвердил достоверность полученных результатов.

Изменение работы белков-переносчиков под влиянием генетических мутаций (генетического полиморфизма) ассоциировано со снижением функциональной активности транспортера органических анионов (OATP-C) у носителей полиморфного варианта Val174Ala гена SLCO1B1. OATP-C осуществляет перенос статинов из крови в печень для последующей биотрансформации. Носительство мутантного аллеля сопряжено с замедлением функционирования транспортера, накоплением

Таблица 1. Распределение полиморфизмов генов в группах I и II

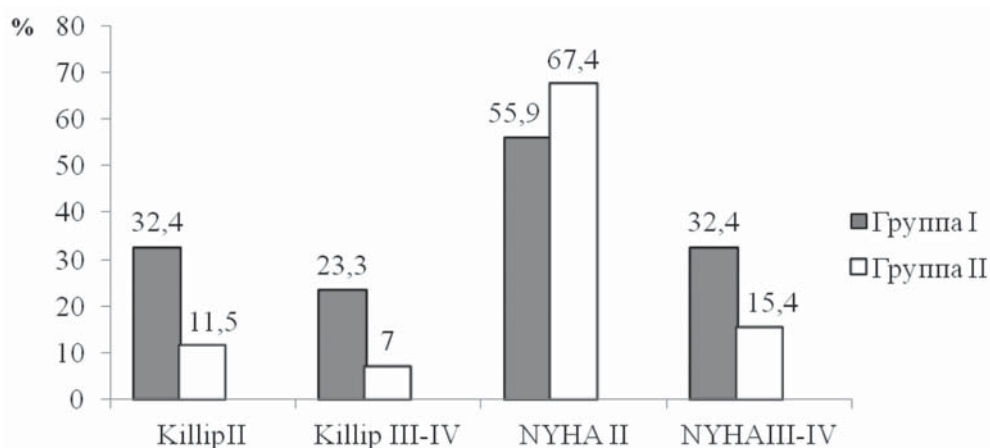
Полиморфизм		Группа I n = 34	Группа II n = 52	t / p	ОШ с 95% ДИ
APOE Leu28 Pro n (%)	LeuLeu	25 (73,5)	41 (78,8)	t = 0,56 p > 0,05	0,75 [0,27; 2,05]
	LeuPro	7 (20,6)	10 (19,2)	t = 0,15 p > 0,05	1,08 [0,37;3,21]
	ProPro	2 (5,9)	1 (2,0)	t = 0,15 p > 0,05	3,19 [0,29;36,60]
CYP2C19 G681A и Trp212Ter n (%)	*1*1	12 (35,3)	37 (71,2)	t = 3,47 p < 0,05	0,22 [0,09;0,56]
	*1*2	8 (23,5)	9 (17,4)	t = 0,69 p > 0,05	1,47 [0,50;4,28]
	*1*3	3 (8,8)	2 (3,8)	t = 0,90 p > 0,05	2,42 [0,38;15,30]
	*2*3	2 (5,9)	1 (1,9)	t = 0,89 p > 0,05	3,18 [0,28;36,60]
	*2*2	7 (20,6)	2 (3,8)	t = 2,25 p < 0,05	6,48 [1,26;33,40]
	*3*3	2 (5,9)	1 (1,9)	t = 0,89 p > 0,05	3,19 [0,28;36,60]
SLCO1B1 Val174Ala n (%)	ValVal	14 (41,2)	25 (48,1)	t = 0,63 p > 0,05	0,76 [0,32;1,81]
	ValAla	13 (38,2)	25 (48,1)	t = 0,91 p > 0,05	0,67 [0,28;1,61]
	AlaAla	7 (20,6)	2 (3,8)	t = 2,25 p < 0,05	6,74 [1,31;34,71]
NOS3 C786T n (%)	CC	11 (32,4)	38 (73,1)	t = 4,03 p < 0,05	0,18 [0,07;0,45]
	CT	15 (44,1)	11 (21,2)	t = 2,25 p < 0,05	2,94 [1,14;7,69]
	TT	8 (23,5)	3 (5,8)	t = 2,23 p < 0,05	5,03 [1,23;20,58]

статинов в крови с развитием нежелательных явлений в мышечной ткани. Это диктует необходимость индивидуального подхода к выбору максимальной дозы препарата с учетом генотипа [16]. Пациенты с гомозиготой по аллелю Ala варианта Val174Ala гена SLCO1B1 достоверно чаще встречаются в первой выборке 20,6%, против 3,8%, $p < 0,05$.

К исследованным полиморфизмам относились также C786T гена NOS3, который отвечает за выработку эндотелиальной оксид азота (NO) —

синтазы (eNOS). Этот фермент участвует в синтезе NO эндотелием и, следовательно, в регуляции сосудистого тонуса, кровотока и артериального давления. NO играет роль и в патогенезе ИБС, поскольку угнетает пролиферацию гладкомышечных клеток, а также обладает протекторным эффектом в отношении агрегации тромбоцитов и ингибирует адгезию лейкоцитов к эндотелию. Подавление или снижение активности eNOS приводит к недостатку оксида азота — дисфункции эндотелия, которой,

Рисунок 1. Встречаемость сердечной недостаточности в выборках



согласно классической теории «ответ на повреждение», отводится основная роль в атерогенезе, а также развитии атеротромбоза. SNP C786T достоверно чаще встречается в I группе, как с генотипом СТ — 44,1%, так и с ТТ — 23,5%, по сравнению со II — 21 и 5,8%, $p < 0,05$.

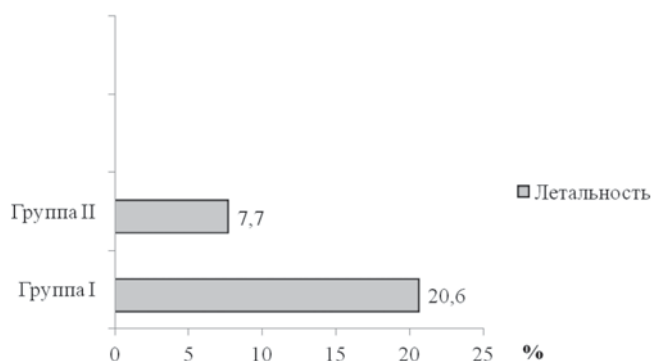
Клиническая картина в группах была следующей: Q-ИМ в первой группе диагностирован в 52,9%, во второй — 53,8% случаев, $p > 0,05$. Не Q-ИМ в I — 47,1%, во II — 46,2%, достоверной разницы между выборками не выявлено, $p > 0,05$. ИМ в прошлом перенесли 32,4% пациентов первой выборки, 15,4% — второй, $p < 0,05$. Гипертоническая болезнь диагностирована у 98,9% больных общей группы. Распределение частоты случаев острой и хронической сердечной недостаточности (ХСН) представлено на рис. 1.

При анализе диагностики острой сердечной недостаточности (ОСН) по II класса по Killip статистически значимая разница отмечалась между I группой 32,4% и контролем 11,5%, $p < 0,01$. ОСН Killip III-IV классов в 3 раза чаще наблюдалась у

пациентов с ИМ и ОПП — 23,3%, относительно группы сравнения — 7,0%, $p < 0,05$. ХСН II функционального класса (ФК) по Нью-Йоркской классификации (NYHA) чаще встречалась у больных II выборки — 67,4%, против 55,9% первой, $p > 0,05$. Однако, ХСН III-IV ФК преобладала у пациентов с ИМ и ОПП — 32,4%, II — 15,4%, $p < 0,05$. Желудочковые нарушения сердечного ритма высоких градаций значительно чаще регистрировались в группе с ИМ и ОПП — 35,3%, по сравнению с контрольной выборкой — 19,2%, $p < 0,05$. Рецидивы острого коронарного синдрома (ОКС) в 3 раза чаще встречались в первой группе (17,6%), относительно группы контроля (5,8%), $p < 0,05$. Причём, у 14,7% человек с ИМ и ОПП, перенёсших рецидив ОКС, при повторной коронароангиографии выявлены тромбозы стентов, в контрольной группе данное осложнение не определялось. Этот факт ассоциируется с высокой частотой встречаемости генотипа *2*2 гена CYP2C19 у пациентов первой выборки.

Распределение госпитальной летальности в группах, представлено на рис. 2.

Рисунок 2- Госпитальная летальность



Следствием более тяжелого течения ИМ у больных с ОПП, явились высокие цифры госпитальной летальности у этой категории пациентов: I — 20,6%, II — 7,7%, $p < 0,05$.

Выводы

1. У больных с ОПП на фоне ИМ статистически чаще регистрировались носители: генотипа *2*2 гена CYP2C19, ответственного за чувствительность к клопидогрелю; генотипа AlaAla гена SLCO1B1, определяющего чувствительность к статинам; аллеля Т как в гетерозиготном так и гомозиготном положении гена NOS3, обеспечивающего выработку NO.

2. У пациентов ОПП и ИМ достоверно чаще выявлялись мутантные аллели исследуемых генов, на фоне чего отмечалось ухудшение течения ИМ в госпитальном периоде: увеличивалось количество случаев ОСН и ХСН, желудочковых нарушений сердечного ритма, рецидивов ОКС и летальных исходов.

Конфликт интересов / Conflict of interest

Авторы заявили об отсутствии потенциального конфликта интересов. / The authors declare no conflict of interest.

Список литературы / References

1. The Demographic Yearbook of Russia — 2014. Web page in Russian. [Демографический ежегодник России — 2014. Электронный ресурс]. URL: http://www.gks.ru/bgd/regl/B14_16/Main.htm (11 октября 2017).
2. Skorodumova EA, Kostenko VA, Ilyina VA, Siverina AV, Fedorov AN. Interference of background chronic kidney disease and acute tubular damage in patients with myocardial infarction. *Translational Medicine = Translyatsionnaya meditsina*. 2016; 3 (2): 40–45. In Russian [Скородумова Е.А., Костенко В.А., Ильина В.А., Сиверина А.В., Фёдоров А.Н. Взаимовлияние фоновой хронической болезни почек и острого канальцевого повреждения у пациентов с инфарктом миокарда. Трансляционная медицина. 2016; 3 (2): 40–45].
3. Smirnov AV, Dobronravov VA, Rumyantsev ASH, Kayukov IG. Acute kidney injury. Moscow: Medical information Agency, 2015: 228–238. In Russian. [Смирнов А. В., Добронравов В. А., Румянцев А. Ш., Каюков И. Г. Острое повреждение почек. М.: Медицинское информационное агентство, 2015: 228–238].
4. Marenzi G, Gabiati A, Bertoli SV, et al. Incidence and relevance of acute kidney injury in patients hospitalized with acute coronary syndromes. *Am.J.Cardiol*. 2013; 20 (1): 816–822.
5. Roy AK, McGorrian C, Treacy C, et al. A Comparison of Traditional and Novel Definitions (RIFLE, AKIN, and KDIGO) of Acute Kidney Injury for the Prediction of Outcomes in Acute Decompensated Heart Failure. *Cardiorenal Med*. 2013; 3 (1): 26–37.
6. Abrahams E, Ginsburg GS, Silver M. The Personalized Medicine Coalition: goals and strategies. *Am. J. Pharmacogenomics*. 2005; 5: 345–355.
7. Bochkov NP, Puzyrev VP, Smirnyagina SA. Clinical genetics. Moscow: Geotar-Media, 2011. p. 592. In Russian [Бочков Н.П., Пузырёв В.П., Смирнихина С.А.. Клиническая генетика. М.: Гэотар-Медиа, 2011. с. 592].
8. Pchelina SN, Sirotkina OV, Sheidina AM, et al. Genetic Factors of Risk of Development of Myocardial Infarction in Young Men Living in North-West Region of Russia. *Cardiology = Kardiologiya*. 2007; 7: 29–34. In Russian. [Пчелина С.Н., Сироткина О.В., Шейдина А.М. и др. Генетические факторы риска инфаркта миокарда у мужчин молодого возраста, проживающих в северо-западном регионе России. Кардиология. 2007; 7: 29–34].
9. Shesternya PA, Shulman VA, Nikulina SYu. Genetic aspects of myocardial infarction: problems and perspectives. *Russian Journal Of Cardiology*. 2012; 1 (93): 4–9. In Russian. [Шестерня П.А., Шульман В.А., Никулина С.Ю. Генетические аспекты инфаркта миокарда: проблемы и перспективы. Российский кардиологический журнал. 2012; 1 (93): 4–9].
10. Schunkert H, Erdmann J, Samani NJ. Genetics of myocardial infarction: a progress report. *Eur. HeartJ*. 2010; 31 (8): 918–925.
11. Postgenomic and nanotechnological innovations. ApoE (apolipoprotein E). Web page in Russian. [«ПИННИ» (Постгеномные и нанотехнологические инновации) ApoE (аполипопротеин Е). Электронный ресурс.] URL: <http://пинни.рф/information/genes-information/132.html> (11 октября 2017).
12. Brandt JT, Close SL, Iturria SJ, et al. Common polymorphisms of CYP2C19 and CYP2C9 affect the pharmacokinetic and pharmacodynamic response to clopidogrel but not prasugrel. *J Thromb Haemost*. 2007; 5 (12): 2429–2436.
13. Zelenskaya EM, Slepukhina AA, Koch NV, et al. Genetic, pathophysiological and clinical aspects of antiplatelet therapy. *Pharmacogenetics and Pharmacogenomics*. 2015; 1: 12–19. In Russian [Зеленская Е.М., Слепухина А.А., Кох Н.В. и др. Генетические, патофизиологические и клинические аспекты антиагрегантной терапии. Фармакогенетика и Фармакогеномика. 2015; 1: 12–19].
1. Mirzaev KB, Sychev DA, Karkischenko VN, et al. CYP2C19*2, CYP2C19*3, CYP2C19*17 allele and genotype frequencies in clopidogrel-treated patients with coronary heart disease from the Russian population. *Biomedicine = Biomedistina*. 2013; 1: 117–128. In Russian [Мирзаев К.Б., Сычёв Д.А., Каркищенко В.Н. и др. Частота полиморфных маркеров CYP2C19*2, CYP2C19*3, CYP2C19*17 среди русской популяции и сравнение распространенности CYP2C19*2 у пациентов с ишемической болезнью сердца, получающих терапию клопидогрелем, и здоровых добровольцев. Биомедицина. 2013; 1: 117–128].
2. Komarov AL, Panchenko EP, Donnikov AE et al. Factors Determining Clinical Effectiveness of Clopidogrel and Prognosis of Patients With Stable Ischemic Heart Disease. *Cardiology = Kardiologiya*. 2011; 2: 8–18. In Russian. [Комаров А.Л., Панченко Е.П., Донников А.Е. др. Факторы, определяющие клиническую эффективность клопидогрела и прогноз у больных со стабильной формой ишемической болезни сердца. Кардиология. 2011; 2: 8–18].
3. Sychev DA, Shuev GN, Prokofiev AB. Applied aspects of SLCO1B1 pharmacogenetic testing for predicting of statin-induced myopathy and personalization of statins therapy. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology*. 2013; 9 (6): 698–700. In Russian. [Сычев Д.А., Шуев Г.Н., Прокофьев А.Б. Прикладные аспекты применения фармакогенетического тестирования по SLCO1B1 для прогнозирования развития статиноиндуцированной миопатии и персонализации применения статинов. Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии. 2013; 9 (6): 698–700].

Информация об авторах:

Сиверина Анна Викторовна, врач-кардиолог, отдел неотложной кардиологии и ревматологии, ГБУ «СПб НИИ скорой помощи им. И. И. Джанелидзе»;

Скородумова Елена Андреевна, д.м.н., старший научный сотрудник, отдел неотложной кардиологии и ревматологии, ГБУ «СПб НИИ скорой помощи им. И. И. Джанелидзе»;

Костенко Виктор Авенирович, к.м.н., руководитель отдела неотложной кардиологии и ревматологии, ГБУ «СПб НИИ скорой помощи им. И. И. Джанелидзе»;

Пивоварова Людмила Павловна, д.м.н., руководитель отдела лабораторной диагностики, ГБУ «СПб НИИ скорой помощи им. И. И. Джанелидзе»;

Арискина Ольга Борисовна, к.б.н., научный сотрудник, отдел лабораторной диагностики, ГБУ «СПб НИИ скорой помощи им. И. И. Джанелидзе»;

Фёдоров Артём Николаевич, врач-кардиолог, отдела неотложной кардиологии и ревматологии, ГБУ «СПб НИИ скорой помощи им. И. И. Джанелидзе»;

Скородумова Елизавета Геннадьевна, м.н.с., отдел неотложной кардиологии и ревматологии, ГБУ «СПб НИИ скорой помощи им. И. И. Джанелидзе»;

Author information:

Anna V. Siverina, cardiologist of Department of emergency cardiology and rheumatology, St. Petersburg I. I. Dzhanelidze Research Institute of Emergency Medicine;

Elena A. Skorodumova MD., senior researcher at Department of emergency cardiology and rheumatology,

St. Petersburg I. I. Dzhanelidze Research Institute of Emergency Medicine;

Viktor A. Kostenko, PhD, head of Department of emergency cardiology and rheumatology St. Petersburg I. I. Dzhanelidze Research Institute of Emergency Medicine;

Lyudmila P. Pivovarova, MD, head of Department of laboratory diagnostics, St. Petersburg I. I. Dzhanelidze Research Institute of Emergency Medicine;

Olga B. Ariskina, PhD, researcher of Department of laboratory diagnostics, St. Petersburg I. I. Dzhanelidze Research Institute of Emergency Medicine;

Artyom N. Fedorov, cardiologist of Department of emergency cardiology and rheumatology, St. Petersburg I. I. Dzhanelidze Research Institute of Emergency Medicine;

Elizaveta G. Skorodumova, MSc, of Department of emergency cardiology and rheumatology, St. Petersburg I. I. Dzhanelidze Research Institute of Emergency Medicine.

ВЛИЯНИЕ ГЕОГРАФИЧЕСКОЙ ШИРОТЫ НА КОЛИЧЕСТВО ГОСПИТАЛИЗАЦИЙ ПО ПОВОДУ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ В ГОДЫ С НИЗКОЙ И ВЫСОКОЙ ГЕОМАГНИТНОЙ АКТИВНОСТЬЮ

Плисс М.Г.^{1,2}, Кузьменко Н.В.^{1,2}, Цырлин В.А.^{1,2,3}

¹ Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр им. В. А. Алмазова» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия

² Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И. П. Павлова» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия

³ Санкт-Петербургский Государственный Университет, Санкт-Петербург, Россия

Контактная информация:

Кузьменко Наталия Владимировна
ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова»
Минздрава России
ул. Пархоменко, д. 15 лит. Б,
Санкт-Петербург, Россия, 194156.
E-mail: kuzmenko@niiekf.ru

Статья поступила в редакцию 13.11.2017
и принята к печати 27.12.2017.

Резюме

Цель исследования заключалась в установлении взаимосвязи между динамикой геомагнитной активности в период 1998–2009 г.г. и динамикой госпитализаций по поводу сердечно-сосудистых заболеваний в странах Северной, Центральной и Южной Европы. В нашем исследовании были использованы статистические данные European health for all database о госпитализациях по поводу общей сердечно-сосудистой патологии, ишемической болезни сердца и цереброваскулярной патологии. Для оценки геомагнитной активности были взяты с сайта Space weather prediction center значения ежедневных индексов геомагнитной активности. Была выявлена прямая взаимосвязь между планетарной геомагнитной активностью и количеством госпитализаций по поводу ишемической болезни сердца (ИБС) в странах Северной и Центральной Европы. Кроме того, в странах Северной Европы в год с максимальной солнечной активностью количество госпитализаций по ИБС было значительно больше, чем при минимальной солнечной активности. В странах Южной Европы не было выявлено взаимосвязи между солнечной активностью и количеством госпитализаций по исследуемым сердечно-сосудистым патологиям. Можно сделать вывод, что геомагнитные бури вызывают увеличение количества госпитализаций по поводу ИБС в странах Северной Европы. С уменьшением географической широты влияние геомагнитных возмущений на количество госпитализаций по поводу ИБС снижается.

Ключевые слова: геомагнитная активность, госпитализации, ишемическая болезнь сердца, цереброваскулярная патология, географическая широта.

Для цитирования: Трансляционная медицина. 2017; 4 (6): 13–21.

THE INFLUENCE OF GEOGRAPHICAL LATITUDE ON THE NUMBER OF HOSPITALIZATIONS FOR CARDIOVASCULAR DISEASE IN YEARS WITH LOW AND HIGH GEOMAGNETIC ACTIVITY

Pliss M.G.^{1,2}, Kuzmenko N.V.^{1,2}, Tsyrlin V.A.^{1,2,3}

¹ Almazov National Medical Research Centre, Saint Petersburg, Russia

² Academician I. P. Pavlov First Saint Petersburg State Medical University, Saint Petersburg, Russia

³ Saint Petersburg State University, Saint Petersburg, Russia

Corresponding author:

Almazov National Medical Research Centre
Parkhomenko str. 15-B, Saint Petersburg,
Russia, 194156
E-mail: kuzmenko@niiekf.ru

Received 13 November 2017;
accepted 27 December 2017.

Abstract

The aim of this work was to establish the relationship between the dynamics of geomagnetic activity during 1998-2009 y.y. and dynamics of hospitalizations for cardiovascular diseases in the countries of Northern, Central and Southern Europe. In our study statistical data about hospitalizations for overall cardiovascular disease, ischemic heart disease and cerebrovascular disease were taken from the European health for all database. For the evaluation of geomagnetic activity values daily indices of geomagnetic activity were taken from the site of the Space weather prediction center. A direct relationship between the planetary geomagnetic activity and the number of hospitalizations for ischemic heart disease (IHD) in countries of Northern and Central Europe has been revealed. In addition, in the Nordic countries in a year with maximum solar activity, the number of hospitalizations for IHD was significantly higher than in a year with minimal solar activity. In the countries of Southern Europe, there was no correlation between the solar activity and the number of hospitalizations for the studied cardiovascular diseases. It can be concluded that geomagnetic storms cause increase in the number of hospitalizations for IHD in the countries of Northern Europe. The influence of geomagnetic disturbances on the number of hospitalizations for IHD decreases with the decrease in geographical latitude.

Key words: geomagnetic activity, hospitalizations, ischemic heart disease, cerebrovascular pathology, geographical latitude.

For citation: Translyatsionnaya meditsina = Translational Medicine. 2017; 4 (6): .13–21

Введение

Идея влияния геомагнитных бурь на здоровье человека широко распространена и является предметом многих исследований. По результатам ряда работ наиболее значительное влияние флуктуации геомагнитного поля оказывают на функционирование сердечно-сосудистой системы [1, 2, 3, 4, 5]. В клинических исследованиях показано, что геомагнитные бури могут вызывать тахикардию и повышение артериального давления, а также оказывать угнетающее действие на барорецепторный рефлекс и вариабельность сердечного ритма [1, 2, 4]. Другие исследователи отмечали увеличение концентрации катехоламинов в плазме крови при геомагнитном возмущении [6]. Также было зафиксировано изменение агрегации эритроцитов в дни геомагнитных бурь [6, 7].

Индукция магнитного поля Земли зависит от географической широты: около экватора она составляет около 34000 нТл, а вблизи полюсов — 65000 нТл [8]. Амплитуда изменения геомагнитного поля во время геомагнитных бурь также возрастает с увеличением географической широты: в районе высоких широт (после 65° северной и южной широты) она приблизительно в 2 раза больше, чем в средних широтах [9]. Медики оценивают высокую геомагнитную активность, как неблагоприятный метеорологический фактор для населения, проживающего вблизи полярного круга [1].

Известно, что активности геомагнитного поля присущи сезонные колебания — геомагнитные бури являются более интенсивными и более многочисленными во время равноденствий, чем во время солнцестояний [10-13]. Данное явление объ-

ясняют ориентацией оси геомагнитного диполя относительно плоскости эклиптики в момент равноденствий [14, 15]. Именно с равноденственными максимумами геомагнитной активности некоторые исследователи связывают сезонные обострения сердечно-сосудистых заболеваний, особенно выраженные в регионах, расположенных в области высоких географических широт [1, 16]. Кроме того, на состояние магнитного поля Земли большое влияние оказывают 11-летние циклы солнечной активности. Начало и конец такого цикла характеризуются минимальным количеством геомагнитных возмущений, на середину цикла приходится максимальное количество магнитных бурь. Так, например, по расчетам Института земного магнетизма, ионосферы и распространения радиоволн в 2003 г. было зарегистрировано 109 геомагнитных бурь, а в 2009 г. — всего 7 [17]. Можно предположить, что в годы с максимальным количеством геомагнитных возмущений количество госпитализаций по поводу обострения сердечно-сосудистых заболеваний будет больше, чем в годы с минимальной геомагнитной активностью. По-видимому, данная тенденция должна усиливаться с увеличением географической широты региона. Цель настоящей работы — проверить эти предположения с помощью установления взаимосвязи между динамикой геомагнитной активности в период 1998–2009 гг. и динамикой госпитализаций по поводу сердечно-сосудистых заболеваний в странах Северной, Центральной и Южной Европы.

Материалы и методы

Для исследования взаимосвязи между динамикой геомагнитной активности в период 1998–2009 гг. и динамикой госпитализаций по поводу сердечно-сосудистых заболеваний в странах Северной, Центральной и Южной Европы были использованы статистические данные European health for all database [18]. Для анализа были отобраны страны, расположенные на территории Евророзны — 15 стран с точной локализацией в Северной, Центральной и Южной Европе (табл. 1). Были взяты данные по госпитализациям (в пересчете на 100 000 человек) по поводу ишемической болез-

ни сердца (ИБС), цереброваскулярной патологии (ЦВП) и по общей сердечно-сосудистой патологии (ОССП). Рассчитывалось среднее количество (медиана) госпитализаций за каждый год (в период 1998–2009 гг.) по поводу исследуемых патологий для Северной, Центральной и Южной Европы.

Для оценки геомагнитной (солнечной) активности были взяты с сайта Space weather prediction center [9] значения ежедневных индексов геомагнитной активности (А-индекс — ежедневный индекс геомагнитной активности, полученной как среднее число из восьми трехчасовых значений, измеряется в единицах напряженности магнитного поля в нТл и характеризует вариабельность магнитного поля Земли). Для каждого года исследуемого периода рассчитывалось количество дней с $A \geq 20$ нТл, с $A = 20-49$ нТл, с $A = 50-99$ нТл и с $A \geq 100$ нТл. Расчеты проводились для планетарной геомагнитной активности, а также для локальной геомагнитной активности средних и высоких географических широт.

Для исследования взаимосвязи между динамикой геомагнитной (солнечной) активности и динамикой госпитализаций по поводу сердечно-сосудистых заболеваний в странах Северной, Центральной и Южной Европы мы использовали планетарную геомагнитную активность, выраженную в количестве дней за год с $A_p \geq 20$ нТл.

Статистическая обработка данных

Статистическая обработка данных проводилась с помощью программ Statistica 6.0 и Excel 2010.

При сравнении количества госпитализаций в годы с максимальной и минимальной солнечной активностью был использован тест Вилкоксона. Результаты представлены в виде медианы и интерквартильного размаха (25-й и 75-й перцентили). Различия считались достоверными при $p < 0,05$.

Взаимосвязь между количеством дней с геомагнитными возмущениями за год и количеством госпитализаций по исследуемым патологиям устанавливалась при помощи критерия ранговой корреляции Спирмена. Корреляция считалась значимой при $p < 0,05$.

Таблица 1. Страны, включенные в исследование

Северная Европа	Центральная Европа	Южная Европа
Исландия	Бельгия	Болгария
Норвегия	Германия	Греция
Финляндия	Нидерланды	Италия
Швеция	Словакия	Испания
Эстония	Чехия	Португалия

Результаты

Анализ планетарной геомагнитной активности за период с 1998 по 2009 гг. показал, что максимальная геомагнитная активность наблюдалась в 2003 г. — 136 дней с $A_{p-20-49}$ нТл, 8 дней с $A_{p-49-99}$ нТл и 4 дня с $A_p \geq 100$ нТл, а минимальная в 2009 г. — 1 день с $A_p = 24$ нТл. Также низкая солнечная активность была в 2008 г. — 13 дней $A_{p-20-49}$ нТл (табл. 2).

Сравнительный анализ локальной геомагнитной активности для средних и высоких широт показал, что в высоких широтах геомагнитная активность значительно больше, чем в средних. Так, по нашим расчетам, в среднем за год в высоких широтах был 91 день с $A \geq 20$ нТл и 14 дней с $A \geq 50$ нТл. Для сравнения, в средних широтах — 24 дня с $A \geq 20$ нТл и 1 день с $A \geq 50$ нТл. В 2003 г. в высоких широтах было 168 дней с $A = 20-49$ нТл, 47 дней с A_{49-99} нТл и 7 дней с $A \geq 100$ нТл;

в средних широтах — 66 дней с A_{20-49} нТл, 3 дня с A_{49-99} нТл и 2 дня с $A \geq 100$ нТл. В 2009 г. в высоких широтах было 12 дней с A_{20-49} нТл, а в средних широтах за весь год A -индекс не достигал 20 нТл. В 2008 г. в высоких широтах было 56 дней с A_{20-49} нТл, 3 дня с A_{49-99} нТл, а в средних — 1 день с $A = 20$ нТл (табл. 2).

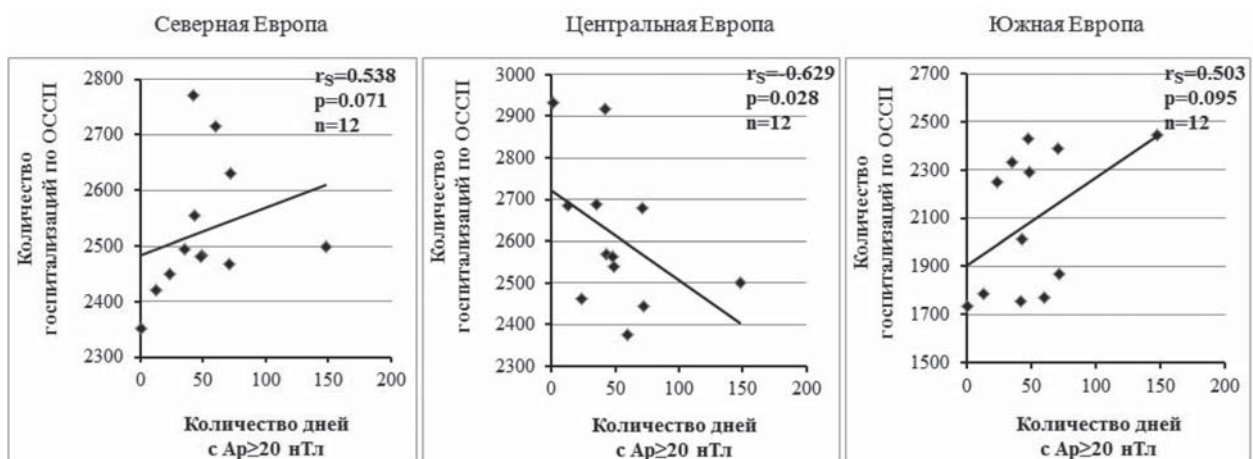
Анализ зависимости госпитализаций по поводу сердечно-сосудистой заболеваний от солнечной активности в странах Северной Европы выявил прямую взаимосвязь между количеством дней за год с $A_p \geq 20$ нТл и средним количеством госпитализаций по поводу ИБС и ЦВП (рис. 2, 3). Сравнение количества госпитализаций в годы с максимальной и минимальной геомагнитной активностью показало существенное снижение количества госпитализаций по ИБС в 2009 г. ($p < 0,05$), и уменьшение количества госпитализаций по ИБС в 2008 г. ($p = 0,068$), по сравнению с 2003 г. (табл. 3). При

Таблица 2. Статистика количества дней с геомагнитными возмущениями разной силы

Год	Планетарная				Для средних широт				Для высоких широт			
	$A \geq 20$ нТл	A_{20-49} нТл	A_{50-99} нТл	$A \geq 100$ нТл	$A \geq 20$ нТл	A_{20-49} нТл	A_{50-99} нТл	$A \geq 100$ нТл	$A \geq 20$ нТл	A_{20-49} нТл	A_{50-99} нТл	$A \geq 100$ нТл
1998	42	32	8	2	28	25	3	0	91	76	14	2
1999	60	58	2	0	35	35	0	0	91	76	15	0
2000	72	62	8	2	43	40	2	1	118	101	14	3
2001	43	34	6	3	23	19	3	1	81	68	10	3
2002	49	44	5	0	24	23	1	0	110	93	17	0
2003	148	136	8	4	71	66	3	2	222	168	47	7
2004	48	42	1	5	21	17	1	3	118	101	12	5
2005	71	60	8	3	28	26	2	0	120	92	22	6
2006	35	33	1	1	10	10	0	0	74	62	11	1
2007	24	24	0	0	5	5	0	0	60	58	2	0
2008	13	13	0	0	1	1	0	0	59	56	3	0
2009	1	1	0	0	0	0	0	0	12	12	0	0
Медиана	46	38	3,5	1,5	24	21	1	0	91	76	13	1,5
Нижний квартиль	32	30	0,8	0	9	9	0	0	71	61	8	0
Верхний квартиль	63	59	8	3	30	28	2,3	1	118	95	16	3,5

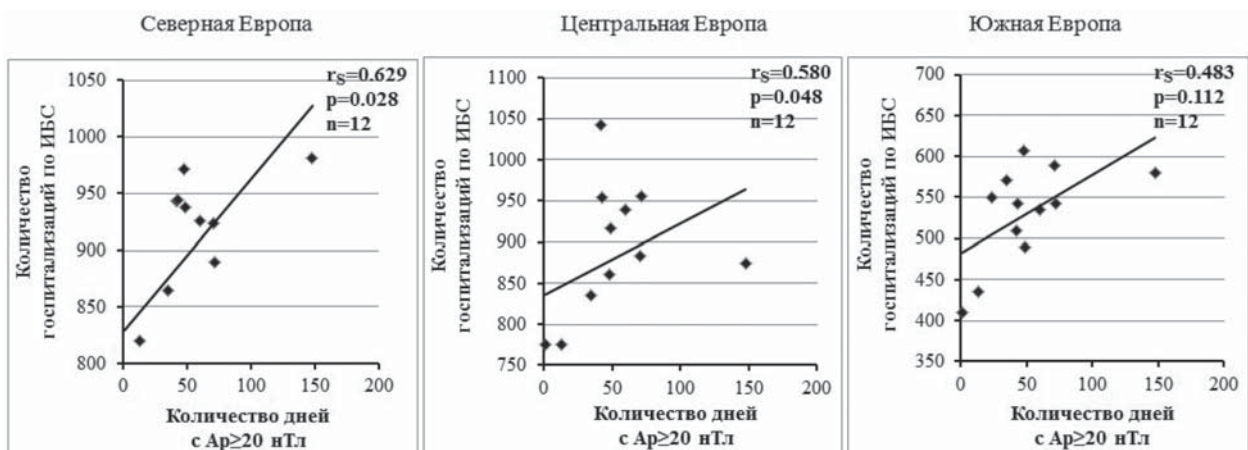
A — индекс геомагнитной активности.

Рис. 1. Влияние солнечной активности на количество госпитализаций по поводу всей сердечно-сосудистой патологии в странах Северной, Центральной и Южной Европы



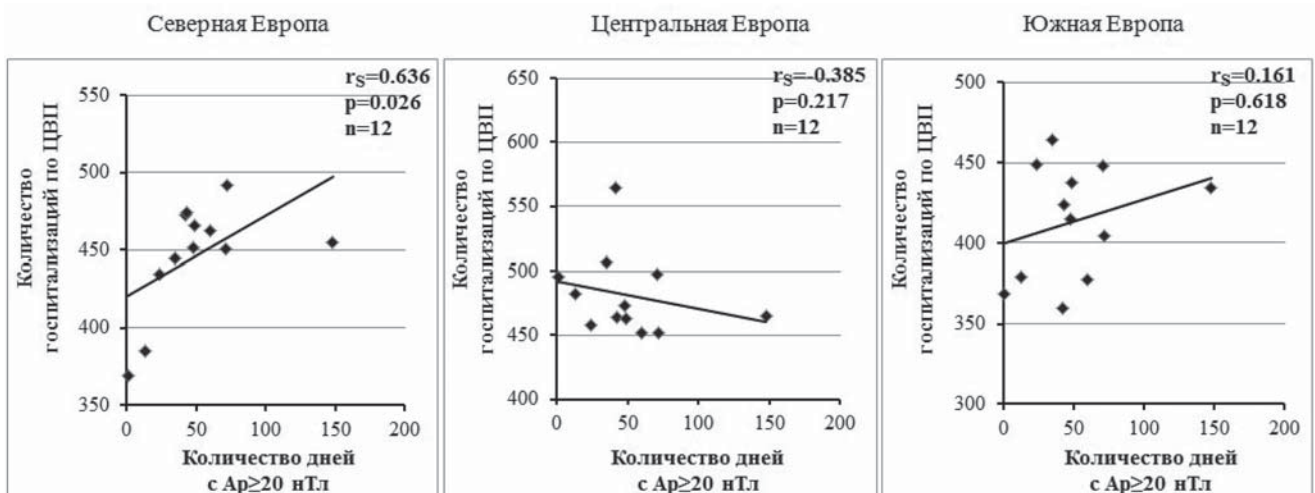
ОССП — общая сердечно-сосудистая патология, Ар — планетарный индекс геомагнитной активности. r_s — коэффициент корреляции Спирмена, p — достоверность корреляции, n — объем выборки.

Рис. 2. Влияние солнечной активности на количество госпитализаций по поводу ишемической болезни сердца в странах Северной, Центральной и Южной Европы



ИБС — ишемическая болезнь сердца, Ар — планетарный индекс геомагнитной активности. r_s — коэффициент корреляции Спирмена, p — достоверность корреляции, n — объем выборки.

Рис. 3. Влияние солнечной активности на количество госпитализаций по поводу цереброваскулярной патологии в странах Северной, Центральной и Южной Европы



ЦВП — цереброваскулярная патология, Ар — планетарный индекс геомагнитной активности. r_s — коэффициент корреляции Спирмена, p — достоверность корреляции, n — объем выборки.

Таблица 3. Количество госпитализаций пациентов с сердечно-сосудистой патологией в странах Северной Европы (в пересчете на 100 000 человек)

Год	Количество госпитализаций по поводу сердечно-сосудистой патологии		
	ОССП	ИБС	ЦВП
1998	2772 (2395; 3155)	943 (910; 1074)	472 (425; 527)
1999	2717 (2395; 3277)	925 (895; 1127)	463 (335; 543)
2000	2630 (2349; 3176)	890 (876; 1095)	492 (320; 506)
2001	2556 (2366; 3188)	944 (895; 1075)	474 (321; 490)
2002	2483 (2388; 3126)	938 (859; 1019)	465 (328; 527)
2003	2500 (2444; 3267)	981 (831; 1025)	455 (353; 562)
2004	2480 (2409; 3354)	971 (794; 1037)	452 (345; 602)
2005	2467 (2398; 3121)	923 (762; 952)	451 (342; 561)
2006	2495 (2388; 3033)	865 (743; 981)	445 (345; 564)
2007	2449 (2413; 2913)	791 (740; 972)	435 (331; 550)
2008	2421 (2184; 2715)	820 (659; 964)	385 (296; 506)
2009	2351 (2111; 2611)	760 (597; 900) *	369 (276; 501)

* $p < 0,05$ — достоверность относительно 2003 г. ОССП — общая сердечно-сосудистая патология, ИБС — ишемическая болезнь сердца, ЦВП — цереброваскулярная патология. Результаты представлены в виде «медиана (25-й и 75-й перцентили)».

этом не было достоверного уменьшения количества госпитализаций по ЦВП в годы с минимальным количеством геомагнитных возмущений.

Анализ зависимости госпитализаций по поводу сердечно-сосудистой заболеваний от солнечной активности в странах Центральной Европы выявил обратную взаимосвязь между количеством дней за год с $A_p \geq 20$ нТл и средним количеством госпитализаций по поводу ОССП, а также прямую взаимосвязь между геомагнитной активностью и количеством госпитализаций по поводу ИБС (рис. 1, 2). При этом сравнение количества госпитализаций в годы с максимальной и минимальной геомагнитной активностью не выявили достоверных различий (табл. 4).

Анализ зависимости госпитализаций по поводу сердечно-сосудистой заболеваний от солнечной активности в странах Южной Европы не выявил существенной взаимосвязи между количеством дней за год с $A_p \geq 20$ нТл и средним количеством госпитализаций по поводу исследуемых сердечно-сосудистых заболеваний (рис. 1, 2, 3) (табл. 5).

Обсуждение

К настоящему времени проведены многочисленные клинические исследования влияния геомагнитных возмущений на обострения сер-

дечно-сосудистых заболеваний, но полученные результаты очень противоречивы. Исследования Lipa et al. (1976) на основе статистических данных, полученных за 4 года в больницах Америки, не выявили взаимосвязи между магнитными бурями и обострениями ИБС и ЦВП [19]. Также исследования, проведенные в северных районах Швеции, не показали влияния геомагнитных возмущений на обострения ИБС [20]. В противоположность, клиницисты из Индии обнаружили высокую прямую корреляцию между количеством госпитализаций по поводу сердечно-сосудистых заболеваний и геомагнитными возмущениями, также ими была установлена взаимосвязь между ежедневным индексом геомагнитной активности и количеством инфарктов миокарда [21]. Исследователи из Израиля наблюдали прямую корреляцию между смертностью от ИБС и солнечной активностью [22]. Также, исследования, проведенные в Литве, показали взаимосвязь между летальностью от сердечно-сосудистой патологии и геомагнитными бурями [23]. Кроме того, московские клиницисты выявили повышенную чувствительность пациентов с ИБС к геомагнитным возмущениям [24].

Установлено, что в годы с максимальной солнечной активностью смертность от ИБС на 5% выше, чем в годы с минимальной солнечной ак-

Таблица 4. Количество госпитализаций пациентов с сердечно-сосудистой патологией в странах Центральной Европы (в пересчете на 100000 человек)

Год	Количество госпитализаций по поводу сердечно-сосудистой патологии		
	ОССП	ИБС	ЦВП
1998	2916 (2351; 3299)	1043 (737; 1146)	564 (376; 565)
1999	2376 (2336; 3273)	940 (723; 1035)	452 (395; 580)
2000	2443 (2356; 3261)	955 (736; 1041)	452 (390; 462)
2001	2569 (2347; 3305)	954 (719; 1011)	464 (393; 473)
2002	2539 (2323; 3307)	917 (716; 1005)	463 (391; 475)
2003	2502 (2275; 3521)	874 (711; 1083)	465 (377; 542)
2004	2565 (2299; 3417)	862 (721; 1042)	473 (378; 512)
2005	2680 (2233; 3310)	884 (678; 978)	497 (368; 518)
2006	2688 (2204; 3323)	836 (653; 905)	506 (363; 515)
2007	2463 (2168; 3254)	737 (632; 851)	458 (358; 513)
2008	2684 (2173; 3151)	776 (616; 810)	483 (353; 526)
2009	2933 (2446; 3251)	776 (710; 808)	496 (406; 535)

ОССП — общая сердечно-сосудистая патология, ИБС — ишемическая болезнь сердца, ЦВП — цереброваскулярная патология. Результаты представлены в виде «медиана (25-й и 75-й перцентили)».

Таблица 5. Количество госпитализаций пациентов с сердечно-сосудистой патологией в странах Южной Европы (в пересчете на 100000 человек)

Год	Количество госпитализаций по поводу сердечно-сосудистой патологии		
	ОССП	ИБС	ЦВП
1998	1755 (1160; 2149)	508 (305; 600)	360 (328; 373)
1999	1770 (1231; 2196)	534 (327; 596)	378 (312; 387)
2000	1869 (1333; 2309)	542 (363; 600)	404 (334; 426)
2001	2013 (1342; 2432)	542 (361; 593)	424 (342; 468)
2002	2292 (1359; 2531)	489 (365; 607)	438 (348; 504)
2003	2444 (1368; 2592)	579 (362; 599)	434 (339; 491)
2004	2429 (1359; 2672)	606 (356; 663)	415 (337; 485)
2005	2389 (1339; 2708)	589 (338; 751)	448 (329; 480)
2006	2330 (1323; 2797)	570 (328; 854)	464 (310; 470)
2007	2248 (1340; 2786)	550 (330; 932)	449 (307; 457)
2008	1788 (1377; 2467)	435 (331; 651)	379 (290; 490)
2009	1737 (1338; 2518)	410 (310; 695)	369 (285; 477)

ОССП — общая сердечно-сосудистая патология, ИБС — ишемическая болезнь сердца, ЦВП — цереброваскулярная патология. Результаты представлены в виде «медиана (25-й и 75-й перцентили)».

тивностью [25]. В нашей работе мы исследовали период с 1998 г. по 2009 г., в котором максимум солнечной активности наблюдался в 2003 г., а минимум — в 2009 г. Проведенный нами сравнительный анализ геомагнитной активности для средних и высоких широт показал, что флуктуации солнечной активности оказывают гораздо большее влияние на состояние геомагнитного поля в области высоких широт. В среднем за год в высоких широтах, по сравнению со средними широтами, геомагнитные бури происходят в 4 раза чаще, и в 14 раз чаще индекс геомагнитной активности превышает 50 нТл. В 2003 году, когда наблюдался максимум солнечной активности, в высоких широтах количество геомагнитных возмущений было в 3 раза больше, а количество геомагнитных возмущения с амплитудой более 50 нТл в 11 раз больше, чем в средних широтах. При этом в период с минимальной солнечной активностью (2009 г.) в высоких широтах было зафиксировано 12 дней со слабым геомагнитным возмущением, а в средних широтах в 2009 г. геомагнитных бурь вообще не было.

Проведенный нами анализ зависимости госпитализаций по поводу сердечно-сосудистых заболеваний от солнечной активности показал прямую взаимосвязь между количеством дней за год с $A_p \geq 20$ нТл и количеством госпитализаций по ИБС в странах Северной и Центральной Европы. Кроме того, в странах Северной Европы в 2003 году, когда наблюдалось максимальное количество геомагнитных возмущений, количество госпитализаций по ИБС было значительно больше, чем в 2009 году при минимальной солнечной активности. В странах Центральной Европы не наблюдалось достоверного уменьшения количества госпитализаций по ИБС в годы с минимальной солнечной активностью. Также в странах Северной Европы наблюдалась прямая корреляция между солнечной активностью и количеством госпитализаций по ЦВП, но без достоверного уменьшения количества госпитализаций по ЦВП в годы с минимальным количеством геомагнитных возмущений. В странах Центральной Европы отмечалась обратная взаимосвязь между солнечной активностью и количеством госпитализаций по поводу ОССП без достоверного изменения количества госпитализаций в годы с максимальной и минимальной геомагнитной активностью. Это согласуется с результатами Shumilov O.I. et al., которые наблюдали увеличение числа внезапных смертей от сердечно-сосудистых заболеваний в годы с минимальной геомагнитной активностью. Было высказано предположение, что любое отклонение геомагнитной активности от среднего уровня неблагоприятно для организма [26]. Как показали наши исследования, в

странах Южной Европы не наблюдалось взаимосвязи между солнечной активностью и количеством госпитализаций по исследуемым сердечно-сосудистым патологиям.

По результатам нашего исследования можно сделать вывод, что геомагнитные бури вызывают увеличение количества госпитализаций по поводу ИБС в странах Северной Европы. Это, вероятно, связано с тем, что с увеличением географической широты растет сила воздействия флуктуаций солнечной активности на состояние геомагнитного поля. С уменьшением географической широты влияние геомагнитных возмущений на количество госпитализаций по поводу ИБС снижается.

В данном исследовании мы использовали показатель «госпитализация», а не показатель «смертность», поскольку по данным European Cardiovascular Disease Statistics 2017 [27] смертность от сердечно-сосудистых заболеваний в большинстве европейских стран имеет тренд к снижению от года к году, вероятно, связанный с развитием медицины. Это осложняет изучение влияния других факторов на показатель смертности.

Конфликт интересов / Conflict of interest

Авторы заявили об отсутствии потенциального конфликта интересов. / The authors declare no conflict of interest.

Список литературы / References

1. Palmer SJ, Rycroft MJ, Cernack M. Solar and geomagnetic activity, extremely low frequency magnetic and electric fields and human health at the Earth's surface. *Surv Geophys.* 2006; 27 (5): 557–595.
2. Otsuka K, Cornélissen G, Weydahl A, et al. Geomagnetic disturbance associated with decrease in heart rate variability in a subarctic area. *Biomed Pharmacother.* 2001; 55 (1): 51–56.
3. Vencloviene J, Babarskiene R, Milvidaitė I, et al. The effect of solar-geomagnetic activity during and after admission on survival in patients with acute coronary syndromes. *Int J Biometeorol.* 2014; 58 (6): 1295–1303.
4. Gmitrov J, Ohkubo C. Artificial static and geomagnetic field interrelated impact on cardiovascular regulation. *Bioelectromagnetics.* 2002; 23 (5): 329–338.
5. Stoupe E. The effect of geomagnetic activity on cardiovascular parameters. *Biomed Pharmacother.* 2002; 56 (Suppl 2): 247s–256s.
6. Varakin YY, Ionova VG, Sazanova EA, Sergeenko NP. Changes of catecholamins and rheological characteristics of human blood under influence of heliogeophysical factors. *Human Ecology journal.* 2013; 7: 27–33. In Russian. [Варакин Ю.Я., Ионова В.Г., Сазанова Е.А., Сергеев Н. П. Изменения катехоламинов и реологических характеристик крови людей под воздействием гелиогеофизических факторов. *Экология человека.* 2013; 7: 27–33].

7. Gurfinkel' IuI, Liubimov VV, Oraevskii VN, et al. The effect of geomagnetic disturbances in capillary blood flow in ischemic heart disease patients. *Biofizika*. 1995; 40 (4):793–799.
8. Ptitsyna NG, Villorresi G, Dorman LI, et al. Natural and man-made low-frequency magnetic fields as a potential health hazard. *Phys. Usp.* 1998; 168 (7): 767–791. In Russian. [Птицина Н.Г., Виллорези Д., Дорман Л.И., и др. Естественные и техногенные низкочастотные магнитные поля как факторы потенциально опасные для здоровья (обзор). *Успехи физ. Наук*. 1998; 168 (7): 767–791].
9. Space weather prediction center. <http://www.swpc.noaa.gov/> Observation. Planetary K-index. Data. SWPC also maintains tables of geomagnetic indices, including the Planetary K-index, back to 1994. ftp://ftp.swpc.noaa.gov/pub/indices/old_indices/
10. Currie RG. The geomagnetic spectrum: 40 days to 5.5 years. *J. Geophys. Res.* 1966; 71: 4579–4598.
11. Russell CT, McPherron RL. Semiannual variation of geomagnetic activity. *J. Geophys. Res.* 1973; 78: 92–108.
12. Clua de Gonzalez A, Silbergleit VM, Gonzalez WD, Tsurutani BT. Annual variation of geomagnetic activity. *J. Atmos. Sol. Terr. Phys.* 2001; 63 (4): 367–374.
13. Patowary R, Singh SB, Bhuyan K. A study of seasonal variation of geomagnetic activity. *Res. J. Phy. And Appl. Sci.* 2013; 2 (1): 001–011.
14. McIntosh DH. On the annual variation of magnetic disturbance. *Phil.Trans. Roy. Soc. London. Ser.* 1959; 251 (1001): 525–552.
15. Boller BR, Stolov R. Semiannual Variation of Geomagnetic Activity. *J. Geophys. Res.* 1970; 75(1): 92–108.
16. Карпин В.А., Шувалова О. И., Гудков А. Б. Клиническое течение артериальной гипертензии в экологических условиях урбанизированного Севера. *Экология человека*. 2011; 10: 48–52. [Karpin VA, Shuvalov OI, Gudkov AB. Essential hypertension course in ecological conditions of urban north. *Human Ecology*. 2011; 10: 48–52. In Russian].
17. Obridko VN, Kanonidi KD, Mitrofanova TA, Shelting BD. Solar activity and geomagnetic disturbances. *Geomagnetism and aeronomy*. 2013; 53 (2): 157–166. In Russian. [Обридко В.Н., Канониди Х.Д., Митрофанова Т.А., Шельтинг Б.Д. Солнечная активность и геомагнитные возмущения. *Геомагнетизм и Аэрномия*. 2013; 53 (2): 157–166.].
18. European health for all database. <http://data.euro.who.int/hfad/>.
19. Lipa BJ, Sturrock PA, Rogot E. Search for correlation between geomagnetic disturbances and mortality. *Nature*. 1976; 259: 302–304.
20. Messner T, Haggstrom I, Sandahl I, Lundberg V. No covariation between the geomagnetic activity and the incidence of acute myocardial infarction in the polar area of northern Sweden. *Int J Biometeorol.* 2002; 46 (2): 90–94.
21. Malin SRC, Srivastava BJ. Correlation between heart attacks and magnetic activity. *Nature*. 1979; 277: 646–648.
22. Stoupel E, Abramson E, Sulkes J, et al. Relationship between suicide and myocardial infarction with regard to changing physical environmental conditions. *Int J Biometeorol.* 1995; 38 (4): 199–203.
23. Vencloviene J, Babarskiene R, Milvidaitė I, et al. The effect of solar-geomagnetic activity during and after admission on survival in patients with acute coronary syndromes. *Int J Biometeorol.* 2014; 58 (6): 1295–303.
24. Gurfinkel' IuI, Liubimov VV, Oraevskii VN, et al. The effect of geomagnetic disturbances in capillary blood flow in ischemic heart disease patients (in Russian). *Biofizika*. 1995. 40 (4):793–799.
25. Cornerlissen G, Halberg F, Breus T, et al. Non-photoc solar associations of heart rate variability and myocardial infarction. *J Atmos Sol-Terr Phys.* 2002; 64:707–720.
26. Shumilov OI, Kasatkina EA, Enykeev AV, Chramov AV. Study of geomagnetic activity influence on a fetal state using cardiotocography. *Biophysics*. 2003; 48 (2): 355–360.
27. Wilkins E, Wilson L, Wickramasinghe K, et al. *European Cardiovascular Disease Statistics 2017*. European Heart Network, Brussels. 2017; 188 p.

Информация об авторах:

Плисс Михаил Геннадиевич, к.м.н., заведующий отделом экспериментальной физиологии и фармакологии, ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России, заведующий лабораторией биофизики кровообращения ГБОУ ВПО ПСПбГМУ им. И. П. Павлова Минздрава России;

Кузьменко Наталия Владимировна, к.б.н., старший научный сотрудник отдела экспериментальной физиологии и фармакологии, ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России, лаборатории биофизики кровообращения ГБОУ ВПО ПСПбГМУ им. И. П. Павлова Минздрава России;

Цырлин Виталий Александрович, д.м.н., главный научный сотрудник отдела экспериментальной физиологии и фармакологии, ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России, профессор кафедры фармакологии ГБОУ ВПО ПСПбГМУ им. И. П. Павлова Минздрава России, профессор кафедры фармакологии медицинского факультета СПбГУ;

Author information:

Natalia V. Kuzmenko, PhD, senior researcher of the Laboratory of experimental physiology, Federal Almazov North-West Medical Research Centre; Laboratory of Biophysics of blood circulation, Pavlov First Saint Petersburg State Medical University, Saint Petersburg, Russia;

Mikhail G. Pliss, PhD, head of the Laboratory of experimental physiology and pharmacology, Federal Almazov North-West Medical Research Centre; head of the Laboratory of Biophysics of blood circulation, Pavlov First Saint Petersburg State Medical University, Saint Petersburg, Russia; of blood circulation, Pavlov First Saint Petersburg State Medical University, Saint Petersburg, Russia;

Vitaliy A. Tsyrlin, MD, senior researcher of the Laboratory of experimental physiology and pharmacology, Federal Almazov North-West Medical Research Centre; professor at the Pharmacology department, Pavlov First Saint Petersburg State Medical University, professor at Department of Pharmacology, Saint Petersburg State University, Saint Petersburg, Russia.

АПОПТОЗ КЛЕТОК ГОЛОВНОГО МОЗГА В ЭПИЛЕПТИЧЕСКИХ ОЧАГАХ ПРИ ФАРМАКОРЕЗИСТЕНТНОЙ ВИСОЧНОЙ ЭПИЛЕПСИИ

Соколова Т.В.¹, Забродская Ю.М.^{1,3}, Парамонова Н.М.^{2,3},
Доброгорская Л.Н.¹, Куралбаев А.К.¹, Касумов В.Р.^{1,4},
Ситовская Д.А.^{1,4}

¹ Российский научно-исследовательский нейрохирургический институт имени профессора А. Л. Поленова, филиал Федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр им. В.А. Алмазова» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия

² Федеральное государственное бюджетное учреждение науки «Институт эволюционной физиологии и биохимии им. И.М. Сеченова» Российской академии наук, Санкт-Петербург, Россия

³ Федеральное Государственное Бюджетное Военное Образовательное Учреждение Высшего Образования «Военно-Медицинская Академия имени С.М.Кирова» Министерства Обороны Российской Федерации, Санкт-Петербург, Россия

⁴ Федеральное Государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Санкт-Петербург, Россия

Контактная информация:

Соколова Татьяна Владиславовна
«РНХИ им. проф. А.Л. Поленова» филиал
ФГБУ «СЗФМИЦ им. В. А. Алмазова»
Минздрава России
ул. Маяковского, д. 12,
Санкт-Петербург, Россия, 191014
E-mail: igh-lab@rambler.ru

Статья поступила в редакцию 17.10.2017
и принята к печати 05.02.2018.

Резюме

Актуальность. Поиск причин возникновения эпилепсии и разработка новых методов её коррекции — важнейшие задачи современной неврологии. Исследования последних лет посвящены изучению роли нейронального апоптоза при эпилепсии, вопрос гибели глиальных клеток остается малоизученным. Однако именно взаимодействие нейронов и глиии модулирует физиологические функции мозга и лежит в основе многих неврологических заболеваний, что указывает на важность комплексного изучения морфофункционального состояния этих клеток при эпилепсии. **Цель работы.** Оценить значение апоптотической гибели нейронов и глиии в патогенезе фармакорезистентной височной эпилепсии по наличию экспрессии caspase-3 в клетках головного мозга и ультраструктурным проявлениям. **Материалы и методы.** Объект исследования — биоптаты коры и белого вещества головного мозга в зоне эпилептических очагов от 20 пациентов с фармакорезистентной височной эпилепсией. Материал для группы сравнения получен при аутопсиях от 6 пациентов без эпилепсии. Выполнены иммуногистохимические реакции с антителами к caspase-3 и ультраструктурный анализ биоптатов. **Результаты.** Во всех случаях (100%) у больных с эпилепсией выявлена экспрессия caspase-3 в глиоцитах с преимущественной локализацией в коре височной доли. Экспрессия caspase-3 в нейронах обнаружена в 20% наблюдений в единичных клетках. В группе сравнения экспрессия caspase-3 отмечалась только в единичных глиоцитах коры. С помощью электронной микроскопии в коре обнаружено значительное число нейронов с признаками апоптоза на разных стадиях

развития этого процесса. В глиальных клетках апоптотические изменения наблюдались преимущественно в олигодендроцитах как в коре, так и в белом веществе мозга. **Заключение.** Обнаруженная экспрессия caspase-3 в глиоцитах коры и белого вещества эпилептических очагов свидетельствует об активном участии глии в патогенезе эпилепсии. С помощью электронной микроскопии нами установлено, что основную часть апоптотически гибнущих клеток глии составляют олигодендроглиоциты, что в частности объясняет известный феномен повреждения миелина в эпилептических очагах. Факт электронно-микроскопического обнаружения большого числа апоптотически измененных нейронов в биоптатах коры при незначительной экспрессии в них caspase-3 может свидетельствовать об иной природе возникновения нейронального апоптоза. Таким образом, глио-нейрональный апоптоз при фармакорезистентной эпилепсии имеет значительное проявление, что влияет на прогрессирование заболевания, создавая условия для развития эпилептического статуса и когнитивных расстройств. Дальнейшее изучение этого вопроса открывает перспективы новой терапевтической стратегии в лечении эпилепсии.

Ключевые слова: эпилепсия, caspase-3, апоптоз, нейроны, глия, иммуногистохимия, ультраструктура.

Для цитирования: Трансляционная медицина. 2017; 4 (6): 22–33.

APOPTOSIS OF BRAIN CELLS IN EPILEPTIC FOCUS AT PHARMACORESISTANT TEMPORAL LOBE EPILEPSY

Sokolova T.V.¹, Zabrodskaya Y.M.^{1,3}, Paramonova N.M.^{2,3},
Dobrogorskaya L.N.¹, Kuralbaev A. K.¹, Kasumov V.R.^{1,4},
Sitovskaya D.A.^{1,4}

Corresponding author:

Tatyana V. Sokolova
Polenov Neurosurgical Institute
Mayakovskaya str. 12,
Saint Petersburg, Russia, 191014
E-mail: igh-lab@rambler.ru

¹ Polenov Russian Scientific Research Institute of Neurosurgery,
branch of Almazov National Medical Research Centre, Saint Petersburg,
Russia

² Sechenov Institute of Evolutionary Physiology and Biochemistry
of the Russian Academy of Sciences, Saint Petersburg, Russia

³ Military Medical Academy named after S.M.Kirov of the Ministry
of defence of the Russian Federation, Saint Petersburg, Russia

⁴ Saint Petersburg State Pediatric Medical University of the ministry
of healthcare of the Russian Federation, Saint Petersburg, Russia

Received 17 October 2017;

accepted 05 February 2018.

Abstract

Relevance. Search of the causes of epilepsy and development of new methods of its correction is the most important problem of modern neurology. Studies in recent years focus on examining the role of neuronal apoptosis in epilepsy, the question of the death of glial cells remains poorly understood. However, it is the interaction of neurons with glia that modulates physiological brain function and underlies many neurological diseases, indicating the importance of comprehensive study of the morphological and functional status of these cells in epilepsy. **Purpose.** To assess the significance of apoptotic death of neurons and glia in the pathogenesis of pharmacoresistant temporal lobe epilepsy by the expression of caspase-3 in brain cells and ultrastructural manifestations. **Materials and methods.** The objects of the study are the samples of the cortex and white matter of the brain in the area of epileptic foci from 20 patients with pharmacoresistant temporal lobe epilepsy. The material for the comparison group obtained at autopsy from 6 patients without epilepsy. Performed studies were immunohistochemical reactions with antibodies to caspase-3 and ultrastructural biopsy analyses. **Results.** In every case (100%) patients with E revealed the expression of caspase-3 in gliocytes with predominant localization in the cortex of the temporal lobe. The expression of caspase-3 in neurons has been detected in 20% of observations in single cells. In the comparison group, the expression of caspase-3 was observed only sporadically in a cortical gliocytes. Using electron microscopy we identified a large number of neurons in the cortex with signs of apoptosis at different stages of this process' development. Apoptotic changes in glial cells were predominantly observed in oligodendrocytes both in the cortex and white matter of the brain. **Conclusion.** Detected expression of caspase-3 in gliocytes of the cortex and white matter of epileptic foci attests to the active participation of glia in the pathogenesis of epilepsy. By electron microscopy we found that the majority of apoptotically dying glial cells are oligodendrocytes, that in particular explains the known phenomenon of myelin damage in epileptic foci. As a fact, electron microscopic detection of a large number of apoptosis neurons in biopsies of the cortex with low-level expression of caspase-3 in them may indicate a different nature of neuronal apoptosis. Thus, glio-neuronal apoptosis in pharmacoresistant epilepsy has a significant manifestation, and this affects the progression of the disease, creating conditions for the development of status epilepticus and cognitive disorders. Further study of this issue offers the prospect of new therapeutic strategies in the treatment of epilepsy.

Key words: Epilepsy, caspase-3, apoptosis, neurons, glia, immunohistochemistry, ultrastructure.

For citation: Translyatsionnaya meditsina = Translational Medicine. 2017; 4 (6): 22–33.

Список сокращений:

ИГХ — иммуногистохимия

Э — эпилепсия

ЭЭГ — электроэнцефалограмма

Поиск причин возникновения эпилепсии и внедрение в практику новых эффективных методов её коррекции являются одними из важнейших задач современной неврологии [1, 2, 3]. На сегодняшний день существует большое количество противоэпилептических средств, однако их длительный регулярный прием позволяет достичь ремиссии или уменьшения количества приступов только у 40–60% пациентов. Высокой остается и частота побочных эффектов и осложнений противоэпилептической терапии — по данным разных авторов она составляет 30–50% [4]. Около 40% случаев составляют фармакорезистентные формы эпилепсии, которые отличаются быстрым прогрессированием заболевания, несмотря на проводимое консервативное противосудорожное лечение, что оказывает серьезное влияние на качество жизни больных [5]. Хирургическое вмешательство приводит к положительному результату только в 60% случаев [6], в 20% — приносит лишь незначительное улучшение состояния, а 20% больных демонстрируют отсутствие эффекта от операции [7]. Эти данные подтверждают важность поиска новых патогенетических механизмов эпилепсии [8]. В последние годы большое внимание уделяется изучению роли апоптоза нейронов в патогенезе эпилепсии и разработке нейропротекторных терапевтических препаратов. Многочисленные исследования подтверждают активный процесс гибели нейронов головного мозга при височной эпилепсии. Утрата тормозных или возбуждающих нейронов вызывает дисбаланс между системой возбуждения и торможения в головном мозге, что может оказывать прямой проэпилептогенный эффект [9]. Однако из-за тесного взаимодействия нейронального и глиального компонентов головного мозга, изучение механизмов функционирования нейронов при эпилепсии не может быть полным без изучения механизмов функционирования глии [10]. Считается, что реактивный глиоз и воспаление, сопровождающие повреждения нейронов, способствуют возникновению очагов гипервозбудимости [3]. Исследования последних лет подтверждают нарушения функций астроцитов при эпилепсии, и ученые склоняются к мнению, что именно астроциты могут играть центральную роль в патогенезе эпилепсии. По данным других исследователей, возникновение эпилептических припадков может быть связано с повреждением миелиновой оболочки аксона, что напрямую влияет на выживаемость нейронов [11].

В связи с этим глиальный компонент рассматривают в качестве перспективной новой мишени для альтернативных противоэпилептических препаратов [12, 13]. Отдельные исследователи отмечают важность изучения апоптоза глиальных клеток при эпилепсии [14, 15], однако на сегодняшний день основное внимание приковано к механизмам гибели нейронов [3, 16].

Активация или ингибция апоптоза обусловлена взаимодействием регуляторных про- и антиапоптотических белков в клетке. Одними из наиболее важных проапоптотических факторов, регулирующих пути клеточной гибели, являются каспазы — ферменты семейства цистеиновых протеаз, расщепляющие пептидные связи по карбоксильному остатку аспарагиновой кислоты. Caspase-3 относится к эффекторным каспазам, она активирует эндонуклеазу CAD (Caspase-activated DNase), вызывающую разрывы ДНК в межнуклеосомных участках, что и приводит непосредственно к деструкции и гибели клетки [17].

Цель работы

Оценить значение апоптотической гибели нейронов и глии в патогенезе фармакорезистентной височной эпилепсии по наличию экспрессии caspase-3 в клетках головного мозга и ультраструктурным проявлениям.

Материалы и методы

Изучен клинический материал 20 пациентов с фармакорезистентной эпилепсией (средний возраст $32,3 \pm 8,3$ лет), прооперированных в РНХИ им. проф. А.Л. Поленова в период с 2007 по 2016 г. Прехирургический этап диагностики проводился согласно алгоритму стандартного диагностического комплекса обследования пациентов с фармакорезистентной эпилепсией, включающего клиническое наблюдение, изучение неврологического, нейропсихологического и психического статуса, электрофизиологические (скальповая электроэнцефалограмма (ЭЭГ), видео ЭЭГ-мониторинг, инвазивный ЭЭГ-мониторинг; интраоперационно — электрокортикография, электросубкортикография) и нейровизуализационные (компьютерная томография (КТ), магнитно-резонансная томография (МРТ), позитронно-эмиссионная томография (ПЭТ), ПЭТ/КТ с ^{18}F ДГ (фтордезоксиглюкоза)) методы диагностики. Тип эпилептических приступов устанавливался в соответствии с Международной классификацией Э и эпилептических синдромов (ILAE, 1989), преобладали пациенты с комплексными парциальными приступами с вторичной генерализацией, простые парциальные встречались намного реже. МРТ-исследование

проведено на высокопольном (1,5Т) и сверхвысокопольном томографе (3Т), диагностика выполнялась в соответствии со специальными протоколами исследования при эпилепсии у больных были выявлены диффузная атрофия полушарий головного мозга преимущественно в лобных и височных долях, рубцовые (глиозные) и кистозно-глиозные изменения головного мозга, склероз гиппокампа. Больным выполнены передневисочные резекции, резекции корковых эпилептических очагов под контролем электрокортикографии. Материал для группы сравнения (участки коры головного мозга и подлежащего белого вещества височной доли) был получен при аутопсиях в первые 6 часов после смерти от 6 пациентов с сердечной и сосудистой патологией, не имеющие в анамнезе эпилепсии. Участки коры и белого вещества височной доли, полученные интраоперационно, послужили материалом для иммуногистохимического исследования (ИГХ) экспрессии белка caspase-3 и электронно-микроскопического изучения.

Гистологическое исследование. Биоптаты фиксировали 10% забуференным нейтральным формалином, обезживали стандартным способом и заливали в парафин. Парафиновые срезы 5–7 мкм толщиной окрашивали гематоксилином и эозином, по Нисслию и по Шпильмейеру.

Иммуногистохимическое исследование. ИГХ реакции выполнялись на парафиновых срезах по стандартному протоколу, с демаскировкой антигена в водяной бане. Для выявления клеток, вступивших в апоптоз использовались первичные антитела к активной форме caspase-3 (Abcam) в разведении 1:700 и полимерная система детекции EnVision (Dako). Для визуализации антигена использовался раствор диаминобензидина (ДАБ) фирмы Dako. Положительная ИГХ-реакция проявлялась в виде коричневого ядерного окрашивания, оценка результата реакции проводилась путем подсчета количества окрашенных ядер (%) на 100 клеток в 10 полях зрения в каждом случае.

Статистическая обработка полученных результатов проводилась с помощью программы «Microsoft Office Excel 2010» с вычислением для количественных данных среднего арифметического (М) и ошибки среднего (m). Сравнимые со-

вокупности имели нормальное распределение, для оценки значимости различия показателей использовался t-критерий Стьюдента [18]. Значимыми считали различия при $p < 0,05$.

Электронная микроскопия. Биоптаты фиксировали 2,5%-ным глутаровым альдегидом, разведенным 0,1М какодилатным буфером (pH 7,2–7,4). Дофиксацию проводили 1%-ной четырехокисью осмия, затем дегидратировали растворами этилового спирта восходящей концентрации и ацетоном. Пропитывали кусочки в смеси эпоксидных смол — аралдитов, затем полимеризовали при температуре 37°C и 60°C. Ультратонкие срезы изготавливали на ультратоме LKB-III, Швеция. Просмотр и фотосъемку проводили с помощью электронного микроскопа FEITecnaei G²Spirit BioTWIN (Нидерланды), предоставленного Центром коллективного пользования ИЭФБ им. И.М. Сеченова Санкт-Петербурга.

Результаты исследования

При гистологическом исследовании у больных с фармакорезистентной височной эпилепсией во всех исследованных случаях в области эпилептических очагов в коре имели место очаги выпадения и реактивно-деструктивные изменения нейронов. Наблюдалась картина гидропической дистрофии с хроматолизом и вакуолизацией цитоплазмы нейронов, чередующиеся с гиперхромными сморщенными ишемически измененными клетками. Данные изменения сопровождалось умеренно выраженным сателлитозом и нейронофагией, слабо выраженным глиозом. В белом веществе имело место проявление эпилептической лейкоэнцефалопатии, сопровождающееся демиелинизацией, глиозом, дегенеративными микрокистами, ангиопатией микрососудистого русла (рис. 1).

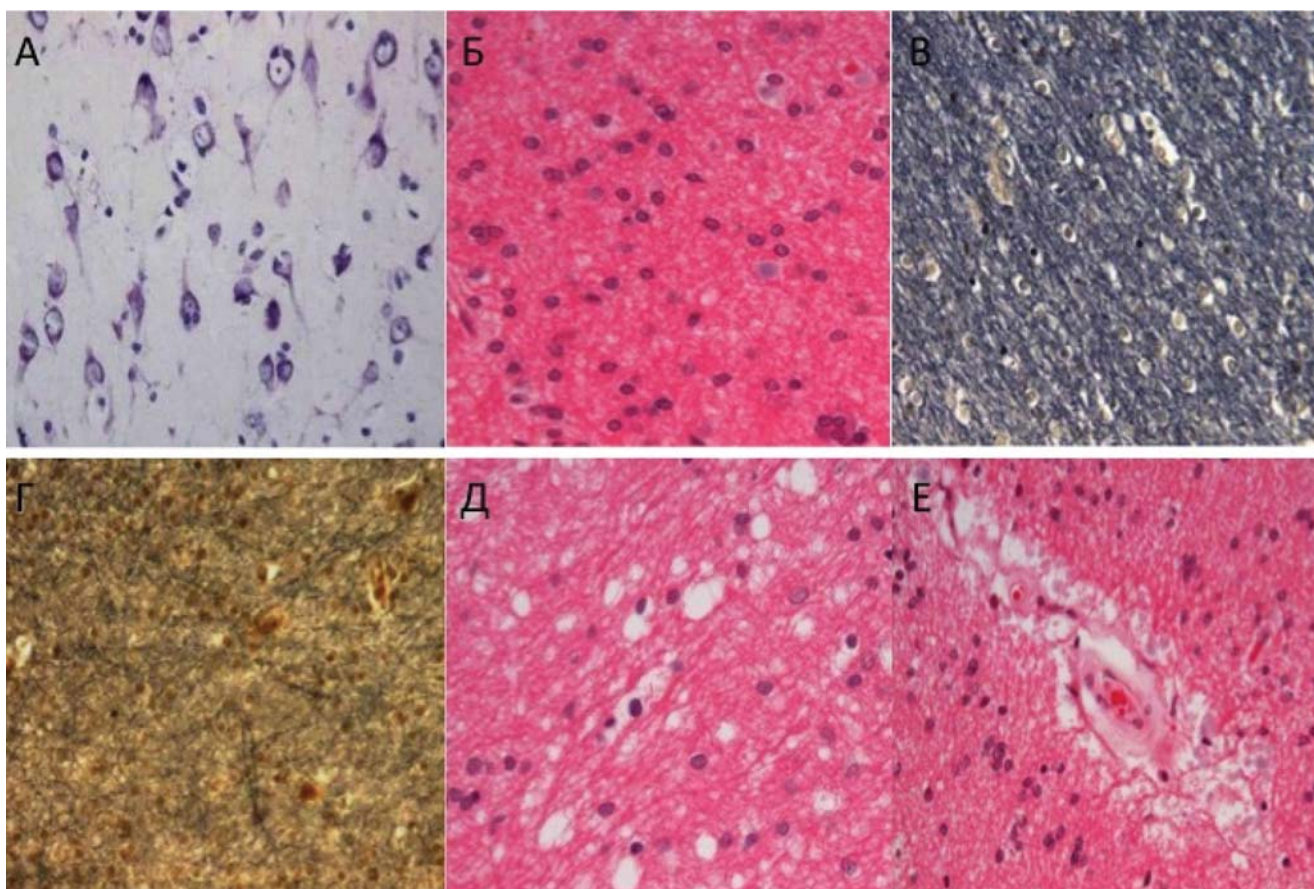
При ИГХ во всех 20 клинических случаях у больных с эпилепсией была обнаружена положительная ядерная экспрессия caspase-3 в отдельных глиальных клетках коры и белого вещества головного мозга. В коре распределение глиоцитов с положительной ядерной экспрессией антигена носило диффузный, преимущественно равномерный характер во всех слоях коры, интенсивность ядерного окрашивания высокая (рис. 2а). Среднее относительное количество caspase-3-позитивных глиальных клеток (%) составило $25,05 \pm 0,70$.

Таблица 1. Среднее количество caspase-3-позитивных глиальных клеток (М, %) в коре и белом веществе в группе больных с эпилепсией и в группе сравнения (без эпилепсии), $p < 0,05$.

	Группа больных с эпилепсией (n = 20)		Группа сравнения (n = 6)	
	Кора	Белое вещество	Кора	Белое вещество
Caspase-3 (М ± m)	$25,05 \pm 0,70$	$5,94 \pm 0,47$	$0,33 \pm 0,23$	0

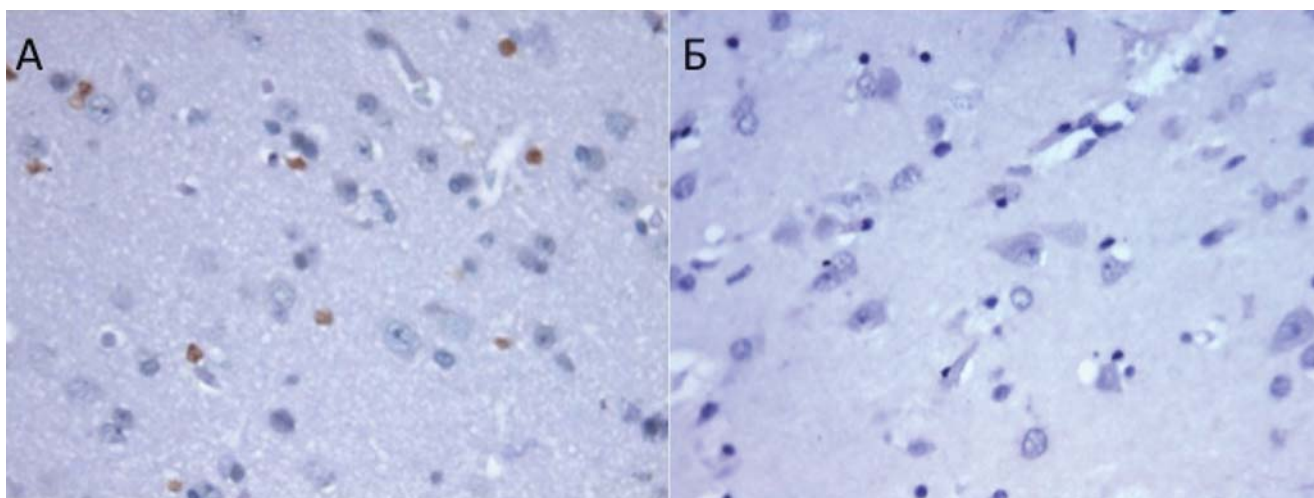
n — количество случаев, m — стандартная ошибка

Рисунок 1. Гистологические изменения височной доли головного мозга в проекции эпилептического очага



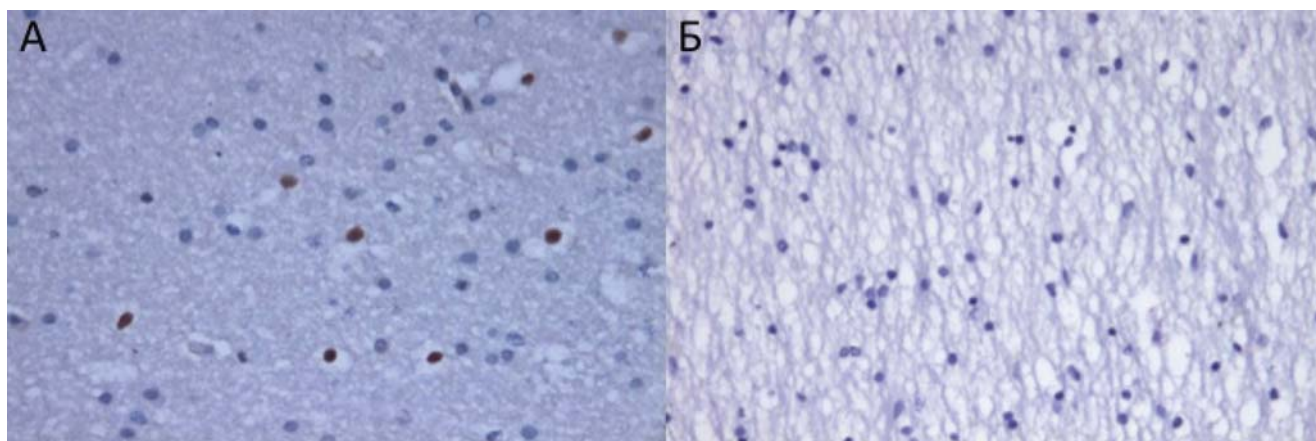
а — в коре нейроны с набухшими отростками, очаговым «спеканием» субстанции Ниссля, хроматолизом; б — клеточный глиоз белого вещества.; в — белое вещество богатое миелином в группе сравнения (интенсивная окраска на миелин); г — демиелинизация белого вещества у больного с Э; д — микрокистозная дегенерация; е — склерозированные сосуды, периваскулярное скопление амилоидных телец. а — окраска по Нисслю; б, д, е — окраска гематоксилином и эозином; в, г — окраска по Шпильмейеру. Увеличение 400.

Рисунок 2. Иммуногистохимическое выявление caspase-3 в клетках коры височной доли головного мозга



а — положительная экспрессия белка caspase-3 в глиоцитах в проекции эпилептического очага (коричневое окрашивание ядер); б — отсутствие экспрессии caspase-3 в клетках головного мозга пациентов группы сравнения (без эпилепсии). Иммуногистохимическая реакция. Увеличение 400.

Рисунок. 3. Иммуногистохимическое выявление caspase-3 в клетках белого вещества височной доли головного мозга



а — положительная экспрессия белка caspase-3 в глиоцитах проекции эпилептического очага у больных с эпилепсией (коричневое окрашивание ядер); б — отсутствие экспрессии caspase-3 в клетках белого вещества пациентов в группе сравнения (без эпилепсии). Иммуногистохимическая реакция. Увеличение 400.

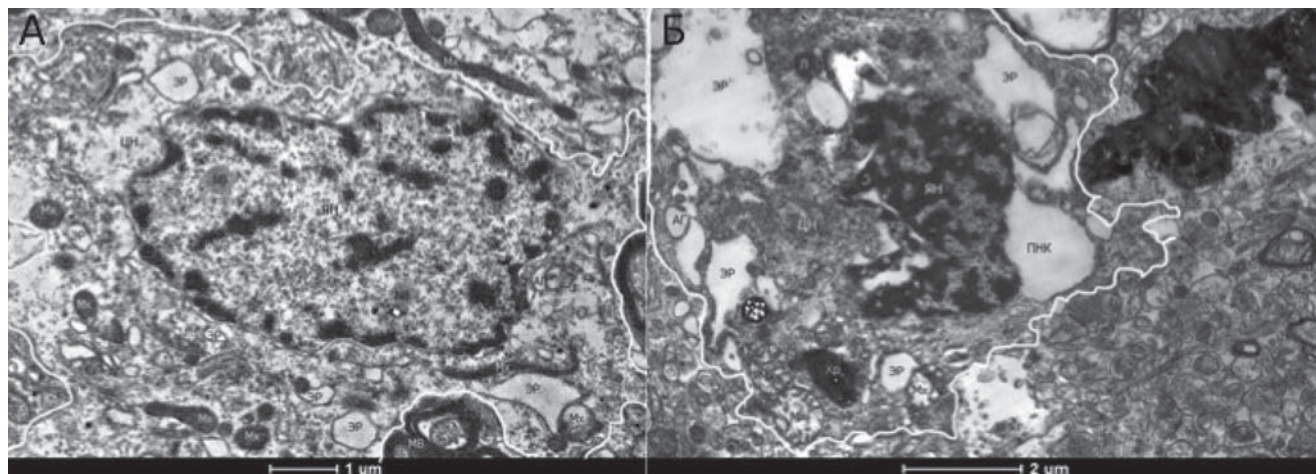
В 4 (20%) случаях наблюдали экспрессию caspase-3 в единичных ядрах корковых нейронов. В белом веществе глиоциты с положительной ядерной экспрессией антигена также распределялись диффузно, преимущественно равномерно (рис. 3а). Интенсивность окрашивания была несколько ниже, чем в глиальных клетках коры. Среднее относительное количество окрашенных ядер (%) составило $5,96 \pm 0,47$ (рис. 6).

В группе сравнения экспрессия caspase-3 полностью отсутствовала во всех случаях в белом веществе (рис. 3б). В коре в 4 (66,7%) случаях экспрес-

сия caspase-3 отсутствовала (рис. 2б), в 2 (33,3%) случаях наблюдали единичные окрашенные ядра глиоцитов, их среднее относительное количество составило $0,33 \pm 0,23$ (рис. 6). Использование t-критерия Стьюдента показало, что различия между количеством окрашенных ядер в коре и в белом веществе в группе больных с эпилепсией и в группе сравнения соответственно статистически значимы ($p < 0,05$).

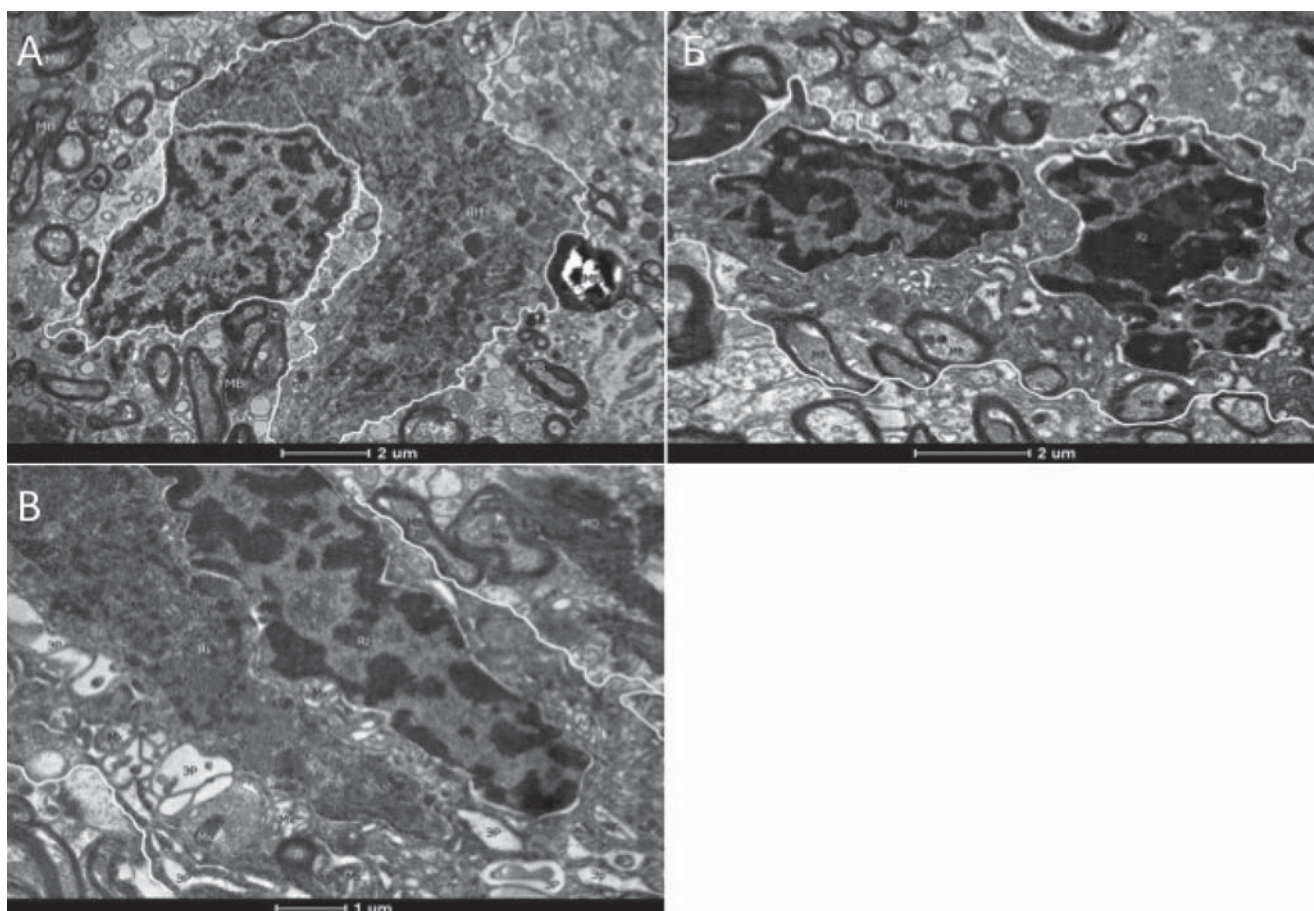
Таким образом, в биоптатах из эпилептических очагов больных с височной эпилепсией во всех слу-

Рисунок. 4. Ультраструктурное исследование. Нейрон коры головного мозга в состоянии апоптоза на этапе фрагментации ДНК



а — нормохромный нейрон с небольшим количеством глыбок гетерохроматина в ядре (ЯН). В цитоплазме нейрона (ЦН) каналцы эндоплазматического ретикулума (ЭР) умеренно отечны. Большинство митохондрий (Мх) мелкие, удлинённые, с темным матриксом. Электроннограмма. Увеличение 9900. б — гипервакуолизованный нейрон с ядром (ЯН) неправильной формы, имеющим множество гетерохроматиновых глыбок в кариоплазме. Фрагменты хроматина (Хр) и в цитоплазме в виде отдельных скоплений. Перинуклеарное пространство местами расширено в виде оптически пустых перинуклеарных «карманов» (ПНК). Канальцы эндоплазматического ретикулума (ЭР) и Аппарата Гольджи (АГ) резко растянуты. Митохондрии (Мх) локализуются вблизи цитоплазматической мембраны. Электроннограмма. Увеличение 8200.

Рисунок. 5. Ультраструктурное исследование. Апоптоз клеток белого вещества субкортикальной зоны с эктопическими нейронами в эпилептическом очаге височной доли головного мозга



а — апоптотически измененный нейрон и олигодендроцит контактируют на большом протяжении своих цитоплазматических мембран. Ядро нейрона (ЯН), имеет одновременно черты апоптоза и некроза — дегенеративно измененное и утратившее кариолемму, не различимо на фоне такой же по плотности гиперхромной цитоплазмы. Гетерохроматин глиальной клетки равномерно распределен по кариоплазме и еще ограничен ядерной оболочкой (ЯОц). Очень тонкий слой цитоплазмы содержит единичные органеллы. Электроннограмма. Увеличение 6000. б — среди миелиновых волокон белого вещества гиперхромный олигодендроцит с двумя фрагментами ядра (Я1 и Я2), находящегося в процессе формирования апоптотических телец. Осмиофильная вакуолизированная цитоплазма (ЦОц) свидетельствует о необратимости деструктивных процессов, затрагивающих всю клетку. Электроннограмма. Увеличение 8200. в — фрагмент двуядерного нейрона из области эпилептического очага, у которого ядра (Я1 и Я2) различаются по степени выраженности деструктивных превращений, а цитоплазма пронизана растянутыми цистернами эндоплазматического ретикулума (ЭР) и гипертрофированных комплексов Гольджи (АГ), слившихся в многочисленные вакуоли. Электроннограмма. Увеличение 9900.

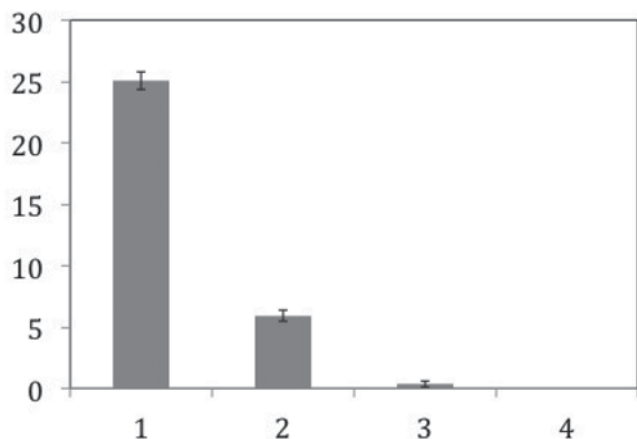
чаях (100%) выявлена ядерная экспрессия caspase-3 в глиальных клетках с преимущественной локализацией в коре височной доли; экспрессия caspase-3 в нейронах обнаружена в единичных клетках в 20% наблюдений.

При электронно-микроскопическом исследовании биоптатов коры головного мозга больных с височной эпилепсией у значительного числа нейронов обнаруживали морфологические признаки апоптоза на разных этапах развития этого процесса. Наблюдали различные стадии апоптоза: от фрагментации ДНК с распространением гетерохро-

матинных глыбок по всей кариоплазме до распада ядра на фоне необратимых дегенеративных изменений в цитоплазме. Отмечали появление перинуклеарных карманов, резко расширенные каналы эндоплазматического ретикулума и цистерны аппарата Гольджи, нередко сливающихся в огромные вакуоли (рис. 4).

Среди глиальных клеток коры апоптотически измененными были большинство олигодендроцитов. В белом веществе мозга практически все олигодендроциты имели признаки апоптотической

Рисунок 6. Средние относительные значения (М) количества caspase-3-позитивных глиальных клеток в ткани головного мозга височной доли в группе больных с эпилепсией и в группе сравнения (без эпилепсии) с указанием ошибки среднего (m), $p < 0,05$



1 — в коре головного мозга в группе больных с эпилепсией, 2 — в белом веществе головного мозга в группе больных с эпилепсией, 3 — в коре головного мозга в группе сравнения, 4 — в белом веществе головного мозга в группе сравнения.

деструкции. Отмечали неправильную, угловатую форму ядер, кариоплазма которых была заполнена множеством плотных разновеликих глыбок гетерохроматина (рис. 5а). Нередко цитоплазма нейритов была гипертрофирована, с уплотненным матриксом, с резко вакуолизированными органеллами. Встречали двуядерные олигодендроциты, возможно, как результат апоптотического распада ядра (рис. 5б). На рисунке 5в представлен фрагмент двуядерного гиперхромного нейрона из области эпилептического очага с необратимыми дегенеративными изменениями обоих ядер, различающимися по степени выраженности деструктивных превращений. Одно из ядер (Я1) имеет вид гомогенной конденсации кариоплазмы, присущей скорее для некротической гибели клетки. Второе (Я2) ядро содержит глыбки гетерохроматина, что является морфологическим признаком фрагментации ДНК, характерного для начального этапа апоптоза. Цитоплазматический матрикс резко уплотнен, осмиофилен, в островках между слившимися вакуолями отечных канальцев эндоплазматического ретикулума и аппарата Гольджи обнаруживаются деструктивно измененные митохондрии (рис. 5в). Наблюдали также отдельные апоптотически измененные астроциты, но такие находки были единичными.

Обсуждение

Предполагают, что глия играет двойственную роль в развитии эпилепсии: с одной стороны она

вносит значительный вклад в патофизиологию эпилепсии [19], с другой, выполняет защитную функцию в эпилептических очагах при фармакорезистентных формах заболевания [20]. Глиоз является неотъемлемой частью патоморфологических изменений, которые обнаруживают в эпилептических очагах, традиционно считая, что пролиферация глии является патологическим субстратом эпилепсии [22]. В последнее время появились клинкоморфологические исследования, доказывающие, что астроцитарный глиоз при фармакорезистентной эпилепсии представляет собой не патологическую, а приспособительную (защитную) реакцию: чем интенсивнее пролиферация астроцитов, тем мягче протекает заболевание [20]. Эти данные подтверждают важное значение глии в патогенезе эпилепсии.

При изучении роли глии больше внимания уделяется функциональному состоянию астроцитов, роль олигодендроцитов при эпилепсии практически не изучена. Установлено, что астроциты способны модулировать активность нейронов и определять как нормальное функционирование нервных клеток, так и инициацию и прогрессию множества патологических процессов за счет способности выделять огромное количество биологически активных веществ от нейромедиаторов до факторов роста [21]. Мембрана астроцитов содержит практически весь спектр ионотропных глутаматных рецепторов, насыщение которых вызывает в клетках индукцию NO-синтазы и глиального кислого фибриллярного белка, что защищает нейроны от перевозбуждения и гибели [23]. Кроме того, нейропротективная роль глии связана с образованием глиальными элементами нейротрофических факторов [24]. Однако массивное образование NO в астроцитах при длительно предъявляемых эпилептогенных стимулах оказывает токсическое влияние на ближайшее микроокружение [25]. Существует точка зрения, что именно астроциты, а не нейроны играют центральную роль в патогенезе эпилепсии [12]. Астроциты соединены щелевыми контактами и содержат большое количество ионных каналов, что позволяет им перераспределять повышенную концентрацию калия при увеличении нейрональной активности. Исследования образцов ткани от больных с фармакорезистентной височной эпилепсией и в экспериментальных моделях выявили нарушения функции астроцитарных ионных каналов, транспортера глутамата и фермента глутаминсинтетазы [13]. При изучении гиппокампа больных с медиальной эпилепсией было обнаружено, что астроциты приобретают нетипичный фенотип и утрачивают сцепление друг с другом. Данные изменения предшествуют апоптотической гибели нейронов и развитию приступов, что по мнению Bedner P. et al. (2015) дает основания

предположить, что нарушение функции астроцитов играет ключевую роль в этиологии, и медиальную височную эпилепсию можно рассматривать как глиальное, а не нейрональное расстройство [12].

Исследования астроцитарной глии при эпилепсии показали также изменения экспрессии основных белков-модуляторов апоптоза: как антиапоптотических (Bcl-2 и др.), так и проапоптотических (caspase-3 и др.) [14, 15]. По данным некоторых исследователей и в астроцитах, и в микроглии в эксперименте были выявлены разные типы каспаз [14, 16]. Доказано, что эпилептические приступы вызывают синтез caspase-3 в нейронах и астроцитах головного мозга. В работе Narkilahti S., et al. (2003) было обнаружено, что экспрессия caspase-3 повышается после эпилептического приступа, достигая максимума через 16-24 часа. Активация caspase-3 с отщеплением прокаспазы-3 до активных фрагментов происходила через 2-7 дней после приступа в гиппокампе и экстрагиппокампальной височной доле [14]. Пик активности исполнительный caspase-3 приходится на 7-й день после индукции эпилептического припадка [26, 27]. Narkilahti S., et al. (2003) обнаружили, что активная форма caspase-3 выявлялась в астроцитах, а не в нейронах крыс после эпилептического приступа [14]. Однако большинство исследователей отмечают и в эксперименте [27], и в клинических случаях височной Э у человека [16, 29] экспрессию caspase-3 преимущественно в нейронах, а не в астроцитах.

Предполагают, что апоптотические изменения в астроцитах активируются во время и после приступ-индуцированного нейронального апоптоза, и могут вносить свой вклад в гибель нейронов и эпилептогенный процесс [16].

По данным некоторых исследователей, возникновение эпилепсии связано с повреждением миелиновой оболочки [11, 28, 30]. Доказано, что эпилептическое поражение ткани головного мозга сопровождается демиелинизацией аксонов белого вещества [11]. Массовая демиелинизация волокон очага эпилептиформной активности и прилегающих к нему проводящих путей вызывает поперечную нейротрансмиссию и генерализацию нервных импульсов с одновременным вовлечением в эпилептогенез различных областей головного мозга [25]. Основная функция олигодендроцитов заключается в формировании миелиновых оболочек аксонов. В экспериментальных исследованиях обнаружено, что при эпилепсии снижается количество зрелых олигодендроцитов, а также количество основного белка миелина по сравнению с контрольной группой [28]. Обнаружено, что в гиппокампе крыс утрата миелина и олигодендроцитов начинается во время острой фазы, и прогрессирует в латентной и

хронической фазах эпилептогенеза [31]. Повреждение миелина в эксперименте у мышей через 9-12 недель вызывало возникновение судорожных приступов [30]. Выживаемость олигодендроцитов зависит от множества факторов, в том числе и от состояния астроцитов, которые являются поставщиками секретируемых факторов роста, важных как для нейрональной, так и для глиальной пролиферации и выживания. Например, CNTF (ciliary neurotrophic factor) помимо важного значения для активации астроцитов, влияет на выживание и созревание клеток предшественников олигодендроцитов, защищает олигодендроциты от апоптоза и уменьшает разрушение миелина при демиелинизирующих патологических состояниях [32]. Это еще раз подтверждает тесное взаимодействие всех клеточных элементов головного мозга и необходимость их комплексного изучения при патологических процессах, в частности при эпилепсии.

Заключение

Обнаруженная экспрессия caspase-3 в глиоцитах коры и белого вещества эпилептических очагов, свидетельствует об активном участии глии в патогенезе эпилепсии. При электронной микроскопии нами установлено, что основную часть апоптотически гибнущих клеток глии составляют олигодендроглиоциты, что в частности объясняет известный феномен повреждения миелина в эпилептических очагах. Факт электронно-микроскопического обнаружения большого числа апоптотически измененных нейронов в биоптатах коры при незначительной экспрессии в них caspase-3 может свидетельствовать об иной природе возникновения нейронального апоптоза. Таким образом, глио-нейрональный апоптоз при фармакорезистентной эпилепсии имеет значительное проявление, что влияет на прогрессирование заболевания, создавая условия для развития эпилептического статуса и когнитивных расстройств. Дальнейшее изучение этого вопроса открывает перспективы новой терапевтической стратегии в лечении эпилепсии.

Конфликт интересов / Conflict of interest

Авторы заявили об отсутствии потенциального конфликта интересов. / The authors declare no conflict of interest.

Список литературы / References

1. Khachatryan VA, Bersnev VP, Shershever AS et al. Diagnostics and treatment of progredient forms of epilepsy. Desyatka, 2008. p. 264. In Russian [Хачатрян В.А., Берснев В.П., Шершевер А.С. и др. Диагностика и лечение прогрессирующих форм эпилепсии. СПб.: Десятка, 2008. с. 264].

2. Bergin P, Sadleir L, Legros B et. al. An International Pilot Study of an Internet-Based Platform to facilitate clinical research in epilepsy. *Epilepsia*. 2012; 53: 1829–1835.
3. Henshall DC, Engel T. Contribution of apoptosis-associated signaling pathways to epileptogenesis: lessons from Bcl-2 family knockouts. *Frontiers in Cellular Neuroscience*. 2013; 7: Article 110.
4. Sokolova TV, Zabrodskaya YuM, Bazhanova ED et al. The role of glionneuronal apoptosis in the pathogenesis of pharmacoresistant epilepsy. *Neurosurgery and neurology of childhood*. 2015; 4 (46): 71–84. In Russian [Соколова Т.В., Забродская Ю.М., Бажанова Е.Д. и др. Роль глионейронального апоптоза в патогенезе фармакорезистентной эпилепсии. *Нейрохирургия и неврология детского возраста*. 2015; 4 (46): 71–84].
5. Simon D Shorvon. *Handbook of Epilepsy Treatment*. Wiley-Blackwell. 2010. 300 p.
6. Ryabukha NP, Bersnev VP. Multifocal epilepsy (etiopathogenesis, clinic, diagnosis and surgical treatment). SPb.: RNHI, 2009. p. 216. In Russian [Рябуха Н.П., Берснев В.П. Многоочаговая эпилепсия (этиопатогенез, клиника, диагностика и хирургическое лечение). СПб.: РНХИ, 2009. с. 216].
7. Hader WJ, Tellez-Zenteno J, Metcalfe A et al. Complications of epilepsy surgery — asystematic review of focal surgical resections and invasive EEG monitoring. *Epilepsia*. 2013; 54: 840–847.
8. Kasumov VR, Bersnev VP, Stepanova TS. The method of extracerebral electrical stimulation in the system of surgical treatment of patients with pharmacoresistant epilepsy. *Neurological herb of Bechterev VM*. 2009; XLI (3): 41–44. In Russian [Касумов, В.Р., Берснев В.П., Степанова Т.С. и др. Метод внемозговой электростимуляции в системе хирургического лечения больных с фармакорезистентной эпилепсией. *Неврол. вестн. им. В.М. Бехтерева*. 2009, XLI(3): 41–44].
9. Sloviter RS. Progress on the issue of excitotoxic injury modification vs. real neuroprotection; implications for post-traumatic epilepsy. *Neuropharmacology*. 2011; 61: 1048–1050.
10. Crunelli V, Carmignoto G, Steinhuder C. Novel astrocyte targets: new avenues for the therapeutic treatment of epilepsy. *Neuroscientist*. 2015; 21 (1): 62–83.
11. Gaykova ON, Paramonova NM, Suvorov AV. The value of white matter damage in the brain in the pathogenesis of locally caused epilepsy. *Russian Neurosurgical Journal*. 2011; 3 (1): 19–24. In Russian [Гайкова О.Н., Парамонова Н.М., Суворов А.В. Значение повреждения белого вещества головного мозга в патогенезе локально обусловленной эпилепсии. *Рос. Нейрохирург. журн.* 2011; 3 (1): 19–24].
12. Bedner P, Dupper A, Huttman K, et. al. Astrocyte uncoupling as a cause of human temporal lobe epilepsy. *Brain*. 2015; 136: 1208–1222.
13. Coulter DA, Steinhauser C. Role of Astrocytes in Epilepsy. *Cold Spring Harb Perspect Med*. 2015; 5 (3): a022434
14. Narkilahti S, Pirttila TJ, Lukasiuk K et. al. Expression and activation of caspase 3 following status epilepticus in the rat. *Eur J Neurosci*. 2003; 18 (6): 1486–1496.
15. Noebels J, Avoli M, Rogawski M et. al. *Jasper's basic mechanisms of the epilepsies*. Oxford University Press. 2012. 1264 p.
16. Engel T, Henshall D.C. Apoptosis, Bcl-2 family proteins and caspases: the ABCs of seizure-damage and epileptogenesis. *Int J Physiol Pathophysiol Pharmacol*. 2009; 1 (2): 97–115.
17. Veresov VG. *Structural biology of apoptosis*. Minsk: Belarus. Nauka, 2008; p.200. In Russian [Вересов В.Г. Структурная биология апоптоза. Минск: Белорус. Наука, 2008. с. 398].
18. Yunkerov VI, Grigoriev SG. *Mathematical-statistical processing of medical research data*. SPb: VMedA, 2005. p. 292. In Russian [Юнкеров В.И., Григорьев С.Г. Математико-статистическая обработка данных медицинских исследований. Санкт-Петербург: ВМедА, 2005. с. 292].
19. Devinsky O, Vezzani A, Najjar S et al. Glia and epilepsy: excitability and inflammation. *Trends in Neurosciences*. 2013; 36 (3): 174–84.
20. Medvedev YuV, Bersnev VP, Kasumov VR, et al. Effect of the degree of severity of brain gliosis on the severity of the course of the disease in patients with medically-resistant forms of locally caused epilepsy. *Neurosurgery*. 2010; 4: 65–90. In Russian [Медведев Ю.А., Берснев В.П., Касумов В.Р. и др. Влияние степени выраженности глиоза мозга на тяжесть течения заболевания у больных с медикаментозно-резистентными формами локально обусловленной эпилепсии. *Нейрохирургия*. 2010; 4: 65–90].
21. Crunelli V, Carmignoto G, Steinhuder C. Novel astrocyte targets: new avenues for the therapeutic treatment of epilepsy. *Neuroscientist*. 2015; 21 (1): 62–83.
22. Novozhilova AP, Gaikova ON. Cell gliosis of a white substance of the human brain and its significance in the pathogenesis of focal epilepsy. *Morphology*. 2001; 2: 20–24. In Russian [Новожилова А.П., Гайкова О.Н. Клеточный глиоз белого вещества большого мозга человека и его значение в патогенезе очаговой эпилепсии. *Морфология*. 2001; 2: 20–24].
23. Kalinichenko SG, Dudina YuV, Duzen IV et al. Induction of NO synthase and glial acidic fibrillar protein in astrocytes of the temporal cortex of rats with audiogenic epileptiform response. *Morphology*. 2004; 125 (3): 68–73. In Russian [Калиниченко С.Г., Дудина Ю.В., Дюжен И.В. и др. Индукция NO-синтазы и глиального кислого фибриллярного белка в астроцитах височной коры крыс с аудиогенной эпилептиформной реакцией. *Морфология*. 2004; 125 (3): 68–73].
24. Manto M, Oulad ben Taib N, Luft AR. Modulation of excitability as an early changes leading to structural adaptation in the motor cortex. *J. Neurosci. Res*. 2006; 83: 177–180.
25. Dudina JV. Symptomatic temporal lobe epilepsy. *Vladivostok, Reya*, 2008; p.300. In Russian [Дудина Ю.В. Симптоматическая височная эпилепсия. Владивосток: Рея, 2008. с. 300].
26. Liou AKF., Clark RS, Henshall DC. To die or not to die for neurons in ischemia, traumatic brain injury and epilepsy: a review on the stress-activated signaling pathways and apoptotic pathways. *Prog. Neurobiol*. 2003; 69: 103–142.

27. Henshall DC, Simon R. Epilepsy and apoptosis pathways. *J. of Cerebral Blood Flow and Metabolism*. 2005; 25: 1557–1572.

28. Hu X, Wang JY, Gu R, et al. The relationship between the occurrence of intractable epilepsy with glial cells and myelin sheath — an experimental study. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*. 2016; 20 (21): 4516–4524.

29. Henshall DC, Clark RS, Adelson PD et al. Alterations in bcl-2 and caspase gene family protein expression in human temporal lobe epilepsy. *Neurology*. 2000; 55: 250–257.

30. Lapato AS, Szu JI, Hasselmann JPC et al. Chronic demyelination-induced seizures. *Neuroscience*. 2017; 27 (346): 409–422.

31. Luo Y, Hu O, Zhang Q et al. Alterations in hippocampal myelin and oligodendrocyte precursor cells during epileptogenesis. *Brain Res*. 2015; 19 (1627): 154–64.

32. Кэрай Н, Lindsay S, Hosseinzadeh S et al. The multifaceted role of astrocytes in regulating myelination. *Experimental Neurology*. 2016, 283: 541–549.

Информация об авторах:

Соколова Татьяна Владиславовна, научный сотрудник научно-исследовательской лаборатории патологической анатомии, РНХИ им. проф. А.Л. Поленова;

Забродская Юлия Михайловна, д.м.н., заведующий научно-исследовательской лабораторией патологической анатомии, РНХИ им. проф. А.Л. Поленова;

Парамонова Наталья Михайловна, научный сотрудник лаборатории молекулярной эндокринологии и нейрехимии, ФГБУН ИЭФБ им. И. М. Сеченова РАН, и научный сотрудник лаборатории клеточных технологий НИЦ ФГБВОУ ВО ВМедА им. С. М. Кирова МО РФ;

Доброгорская Любовь Николаевна, научный сотрудник научно-исследовательской лаборатории патологической анатомии, РНХИ им. проф. А.Л. Поленова;

Куралбаев Алмаз Куатович, аспирант отделения функциональной и реконструктивной нейрохирургии, РНХИ им. проф. А.Л. Поленова;

Касумов Вугар Рауфович, д.м.н., старший научный сотрудник отделения функциональной и реконструктивной нейрохирургии, РНХИ им. проф. А.Л. Поленова;

Ситовская Дарья Александровна, научный сотрудник научно-исследовательской лаборатории патологической анатомии, РНХИ им. проф. А.Л. Поленова;

Author information:

Tatyana V. Sokolova, researcher at laboratory of pathology, Polenov Neurosurgical Institute;

Yulia M. Zabrodskaya, PhD, MD, head of the laboratory of pathology, Polenov Neurosurgical Institute;

Natalya M. Paramonova, researcher at laboratory of molecular endocrinology and neurochemistry I. M. Sechenov Institute of Evolutionary Physiology and Biochemistry, researcher at laboratory of cell technology, Research Center S. M. Kirov Military Medical Academy;

Lyubov N. Dobrogorskaya, researcher at laboratory of pathology, Polenov Neurosurgical Institute;

Almaz K. Kuralbayev, graduate student at functional and reconstructive neurosurgery department of Polenov Neurosurgical Institute;

Vugar R. Kasumov, PhD, MD, senior researcher, Department of functional and reconstructive neurosurgery at Polenov Neurosurgical Institute;

Darya A. Sitovskaya, researcher at laboratory of pathology, Polenov Neurosurgical Institute.

ОЦЕНКА ПРИСТЕНОЧНОЙ МИКРОБИОТЫ КИШЕЧНИКА ЗДОРОВЫХ ЛЮДЕЙ МЕТОДОМ ГАЗОВОЙ ХРОМАТО-МАСС-СПЕКТРОМЕТРИИ

Родионов Г.Г.¹, Шантырь И.И.¹, Светкина Е.В.¹,
Сарьян Э.С.¹, Вавилова Т.В.²

¹ Федеральное государственное бюджетное учреждение
«Всероссийский центр экстренной и радиационной медицины
им. А.М. Никитова» МЧС России, Санкт-Петербург, Россия

² Федеральное государственное бюджетное учреждение
«Национальный медицинский исследовательский центр
им. В.А. Алмазова» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия

Контактная информация:

Геннадий Георгиевич Родионов
ФГБУ ВЦЭРМ им. А.М. Никитова
МЧС России
ул. Академика Лебедева, д. 4/2,
Санкт-Петербург, Россия, 190044
E-mail: rodgeorgeor@yandex.ru

Статья поступила в редакцию 28.12.2017 и
принята к печати 05.02.2018.

Резюме

Цель работы. Оценить качественный и количественный состав пристеночной микробиоты кишечника здоровых молодых людей проживающих в Санкт-Петербурге, с помощью метода газовой хромато-масс-спектрометрии. **Материалы и методы.** В исследование приняло участие 116 здоровых молодых людей (66 мужчин и 50 женщин), постоянно проживающих в Санкт-Петербурге. Возраст обследованных 20–35 лет. Было проведено определение количественного состава пристеночной микробиоты кишечника исследованием образцов крови методом газовой хроматографии масс-спектрометрии. **Результаты и выводы.** Метод ГХ-МС позволяет детектировать в исследуемых образцах маркеры, компоненты клеток широкого спектра микроорганизмов нормальной и патогенной микробиоты человека, выявлять и количественно определять состав микробного сообщества. Определена количественная характеристика как для отдельных групп микроорганизмов, так и для объединенных показателей: аэробов, анаэробов, полезной, условно-патогенной микрофлоры и их соотношениями у здоровых молодых людей, проживающих в Санкт-Петербурге.

Ключевые слова: микробиота, жирные кислоты, микробиологический статус, масс-спектрометрия, микробные маркеры.

Для цитирования: Трансляционная медицина. 2017; 4 (6): 34–42 .

EVALUATION OF THE WALL INTESTINAL MICROBIOTA OF HEALTHY PEOPLE BY GAS CHROMATOGRAPHY — MASS SPECTROMETRY METHOD

Rodionov G.G.¹, Shantyr I.I.¹, Svetkina E.V.¹,
Sar'yan E.S.¹, Vavilova T.V.²

Corresponding author:

Gennadii G. Rodionov
The Nikiforov Russian Center of Emergency
and Radiation Medicine
Akademika Lebedeva str., 4/2,
Saint Petersburg, Russia, 190044
E-mail: rodgengeor@yandex.ru

¹ «The Nikiforov Russian Center of Emergency
and Radiation Medicine» The Ministry of Russian Federation
for Civil Defense, Emergencies and Elimination of Consequences
of Natural Disasters, Saint Petersburg, Russia

² Almazov National Medical Research Centre, Saint Petersburg, Russia

Received 28 December 2017;
accepted 05 February 2018.

Abstract

Objective. To evaluate qualitative and quantitative composition of the wall intestinal microbiota of healthy young people living in Saint-Petersburg with gas chromatography — mass spectrometry method. **Design and Methods.** The study involved 116 healthy young people (66 men and 50 women), constantly living in Saint-Petersburg. The age of the examined were 20-35 years old. Quantitative composition of the wall intestinal microbiota was performed by analysis of blood with gas chromatography — mass spectrometry. **Results and conclusions.** The GC-MS method allows to detect markers, components of the cells a wide range of microorganisms in study samples of normally and pathogenic human microbiota, reveal and quantitative determinate composition of the microbial community. It was determinate quantitative characteristic both for several groups of microorganisms and combined indicators: aerobes, anaerobes, healthy, opportunistic microflora, and their ratio in healthy young people living in Saint Petersburg.

Key words: microbiota, fatty acids, microecological status, mass spectrometry, microbial markers.

For citation: Translyatsionnaya meditsina = Translational Medicine. 2017; 4 (6): 34–42.

Введение

В последние годы отмечается возросший интерес исследователей к изучению микробов, постоянно живущих в организме человека и обозначаемых в совокупности термином “микробиота”. Микробиота по своему составу весьма разнообразна, и в кишечнике, например, обитают представители примерно 70 классов бактерий [1].

Установлено, что в просвете желудочно-кишечного тракта у здорового человека обитает более 10^{14} бактериальных клеток, что на порядок превосходит общее число клеток человеческого организма [2].

Микробиота кишечника выполняет ряд важных функций у человека. Наиболее хорошо установленной функцией является ее роль в метаболизме неперевариваемых диетических компонентов. Так, анаэробы внутри кишечника ферментируют эндогенные и экзогенные субстраты, продуцируя

короткоцепочечные жирные кислоты (КЦЖК), такие как ацетат, пропионат, бутират и лактат, которые обеспечивают не только около половины энергетических потребностей колоноцитов, но и являются дополнительным источником энергии для хозяина [3].

Микробиота толстой кишки, в свою очередь, задействована в синтезе витаминов (биотин, фолат), а также влияет на моторику кишечника, кишечного-печеночный круговорот жирных кислот и метаболизм холестерина [4], модулирует иммунную систему, изменяя тем самым ответную реакцию хозяина к воспалению и инфекционным агентам [5].

Применяемые на сегодняшний день в клинической практике методы определения микрорекологического статуса, а также диагностики инфекций имеют определенные ограничения и недостатки. Например, существенным недостатком классического бактериологического исследования, помимо

дороговизны и длительности (7-10 дней), является невозможность оценить роль некультивируемых микроорганизмов в инфекционно-воспалительном процессе, прежде всего — анаэробов. Используемый в качестве дополнительного к классическому иммуносерологический метод является косвенным, поскольку выявляет не возбудителя, а иммунный ответ на него, который может иметь индивидуальные вариации. Известные молекулярно-биологические методы, при несомненных преимуществах — прямое определение возбудителя, высокие специфичность и чувствительность, универсальность, скорость, возможность диагностики хронических и латентных инфекций — имеют такие серьезные недостатки, как частые ложно-положительные результаты и невозможность адекватной количественной оценки [6, 7, 8].

Из всего вышесказанного вытекает востребованность в надежном количественном экспресс-методе диагностики дисбактериозов и определения возбудителей инфекции.

По нашему мнению, таким методом может стать хемодифференциация микроорганизмов с помощью метода газовой хроматографии, совмещенный с масс-спектрометрией (ГХ-МС), основанная на количественном определении маркерных веществ микроорганизмов (жирных кислот, альдегидов, спиртов и стероидов). Предлагаемая технология позволяет не только проводить мониторинг этих соединений в образцах, но также и рассчитывать численность микроорганизмов того или иного таксона в образце. В этом принципиальное отличие метода, придающее ему качественно новое свойство — возможность разложения суперпозиции всего пула микробных маркеров, что позволяет оценить вклад каждого из сотен видов микроорганизмов, присутствующих, например, в фекалиях [9, 10].

В 2010 году метод ГХ-МС разрешен Росздравнадзором к применению в качестве новой медицинской технологии «Оценки микробиологического статуса человека методом хромато-масс-спектрометрии» (Разрешение ФС 2010/038 от 24.02.2010) [11].

Обнаруженный в результате систематических исследований гомеостаз микробных маркеров в крови [12] и адекватность его профиля составу кишечной микрофлоры здорового человека обеспечил уникальную возможность мониторить состояние микробиоты кишечника экспрессным методом — по анализу крови [13].

Цель исследования

Оценить качественный и количественный состав пристеночной микробиоты кишечника здоровых молодых людей, проживающих в Санкт-Петербурге, с помощью метода газовой хромато-масс-спектрометрии.

Материалы и методы

В исследование отобраны 116 здоровых молодых людей (66 мужчин и 50 женщин), постоянно проживающих в Санкт-Петербурге. Возраст обследованных 20-35 лет. Критерием их включения в данное исследование являлись отсутствие жалоб на состояние здоровья, в том числе со стороны желудочно-кишечного тракта, отсутствие отклонений от референсных интервалов лабораторных показателей в соответствии с методическими указаниями [14].

Определение количественного состава пристеночной микробиоты кишечника осуществляли на газовом хроматографе «Agilent 7890» с масс-селективным и пламенно-ионизационным детекторами («Agilent Technologies», США), представленном на рис. 1. Масс-спектрометр квадрупольный с диапазоном

Рис. 1. Газовый хроматограф «Agilent 7890» с масс-селективным и пламенно-ионизационным детекторами («Agilent Technologies», США)



масс 2–1000 аем, имеет разрешающую способность 0,5 аем во всем рабочем диапазоне. Чувствительность прибора 50 пг по метил-стеарату в режиме непрерывного сканирования и 1 пг в режиме селективных ионов. Для анализа использовали кварцевую капиллярную колонку с неподвижной фазой HP-5 ms.

Метод ГХ-МС позволяет получить уникальную информацию о составе особых мономерных химических компонентов микробной клетки, поступающих в плазму крови, характерных для тех или иных таксонов [15, 10]. Эти компоненты (маркеры) могут быть выделены из других химических составляющих суммарной биомассы биологических объектов и использованы для детектирования микроорганизмов соответствующего рода или вида [16, 17, 18].

Суть анализа состоит в прямом извлечении с помощью химической процедуры высших жирных кислот из подлежащего исследованию образца, их разделения на хроматографе в капиллярной колонке высокого разрешения и анализа состава в динамическом режиме на масс-спектрометре. Поскольку хроматограф соединен в едином приборе с масс-спектрометром и снабжен компьютером с соответствующими программами автоматического анализа и обработки данных, сам процесс анализа занимает 30 мин, а с учетом времени пробоподготовки и расчета данных — не более 3 часов. Его результатом является количественное определение состава микроорганизмов, присутствующих в биологических жидкостях и тканях.

К настоящему времени состав жирных кислот большинства клинически значимых микроорганизмов хорошо изучен, показана его воспроизводимость, оценена родо- и видоспецифичность.

Отобранную у обследованных кровь в объеме 40 мкл высушивали с добавлением равного по объему количества метанола и подвергали кислоте метанолизу в 1М HCl в метаноле. Метанолиз проводили в 0,4 мл реактива на 10–15 мг сухого остатка в течение 1 часа при 80° для проведения анализа смесь эфиров в количестве 2 мкл вводили в инжектор ГХ-МС системы «Agilent 7890» посредством автоматической системы ввода проб (автосэмплер), которая обеспечивает воспроизводимость времен удерживания хроматографических пиков и повышает точность автоматической обработки данных.

Хроматографическое разделение пробы осуществляли на капиллярной колонке с метилсиликоновой привитой фазой HP-5ms длиной 25 м и внутренним диаметром 0,25 мм, газ-носитель — гелий. Режим анализа — программированный, скорость нагрева термостата колонки 7 °С/мин в диапазоне 135–320°С. Выдержка при начальной температуре 1,5 мин. Температура испарителя —

250 °С, интерфейса — 250–300 °С. Интервалы и ионы выбирали таким образом, чтобы селективно детектировать маркеры определяемых видов микроорганизмов [11].

Статистическую обработку полученных результатов осуществляли с помощью пакета статистических программ Статистика 6,0 в том числе описательная статистика, вычисления коэффициента ранговой корреляции Спирмена. На основании принципов, изложенных в публикации [19], рассчитаны объединенные статистические показатели пристеночной микробиоты кишечника (общее количество клеток, полезная микрофлора (ПолФ), условно патогенная микрофлора (УПатФ), анаэробы и аэробы и их соотношения).

Результаты и их обсуждение

Методом хромато-масс-спектрометрии микробных маркеров крови оценено количественное содержание микроорганизмов в пристеночном мукозном слое кишечника здоровых молодых людей, проживающих в Санкт-Петербурге (табл. 1). При проведении описательной статистики выявлены существенные отклонения показателей микроорганизмов от нормальности, в связи с чем в работе в качестве средних величин использованы показатели медианы.

Обращает на себя внимание тот факт, что у здоровых людей 16 видов микроорганизмов не выявлено и 7 видов, у которых обнаружены клетки только в 95-и перцентильном интервале.

При анализе гендерных особенностей пристеночной микробиоты кишечника статистически значимых различий не установлено.

Объединенные показатели микробиоты мукозного слоя кишечника молодых здоровых людей, проживающих в Санкт-Петербурге (116 чел.), представлены в табл. 2.

Из представленных данных следует, что в мукозном слое кишечника здоровых молодых людей резидентная полезная микрофлора примерно в 1,5 раза превышает условно патогенную, а количество бактерий-анаэробов существенно превалирует по отношению к аэробам.

Структура полезной микрофлоры отражена на рис. 2.

Как следует из представленных данных, в структуре полезной микрофлоры минимальную долю составляют *Propionibacterium/Cf. Subterminale*. Остальные группы микроорганизмов представлены в относительно равных пропорциях.

Структура основных видов условно-патогенной пристеночной микрофлоры кишечника здоровых людей представлена на рис. 3.

В структуре пристеночной условно-патогенной микрофлоры кишечника здоровых лиц

**Таблица 1. Статистические показатели пристеночной
микробиоты кишечника у здоровых людей**

№ п/п	Группы и таксоны микроорганизмов	Численность, кл./г x10 ⁵		
		медиана	50 % интервал	5–95 прецентильный интервал
Гр (+) кокки аэробные или факультативные				
1	Streptococcus (оральные)	3650	3030–4670	1960–6600
2	Staphylococcus intermedius	750	230–1500	0–2300
3	Staphylococcus	0	0	0–300
4	Enterococcus	0	0	0
5	Streptococcus mutans	1230	950–1530	600–1900
Анаэробы				
1	Eubacterium	0	0	0–39
2	Eubacterium lentum (группа А)	390	217	22–730
3	Eubacterium moniliforme sbsp	0	0	0
4	Eubacterium/Cl. Coccoides	8500	6800–11500	3000–17600
5	Clostridium hystolyticum	580	270–870	0–1500
6	Clostridium propionicum	0	0	0
7	Clostridium ramosum	5700	3900–7700	2080–9800
8	Clostridium perfringens	0	0	0–30
9	Cl.difficile	0	0	0
10	Bacteroides hypermegas	54	33–73	0–93
11	Bacteroides fragilis	0	0	0
12	Propionibacterium	47	12–90	0–100
13	Propionibacterium/Cl. subterm.	2800	2000–3800	710–5010
14	Propionibacterium jensenii	54	18–95	0–300
15	Propionibacterium acnes	122	50–170	0–350
16	Peptostreptococcus anaerobius 1, 2	295	150–400	0–500
17	Prevotella	0	0	0–12
18	Fusobacterium/Haemophylus	0	0	0
19	Lactobacillus	10750	7100–12900	3500–16250
20	Bifidobacterium	8085	5040–13850	2800–18500
21	Актиномицеты	43	32–58	19–75
22	Actinomycetes 10Me14	0	0	0
23	Actinomyces viscosus	1000	589–1300	180–1600
24	Ruminicoccus	780	390–960	90–1600

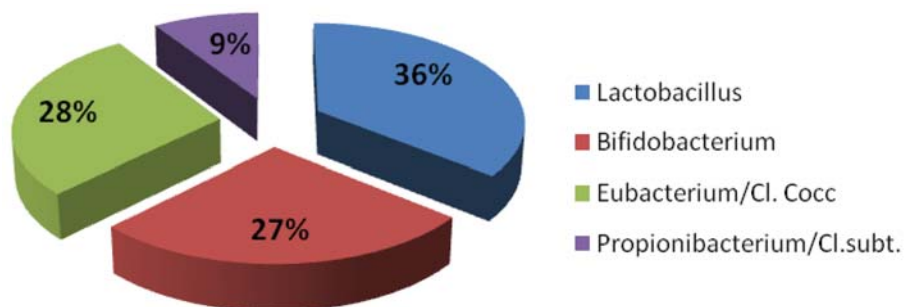
Продолжение табл. 1

№ п/п	Группы и таксоны микроорганизмов	Численность, кл./г x10 ⁵		
		медиана	50 % интервал	5–95 прецентильный интервал
25	Butyrivibrio/Cl/fimetarum	43	0–93	0–354
26	Blautia coccoides	76	34–280	1–550
27	Porphyromonas	0	0	0
Гр (+) палочки аэробные или факультативные				
1	Bacillus cereus	156	0–300	0–500
2	Nocardia, 14:1d11	4170	3400–5230	2500–6200
3	Nocardia asteroides	1066	760–1300	540–1600
4	Actinomadura	0	0	0
5	Rhodococcus	51	33–85	20–130
6	Corineform CDC-group XX	480	270–680	65–920
7	Bacillus megaterium	33	0–70	0–100
Гр (-) палочки аэробные или факультативные				
1	Pseudomonas aeruginosa	0	0	0–27
2	Stenotrophomonas maltophilia	0	0	0
3	Moraxella/Acinetobacter	0	0	0
4	Alcaligines	0	0	0
5	Flavobacterium	0	0	0
6	Achromobacter	0	0	0
7	Helicobacterpylori, h18	0	0	0–26
8	сем. Enterobacteriaceae (E.coli ипр)	41	26–57	5–74
9	Campylobacter mucosalis	0	0	0
Грибы, вирусы и прочие				
1	Микр грибы, кампестерол	0	0	0–128
2	Микр грибы, ситостерол	138	55–184	0–360
3	Mycobacterium/Candida	250	177–326	100–400
4	Streptomyces	167	44–183	0–290
5	Herpes	7430	5210–9420	3700–15450
6	Цитомегаловирус	2200	1300–4900	760–10500
7	Pseudonocardia	100	68–126	28–160
	Общее количество клеток	61000	55200–70700	46200–98000
	Плазмодоген (по 16a)	57	42–77	23–104
	Эндотоксин (сумма)	0,63	0,46–1,30	0,30–2,06

Таблица 2. Объединенные статистические показатели пристеночной микробиоты кишечника здоровых лиц

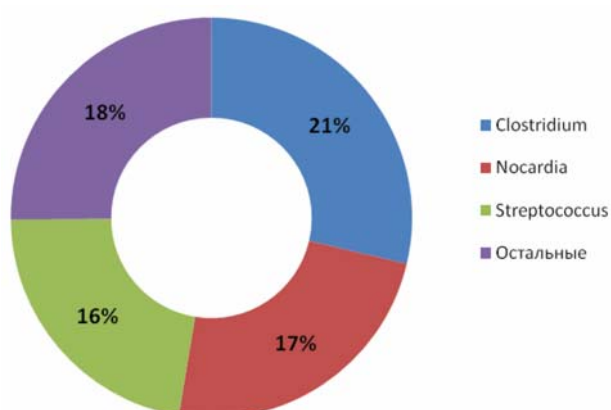
Объединенные показатели пристеночных микроорганизмов кишечника	Численность, кл./г $\times 10^5$		
	медиана	50 % интервал	5–95 перцентильный интервал
Полезная микрофлора	30100	25800–36800	18800–49000
Условно-патогенная микрофлора	20800	19900–24500	15200–29000
ПолФ / УПатФ	1,45	1,15–1,70	0,90–2,30
Анаэробы	39300	33100–46200	30600–55600
Аэробы	11600	9400–16100	5500–24700
Анаэробы / Аэробы	3,40	3,02–3,68	2,90–4,00
Общая сумма	61000	55200–70700	46200–98000

Рис. 2. Структура полезной пристеночной микрофлоры кишечника здоровых людей



основную долю занимают три вида микроорганизмов примерно в равных соотношениях: Clostridium, Nocardia, Streptococcus. Остальные 18 % составляют десять представителей других видов микробов. Прежде всего это Staphylococcus, Ruminicoccus, Eubacterium.

Рис. 3. Структура основных видов условно-патогенной пристеночной микрофлоры кишечника здоровых лиц



Основную долю микроорганизмов — анаэробов пристеночной микробиоты кишечника здоровых составляют Lactobacillus, Bifidobacterium и Eubacterium (рис. 4).

Для оценки связи количественных показателей между отдельными группами микроорганизмов

Рис. 4. Структура основных видов микроорганизмов — анаэробов пристеночной микробиоты кишечника здоровых лиц

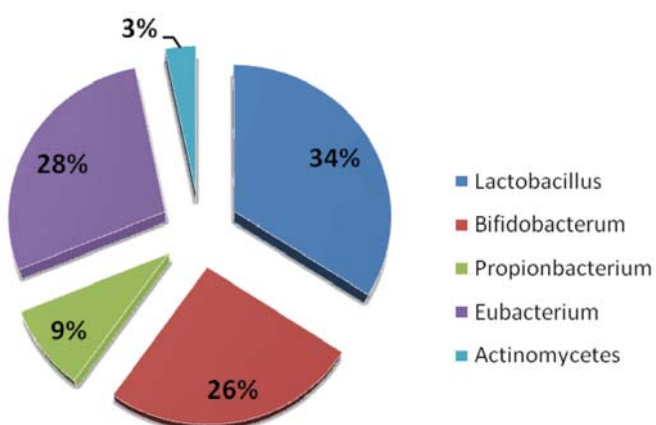


Таблица 3. Основные значимые ранговые корреляции Спирмана между представителями пристеночной микробиоты кишечника здоровых лиц.

Показатели микробиоты	<i>Clostridium perfringens</i>	<i>Peptostreptococcus anaerobius</i>	<i>Bacillus cereus</i>	Микр.грибы, ситостерол	<i>Lactobacillus</i>
<i>Nocardia asteroides</i>	0,254	0,263			0,293
Цитомегаловирус	0,367	0,261	- 0,226		0,211
Микр грибы, ситостерол	0,457	0,294	- 0,309		
<i>Propionibacterium acnes</i>	0,256				0,220
<i>Ruminococcus</i>	0,554	0,404	- 0,343	0,417	0,473
<i>Blautia coccoides</i>	0,662	0,199	-0,276	0,311	0,312
<i>Butyrivibrio/Cl. fimetarium</i>	0,547	0,217	-0,324	0,241	0,312
<i>Actinomyces viscosus</i>	0,413	0,375	-0,235	0,446	0,358
<i>Propionibacterium jensenii</i>	0,282				

вычисляли коэффициент корреляции Спирмана и проверку его значимости. Наиболее множественные значимые корреляции представлены в табл. 3.

Из представленных данных следует, что род *Clostridium perfringens* имеет наиболее частые и выраженные положительные корреляционные связи со многими условно-патогенными группами микроорганизмов. Несколько меньшие связи установлены для *Peptostreptococcus anaerobius* и несколько неожиданно и тоже с положительной корреляцией — *Lactobacillus*. В то же время выявлена устойчивая отрицательная взаимосвязь *Bacillus cereus* с рядом представителей условно-патогенной микрофлоры (табл. 3).

Заключение

На основании проведенных исследований и анализа полученных результатов можно констатировать следующее:

Метод ГХ-МС позволяет детектировать в исследуемых образцах маркеры, компоненты клеток широкого спектра микроорганизмов нормальной и патогенной микробиоты человека, выявлять и количественно определять состав микробного сообщества;

Определена количественная характеристика (медиана, 50 и 95 % доверительные интервалы) как

для отдельных групп микроорганизмов, так и для объединенных показателей: аэробов, анаэробов, полезной, условно-патогенной микрофлорой и их соотношениями у здоровых молодых людей, проживающих в Санкт-Петербурге.

Конфликт интересов / Conflict of interest

Авторы заявили об отсутствии потенциального конфликта интересов. / The authors declare no conflict of interest.

Список литературы / References

1. Eckburg PB, Bik EM, Bernstein CN. Diversity of the human intestinal microbial flora. Science. 2005; 308: 1635–1638.
2. Romancova TI. Obesity epidemic: obvious and probable causes. Obesity and metabolism = Ozhirenie i metabolism. 2011; 1: 5–19. In Russian [Романцова Т.И. Эпидемия ожирения: очевидные и вероятные причины. Ожирение и метаболизм. 2011; 1: 5–19].
3. Gill SR, Pop M, Deboy R. Metagenomic analysis of the human distal gut microbiome. Science. 2006; 312: 1355–1359.
4. Steer T, Carpenter H, Tuohy K. Perspectives on the role of human gut microbiota and its modulation by pro — and prebiotics. Nutr. Res. Rev. 2000; 13: 229–254.
5. O'Hara AM, Shanahan F. The gut flora as a forgotten organ. EMBO Rep. 2006; 7: 688–693.
6. Mikhailova DO, Bobyleva ZD, Bazarnii VV, et al. Diagnostic value of various immunological methods

of laboratory diagnostics of legionellosis. *Journal of Microbiology, Epidemiology and Immunobiology*. In Russian [Михайлова Д.О., Бобылева З.Д., Базарный В.В. и др. Диагностическое значение различных иммунологических методов лабораторной диагностики легионеллеза. *Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунобиологии*. 2008. 2: 51–53].

7. Fenollar F, Roux V, Stein A, et al. Analysis of 525 samples to determine the usefulness of PCR amplification and sequencing of the 16S rRNA gene for diagnosis of bone and joint infections. *J. Clin. Microbiol.* 2006; 44 (3): 1018–1028.

8. Persing DH. Polymerase chain reaction: trenches to benches. *J. Clin. Microbiol.* 1991; 29 (7): 1281–1285.

9. Luckey TD. Overview of gastrointestinal microecology. *Nahrung*. 1987; 31 (5–6): 359–364.

10. Suau A, Bonnet R, Sutren M, et al. Direct analysis of genes encoding 16S rRNA from complex communities reveals many novel molecular species within the human gut. *Appl. Environ. Microbiol.* 1999; 65(11): 4799–4807.

11. Osipov GA The method for determining the generic (species) composition of the association of microorganisms. Patent on the application #93057595/13, 24.12.1993. In Russian [Осипов Г.А. Способ определения родового (видового) состава ассоциации микроорганизмов. Патент по заявке № 93057595/13 от 24.12.1993 г].

12. Beloborodova NV, Osipov GA. Homeostasis of small molecules of microbial origin and its role in the relationship of microorganisms with the host organism. *Annals of the Russian academy of medical sciences = Vestnik RAMN*. 1999; 7: 25–31. In Russian [Белобородова Н.В., Осипов Г.А. Гомеостаз малых молекул микробного происхождения и его роль во взаимоотношениях микроорганизмов с организмом хозяина. *Вестник Российской академии медицинских наук*. 1999; 7: 25–31].

13. Osipov GA, Parfenov AI, Verhovceva NV, et al. Clinical significance of the study of microorganisms of the intestinal mucosa by culture-biochemical and chromatography-mass-spectrometric methods. *Exp. Clin. Gastroenterology*. 2003; 4: 59–67. In Russian [Осипов Г.А., Парфенов А.И., Верховцева Н.В. и др. Клиническое значение исследования микроорганизмов слизистой оболочки кишечника культурально-биохимическим и хромато-масс-спектрометрическим методами. *Эксп. Клин. Гастроэнтерология*. 2003; 4: 59–67].

14. Assessment of bioequivalence of medicinal products. Moscow. Guidelines, 2008. p. 32. In Russian [Оценка биоэквивалентности лекарственных средств. М. Методические указания, 2008. с. 32].

15. Weyant R, Moss U, Hollis DB et al. The determinant of non-trivial pathogenic Gram-negative bacteria. Moscow.: Mir, 1999: 612–783. In Russian [Вейант Р., Мосс У., Холлис Д. и др. Определитель нетривиальных патогенных грамотрицательных бактерий. М.: Мир, 1999. с. 612–783].

16. Turova ES, Osipov GA. Study of the structure of a microbial community active in biotransformation of iron minerals in kaolin. *Microbiology*. 1996; 65 (5): 682–689. In Russian [Турова Е.С., Осипов Г.А. Изучение структуры микробного сообщества, активного в биотрансформации минералов железа в каолине. *Микробиология*. 1996; 65 (5): 682–689].

17. Osipov GA, Turova ES. Studying species composition of microbial communities with the use of gas chromatography-mass spectrometry. *Microbial community of kaolin. FEMS Microbiol. Rev.* 1997; 20 (3–4): 437–446.

18. White D.C. Validation of quantitative analysis for microbial biomass, community structure, and metabolic activity. *Adv. Limnol.* 1988; 31: 1–18.

19. Osipov GA. Chromato-mass spectrometric analysis of microorganisms and their communities in clinical samples in infections and dysbiosis. In: *Chemical analysis in medical diagnostic*. Moscow: Nauka, 2010: 293–368. In Russian [Осипов Г.А. Хромато-масс-спектрометрический анализ микроорганизмов и их сообществ в клинических пробах при инфекциях и дисбиозах. В кн: *Химический анализ в медицинской диагностике*. М.: Наука, 2010: 293–368].

Информация об авторах:

Родионов Геннадий Георгиевич, д.м.н., доцент заведующий научно-исследовательской лабораторией токсикологии и лекарственного мониторинга Всероссийского центра экстренной и радиационной медицины им. А.М. Никифорова МЧС России;

Шантырь Игорь Игнатьевич, д.м.н., профессор, заведующий научно-исследовательским отделом биоиндикации Всероссийского центра экстренной и радиационной медицины им. А.М. Никифорова МЧС;

Светкина Екатерина Владимировна, научный сотрудник научно-исследовательской лаборатории токсикологии и лекарственного мониторинга Всероссийского центра экстренной и радиационной медицины им. А.М. Никифорова МЧС России;

Сарьян Элина Сергеевна, ординатор научно-исследовательской лаборатории токсикологии и лекарственного мониторинга Всероссийского центра экстренной и радиационной медицины им. А.М. Никифорова МЧС России;

Вавилова Татьяна Владимировна, д.м.н., профессор, заведующая кафедрой лабораторной медицины и генетики НМИЦ им. В.А. Алмазова МЗ России;

Author information:

Gennadii G. Rodionov, Dr. Med. Sci., associate professor, head of research Laboratory of Toxicology and Drug Monitoring, The Nikiforov Russian Center of Emergency and Radiation Medicine, EMERCOM of Russia;

Igor I. Shantyr, Dr. Med. Sci., professor, head of Bioindication division, The Nikiforov Russian Center of Emergency and Radiation Medicine, EMERCOM of Russia;

Ekaterina V. Svetkina, research associated of research laboratory of Toxicology and Drug Monitoring, The Nikiforov Russian Center of Emergency and Radiation Medicine, EMERCOM of Russia;

Elina S. Sar'yan, resident doctor of research laboratory of Toxicology and Drug Monitoring, The Nikiforov Russian Center of Emergency and Radiation Medicine, EMERCOM of Russia;

Tatiana V. Vavilova, Dr. Med. Sci., professor, head of Laboratory Medicine and Genetics Educational Department, Almazov National Medical Research Centre.

МНЕНИЕ НАСЕЛЕНИЯ О ВАЖНОСТИ ФАКТОРОВ РИСКА, ВЛИЯЮЩИХ НА РАЗВИТИЕ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ (НА ПРИМЕРЕ ПОПУЛЯЦИОННОЙ ВЫБОРКИ ЖИТЕЛЕЙ САНКТ-ПЕТЕРБУРГА В РАМКАХ ЭССЕ-РФ)

Парижская Е.Н.¹, Ротарь О.П.¹, Орлов А.В.¹, Бояринова М.А.¹, Алиева А.С.¹, Колесова Е.П.¹, Могучая Е.В.¹, Паскарь Н.А.¹, Баранова Е.И.^{1,2}, Недошивин А.О.¹, Конради А.О.^{1,3}

¹ Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр им. В. А. Алмазова» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия

² Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И. П. Павлова» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия

³ Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Санкт-Петербургский национальный исследовательский университет информационных технологий, механики и оптики», Санкт-Петербург, Россия

Контактная информация:

Парижская Елена Николаевна
ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова»
Минздрава России
ул. Аккуратова, д. 2, Санкт-Петербург,
Россия, 197341.
E-mail: 28155@mail.ru

Статья поступила в редакцию 26.11.2017
и принята к печати 05.02.2018.

Резюме

Информированность населения о факторах риска и здоровом образе жизни — это основа профилактики сердечно-сосудистых заболеваний. **Цель данного исследования** — оценить уровень информированности населения о факторах риска сердечно-сосудистых заболеваний на популяционной выборке жителей Санкт-Петербурга в рамках исследования ЭССЕ-РФ. **Методы.** В рамках многоцентрового эпидемиологического наблюдательного исследования ЭССЕ-РФ была сформирована случайная выборка 1600 участников. Все участники заполняли опросник, который включал оценку по пятибалльной шкале отрицательного влияния различных факторов риска на состояние здоровья. Для обработки результатов были приняты следующие обозначения: оценка в «5» и «4» баллов означала, что фактор риска оказывает «значительное влияние», «3» и «2» — малозначимое влияние, «1» влияет незначительно. Если пациент не отвечал на этот вопрос, то фактор не был оценен. При анализе данных все пациенты были разделены на группы по возрасту, по полу, семейному положению и образованию. **Результат.** Более 75% участников назвали значимыми такие факторы, как чрезмерное употребление алкоголя, курение, стресс, избыточная масса тела и повышенное артериальное давление. Такие факторы риска, как неправильное питание и недостаточная физическая активность посчитали значимыми примерно 60-65% участников опроса. Доминирующую позицию, среди факторов риска, чрезмерное употребление алкоголя сохраняет в возрасте до 44 лет. Среди участников исследования преобладали женщины 1027 (64,1%) по отношению 573 (35,9%) мужчин. Различается оценка мужчинами и женщинами таких факторов риска, как стресс ($p = 0,002$), повышенное артериальное давление ($p = 0,008$) и неправильное питание ($p = 0,017$). Из мужчин в исследовании никогда не были женаты — 77 (13,7 %) участников, женаты в настоящее время — 455 (79,6%) человек, разведены — 36 (6,5%) и вдовцы — 1 (0,2 %). Различие оценок факторов риска мужчинами в зависимости от семейного положения наблюдается для стресса и повышенного артериального давления. Среди женщин в исследовании никогда не были замужем — 209 (20,6 %) участниц, замужем в настоящее время — 562 (54,7 %), разведены — 172 (16,8%) и вдовы — 78 (7,9 %). Незамужние женщины больше задумываются над влиянием ожирения на здоровье, а разведенные акцентируются на нерациональном питании и приеме алкоголя. **Заключение.** По мнению жителей Санкт-Петербурга, независимо от возраста и пола, низкая физическая активность и нездоровое питание получают наименьшую оценку значимости. Молодые участники наиболее важными факторами риска считают избыточное потребление алкоголя и курение, в старших возрастных группах важность приобретают такие факторы риска, как стресс и повышенное АД. Женщины в целом чаще считают факторы образа жизни значимыми для здоровья и придают им большее значение по сравнению с мужчинами. Семейное положение и уровень образования не были ассоциированы с уровнем информированности о факторах риска.

Ключевые слова: информированность населения; профилактика; сердечно-сосудистые заболевания; факторы риска; эпидемиологическое наблюдательное исследование

Для цитирования: Трансляционная медицина. 2017; 4 (6): 43–52.

THE OPINION OF POPULATION ABOUT THE IMPACT OF CARDIOVASCULAR DISEASE RISK FACTORS (EPIDEMIOLOGICAL OBSERVATIONAL STUDY)

Parizhskaya E.N.¹, Rotar O.P.¹, Orlov A.V.¹, Boyarinova M. A.¹,
Alieva A. S.¹, Kolesova E.P.¹, Mogychaya E.V.¹, Paskar N. A.¹,
Baranova E.I.^{1,2}, Nedoshivin A. O.¹, Conradi A.O.^{1,3}

Corresponding author:

Elena N. Parizhskaya
Almazov National Medical Research Centre
Akkuratova str. 2, Saint Petersburg, Russia,
197341
E-mail: 28155@mail.ru

¹ Almazov National Medical Research Centre, Saint Petersburg, Russia

² Academician I. P. Pavlov First Saint Petersburg State Medical University, Saint Petersburg, Russia

³ Saint Petersburg National Research University of Information Technologies, Mechanics and Optics, Saint Petersburg, Russia

Received 26 November 2017;
accepted 05 February 2018.

Abstract

Awareness of the population about risk factors and healthy lifestyles is the basis for the prevention of cardiovascular diseases. The purpose of this study is to assess the level of population awareness about the risk factors for cardiovascular diseases in a population of St. Petersburg residents in the framework of the ESSE-RF study. Methods: A random selection of 1600 participants was formed within the framework of the multicenter epidemiological observational study of the Russian-American Society of Ecclesiology. All participants completed a questionnaire that included a five-point rating of the negative impact of various risk factors on health. To process the results, the following notations were adopted: the score of “5” and “4” points meant that the risk factor had a “significant effect”, “3” and “2” - an insignificant influence, “1” influenced insignificantly. If the patient did not answer this question, the factor was not evaluated. In analyzing the data, all patients were divided into groups by age, sex, marital status and education. Results: More than 75% of participants named factors such as excessive alcohol consumption, smoking, stress, overweight and high blood pressure. Such risk factors as malnutrition and inadequate physical activity were considered significant by about 60-65% of survey participants. The dominant position, among the risk factors, is the excessive use of alcohol at the age of 44 years. Among the participants in the study, 1027 (64.1%) women prevailed, compared to 573 (35.9%) men. Men and women have different risk factors, such as stress ($p = 0.002$), high blood pressure ($p = 0.008$), and malnutrition ($p = 0.017$). Of the men in the study, 77 (13.7%) participants were never married, 455 (79.6%) are currently married, 36 are divorced (6.5%) and widowers - 1 (0.2%). The difference in risk factors for men, depending on the marital status, is observed for stress and high blood pressure. Among the women in the study, 209 (20.6%) of the participants were never married, 562 were married at the present time (54.7%), 172 (16.8%) and widows - 78 (7.9%) were divorced. Single women think more about the effect of obesity on health, and divorced women focus on inappropriate eating and drinking. Conclusion: According to St. Petersburg residents, regardless of age and gender, low physical activity and unhealthy diet receive the least value evaluation. Young participants consider excessive alcohol consumption and smoking to be the most important risk factors, in older age groups such risk factors as stress and elevated blood pressure are important. Women in general tend to consider lifestyle factors to be healthier and give them greater importance than men. The family situation and level of education were not associated with the level of awareness of risk factors.

Key words: awareness of the population; prevention; cardiovascular diseases; risk factors; epidemiological observational study

For citation: Translyatsionnaya meditsina = Translational Medicine. 2017; 4 (6): 43–52.

Список сокращений

АД — повышенное артериальное давление
 Алкоголь — чрезмерное употребление алкоголя,
 НФА — низкая физическая активность
 Ожирение — избыточная масса тела, ожирение,
 ССО — сердечно-сосудистые осложнения
 ФР — факторы риска

Актуальность

По данным статистики число больных с сердечно-сосудистыми заболеваниями неуклонно растет, что ассоциируется с ухудшением качества жизни человека и является причиной преждевременной смертности. В 2014 году, по данным Росстата в России в структуре общей смертности от всех причин на долю сердечно-сосудистых заболеваний приходилось 52,9% [1]. Несмотря на возможные серьезные последствия сердечно-сосудистых заболеваний, пациенты мало информированы о факторах риска, способствующих их возникновению. Например, по результатам опроса, проведенного сотрудниками ГБОУ ВПО «Южно-Уральский государственный медицинский университет» Челябинска, 57,9% опрошенных пациентов не имеет достаточно знаний для ведения здорового образа жизни [2]. Информированность населения о факторах риска (ФР) и здоровом образе жизни — это основа профилактики, поэтому важно, чтобы как можно больше людей знали и осознавали значимость влияния ФР на здоровье. Это заставило бы задуматься о риске сердечно-сосудистых осложнений (ССО) и повысить мотивацию к здоровому образу жизни, ответственному отношению к своему здоровью.

Цель данного исследования — оценить уровень информированности населения о факторах риска сердечно-сосудистых заболеваний на популяционной выборке жителей Санкт-Петербурга в рамках исследования ЭССЕ-РФ.

Методы

В рамках многоцентрового эпидемиологического наблюдательного исследования ЭССЕ-РФ была сформирована случайная выборка 1600 участников. Дизайн исследования и общая характеристика уже были опубликованы ранее [3]. Исследование включало анкетирование относительно факторов риска, образа жизни, социально-экономического положения, уровня образования, регистрацию электрокардиограммы и определение основных антропометрических показателей.

Все участники заполняли опросник, который включал оценку по пятибалльной шкале отрицательного влияния различных факторов риска на состояние здоровья. Был предложен следующий список факторов (в скобках приведены сокраще-

ния, которые используются при представлении результатов):

1. Курение
2. Нездоровое питание (Питание)
3. Низкая физическая активность (НФА)
4. Избыточная масса тела, ожирение (Ожирение)
5. Повышенное артериальное давление (АД)
6. Чрезмерное употребление алкоголя (Алкоголь)
7. Стресс
8. Другое

Для дальнейшей обработки результатов были приняты следующие обозначения: оценка в «5» и «4» баллов означала, что фактор риска оказывает «значительное влияние», «3» и «2» — малозначимое влияние, «1» влияет незначительно. Если пациент не отвечал на этот вопрос, то фактор не был оценен.

Методы статистического анализа данных. При анализе числовых данных использовали стандартные описательные статистики (среднее, стандартная ошибка среднего при нормальном распределении). Для анализа качественных величин, таких, как «значительное влияние», малозначимое влияние» и «незначительное влияние» использовались непараметрические критерии согласия. В частности, использовался критерий Пирсона «хи квадрат».

Результаты

В рамках исследования ЭССЕ-РФ в Санкт-Петербурге были обследованы 1600 человек со средним возрастом мужчин $45,1 \pm 11,9$ (от 25 до 64), женщин — $48,1 \pm 11,4$ (от 25 до 64 лет) года [1]

Более 75% участников назвали значимыми такие факторы, как алкоголь, курение, стресс, избыточная масса тела и повышенное АД. Такие факторы риска, как неправильное питание и недостаточная физическая активность посчитали значимыми примерно 60–65% участников опроса. Другие факторы риска, имеющие значительное влияние на здоровье, назвали только 10,6% участников (табл. 1).

При дальнейшем анализе данных по оценке факторов риска, все пациенты были разделены на группы по возрасту, по полу, семейному положению и образованию.

Анализ оценки факторов риска в зависимости от возраста пациентов. Все участники были разделены на 4 возрастные группы, в табл. 2 представлено распределение участников, оценивающих факторы риска как «значительно влияющие» на здоровье в зависимости от возрастной группы.

Для молодых участников наиболее важными факторами являются избыточное потребление алкоголя и курение, причем доминирующую позицию алкоголь сохраняет в возрасте до 44 лет. С возра-

Таблица 1. Значимость факторов риска по мнению жителей Санкт-Петербурга*

Факторы риска	Доля опрошенных, n (%)
Курение	1257 (78,5)
Питание	1037 (64,8)
НФА	961 (60,1)
Ожирение	1213 (75,8)
Повышенное АД	1210 (75,6)
Алкоголь	1271 (79,4)
Стресс	1235 (77,2)
Другое	169 (10,6)

* результаты представлены в виде процента опрошенных, оценивших данный фактор риска как оказывающий «значительное влияние» (4 и 5 баллов) на состояние здоровья

стом также увеличивается внимание к значимости повышенного АД ($p = 0,02$) и стресса ($p = 0,04$). Представители самой старшей возрастной группы уделяют больше внимания достаточной физической нагрузке. Вне зависимости от возраста люди не уделяют достаточного внимания вопросам рационального питания.

Анализ оценки факторов риска в зависимости от пола пациентов. Среди участников исследования преобладали женщины 1027 (64,1%) по отношению 573 (35,9%) мужчин. Результаты сравнительного анализа ответов по гендерному признаку представлены на рис. 1.

Обращает внимание общее различие оценок факторов риска мужчинами и женщинами: по каждому фактору больше процент женщин, считающих его важным. Можно предположить, что женщины в целом чаще считают образ жизни значимым для здоровья. Значимо различается оценка мужчинами и женщинами таких факторов риска, как стресс ($p = 0,002$), повышенное АД ($p = 0,008$) и неправильное питание ($p = 0,017$). Этот факт может свидетельствовать о традиционно большем влиянии на женщин социально — экономических условий жизни. Независимо от пола низкая физическая активность и нездоровое питание получают наименьшее внимание.

Анализ оценки факторов риска в зависимости от семейного положения. Из мужчин в исследовании никогда не были женаты — 77 (13,7%) участников, женаты в настоящее время — 455 (79,6%) человек, разведены — 36 (6,5 %) и вдовцы — 1 (0,2 %). Результаты информированности мужчин в зависимости от семейного положения представлены на рис. 2.

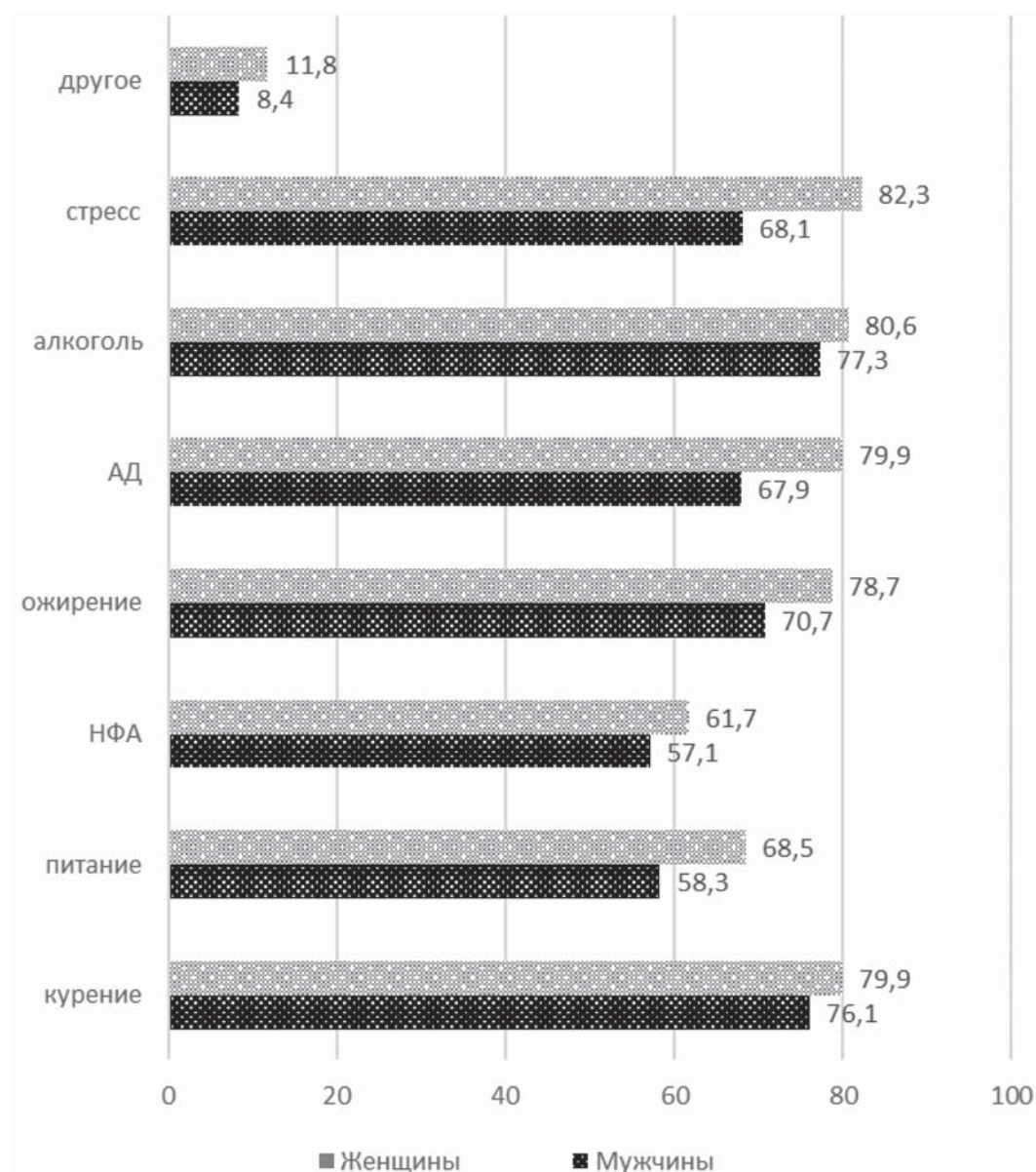
Различие оценок факторов риска мужчинами в зависимости от семейного положения наблюдается для стресса и повышенного АД — наибольшее значение этим факторам риска уделяют разведенные мужчины и наименьшее те, которые никогда не были женаты, хотя статистической значимости эти различия не достигали. Очевидно, эти различия в оценке обусловлено разным возрастом мужчин, которые никогда не были женаты (средний возраст $31,5 \pm 9$ года) и разведенных мужчин (средний возраст $45,9 \pm 10$ лет).

Таблица 2. Распределение участников, оценивающих факторы риска как «значительно влияющие» на здоровье, в зависимости от возраста*

Возрастная группа, лет	25–34	35–44	45–54	55–64
Количество участников в группе, n (%)	309 (20)	316 (20)	457 (29)	518 (31)
Курение, %	81	76	76	81
Питание, %	66	65	63	66
НФА, %	56	59	59	63
Ожирение, %	75	79	75	75
АД, %	65	78	78	79
Алкоголь, %	84	80	78	78
Стресс, %	68	79	79	80
Другое, %	9	9	12	11

* результаты представлены в виде процента опрошенных, оценивших данный фактор риска как оказывающий «значительное влияние» (4 и 5 баллов) на состояние здоровья.

Рисунок 1 Распределение участников, оценивающих факторы риска как «значительно влияющие» на здоровье, в зависимости от пола*



* результаты представлены в виде процента опрошенных, оценивших данный фактор риска как оказывающий «значительное влияние» (4 и 5 баллов) на состояние здоровья

Среди женщин в исследовании никогда не были замужем — 209 (20,6%) участниц, замужем в настоящее время — 562 (54,7%), разведены — 172 (16,8%) и вдовы — 78 (7,9%). Результаты информированности женщин в зависимости от семейного положения представлены на рис. 3.

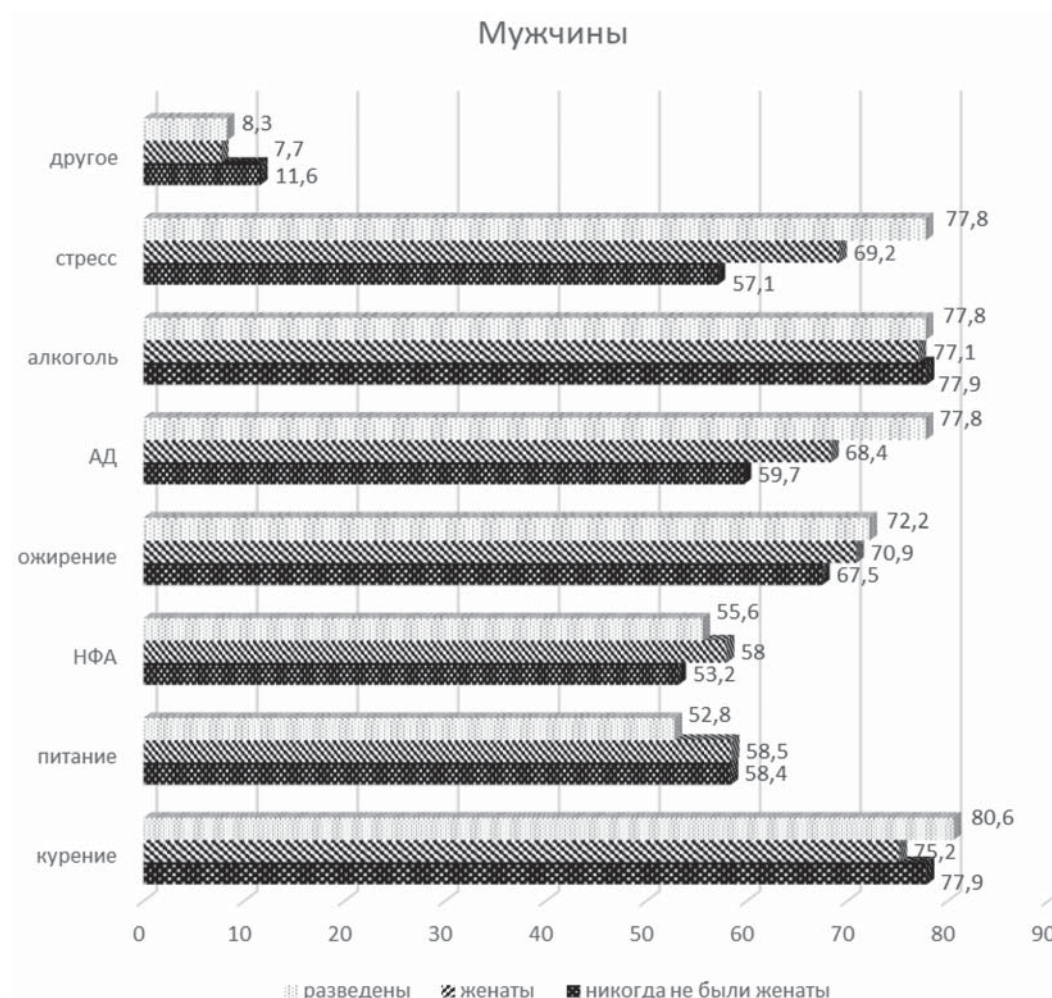
Различие оценок факторов риска женщинами в зависимости от семейного положения наблюдается для низкой физической активности и повышенного АД — вдовы и разведенные женщины уделяют этим факторам риска больше внимания, хотя и без достижения статистической значимости. Обращает внимание, что незамужние женщины больше задумываются над влиянием ожирения на здоровье, а разведенные

акцентируются на нерациональном питании и приеме алкоголя.

Анализ оценки факторов риска в зависимости от образования. В зависимости от уровня образования участники были разделены на группы: имеющих высшее образование — 708 (44%) участников, среднее специальное образование — 420 (26%), профессиональное с полным средним — 159 (10%) и среднее образование — 199 (12%). Результаты информированности участников в зависимости от уровня образования представлены на рис. 4.

Различие оценок факторов риска участниками в зависимости от образования наблюдается для курения и недостаточной физической активности,

Рисунок 2. Распределение участников, оценивающих факторы риска как «значительно влияющие» на здоровье, в зависимости от семейного положения у мужчин*



* результаты представлены в виде процента опрошенных, оценивших данный фактор риска как оказывающий «значительное влияние» (4 и 5 баллов) на состояние здоровья.

которым участники со средним образованием при- давали наименьшее значение. При сравнении информированности участников, имеющих высшее образование и не имеющих высшего образования (по данным опубликованным ранее высшее образование имели 277 (47,3%) мужчин и 504 (49,1%) женщины [1]), значимые различия отсутствовали.

Обсуждение

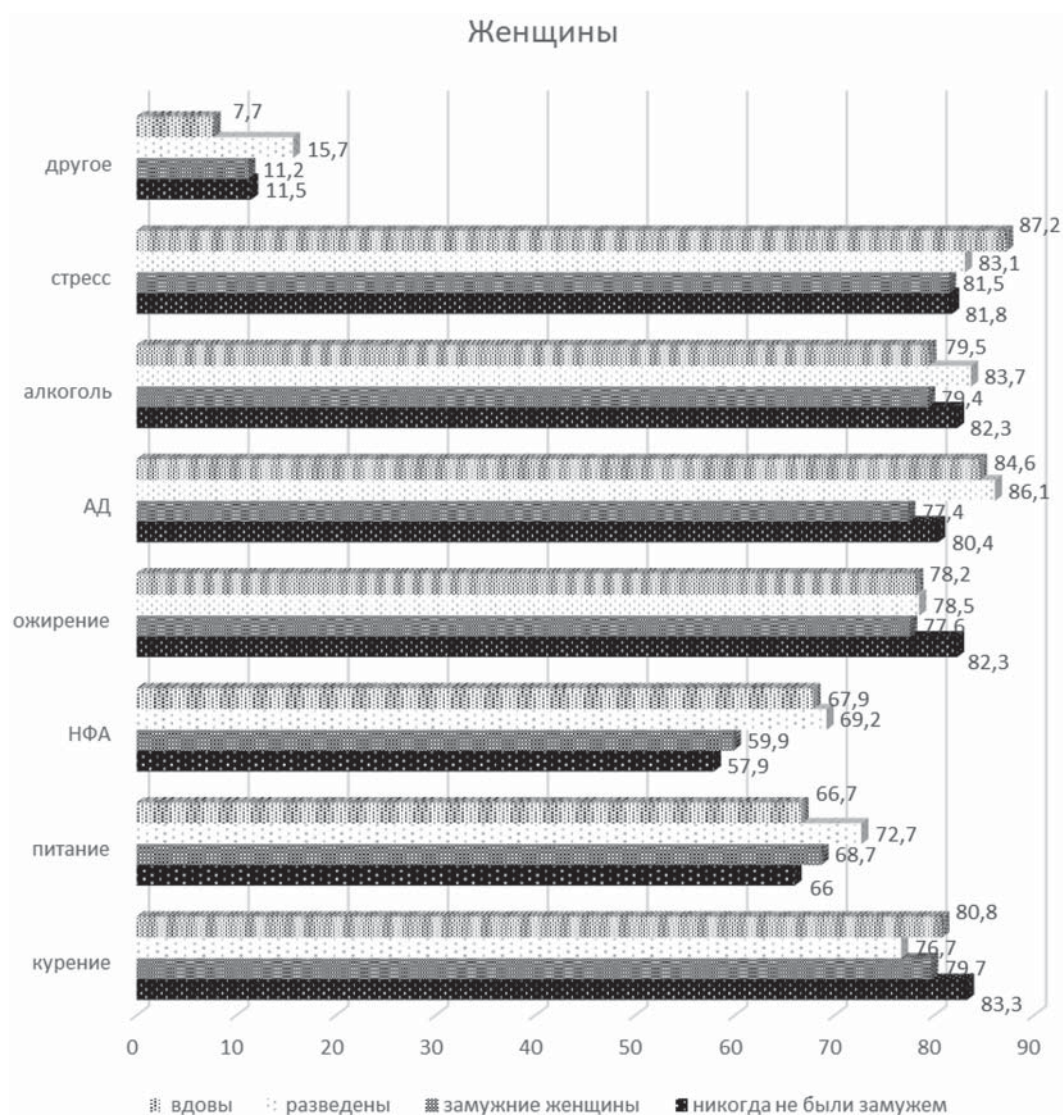
Информированность населения о факторах риска хронических неинфекционных заболеваний является основой успеха профилактики сердечно-сосудистых заболеваний. В нашей работе проведен анализ мнения населения о важности отрицательного влияния на здоровье таких факторов риска, как курение, нездоровое питание, низкая физическая активность, ожирение, повышенное артериальное давление, чрезмерное употребление алкоголя, стресс на примере популяционной выборки жителей Санкт-Петербурга в рамках исследования

ЭСССЕ-РФ. В целом по результатам опроса жителей Санкт-Петербурга наибольшее значение популяция уделяет таким факторам, как алкоголь, курение, стресс, избыточная масса тела и повышенное АД, а неправильное питание и недостаточная физическая активность остаются недооцененными.

Данные зарубежных исследований лишь частично совпадают с нашими результатами: по данным канадских исследователей наиболее часто упоминаемыми факторами риска были: жирная пища (60%), курение (52%), недостаток физической активности (41%), избыточный вес (32%), повышенное содержание в крови холестерина (27%) и высокое АД (22%) [4]. Среди жителей Санкт-Петербурга наивысшую оценку получают такие факторы риска как алкоголь, курение и стресс, а неправильному питанию и низкой физической активности уделяется меньшее внимание.

В исследовании по изучению знаний и представлений об ИБС в США среди выходцев из Южной

Рисунок 3. Распределение участников, оценивающих факторы риска как «значительно влияющие» на здоровье, в зависимости от семейного положения у женщин*



* результаты представлены в виде процента опрошенных, оценивших данный фактор риска как оказывающий «значительное влияние» (4 и 5 баллов) на состояние здоровья

Азии, также отмечается, что стресс (44%) был наиболее часто упоминаемым фактором риска, на втором месте — неправильное питание (29%) и лишь немногие (11%) назвали курение [5]. Стоит отметить, что представители российской популяции более информированы о важности отказа от курения. По результатам американского исследования мало участников упоминало о необходимости контроля артериального давления (11%), в нашем исследовании участники были хорошо осведомлены о негативном влиянии артериальной гипертензии.

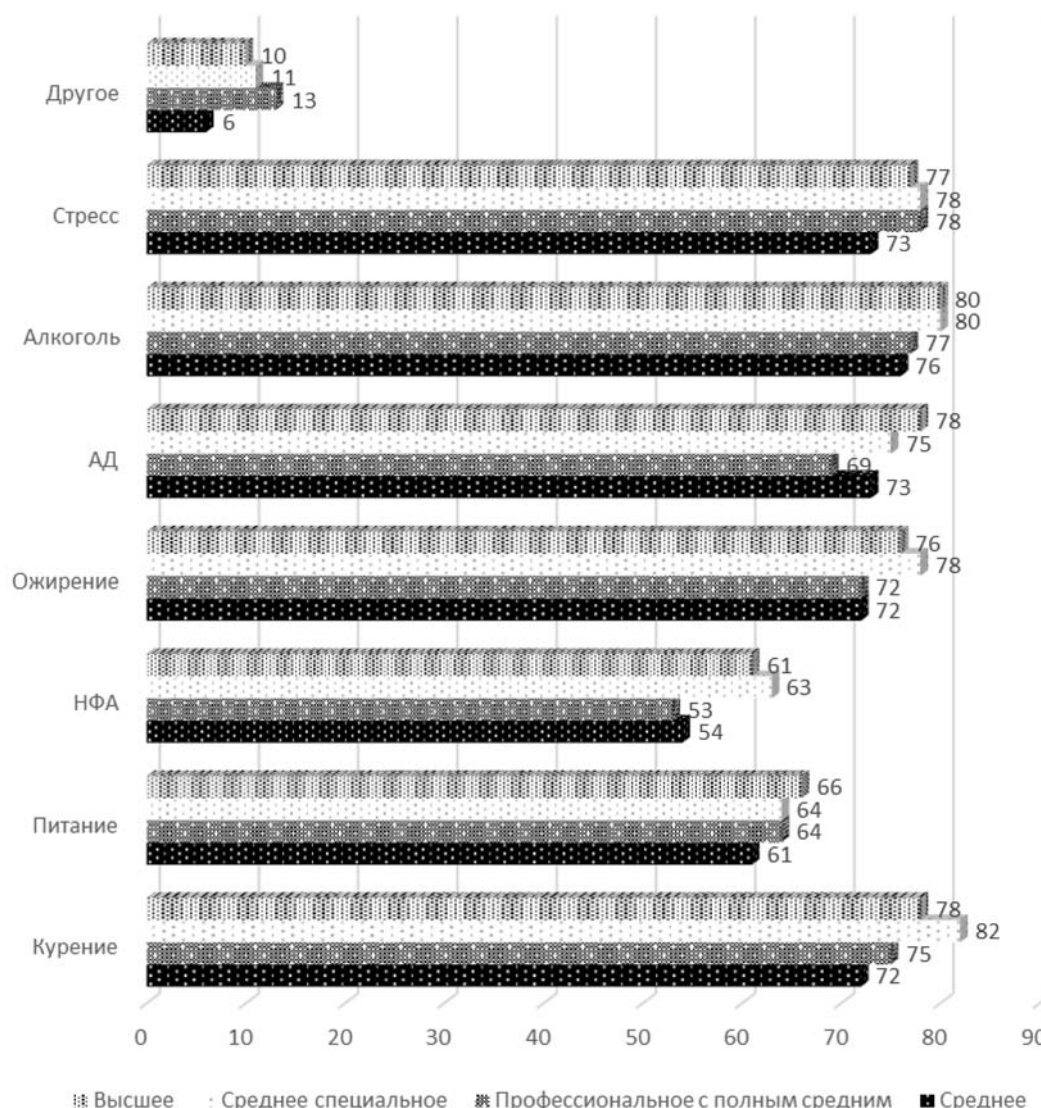
В исследование, проведенное в Иране, были включены 3014 человек в 2004 году, 3012 в 2005 году и 4719 в 2007 году в возрасте старше 19 лет для оценки знаний о факторах риска ССЗ. Среди факторов риска наиболее широко известными для респондентов оказались: питание и отсутствие физической

активности, а затем стресс, высокое давление и ожирение. Уровень знаний о отрицательном влиянии курения оказался более низким [6].

Анализируя результаты опубликованные российскими учеными, можно сказать, что даже при вторичной профилактике пациенты не осознают важность физической активности и правильного питания. В исследовании, проводимом среди пожилых пациентов МУЗ «Городская клиническая больница № 4» города Иваново, такой фактор риска как «стресс» считают важным 94 % пациентов, а алкоголь и курение только 50% [7].

При проведении анкетирования на предприятии в городе Барнаул среди сотрудников с высшим и средним техническим образованием, было выяснено, что 50% не могли ничего определенного сказать, какой должна быть диета для уменьшения

Рисунок 4. Распределение участников, оценивающих факторы риска как «значительно влияющие» на здоровье, в зависимости от уровня образования*



* результаты представлены в виде процента опрошенных, оценивших данный фактор риска как оказывающий «значительное влияние» (4 и 5 баллов) на состояние здоровья

риска сердечно-сосудистых заболеваний и более половины опрошенных (57,1%) считали, что употребление алкоголя является опасным [8].

По данным, полученным при опросах в поликлиниках Челябинска, основными факторами риска для здоровья были названы нерациональное питание (28,0%), недостаточная двигательная активность (22,0%) и вредные привычки (20,6%). Остальные респонденты затруднились назвать потенциально опасные для здоровья факторы [2].

Гендерные различия, зарегистрированные в нашем исследовании, являются важными для снижения сердечно-сосудистой заболеваемости среди женщин. Женский пол ассоциирован с повышенной кардиоваскулярной смертностью по многим причинам: более высокой распространенностью сопутствующей патологии, атипичными симптомами и

пол-специфичными особенностями (преэклампсия, гестационный диабет) [9]. Большая информированность женского пола была также продемонстрирована в польском исследовании [10], в котором была зафиксирована положительная динамика осведомленности о факторах риска ССЗ населения Польши с 2003 по 2013 годы. Данные польского исследования свидетельствуют о большей информированности более молодых и образованных участников в отличие от нашего исследования, где не было обнаружено отличий в зависимости от уровня образования.

Как говорилось выше, информированность населения о факторах риска является фундаментом профилактики ССЗ. Из анализа полученных результатов следует необходимость разработки специализированных просветительских программ,

ориентированных на широкую аудиторию слушателей. Из факторов, которые не позволяют вести здоровый образ жизни, респонденты отметили недостаточный уровень знаний (57,9%) [2]. Особое внимание в обучающих программах необходимо уделять рациональному питанию и повышению двигательной активности, а также целесообразно проведение адресных занятий с психологами и психiatрами по проблемам стресса, отказа от курения и алкоголя.

Выводы

По мнению жителей Санкт-Петербурга наибольшую значимость среди сердечно-сосудистых факторов риска имеют избыточное употребление алкоголя, курение, стресс, избыточная масса тела (ожирение) и повышенное АД. Независимо от возраста и пола низкая физическая активность и нездоровое питание получают наименьшую оценку значимости.

Молодые участники наиболее важными факторами риска считают избыточное потребление алкоголя и курение, в старших возрастных группах важность приобретает такие факторы риска, как стресс и повышенное АД.

Женщины в целом чаще считают факторы образа жизни значимыми для здоровья и придают большее значение таким факторам риска, как стресс, повышенное АД и неправильное питание по сравнению с мужчинами.

Семейное положение и уровень образования не были ассоциированы с уровнем информированности о факторах риска в случайной выборке жителей Санкт-Петербурга.

Конфликт интересов / Conflict of interest

Авторы заявили об отсутствии потенциально-го конфликта интересов. / The authors declare no conflict of interest.

Список литературы / References

1. Demographic Yearbook of Russia. 2014. In Russian. [Демографический ежегодник России. 2014]. http://www.gks.ru/wps/wcm/connect/rosstat_main/rosstat/ru/statistics/publications/catalog/doc_1137674209312
2. Gerasimova OU, Semchenko LN. The level of knowledge of patients about healthy lifestyles and their opinion about organization of sanitary-and-hygienic training in primary care. Eurasian Union of Scientists 2016; 3 (24): 45–47. In Russian. [Герасимова О Ю, Семченко Л.Н. Уровень знаний пациентов о здоровом образе жизни и их мнение об организации санитарно-гигиенического обучения в первичном звене здравоохранения. Евразийский Союз Ученых. 2016; 3 (24): 45–47]

3. Orlov AV, Rotar' OP, Boyarinova MA, et al. Gender Differences of Behavioral Risk Factors in Saint-Petersburg Inhabitants. Annals of the Russian academy of medical sciences. 2015; 70 (5): 585–591. In Russian. [Орлов А.В., Ротарь О.П., Бояринова М.А., и др. Гендерные особенности распространенности поведенческих факторов риска у жителей Санкт-Петербурга. Вестник РАМН. 2015; 70 (5): 585–591]

4. Potvin L, Richard L, Edwards AC. Knowledge of cardiovascular disease risk factors among the Canadian population: relationships with indicators of socioeconomic status. CMAJ. 2000; 162 (9 Suppl):S5–11.

5. Kandula NR, Tirodkar MA, Lauderdale DS, et al. Knowledge gaps and misconceptions about coronary heart disease among U.S. South Asians. Am J Prev Med. 2010 Apr; 38 (4): 439–442.

6. Rafiee Alhossaini M, Hassanzadeh A, Feizi A, Sarrafzadegan N. Transition in public knowledge of risk factors of cardiovascular disease in an Iranian general population: A latent transition analysis (LTA) on a longitudinal large community-based educational prevention program. ARYA Atheroscler. 2016; 12 (4): 185–191.

7. Shutemova EA, Ushakova SE, Kontsevaya AV, et al. Awareness of elderly patients of the principles of secondary prevention of arterial hypertension and readiness to manage the disease. Cardiovascular therapy and prevention. 2003; 2(5): 9–13. In Russian. [Шутемова Е.А., Ушакова С.Е., Концевая А.В., Барочкина О.Ю., Назарова О.А. Информированность пожилых больных о принципах вторичной профилактики артериальной гипертензии и готовность к участию в лечении. Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2003; 2 (5): 9–13]

1. Shinkorenko OV, Kulishova TV. Analyzing the awareness of the population about the risk factors of coronary heart disease. Cardiovascular therapy and prevention. Annex 2. 2009; 8 (4): 37. In Russian. [Шинкоренко О.В., Кулишова Т.В. Анализ осведомленности населения о факторах риска ишемической болезни сердца. Кардиоваскулярная терапия и профилактика. Приложение 2. 2009; 8(4): 37].

2. Sarma A, Scott NS. Assessing and Modifying Coronary Artery Disease Risk in Women. Curr Treat Options Cardiovasc Med. 2017; 19 (7): 51.

3. Piwońska A, Piotrowski W, Piwoński J, et al. Cardiovascular health knowledge of the Polish population. Comparison of two national multi-centre health surveys: WOBASZ and WOBASZ II. Kardiologia Pol. 2017; 75 (7): 711–719.

Информация об авторах:

Парижская Елена Николаевна, старший научный сотрудник научно-исследовательской лаборатории организации медицинской помощи ФГБУ «НМИЦ им. В.А.Алмазова» Минздрава России;

Ротарь Оксана Петровна, д.м.н., заведующая научно-исследовательской лабораторией эпидемиологии неинфекционных заболеваний Института сердца и сосудов ФГБУ «НМИЦ им. В.А. Алмазова» Минздрава России;

Орлов Александр Викторович, научный сотрудник научно-исследовательской лаборатории эпидемиологии неинфекционных заболеваний Института сердца и сосудов ФГБУ «НМИЦ им. В.А. Алмазова» Минздрава России;

Бояринова Мария Анатольевна, младший научный сотрудник научно-исследовательской лаборатории эпидемиологии неинфекционных заболеваний Института сердца и сосудов ФГБУ «НМИЦ им. В.А. Алмазова» Минздрава России;

Алиева Асият Сайгидовна, аспирант, научный сотрудник научно-исследовательской лаборатории неинфекционных заболеваний Института сердца и сосудов ФГБУ «НМИЦ им. В.А. Алмазова» Минздрава России;

Колесова Екатерина Павловна, научный сотрудник научно-исследовательской лаборатории эпидемиологии неинфекционных заболеваний Института сердца и сосудов ФГБУ «НМИЦ им. В.А. Алмазова» Минздрава России;

Могучая Екатерина Викторовна, младший научный сотрудник научно-исследовательской лаборатории неинфекционных заболеваний Института сердца и сосудов ФГБУ «НМИЦ им. В.А. Алмазова» Минздрава России;

Паскарь Надежда Андреевна, кандидат медицинских наук, заведующая научно-исследовательской лабораторией организации медицинской помощи ФГБУ «НМИЦ им. В.А. Алмазова» Минздрава России;

Баранова Елена Ивановна, д.м.н., профессор кафедры факультетской терапии с курсом эндокринологии, директор научно-исследовательского института сердечно-сосудистых заболеваний СПбГМУ им. акад. И.П. Павлова, заведующая НИЛ Метаболического синдрома Института эндокринологии ФГБУ «НМИЦ им. В.А. Алмазова» Минздрава России;

Недошивин Александр Олегович, д.м.н., профессор, ученый секретарь ФГБУ «НМИЦ им. В.А. Алмазова» Минздрава России;

Конради Александра Олеговна, д.м.н., профессор, член-корр РАН, заместитель генерального директора по научной работе ФГБУ «НМИЦ им. В.А. Алмазова» Минздрава России; директор Института трансляционной медицины Санкт-Петербургского Национального Исследовательского Университета информационных технологий, механики и оптики;

Author information:

Elena N. Parizhskaya, researcher, research laboratory of Health Care System, Almazov National Medical Research Centre;

Oksana P. Rotar, MD, PhD, head of department of Epidemiology of Noncommunicable Diseases, Almazov National Medical Research Centre;

Aleksandr V. Orlov, MD, researcher, department of Epidemiology of Noncommunicable Diseases, Almazov National Medical Research Centre;

Maria A. Boyarinova, MD, researcher, department of Epidemiology of Noncommunicable Diseases, Almazov National Medical Research Centre;

Asiyat S. Alieva, MD, PhD, researcher, department of Epidemiology of Noncommunicable Diseases, Almazov National Medical Research Centre;

Ekaterina P. Kolesova, MD, researcher, department of Epidemiology of Noncommunicable Diseases, Almazov National Medical Research Centre;

Ekaterina V. Mogychaya, MD, researcher, department of Epidemiology of Noncommunicable Diseases, Almazov National Medical Research Centre;

Nadezhda A. Paskar, MD, PhD, head of research Laboratory of Health Care System, Federal Almazov National Medical Research Centre;

Elena I. Baranova, MD, PhD, professor, director of the research Institute of cardiovascular diseases, Pavlov First Saint Petersburg State Medical University, Head Research Department of metabolic syndrome, Almazov National Medical Research Centre;

Aleksandr O. Nedoshivin, MD, PhD, professor, Academic Secretary, Almazov National Medical Research Centre;

Aleksandra O. Konradi, MD, PhD, professor, the Deputy Director on Science, head of research department for Hypertension, Almazov National Medical Research Centre, Professor, ITMO University.

РАННЕЕ ВОССТАНОВЛЕНИЕ ФУНКЦИИ УДЕРЖАНИЯ МОЧИ ПОСЛЕ РОБОТ-АССИСТИРОВАННОЙ РАДИКАЛЬНОЙ ПРОСТАТЭКТОМИИ

Мосоян М.С., Ильин Д.М.

Федеральное государственное бюджетное учреждение
«Национальный медицинский исследовательский центр
им. В. А. Алмазова» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия

Контактная информация:

Мосоян Мкртич Семенович
ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова»
Минздрава России
ул. Аккуратова, д. 2, Санкт-Петербург,
Россия, 197341.
E-mail: moso03@yandex.ru

Статья поступила в редакцию 04.12.2017
и принята к печати 05.02.2017.

Резюме

Актуальность. Недержание мочи после радикальной простатэктомии беспокоит пациентов и приводит к ухудшению качества их жизни. Восстановление функции удержания мочи является наиболее важным функциональным исходом лечения больных рака предстательной железы. **Цель.** Оценить эффективность сохранения анатомических структур, окружающих предстательную железу, для раннего восстановления функции удержания мочи. **Материалы и методы.** Исследовались 142 пациента, перенесших с 2011 по 2015 гг. робот-ассистированную радикальную простатэктомию (РАРП). Больные были разделены на 3 группы: РАРП с сохранением сосудисто-нервных пучков полового члена (Н-РАРП, n = 44), РАРП с сохранением сосудисто-нервных пучков полового члена, тазовой фасции, пубо-простатических связок и пубо-промежностной мышцы (РАРП-А, n = 64) и РАРП с сохранением анатомических структур малого таза без сохранения сосудисто-нервных пучков полового члена (РАРП-Б, n = 34). **Результаты.** Группы не различались по длительности операции (p = 0,17), объему кровопотери (p = 0,77), частоте интраоперационных (p > 0,1) и послеоперационных осложнений (p = 0,64). Сразу после удаления катетера и через 1 месяц после операции в группах Н-РАРП, РАРП-А и РАРП-Б частота удержания мочи составила, соответственно, 53,9, 79,7 и 54,6% (p = 0,012) и 61,4%, 87,5 и 84,6% (p = 0,005). Была установлена взаимосвязь сохранения анатомических структур, окружающих предстательную железу, и восстановления континенции сразу после удаления уретрального катетера (p = 0,019) и через 1 месяц после операции (p = 0,001). **Заключение.** Тщательное сохранение анатомии малого таза позволяет добиться ранней континенции у больных после радикальной простатэктомии.

Ключевые слова: робот-ассистированная радикальная простатэктомия, раннее удержание мочи.

Для цитирования: Трансляционная медицина. 2017; 4 (6): 53–61.

EARLY CONTINENCE RECOVERY AFTER ROBOT-ASSISTED RADICAL PROSTATECTOMY

Mosoyan M.S., Ilin D.M.

Almazov National Medical Research Centre,
Saint Petersburg, Russia

Corresponding author:

Mkrtich S. Mosoyan
Almazov National Medical Research Centre
Parkhomenko str. 15-B, Saint Petersburg,
Russia, 194156
E-mail: moso03@yandex.ru

Received 04.12.2017;
accepted 05.02.2017.

Abstract

Background. Urinary incontinence after radical prostatectomy bothers patients and leads to a deterioration in quality of life. Continence is the most important functional outcome of treatment of patients with prostate cancer. **Objective.** To evaluate the effectiveness of pelvic anatomy preservation for early continence recovery. **Design and methods.** We investigated 142 patients who underwent robot-assisted radical prostatectomy (RARP) in 2011–2015. Patients were divided into 3 groups: nerve-sparing RARP (N-RARP, n = 44), nerve-sparing RARP with preservation of pelvic fascia, pubo-prostatic ligaments and pubo-perineal muscles (RARP-A, n = 64) and RARP with preservation of the anatomical structures of the pelvis without preservation of the neurovascular bundles (RARP-B, n = 34). **Results.** Groups did not differ in operation time ($p = 0.17$), blood loss ($p = 0.77$), intraoperative ($p > 0.1$) and postoperative complications ($p = 0.64$). Immediately after catheter removal and 1 month after surgery 53.9, 79.7, 54.6% ($p = 0.012$) and 61.4, 87.5, 84.6% ($p = 0.005$) of patients were continent in groups N-RARP, RARP-A and RARP-B, respectively. Correlation was found between the preserving of pelvic anatomical and continence recovery immediately after catheter removal ($p = 0.019$) and at 1 month after surgery ($p = 0.001$). **Conclusion.** Careful preservation of the pelvic anatomy leads to an early continence after robot-assisted radical prostatectomy.

Key words: Robot-assisted radical prostatectomy, early continence

For citation: Translyatsionnaya meditsina = Translational Medicine. 2017; 4 (6): 53–61.

Список сокращений

Н-РАРП — нервосберегающая робот-ассистированная радикальная простатэктомия

РАРП — робот-ассистированная радикальная простатэктомия

РАРП-А — робот-ассистированная радикальная простатэктомия с сохранением анатомических структур малого таза, участвующих в механизме удержания мочи

РАРП-Б — робот-ассистированная радикальная простатэктомия с сохранением анатомических структур малого таза, без сохранения сосудисто-нервных пучков полового члена

РПЖ — рак предстательной железы.

Введение

Распространенность рака предстательной железы (РПЖ) в России за последние 10 лет

увеличилась в 3 раза и в 2015 г. составила 128,4 на 100 000 населения. В 2015 г. было выявлено 35 540 новых случаев заболевания, из которых 55,2% — в локализованной форме. Летальность составила 5,4% [1]. Всего в мире в 2012 г. насчитывалось 1,1 млн новых случаев РПЖ [2], причем более 70% из них было выявлено в экономически развитых странах. Хирургическое вмешательство является рекомендованным методом лечения пациентов с локализованным РПЖ. Операция может быть выполнена открытым, лапароскопическим и робот-ассистированным способами. В 2015 г. в России из 12 960 случаев хирургического лечения РПЖ доля робот-ассистированной радикальной простатэктомии составила 8,4% (в Европе — 40%, в США — 86%) [1, 3]. Робот-ассистированная, лапароскопическая и открытая радикальная простатэктомия обеспечивают сопоставимые и высокие

онкологические результаты лечения: 10-летняя опухоль-специфическая выживаемость больных после РАРП составляет 98,8% [4, 5, 6, 7].

Недержание мочи после радикальной простатэктомии является наиболее беспокоящей пациентов проблемой и приводит к ухудшению качества их жизни [8, 9]. Восстановление функции удержания мочи после радикальной простатэктомии является наиболее важным функциональным исходом лечения больных РПЖ [10, 11]. Спустя 1 год после вмешательства 84% пациентов удерживают мочу. Робот-ассистированная радикальная простатэктомия обеспечивает лучшее восстановление функции удержания мочи по сравнению с открытой (92,5 и 88,7%, $p = 0,03$) и лапароскопической (95 и 90,4%, $p = 0,006$) радикальной простатэктомией [12, 13]. При этом показатели восстановления функции удержания мочи в раннем послеоперационном периоде, в т.ч. сразу после удаления уретрального катетера, остаются на низком уровне 30–35% [14, 15].

В связи с низкими показателями удержания мочи в раннем послеоперационном периоде, интерес представляет изучение факторов, способствующих улучшению этого результата лечения. В литературе встречаются данные о необходимости сохранения ряда анатомических структур малого таза, таких как сосудисто-нервный пучок предстательной железы и пубо-простатические связки, для раннего восстановления функции удержания мочи [16]. В таких исследованиях обращает на себя внимание совершенствование отдельных этапов операции, а не комплексная оптимизация техники радикальной простатэктомии. Также этот вопрос недостаточно полно освещен с позиции роботической хирургии, которая раскрывает возможности точной и тонкой работы с тканями в условиях ограниченного пространства малого таза. Возможный путь достижения более высоких показателей удержания мочи в раннем послеоперационном периоде заключается в более тщательном сохранении анатомических структур малого таза, участвующих в механизме удержания мочи [17].

Материалы и методы

С 2011 по 2015 гг. на базе отделения хирургических методов лечения онкологических больных ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России нами было выполнено 279 робот-ассистированных радикальных простатэктомий (РАРП) у пациентов с локализованным РПЖ (стадия T1-T2N0M0). Диагноз РПЖ у всех больных был установлен на основании гистологического исследования препаратов, полученных путем выполнения трансректальной мультифокальной биопсии предстательной железы. Основанием для выполне-

ния биопсии служило повышение уровня простат-специфического антигена (ПСА) крови выше 4 нг/мл или подозрение на наличие рака предстательной железы при пальцевом ректальном исследовании предстательной железы. Перед выполнением мультифокальной биопсии предстательной железы всем больным выполнялось МРТ органов малого таза с контрастированием. Также в стандарт обследования до хирургического вмешательства входило выполнение рентгенографии грудной клетки и остеосцинтиграфия.

Критериями исключения из исследования были первые 50 случаев РАРП (этот объем вмешательств был отнесен к периоду обучения и освоения методики хирургического вмешательства), выраженная сердечно-сосудистая патология (инфаркт миокарда, аорто-коронарное шунтирование или стентирование коронарных артерий в анамнезе), сахарный диабет, операции на предстательной железе в анамнезе (трансуретральная резекция простаты, брахитерапия), большой объем предстательной железы (более 100 см³), наличие вдающейся в просвет мочевого пузыря средней доли предстательной железы, предшествующие значительные хирургические вмешательства на брюшной полости, неоадьювантная гормональная терапия, недержание мочи до операции.

После применения критериев исключения для дальнейшего исследования были отобраны 142 пациента. Больные были разделены на 3 группы в соответствии с применяемой техникой РАРП: группу РАРП с сохранением сосудисто-нервных пучков полового члена (Н-РАРП, $n = 44$), группу РАРП с сохранением анатомических структур малого таза, участвующих в механизме удержания мочи: сосудисто-нервных пучков полового члена, тазовой фасции, пубо-простатических связок и пубо-промежностной мышцы (РАРП-А, $n = 64$) и группу РАРП с сохранением анатомических структур малого таза без сохранения сосудисто-нервных пучков полового члена (РАРП-Б, $n = 34$). Все хирургические вмешательства выполнялись одной хирургической бригадой, состоящей из опытного роботического хирурга и опытного хирурга-ассистента.

По возрасту, индексу массы тела, исходному уровню ПСА, сумме баллов по шкале Глисона, объему предстательной железы, сумме баллов по шкале IPSS (Международная шкала оценки симптомов при заболеваниях предстательной железы), показателю качества жизни группы значимо не различались (табл. 1).

Частота удержания мочи оценивалась сразу после удаления уретрального катетера, через 1, 3 и 12 месяцев после операции. Удержанием мочи

Таблица 1. Предоперационные показатели

	Н-РАРП (n = 44)	РАРП-А (n = 64)	РАРП-Б (n = 34)	Р
Возраст, лет	63,60 ± 1,23	62,00 ± 0,79	62,08 ± 2,10	0,59
ИМТ, кг/м ²	27,19 ± 0,62	28,11 ± 0,51	27,54 ± 1,17	0,32
ПСА, нг/мл	14,18 ± 2,31	12,14 ± 1,34	14,53 ± 1,52	0,08
Глисон, сумма баллов	6,15 ± 0,13	6,07 ± 0,14	6,58 ± 0,29	0,21
Объем простаты, см ³	54,33 ± 5,54	53,48 ± 2,69	47,00 ± 5,62	0,46
IPSS	16,77 ± 1,10	15,13 ± 0,96	14,38 ± 2,67	0,33
Качество жизни	3,25 ± 0,21	3,25 ± 0,18	3,08 ± 0,47	0,83

мы считали отсутствие необходимости у пациента в использовании страховочной прокладки на протяжении всего дня. Оценка этого параметра в условиях стационара осуществлялась на основании устного опроса больных и визуального осмотра, а после выписки больных — на основании телефонного опроса.

Н-РАРП выполнялась под эндотрахеальным наркозом трансперитонеальным доступом в крутом положении Тренделенбурга (35–40°). Для доступа использовались 3 рабочих 8-мм роботических троакаров, один оптический 12-мм роботический троакар и один ассистентский 12-мм троакар. Троакары устанавливались в брюшную полость по полуокружности, обращенной центром к малому тазу. Оптический троакар устанавливался над или под пупком, что определялось конституцией больного, по одному рабочему 8-мм роботическому троакару устанавливалось на 2–3 см краниально и медиально относительно передней верхней оси подвздошных костей, один 8-мм троакар располагался по полуокружности на середине расстояния между оптическим и левым рабочим роботическими троакарами, а ассистентский 12-мм троакар располагался симметрично ему на правом фланге живота. Из роботических инструментов применялись бинокулярный лапароскоп Intuitive Surgical, монополярные ножницы, биполярный диссектор и граспер EndoWrist, из ассистентских лапароскопических инструментов — клипаторы Hem-O-Lok, ножницы, иглодержатель. В ходе оперативного приема производилось высокое и широкое рассечение париетальной брюшины на передней брюшной стенке. Разрез продолжался до проекции наружных отверстий паховых каналов с справа и слева; острым и тупым путем выполнялась диссекция предпузырной жировой клетчатки, выделялась передняя поверхность мочевого пузыря и предстательной железы, тазовая фасция и пубо-простатические связки. Тазовая фасция

надсекалась справа и слева от предстательной железы, разрез продлевался до пубо-простатических связок слева и справа. Пубо-простатические связки частично пересекались, после чего дорсальный сосудистый комплекс прошивался и перевязывался с использованием самозатягивающихся нитей V-Loc. Предстательная железа отсекалась от мочевого пузыря, после чего производилась тщательная диссекция задней поверхности предстательной железы, выделялись семенные пузырьки, клипировались и пересекались ножки предстательной железы. Тупым и острым путем выполнялось выделение сосудисто-нервных пучков полового члена, так называемой «вуали Венеры». Следующим этапом предстательная железа отсекалась от дорсального сосудистого комплекса спереди. После этого выполнялась диссекция в области верхушки предстательной железы, предстательная железа отсекалась от мембранозной уретры и помещалась в эвакуатор. Пузырно-уретральный анастомоз накладывался непрерывно с использованием нитей V-Loc. Следующим этапом у пациентов высокого риска выполнялась расширенная тазовая лимфаденэктомия. Операция завершалась установкой в зону пузырно-уретрального анастомоза дренажей. Препараты извлекались из брюшной полости через разрез по средней линии живота (как продолжение разреза для оптического троакара), а при больших объемах предстательной железы — через разрез по Пфannenштилю. Выполнялась обработка и послойный шов раны и наложение асептических повязок, после чего пациент переводился в отделение реанимации.

РАРП-А включала в себя ряд существенных изменений, которые позволили описать этот способ выполнения радикальной простатэктомии как новое хирургическое вмешательство. Этапы доступа к предпузырному пространству повторяли ход *Н-РАРП*, но после выделения передней поверх-

ности мочевого пузыря и предстательной железы, тазовой фасции и пубо-простатических связок выполнялось отделение выделения боковых поверхностей предстательной железы от тазовой фасции тупым способом, без рассечения последней.

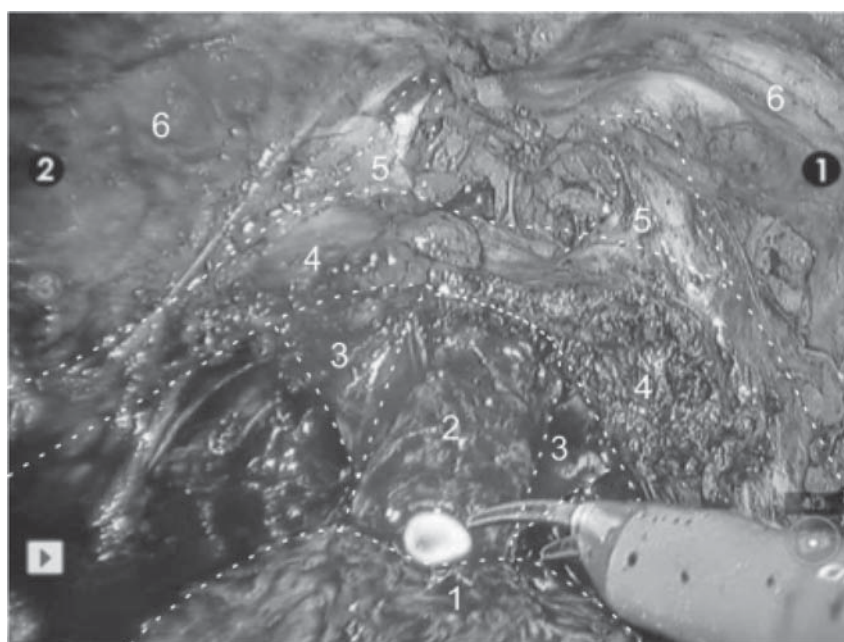
Этапы отсечения простаты от мочевого пузыря, выделения ее задней поверхности, мобилизации семенных пузырьков и ножек предстательной железы повторяли таковые при Н-РАРП. На этапе, когда задняя и боковые поверхности предстательной железы были полностью мобилизованы до уровня верхушки, производилось выделение передней поверхности предстательной железы путем поступательного отсечения от нее дорсального сосудистого комплекса. Благодаря такому приему не требовалось выполнять пересечение пубо-простатических связок и тем самым выполнялось сохранение связочно-фасциального аппарата малого таза. После отсечения дорсального сосудистого комплекса от предстательной железы на него в поперечном направлении накладывался непрерывный шов, что обеспечивало надежный гемостаз. Следующим важным этапом являлась тщательная диссекция тканей в области верхушки предстательной железы. Использование монополярной и биполярной энергии на всех этапах выделения предстательной железы было сведено к минимуму, а при выделении верхушки простаты коагуляция не использовалась вовсе. Это позволяло точно контролировать границы предстательной железы, обеспечить сохранение максимально возможной длины мочеиспускательного канала, сохранение пубо-промежностной

мышцы, и минимизировать вероятность возникновения положительного хирургического края в этой зоне (рис. 1). После того как препарат помещался в мешок-эвакуатор, выполнялось наложение пузырно-уретрального анастомоза, а сам оперативный прием в малом тазу завершался реконструкцией тазовой фасции и фиксацией ее к стенке мочевого пузыря.

РАРП-Б повторяла описанную выше методику *РАРП-А* за тем исключением, что сосудисто-нервные пучки, идущие по заднелатеральным поверхностям предстательной железы, не сохранялись, а удалялись единым блоком с предстательной железой.

Результаты исследования. Среднее время операции в группах Н-РАРП, РАРП-А и РАРП-Б не различалось и составило, соответственно, $157,4 \pm 8,4$ мин, $145,6 \pm 5,2$ мин и $123,5 \pm 6$ мин ($p = 0,17$). Также в группах не было получено различий в среднем объеме кровопотери ($p = 0,77$), койко-дне в отделении реанимации ($p = 0,41$), частоте интраоперационных ($p > 0,1$) и послеоперационных осложнений ($p = 0,64$), длительности госпитализации ($p = 0,41$) (табл. 2). Конверсий не было. Задержка мочи наблюдалась у 2 больных из группы РАРП-А и одного больного из группы РАРП-Б. Послеоперационных стриктур уретры за весь период наблюдения пациентов выявлено не было. Частота ПХК в группах не различалась значительно и составила 14,29, 17,19 и 14,71%, соответственно, для Н-РАРП, РАРП-А и РАРП-Б ($p = 0,82$). За весь период наблюдения биохимический рецидив

Рисунок 1. Диссекция верхушки предстательной железы при РАРП-А



Обозначения: 1 — предстательная железа, 2 — уретра, 3 — пубо-промежностная мышца, 4 — тазовая фасция, 5 — пубо-простатические связки, 6 — лонные кости.

Таблица 2. Интраоперационные и послеоперационные показатели

	Н-РАРП (n = 44)	РАРП-А (n = 64)	РАРП-Б (n = 34)	p
Время операции, мин	157,44 ± 8,43	145,58 ± 5,21	123,46 ± 6,05	0,17
Кровопотеря, мл	124,09 ± 8,49	120,94 ± 5,05	119,62 ± 9,14	0,77
Койко-день в реанимации	1,00	1,06 ± 0,04	1,00	0,41
Общий койко-день	10,20 ± 0,37	10,83 ± 0,61	10,23 ± 0,51	0,41
Интраоперационные осложнения, %	2,27	1,56	0	>0,1
Послеоперационные осложнения, %	20,45	26,57	23,07	0,64

Таблица 3. Частота восстановления функции удержания мочи в группах в послеоперационном периоде

	Н-РАРП (N = 34)	РАРП-А (N = 64)	РАРП-Б (N = 34)	p
После удаления уретрального катетера, %	53,9	79,7	54,6	0,012
Через 1 мес, %	61,4	87,5	84,6	0,005
Через 3 мес, %	63,6	91,1	90,0	<0,001
Через 12 мес, %	98,4	100	100	>0,1

был отмечен у 6% пациентов, от прогрессии опухоли не умер ни один больной.

Общая тенденция восстановления удержания мочи после хирургического вмешательства по всей выборке больных представлена на рис. 2. Результаты восстановления функции удержания мочи в послеоперационном периоде в группах Н-РАРП, РАРП-А, РАРП-Б представлены в табл. 3. На рис. 3

показана динамика восстановления функции удержания мочи в исследованных группах.

В группе РАРП-А сразу после удаления уретрального катетера удержание мочи отмечало 79,7% пациентов, что было значимо большим, чем в группах Н-РАРП и РАРП-Б ($p = 0,012$). Уже спустя 1 месяц после вмешательства в группах РАРП-А и РАРП-Б этот показатель равнялся соответственно

Рисунок 2. Частота восстановления удержания мочи в послеоперационном периоде по всей выборке больных

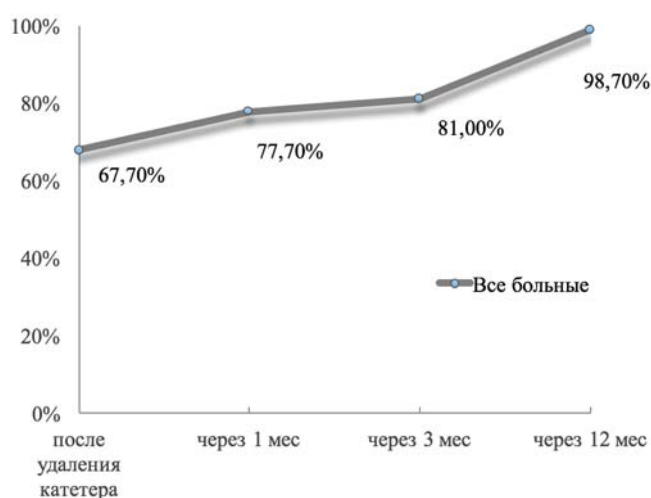


Рисунок 3. Динамика восстановления удержания мочи в послеоперационном периоде в группах

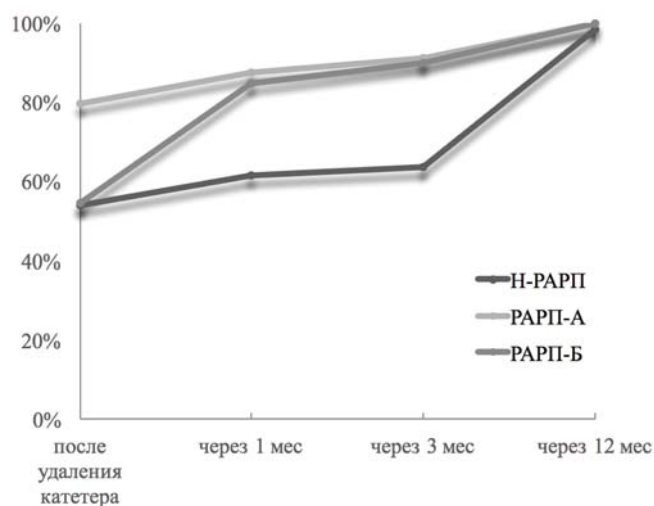
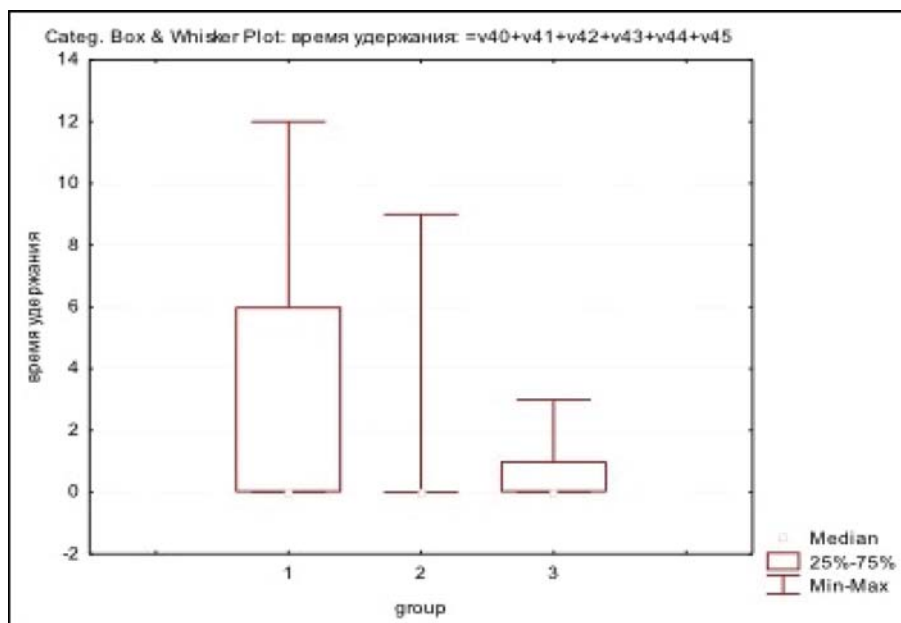


Рисунок 4. Среднее время до восстановления функции удержания мочи в группах



Обозначения: 1 — Н-РАП, 2 — РАП-А, 3 — РАП-Б. Примечания: различия между группами статистически значимы, $p = 0,0018$.

87,5 и 84,6%, что было значимо большим, чем в группе Н-РАП ($p = 0,005$). Спустя 3 месяца после операции в группах РАП-А и РАП-Б удерживало мочу, соответственно, 91,1 и 90,0% пациентов. Показатель удержания мочи спустя 12 месяцев после РАП по всей выборке не различался и составил 98,4, 100 и 100% для групп Н-РАП, РАП-А и РАП-Б ($p > 0,1$). Среднее время до полного восстановления функции удержания мочи в группах Н-РАП, РАП-А и РАП-Б составило $3,30 \pm 0,66$ месяца, $0,77 \pm 0,30$ месяца и $0,83 \pm 0,28$ месяца ($p = 0,0018$).

Была установлена взаимосвязь сохранения тазовой фасции, пубо-простатических связок, пубо-промежностной мышцы и удержания мочи сразу после удаления уретрального катетера ($\chi^2 = 5,534888$, $df = 1$, $p = 0,01864$, рис. 4а) и через 1 месяц после операции ($\chi^2 = 10,62649$, $df = 1$, $p = 0,00112$, рис. 4).

Сохранение только сосудисто-нервных пучков полового члена не влияло на восстановление функции удержания мочи сразу после удаления катетера ($p = 0,35$, рис. 5а) и спустя 1 месяц после операции ($p = 0,73$, рис. 5б).

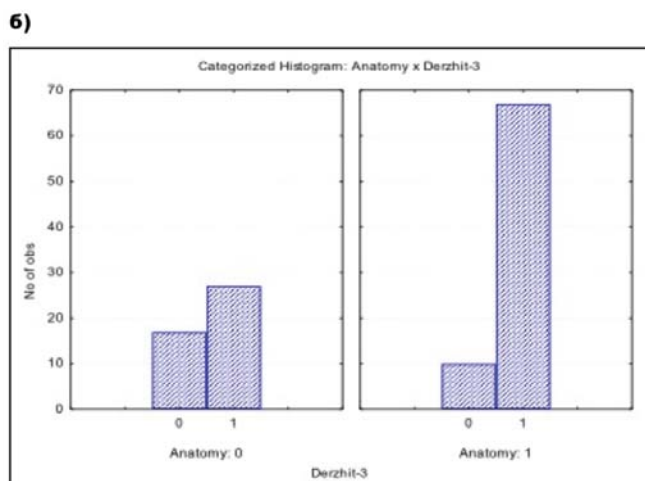
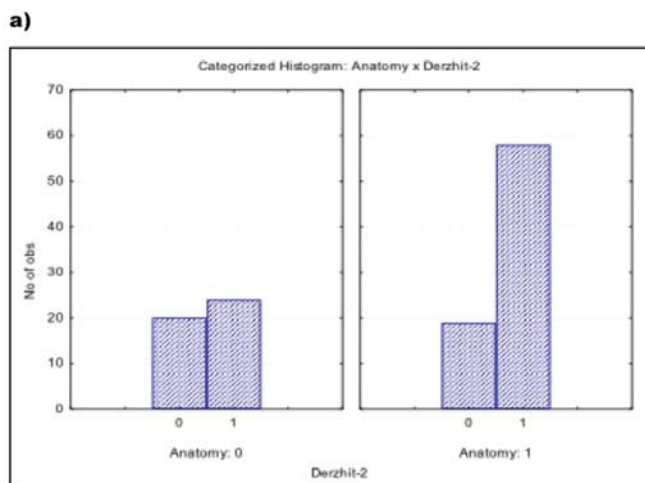
Обсуждение. Через 12 месяцев после вмешательства удержание мочи в группах составляло от 98% до 100%. Это соотносится с данными других исследователей [18]. В нашем исследовании критерием удержания мочи служило отсутствие потребности пациента в использовании страховочных прокладок. Такого определения придержи-

ваются многие специалисты, занимающиеся хирургическим лечением РПЖ [19, 20]. Иными словами, использование хотя бы 1 страховочной прокладки приравнивалось к недержанию мочи. В задачи исследования не входило изучение особенностей и характера недержания мочи после операции, поэтому дополнительных обследований в послеоперационном периоде не проводилось.

В нашем исследовании среднее время до восстановления нормальной континенции было наибольшим в группе, где была выполнена стандартная нервосберегающая РАП, и наименьшим — в группе, где было выполнено максимальное сохранение перипростатической анатомии. В работе Berg K.D. et al. [19] у пациентов, перенесших стандартную нервосберегающую РАП, среднее время до восстановления функции составило 6,2 мес. В исследовании Kumar A. et al. [21] среднее время до полного восстановления удержания мочи составляло от 2,4 до 3,4 месяца, в зависимости от сложности хирургического вмешательства. Можно сделать вывод, что сохранение анатомических структур, участвующих в удержании мочи, обеспечивает значительно более раннее восстановление нормальной функции мочеиспускания.

На завершающем этапе операции мы выполняли внутреннюю фиксацию стенки мочевого пузыря к тазовой фасции, что являлось надежной хирургической профилактикой пролапса мочевого пузыря, а значит и стрессового недержания мочи.

Рисунок 5. Взаимосвязь сохранения тазовой фасции, пубо-простатических связок, пубо-промежностной мышцы и удержания мочи



а) сразу после удаления уретрального катетера, б) через 1 месяц после удаления уретрального катетера. Обозначения: Anatomy 0 — без сохранения вышеуказанных структур; Anatomy 1 — с сохранением вышеуказанных структур.

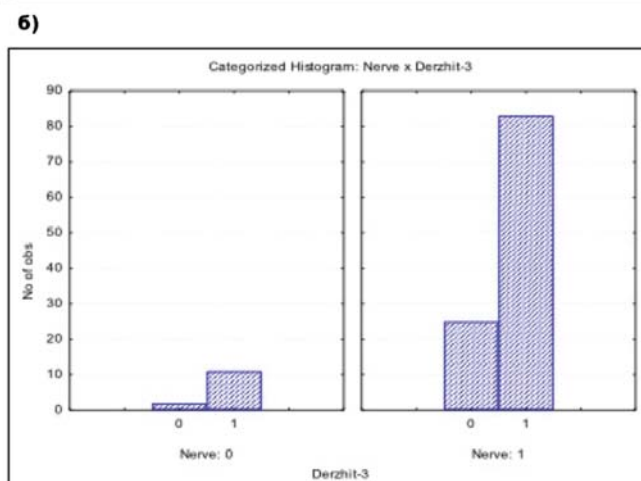
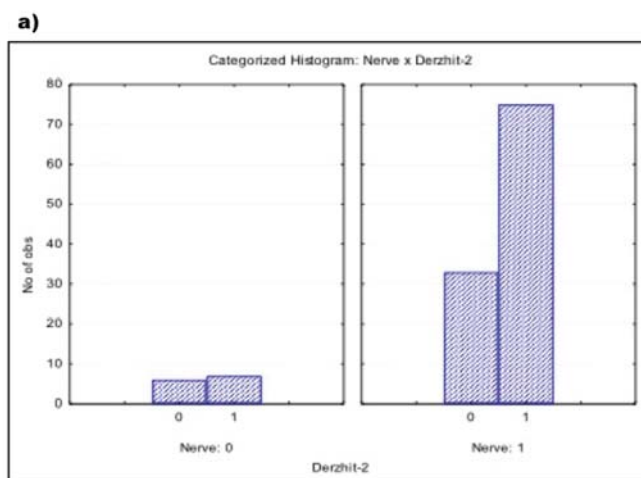
Выводы

В механизме удержания мочи значительная роль отводится не только сосудисто-нервным пучкам полового члена, но также функционированию тазовой фасции, пубо-простатических связок и пубо-промежностной мышцы. Их сохранение в ходе РАРП ассоциировано с восстановлением функции удержания мочи сразу после удаления уретрального катетера и в течение 1 месяца после вмешательства. Сохранение только сосудисто-нервных пучков полового члена не влияло на восстановление функции удержания мочи в течение первого месяца после РАРП.

Конфликт интересов / Conflict of interest

Авторы заявили об отсутствии потенциального конфликта интересов. / The authors declare no conflict of interest.

Рисунок 6. Взаимосвязь сохранения сосудисто-нервных пучков полового члена и удержания мочи



а) сразу после удаления уретрального катетера, б) через 1 месяц после удаления уретрального катетера.

Список литературы / References

1. Kaprin AD, Starinskiy AD, Petrova GV, et al. State of cancer care in Russia in 2015. Moscow: MORI — P. Herzen Moscow Oncology Research Institute, 2016. p. 236. In Russian [Каприн А.Д., Старинский В.В., Петрова Г.В. и др. Состояние онкологической помощи населению России в 2015 году. М.: МНИОИ им. П.А. Герцена — филиал ФГБУ «НМИРЦ» Минздрава России, 2016. с. 236].
2. Zhou CK, Check DP, Lortet-Tieulent J et al. Prostate cancer incidence in 43 populations worldwide: An analysis of time trends overall and by age group. *Int J Cancer*. 2016; 138 (6):1388–1400.
3. Pushkar DY, Rasner PI, Kolontarev KB. Robot-assisted radical prostatectomy: an analysis of the first 80 cases. *Oncourology*. 2010; 3:37–42. In Russian [Пушкарь Д.Ю., Раснер П.И., Колонтарев К.Б. Радикальная простатэктомия с роботической ассистенцией: анализ первых 80 случаев. *Онкоурология*. 2010; 3: 37–42].

4. Diaz M, Peabody JO, Kapoor V, et al. Oncologic outcomes at 10 years following robotic radical prostatectomy. *Eur Urol.* 2015; 67 (6):1168–1176.
5. Novara G, Ficarra V, Rosen RC, et al. Systematic review and meta-analysis of perioperative outcomes and complications after robot-assisted radical prostatectomy. *Eur Urol.* 2012; 62 (3):431–452.
6. Porpiglia F, Morra I, Lucci Chiarissi M, et al. Randomised controlled trial comparing laparoscopic and robot-assisted radical prostatectomy. *Eur Urol.* 2013; 63 (4): 606–614.
7. Tewari A, Sooriakumaran P, Bloch DA, et al. Positive surgical margin and perioperative complication rates of primary surgical treatments for prostate cancer: a systematic review and meta-analysis comparing retropubic, laparoscopic, and robotic prostatectomy. *Eur Urol.* 2012; 62 (1): 1–15.
8. Haga N, Yanagida T, Yabe M, et al. Timing of Urinary Pad Exchanges Was the Most Important Factor Affecting Quality of Life in the Early Postoperative Period After Robot-Assisted Laparoscopic Radical Prostatectomy. *J Endourol.* 2015; 29 (9): 1044–1051.
9. Mager R, Kurosch M, Hüscher T, et al. Prevention of postprostatectomy incontinence: etiology and risk factors. *Urologe A.* 2014; 53 (3): 327–328, 330, 332.
10. Mottet N. EAU — ESTRO — ESUR — SIOG Guidelines on Prostate Cancer. European Association of Urology. 2017. p. 146.
11. Patel VR, Sivaraman A, Coelho RF, et al. Penta-fecta: a new concept for reporting outcomes of robot-assisted laparoscopic radical prostatectomy. *Eur Urol.* 2011; 59 (5): 702–707.
12. Ficarra V, Novara G, Rosen RC, et al. Systematic review and meta-analysis of studies reporting urinary continence recovery after robot-assisted radical prostatectomy. *Eur Urol.* 2012; 62 (3): 405–417.
13. Grasso AA, Mistretta FA, Sandri M, et al. Posterior musculofascial reconstruction after radical prostatectomy: an updated systematic review and a meta-analysis. *BJU Int.* 2016; 118 (1): 20–34.
14. Gupta NP, Yadav R, Akpo EE, et al. Continence outcomes following robotic radical prostatectomy: Our experience from 150 consecutive patients. *Indian J Urol.* 2014; 30 (4): 374–377.
15. Rasner PI, Kotenko DV, Kolontarev KB, et al. Comparative analysis of functional results of radical retropubic and robot-assisted prostatectomy in patients with localized prostate cancer. *Experimental and clinical urology.* 2014; 4: 26–30. In Russian [Раснер П.И., Котенко Д.В., Колонтарев К.Б. и др. Сравнительный анализ функциональных результатов радикальной позадилоной и робот-ассистированной простатэктомии у больных локализованным раком предстательной железы. *Экспериментальная и клиническая урология.* 2014; 4: 26–30].
16. Kogan MI, Volodikhin AV. Improvement radical prostatectomy surgical technique to reduce post-operative incontinence. *Oncourology.* 2005; 1: 45–53. In Russian. [Коган М.И., Волдохин А.В. Совершенствование хирургической техники радикальной простатэктомии для снижения послеоперационной инконтиненции. *Онкоурология.* 2005; 1: 45–53].
17. Walz J, Epstein JI, Ganzer R, et al. A Critical Analysis of the Current Knowledge of Surgical Anatomy of the Prostate Related to Optimisation of Cancer Control and Preservation of Continence and Erection in Candidates for Radical Prostatectomy: An Update. *Eur Urol.* 2016; 70(2):301–311.
18. Hoepffner JL, Gaston R, Mugnier C, et al. Minimally invasive radical prostatectomy: Contribution of robotic support, functional and oncological outcomes. *Bull Cancer.* 2016; 103(5):461–468.
19. Berg KD, Thomsen FB, Hvarness H, et al. Early biochemical recurrence, urinary continence and potency outcomes following robot-assisted radical prostatectomy. *Scand J Urol.* 2014; 48(4):356–366.
20. Gandaglia G, Suardi N, Gallina A, et al. How to optimize patient selection for robot-assisted radical prostatectomy: functional outcome analyses from a tertiary referral center. *J Endourol.* 2014; 28(7):792–800.
21. Kumar A, Samavedi S, Bates AS, et al. Continence outcomes of robot-assisted radical prostatectomy in patients with adverse urinary continence risk factors. *BJU Int.* 2015; 116(5):764–770.

Информация об авторах:

Мосоян Мкртич Семенович, д.м.н., заведующий кафедрой урологии с курсом роботической хирургии, руководитель центра роботической хирургии ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России, профессор кафедры урологии ФГБОУ ВО «ПСПбГМУ им. акад. И.П. Павлова» Минздрава России;

Ильин Дмитрий Михайлович, ассистент кафедры урологии с курсом роботической хирургии ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России;

Author information:

Mkrtich S. Mosoyan, MD, PhD, D. Sc., Professor and Chair in Department of Urology and Robotic Surgery and Head of Centre for Robotic Surgery at Almazov National Medical Research Centre;

Dmitry M. Ilin, MD, Assistant Professor in Department of Urology and Robotic Surgery at Almazov National Medical Research Centre.

ПРИМЕНЕНИЕ ИНФРАКРАСНОГО ИЗЛУЧЕНИЯ С ТЕРАГЕРЦЕВОЙ МОДУЛЯЦИЕЙ ПРИ ЛЕЧЕНИИ ПАЦИЕНТОВ КАРДИОХИРУРГИЧЕСКОГО ПРОФИЛЯ С ИНФИЛЬТРАТИВНЫМИ ОЧАГОВЫМИ ИЗМЕНЕНИЯМИ В ЛЕГКИХ

Реуков А.С., Наймушин А.В., Морошкин В.С.,
Козленок А.В., Преснухина А.П.

Федеральное государственное бюджетное учреждение
«Национальный медицинский исследовательский центр
им. В. А. Алмазова» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия

Контактная информация:

Реуков Алексей Семенович
ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова»
Минздрава России
ул. Аккуратова, д. 2, Санкт-Петербург,
Россия, 197341.
E-mail: reukov_as@almazovcentre.ru,
reukov_as@mail.ru

Статья поступила в редакцию 01.02.2017
и принята к печати 22.06.2017.

Резюме

Актуальность. Раннее развитие легочных осложнений после оперативного вмешательства отягощает состояние кардиохирургических пациентов, требует дополнительных лечебно-диагностических мероприятий, повышает фармакологическую нагрузку, удлиняет сроки пребывания в стационаре и может привести к летальному исходу. **Цель исследования.** Целью настоящего исследования явилась оценка эффективности применения инфракрасного терагерцевого излучения (ИКТИ) в ранние сроки от начала развития нозокомиальной пневмонии (НП) и вентилятор-ассоциированной пневмонии (ВАП) у больных после кардиохирургического вмешательства. **Материалы и методы.** Проведено обсервационное ретроспективное открытое сравнительное исследование с псевдоконтролем («случай–контроль») на базе реанимационного отделения сердечно-сосудистой хирургии, куда поступали пациенты после операции коронарного шунтирования и/или протезирования клапанов сердца. В исследование включались пациенты с развившимися осложнениями в виде инфильтративных очаговых изменений в легких (НП и ВАП). Были выделены 2 группы: группа, в которой дополнительно к лекарственной терапии проводилось воздействие ИКТИ с использованием аппарата «ИК-Диполь» на точку акупунктуры Да-бао (RP 21), и контрольная группа, которая получала стандартное лечение. **Результаты.** Раннее (в первые сутки) применение ИКТИ позволило: снизить сроки пребывания пациента в реанимационном отделении на 4–8 дней; снизить рентгенологическую и фармакологическую нагрузку на пациента; уменьшить сроки интубации пациента и нахождения его на искусственной вентиляции легких на 4–8 дней; увеличить шансы на благоприятный прогноз у пациентов с факторами риска; начать раньше на 4–8 дней реабилитационные мероприятия. **Заключение.** Таким образом, применение ИКТИ в комплексной терапии НП и ВАП в послеоперационном периоде у пациентов, перенесших кардиохирургические вмешательства, позволяет повысить качество и эффективность лечения.

Ключевые слова: нозокомиальная пневмония, вентилятор-ассоциированная пневмония, коронарное шунтирование, протезирование клапанов, антибиотикотерапия, точка акупунктуры, термоасимметрия, симпатическая нервная система, парасимпатическая нервная система, инфракрасное терагерцевое излучение/

Для цитирования: Трансляционная медицина. 2017; 4 (6): 62–72.

THE ROLE OF INFRARED RADIATION WITH TERAHERTZ MODULATION IN POST-CARDIOSURGERY PULMONARY COMPLICATIONS

Reukov A.S., Naymushin A.V., Moroshkin V.S.,
Kozlenok A.V., Presnukhina A.P.

Almazov National Medical Research Centre, Saint Petersburg, Russia
State Medical University, Saint Petersburg, Russia

Corresponding author:
Alexey S. Reukov
Almazov National Medical Research Centre
Akkuratova str. 2, Saint Petersburg,
Russia, 197341
E-mail: reukov_as@almazovcentre.ru,
reukov_as@mail.ru

Received 1 February 2017;
accepted 22 June 2017.

Abstract

Background. Early pulmonary complications after cardiosurgery worsen general state of the patients, require additional therapeutic and diagnostic measures, increase the pharmacological load, extend the length of stay in the hospital and in some cases leads to the lethal outcome. **Objective.** The purpose of this study was to evaluate the effectiveness of the infrared radiation with terahertz modulation in the early-onset hospital-acquired pneumonia and ventilator-associated pneumonia in patients after cardiosurgery. **Design and methods.** This is an observational retrospective open comparative study with pseudo-control (“case-control study”). We included patients with pulmonary complications (infiltrative and focal changes in the lungs diagnosed as nosocomial pneumonia and ventilator-associated pneumonia) in the early post-cardiosurgery period (after coronary bypass surgery and / or prosthetic heart valves). They were divided into 2 groups: we applied infrared Terahertz radiation at the acupuncture point Da-bao (RP 21) (“IK-Dipole”, Russia) in addition to the standard therapy in the 1st group. The patients of the 2nd group received only standard therapy. **Results.** Early (the first day) application of infrared radiation with terahertz modulation allowed to reduce terms of stay of the patient in the intensive care unit (by 4-8 days); to reduce radiological and pharmacological stress; to reduce the intubation and ventilation time (by 4-8 days); to improve prognosis; to start earlier (by 4-8 days) the rehabilitation activities. **Conclusion.** Therefore, the infrared radiation with terahertz modulation helps to improve the quality and effectiveness of treatment in patients with pulmonary complications after cardiosurgery.

Key words: nosocomial pneumonia, ventilator-associated pneumonia, coronary bypass surgery, valve replacement, antibiotic therapy, acupuncture point, thermoasymmetry, sympathetic nervous system, parasympathetic nervous system, infrared radiation with terahertz modulation

For citation: Translyatsionnaya meditsina= Translational Medicine. 2017; 4 (6): 62–72.

Введение

Кардиохирургические технологии в настоящее время развиваются бурно, но порой после удачно сделанной сложной операции возникают непрогнозируемые осложнения в раннем или позднем послеоперационном периоде. Раннее развитие легочных осложнений отягощает состояние пациентов, требует дополнительных лечебно-диагностических мероприятий, повышает фармакологическую нагрузку, удлинит сроки пребывания в стационаре, а иногда приводит к летальному исходу. Решение этих проблем требует использования не только

стандартных подходов, но и новых лечебных факторов.

Аспекты комплексного лечения с использованием лечебных физических факторов (ЛФФ) у пациентов при возникновении послеоперационных осложнений со стороны дыхательной системы, таких как нозокомиальная пневмония (НП) и вентилятор-ассоциированная пневмония (ВАП), практически не освещены в отечественной и зарубежной научной литературе.

НП — это заболевание, которое характеризуется появлением на рентгенограмме инфильтра-

тивных изменений в легких через 48 часов и более после госпитализации в комплексе с клинической симптоматикой, которая подтверждает их инфекционную природу (новая волна лихорадки, гнойная мокрота, лейкоцитоз и другое), при условии исключения инфекций в инкубационном периоде на момент поступления больного в стационар [1-3]. Среди пациентов хирургических отделений и отделений реанимации и интенсивной терапии показатель летальности от НП составляет 15–37 %, а среди больных, которые находятся на искусственной вентиляции легких (ИВЛ), может достигать до 60 % [4]. Каждый день пребывания пациента в реанимационном отделении или блоке интенсивной терапии при проведении ИВЛ способствует возрастанию риска развития НП на 1–3 %. У 9–27 % пациентов, находящихся на интубации, трахеостомии, эндоназальном питании, ИВЛ, осложнения в виде ВАП развиваются в ряде случаев и раньше 48 часов с момента госпитализации [5-7].

При прогнозировании возможных осложнений и летального исхода при оперативном лечении в кардиохирургии учитываются как тяжесть основного заболевания и сопутствующей патологии, так и предстоящий объем и длительность оперативного вмешательства. Наиболее распространенным и общепринятым подходом к оценке прогноза оперативной летальности в кардиохирургии является использование шкалы EUROSCORE (European System for Cardiac Operative Risk Evaluation), предложенной в 1998 году Европейской ассоциацией торакальных и сердечно-сосудистых хирургов [8]. В дальнейшем были разработаны многочисленные алгоритмы прогнозирования в зависимости от длительности ИВЛ, предшествующего инфаркта миокарда, цереброваскулярной патологии, сочетания с другими соматическими осложнениями [9].

Известно, что выделение из мокроты больного определенных бактерий еще не означает, что именно этот микроб (или их ассоциация) является причиной пневмонии [10]. Ранее было отмечено, что помимо патогенной (или условно-патогенной) микрофлоры непосредственную роль в этиопатогенезе НП и ВАП играют рефлекторные механизмы с участием центральных структур нервной системы (корковые и сегментарные представительства, дыхательный центр) и местного уровня — легких [11, 12]. В этих работах показано, что при поражении головного мозга, челюстно-лицевой травме или ранениях пневмонии в первые сутки развиваются на противоположной стороне. Это позволило авторам предположить существенное значение нейрогуморальных механизмов в возникновении пневмонии.

Тормозное влияние на дыхательный и сосудодвигательный центры через блуждающий и трой-

ничный нервы во время интубации, ИВЛ, трахеостомии и наличия эндоназального зонда сопровождается урежением частоты дыхательных движений и уменьшением экскурсий грудной клетки. Это приводит к застойным явлениям, снижению потребления кислорода и является звеном этиопатогенеза пневмонии. К тормозному влиянию на дыхательный центр следует отнести также состояние угнетенного сознания, применение седативных препаратов при судорожном синдроме и тяжелые формы поражения головного мозга с центральным угнетением дыхания.

В клинике ВАП и НП рассматриваются три возможных пути проникновения в легкие возбудителей пневмоний, каждый из которых возможен у пациентов после кардиохирургических вмешательств: бронхогенный, гематогенный и лимфогенный.

Несмотря на широкие возможности современной антибактериальной терапии (при условии определения этиологического фактора), на практике курация пациентов с НП и ВАП сопряжена со сложностями [13]. Как правило, физиотерапевтические методы лечения (ультравысокие частоты, электромагнитные поля высоких и сверхвысоких частот, переменное электромагнитное поле, электрофорез, магнито-лазерная терапия, озонотерапия) не используются из-за наличия декомпенсации со стороны сердечно-сосудистой системы, угнетения сознания, значительной гипертермии, нестабильной гемодинамики и отсутствия методических разработок по данной теме в существующих руководствах по физиотерапии [14–16]. Перечисленные методы не входят в медико-экономические стандарты ввиду того, что пациенты, находящиеся в реанимационном отделении, имеют низкий реабилитационный потенциал.

Учитывая значимость лечения бронхолегочной патологии для больных с сердечно-сосудистыми заболеваниями, нами на основании теоретических предпосылок и практического опыта [17] было предложено использовать для физиотерапевтического лечения пациентов с НП и ВАП аппарат отечественного производства «ИК-Диполь» (ООО «Дипольные структуры», Санкт-Петербург, Россия), который рекомендован к применению в медицинской практике решением Комитета по новой медицинской технике Минздрава России от 17.05.2004 года [18].

Механизм действия ЛФФ у прибора «ИК-Диполь» основан на воздействии на организм инфракрасным терагерцевым излучением (ИКТИ). В данном приборе генерируется инфракрасное излучение (диапазон волн от 1 до 56 мкм), на которое модулированы терагерцевые частоты (диапазон волн от 0,086 до 7,5 мкм). По нашим данным, угнетенное

сознание, нарушения сердечного ритма, состояние после острого инфаркта миокарда, гемодиализ, гемотрансфузии, временная и постоянная электрокардиостимуляция, состояние после кардиоверсии (при проведении реанимационных мероприятий) не являются противопоказаниями для тарагерцевой терапии [19].

В медицинской практике имеются лишь единичные работы по использованию ИКТИ в критических состояниях у пациентов кардиохирургического профиля в условиях реанимационного отделения. Применение данного физического фактора при лечении НП и ВАП в ранние сроки после кардиохирургического вмешательства не освещено ни в национальных рекомендациях, ни в зарубежных публикациях.

Цель

Целью настоящего исследования явилась оценка эффективности применения ИКТИ в ранние сроки от начала развития НП и ВАП у больных, перенесших кардиохирургические вмешательства.

Материалы и методы

Данная работа является результатом обсервационного ретроспективного открытого сравнительного исследования с псевдоконтролем («случай–контроль»).

Использование аппарата «ИК-Диполь» проводилось нами в ФГБУ «НМИЦ им. В.А. Алмазова» Минздрава России на базе реанимационного отделения сердечно-сосудистой хирургии, куда поступали пациенты после операции коронарного шунтирования и/или протезирования клапанов сердца. В исследовании первичной конечной точкой (основным интегральным параметром) являлась длительность нахождения в реанимационном и профильном отделении (койко-день).

Первая группа пациентов состояла из 4 женщин и 6 мужчин в возрасте от 31 до 77 лет (средний возраст $57,5 \pm 1,2$ года). В 8 случаях основным заболеванием являлась ишемическая болезнь сердца, в двух случаях — ревматизм. Пять пациентов в прошлом перенесли инфаркт миокарда различной локализации, а 2 пациента — острое нарушение мозгового кровообращения. У 6 больных была артериальная гипертензия I–III стадии и у трех человек — сахарный диабет 2-го типа. Пяти пациентам накануне было выполнено коронарное шунтирование (от 2 до 4 шунтов), двум — коронарное шунтирование и протезирование клапанов, трем больным — протезирование клапанов.

В реанимационном отделении при рентгенологическом исследовании у половины больных в первые сутки была выявлена очаговая односто-

ронная инфильтрация в одной доле с поражением 2 сегментов в нижней доле справа, и в остальных случаях — двусторонняя диффузная долевая полисегментарная инфильтрация с наличием зон гиповентиляции и плеврита. Трое больных были интубированы и семь пациентов находились на ИВЛ.

В качестве контроля (2-я группа пациентов) нами была подобрана выборка, состоящая также из 10 больных (4 женщин и 6 мужчин), сопоставимых с пациентами 1-й группы по полу, возрасту, основному диагнозу, виду оперативного лечения, основному сопутствующему заболеванию и развившемуся осложнению (наличие НП и ВАП в послеоперационном периоде), которые прошли лечение в данном реанимационном отделении несколько раньше. Возраст пациентов контрольной группы — от 30 до 77 лет (средний возраст $57,4 \pm 4,2$ года). В группе контроля в первые сутки после ИВЛ при рентгенологическом исследовании были обнаружены признаки инфильтративных изменений 2 сегментов в средней доле справа у трех пациентов, в 2 случаях — слева в нижней доле также в двух сегментах. У 5 пациентов были отмечены рентгенологические признаки двусторонней полисегментарной пневмонии с поражением нижней доли справа и слева с признаками венозного застоя. В отличие от больных 1-й группы, пациентам 2-й группы не проводилось воздействие тарагерцевым излучением с использованием аппарата «ИК-Диполь» (Россия).

В половине случаев в обеих группах выявить возбудитель при бактериологическом и вирусологическом исследовании не удалось даже при повторных попытках. В остальных исследованиях были обнаружены *Klebsiella pneumoniae* и *Staphylococcus aureus*. Развитие инфильтративных изменений в легких у пациентов обеих групп протекало на фоне левожелудочковой недостаточности и постперфузионных повреждений легочной ткани в условиях проведения оперативного лечения с искусственным кровообращением.

С учетом тяжести состояния и сложности ведения в послеоперационном периоде в обеих наблюдаемых группах осуществлялся рентгенологический контроль органов грудной клетки, проводился мониторинг жизненно важных функций организма и оценивались клинико-биохимические показатели: клинический анализ крови, острофазовые реакции системного воспалительного ответа (С-реактивный белок, сиаловые кислоты, амилаза, аспартатаминотрансфераза, аланинаминотрансфераза, фибриноген).

В ходе дифференциальной диагностики и при верификации диагноза во внимание принималась и альтернатива отсутствия других заболеваний, которые могли быть маской госпитальной пневмонии

(тромбоэмболия ветвей легочной артерии с развитием инфаркта легкого, ателектазы, острый респираторный дистресс-синдром, лекарственные реакции, легочные кровотечения, застойная сердечная недостаточность и другое).

Проведению антибиотикотерапии предшествовали посев мокроты, крови и мочи на патогенную микрофлору и оценка чувствительности к антибиотикам. У трех пациентов 1-й группы и у трех больных 2-й группы патогенная микрофлора не была обнаружена, и антибиотики назначались с учетом наиболее часто выявляемой при анализах микрофлоры в данном отделении. В каждой группе пациенты получали: в 5 случаях по одному антибиотику, в 3 случаях — по 2 антибиотика, и у остальных была комбинация из трех препаратов. Длительность антибактериальной терапии составляла от 3 до 10 суток.

Антибиотикотерапия назначалась с момента появления первых симптомов и верификации пневмонии. Время от начала установления диагноза и начала антибиотикотерапии составляло от 1 до 3 часов. После получения результатов посева материала на микрофлору при необходимости проводилась коррекция лечения (смена препарата, дополнение его другим, увеличение дозы или менялась комбинация).

Градации рентгенологических изменений оценивались в баллах от 0 до 4. За 0 баллов принималась «отрицательная динамика» (увеличение зоны инфильтрации, появление плеврита, увеличение зон гиповентиляции, увеличение жидкости в плевральной полости, усиление венозного застоя, усиление интенсивности инфильтративных изменений, появление ателектазов в легких). В 1 балл оценивалась рентгенологическая картина с заключением специалистов «без динамики». При этом изменения в легких оставались такими же, как и до предыдущего исследования. Двум баллам соответствовала рентгенологическая картина уменьшения зоны инфильтрации по сравнению с предыдущим исследованием на 1/3 от исходного — «умеренные изменения». В 3 балла характеризовали уменьшение объема инфильтрации от половины до 2/3 от исходного — «значительная динамика». В 4 балла оценивалось «отсутствие инфильтрации» независимо от объема инфильтрации при исходном или предыдущем рентгенологическом исследовании.

Нами было отмечено, что при использовании ИКТИ при НП и ВАП положительная динамика в виде регресса инфильтративных изменений в легких достигалась значительно быстрее по сравнению с пациентами второй группы. Например, при очаговой пневмонии с инфильтрацией в 2 сегментах отсутствие ее фиксировалось на рентгенограм-

мах на 3-и сутки у 3 пациентов и у 2 больных на 4-е сутки. При двусторонней долевой пневмонии разрешение инфильтрации наступило в 4 случаях на 5-е сутки и у одного пациента на 4-е сутки. По заключению рентгенологов, при очаговой пневмонии среднее уменьшение объема инфильтративных изменений при оценке рентгенологических данных в сутки составило до 40% от исходного объема, а при двустороннем поражении объем инфильтрации уменьшался до 30%.

При наличии инфильтративных изменений в легочной ткани и после верификации пневмонии у пациентов нами была выявлена асимметрия температуры в симметричных точках Да-бао, достигающая 0,6–4,5 градусов по Цельсию. Было отмечено, что чем выше был показатель асимметрии температуры в точках акупунктуры (ТА), тем тяжелее была клиническая симптоматика воспалительного процесса в легких, и имелись более четкие сдвиги в клинико-биохимических показателях и в рентгенологических данных. По мнению ряда исследователей [20], ТА Да-бао (RP21), расположенная на пересечении средне-подмышечной линии и VI межреберья справа и слева, является сегментарным представителем в области грудной клетки, отражающим наличие воспалительных процессов в легочной ткани, и имеет тесную связь с регуляцией тонуса сердечно-сосудистой системы и широко используется в рефлексотерапии при болях в грудной клетке, при наличии одышки и дыхательной патологии. Учитывая этот факт, у пациентов 1-й группы на зону расположения точки Да-бао с более высокой температурой устанавливался излучатель терагерцевого воздействия. Расстояние от диффузора излучателя до кожной поверхности данной ТА (согласно инструкции применения аппарата) составляло 5 см. Мощность терагерцевого излучения была 30 мВт, и плотность потока излучения — 2,4 мВт/см². Площадь основания излучателя 79 см². Длительность воздействия составляла 22,5 минуты.

Температура в ТА Да-бао оценивалась одним и тем же исследователем перед проведением процедуры ИКТИ и после ее окончания. При стабилизации показателей биохимии крови, исчезновении температурной асимметрии в точках Да-бао и регрессе патологического очага в легких (по данным рентгенограмм) воздействие терагерцевым излучением на зону проекции ТА прекращалось. Общее количество ежедневных процедур в 1-й группе с применением терагерцевого воздействия на одного больного в среднем составило шесть.

Есть мнение, что точки акупунктуры (ТА) могут использоваться в качестве диагностических маркеров, отражающих функциональное состояние при

различной патологии [21, 22]. По данным Качана А.Т. и соавторов (1986), ТА Да-бао (RP21) справа и слева грудной клетки являются репрезентативными при инфильтративных процессах в легких, и воздействие на эти точки оказывает влияние на регуляцию легочного кровотока. Для уточнения этого положения нами предварительно было проведено измерение температуры в этих ТА у 20 практически здоровых лиц (ЗЛ). Было показано, что абсолютные колебания температуры в ТА Да-Бао были в пределах от 29 до 32 градусов по Цельсию, а температурная асимметрия не превышала 0,5 градуса. Следует отметить, что измерение температуры в этих ТА, как у ЗЛ, так и в дальнейшем у пациентов в реанимационном отделении, осуществлялась одним и тем же прибором — инфракрасным термометром марки Sensitec NF-3101 [23].

Полученные результаты обрабатывались методами вариационной статистики с использованием критерия *t* Стьюдента и обработаны в программе Statistica 10.0.

Результаты и их обсуждение

В процессе применения ИКТИ на ТА Да-бао положительная динамика рентгенологической картины патологического очага в легких отмечалась у 2 пациентов уже после первой процедуры, у 6 больных после третьей и у двух пациентов после четвертой процедуры.

На основании проведенных расчетов (по динамике рентгенологической картины) для данного исследования нами была предложена формула для сравнительной оценки эффективности проводимого лечения:

$$ОЭ = (СБ \times КД) / КБ,$$

где ОЭ — оценка эффективности проводимого лечения; СБ — сумма баллов в процессе динамики рентгенологической картины; КД — количество дней пребывания в реанимационном отделении; КБ — количество пролеченных больных.

По проведенным расчетам эффективность лечения в 1-й группе, где использовалось терагерцевое воздействие, составила 0,9. Следует отметить, что в группе сравнения, где ИКТИ не использовалось, результат был в 2 раза меньше. Нами было отмечено, что при разрешении пневмонии нарушение температурной асимметрии в точках Да-бао восстанавливалось у 2 пациентов на 3-й день, у 6 — на 4-й день и у остальных — на 5-е сутки.

Нормализация клиничко-лабораторных данных также совпадала с уменьшением термоасимметрии и снижением температуры в ТА Да-бао (чаще слева) до 30-32 градусов Цельсия. Биохимические показатели пришли к норме у 2 пациентов 1-й группы на 3-й день, у 6 — на 5-й день и у двух больных

на 6-е сутки, в то время как среди пациентов 2-й группы биохимические показатели не нормализовались даже к 10-му дню нахождения в реанимационном отделении. За «критерий нормализации» биохимических показателей принимались значения, которые соответствовали с учетом возраста и пола физиологическому диапазону колебаний лабораторных показателей.

По нашему мнению, обнаруженная связь между термоасимметрией в ТА Да-бао с клинической симптоматикой воспалительного процесса в легких [24], изменениями в клиничко-биохимических показателях и рентгенологических данных очень интересна и требует дальнейших исследований на большем клиническом материале.

Основные показатели эффективности применения ИКТИ в комплексной терапии у больных двух групп с НП и ВАП представлены в табл. 1 и 2. Пациенты 1-й группы в 1,7 раза меньше дней проводили в реанимационном отделении из-за развившейся пневмонии, а их пребывание в стационаре (от момента перевода из реанимационного отделения в профильное) было в 1,5 раза короче по сравнению с пациентами 2-й группы. Критериями перевода из реанимационного отделения в профильное являлись: ясный уровень сознания, стабильная гемодинамика (отсутствие инотропной и вазопрессорной поддержки) и диурез, нормализация метаболического профиля (кислотно-щелочное равновесие, рН, лактаты, газы крови, креатинин, мочевины), отсутствие необходимости в ИВЛ. В целом, по нашему наблюдению, среди пациентов 1-й группы раньше наступала нормализация температуры тела, рентгенологических показателей, С-реактивного белка, скорости оседания эритроцитов и лейкоцитоза, чем во 2-й группе пациентов.

Было также отмечено, что в 1-й группе больных на фоне добавления к основному лечению процедур ИКТИ у пациентов улучшалось психоэмоциональное состояние, уменьшалось выделение мокроты и прекращался кашель, что сопровождалось положительной аускультативной картиной в легких (исчезновение хрипов, увеличение дыхательных экскурсий). У пациентов же 2-й группы все вышеперечисленные процессы продолжались в среднем на 5–7 дней дольше, что увеличивало не только фармакологическую и рентгенологическую нагрузку на пациента, но и длительность пребывания пациентов в реанимационном отделении.

При возникновении и течении пневмонии у пациентов кардиохирургического профиля врачу-физиотерапевту при выборе ЛФФ приходится учитывать, что данная патология протекает на фоне различной степени декомпенсации со стороны сердечно-сосудистой системы и оперативного

Таблица 1. Основные показатели эффективности лечения нозокомиальной пневмонии и вентилятор-ассоциированной пневмонии при использовании медикаментозной терапии и процедур инфракрасного терапевтического излучения

Пациенты (*Женщины)	Показатели, значения, основные заболевания	Возраст пациент, лет	Основное заболевание	Начало возникновения пневмонии (в сутках)	Количество дней в реанимации после начала пневмонии	Нормализация рентгенологических признаков (на какие сутки)	Нормализация СОЭ и лейкоцитов (на какие сутки)	Нормализация С-реактивного белка (на какие сутки)	Нормализация t° от исходно повышенной (на какие сутки)	Длительность искусственной вентиляции легких от начала лечения пневмонии	Длительность (дни) пребывания в стационаре (реанимация + профильное отделение) от момента установления диагноза пневмонии
1*	ПМК	31	РБС	2	5	3	3	4	1	3	9
2	КШ I	48	ИБС	5	11	3	4	3	3	3	15
3*	КШ 3	54	ИБС	2	7	4	4	4	3	3	10
4	КШ 4	56	ИБС	4	5	5	4	4	1	5	10
5	ПАК	74	ИБС	4	5	5	4	4	3	3	11
6*	ПМК + КШ I	46	РБС	3	15	5	4	3	4	5	19
7	КШ 2	54	ИБС	3	4	5	5	5	4	3	9
8	КШ 2 + ПАК	61	ИБС	3	12	4	4	5	4	3	15
9*	КШ 3	76	ИБС	4	6	5	4	4	1	5	12
10	ПТК	78	РБС	3	5	4	3	4	2	4	9
M		57,8		3,2	7,4	4,1	3,9	4,9	4	2,6	11,9
± m		4,7		0,3	1,2	0,3	0,2	0,3	0,2	0,4	1,1

Примечание: СОЭ — скорость оседания эритроцитов; ПМК — протезирование митрального клапана; КШ 1, 2, 3, 4 — коронарное шунтирование одностороннего, двух, трех, четырех сосудов; ПАК — протезирование аортального клапана; ПТК — протезирование трикуспидального клапана; ПМК — протезирование митрального клапана; РБС — пациенты с ревматической болезнью сердца; ИБС — пациенты с ишемической болезнью сердца; * — женщины.

Таблица 2. Основные показатели эффективности лечения нозокомиальной пневмонии и вентилятор-ассоциированной пневмонии при использовании только медикаментозной терапии

Пациенты	Выполнен-ная операция	Возраст пациента, лет	Основное заболевание	Начало возникновения пневмонии от момента операции (в сутках)	Количество дней в реанимации после начала пневмонии	Нормализация рентгенологических признаков (на какие сутки)	Нормализация СО и лейкоцитоз (на какие сутки)	Нормализация С-реактивного белка (на какие сутки)	Нормализация t° от исходно повышенной (на какие сутки)	Длительность искусственной вентиляции легких от начала лечения пневмонии	Длительность в стационаре (реанимация + профильное отделение) от момента установления диагноза пневмонии
1*	ПМК	30	РБС	3	8	7	8	9	6	7	13
2	КШ I	49	ИБС	3	17	6	7	8	5	6	23
3*	КШ 3	52	ИБС	2	9	7	8	10	6	7	14
4	КШ 4	58	ИБС	3	8	8	9	9	6	8	13
5	ПАК	72	РБС	8	6	8	7	11	5	7	13
6*	ПМК + КШ I	47	РБС	3	31	7	8	9	7	8	34
7	КШ 2	53	РБС	3	6	8	7	8	9	7	12
8	КШ2 + ПАК	62	РБС	4	23	7	9	11	8	7	27
9*	КШ3	73	ИБС	2	8	7	8	10	9	8	16
10	ПТК	77	РБС	3	7	6	11	11	11	7	12
М		57,3		3,4	12,3#	7,1#	8,6#	8,4#	9,6#	7,2#	17,7#
± m		4,2		0,5	2,7	0,2	0,4	0,5	0,4	0,6	0,2

Примечание: СОЭ — скорость оседания эритроцитов; ПМК — протезирование митрального клапана; КШ — коронарное шунтирование; ПАК — протезирование аортального клапана; ПТК — протезирование трикуспидального клапана; РБС — пациенты с ревматической болезнью сердца; ИБС — пациенты с ишемической болезнью сердца; * — женщины; # — статистически значимые различия с данными, приведенными в таблице 1 ($p < 0,05$).

вмешательства. Известно, что уже само оперативное вмешательство (с обширным операционным разрезом, наркозом, нахождением пациента в обездвиженном состоянии) является психотравмирующим фактором, в первую очередь для центральной нервной системы (ЦНС), что способствует отягощению течения пневмонии.

Применение фармакологических препаратов и наркоза в ходе операции, после оперативного вмешательства может осложняться судорожным синдромом, появлением дисциркуляторной энцефалопатии, нарушением дыхательной функции (симптомы дыхательной недостаточности и угнетения функции дыхательного центра, ухудшение показателей газового состава крови). При этом могут наблюдаться и гемодинамические нарушения (сердечная недостаточность, нарушения сердечного ритма, нестабильность артериального давления), которые до операции не беспокоили пациентов. Все это косвенно может свидетельствовать о нарушении регулирующего влияния как симпатического, так и парасимпатического отделов вегетативной нервной системы (ВНС) [25]. В настоящее время не вызывает противоречий и не подлежит сомнению теория о том, что в ходе эволюции в организме выработались определенные биологические системы, чувствительные к различным внешним раздражителям, в том числе и к физическим факторам, с их установленным рефлекторным механизмом действия через ЦНС и гуморальные процессы, и их взаимосвязь с кожной проекцией рефлекторных зон и ТА при различных патологических состояниях [26]. Имеет значение и исходный тонус ВНС, который характеризуется суточными колебаниями (утром отмечается снижение парасимпатического тонуса и повышение симпатического). Поэтому утренние часы, по данным Киричинского А. Р. (1959), являются наиболее благоприятным отрезком времени для проведения физиопроцедур. Формирование ответных реакций организма зависит от состояния ЦНС и ее высших отделов. Оно определяется как типологическими особенностями высшей нервной деятельности человека, так и состоянием основных нервных процессов — возбуждения и торможения — в ЦНС в период подготовки и проведения лечебного или профилактического воздействия физического фактора [27].

Известно, что эффективная работа дыхательной системы обусловлена вентиляцией в легочных регионах и соответствием перфузии (кровотока). При недостаточном кровотоке нарушается транспорт нормального количества газов, а перфузия кровью этих же регионов легких с недостаточной вентиляцией является неадекватной для нормального газообмена, и возникает феномен шунтирования [28, 29]. Подтверждением наличия сосудистого спазма, по данным рентгенологического исследо-

вания в динамике, является состояние сосудистого рисунка легочной ткани, наличие слабоventилируемых участков и зон ателектаза, с последующим формированием патологического процесса (в виде инфильтрации на рентгенограммах), приводящего к возникновению НП и ВАП. Из этого следует, что использование антибиотиков при наличии сосудистого спазма в зоне формирования инфильтрации оказывается малоэффективным из-за неадекватной перфузии в первую очередь. Поэтому включение в лечебные мероприятия физических факторов, влияющих на сосудистую регуляцию, имеет значение в комплексной терапии НП и ВАП. Известно, что нервная регуляция легочных сосудов осуществляется как парасимпатическим отделом ВНС (основной источник афферентной иннервации — блуждающий нерв), так и преимущественно симпатическим отделом ВНС (эфферентная иннервация). Лашков В.Ф. (1961) в своей работе установил участие в иннервации легких спинномозговых узлов от С5 вплоть до L2. Влияние ЛФФ может быть обусловлено, в первую очередь, сосудисто-нервной регуляцией преимущественно на сегментарном уровне и установленными связями внутренних органов с поверхностью кожи [30, 31]. Учитывая эти связи на сегментарном уровне, имеется принципиальная возможность избирательно влиять на функцию дыхательной системы (пораженный отдел легких) и моделировать необходимые терапевтические эффекты (снятие сосудистого спазма, противовоспалительный и противоотечный эффект). Согласно принципам акупунктурного воздействия, при лечении возникает необходимость применять тормозное или возбуждающее воздействие на определенную зону. Для достижения, например, тормозного эффекта необходимо воздействие на ТА от 20 минут и более, в то время как для достижения возбуждающего эффекта необходим короткий временной интервал воздействия на ТА от 30 секунд до 20 минут. По нашему мнению, одним из важных аспектов при использовании ИКТИ как ЛФФ для получения устойчивого терапевтического эффекта в комплексном лечении при НП и ВАП являлась обоснованность выбора места для воздействия, которым был эпицентр ТА Да-бао (RP 21), находящийся в зоне симпатической иннервации легких. Получение седативного эффекта практически у каждого нашего пациента свидетельствовало о физиологическом регулирующем влиянии на симпатический отдел, что находило отражение в процессах состояния тонуса сердечно-сосудистой и дыхательной системы: нормализация показателей центральной гемодинамики и функции дыхательной системы (по данным непрерывного прикроватного мониторинга).

Заключение

По нашим данным, подключение ИКТИ в ранние сроки от начала развития НП и ВАП у больных после кардиохирургического вмешательства создавало более благоприятный фон для применяемых медикаментозных средств, повышая эффективность лечения и уменьшая длительность пребывания пациентов в реанимационном отделении и снижение койко-дня на профильном отделении.

В целом можно констатировать, что раннее (в первые сутки) применение ИКТИ в условиях реанимационного отделения у пациентов кардиохирургического профиля при возникновении у них НП и ВАП позволило:

- снизить сроки пребывания пациента в реанимационном отделении на 4–8 дней;
- снизить рентгенологическую и фармакологическую нагрузку на пациента;
- уменьшить сроки интубации пациента и нахождения его на ИВЛ на 4–8 дней;
- увеличить шансы на благоприятный прогноз у пациентов с факторами риска;
- начать раньше на 4–8 дней реабилитационные мероприятия;
- повысить качество лечения и его эффективность.

Конфликт интересов / Conflict of interest

Авторы заявили об отсутствии потенциального конфликта интересов. / The authors declare no conflict of interest.

Список литературы / References

1. Kirtland SH, Corley DE, Winterbauer RH, et al. The diagnosis of ventilator-associated pneumonia: a comparison of histologic, microbiologic, and clinical criteria. *Chest*. 1997; 112 (2) 445–457.
2. Gelfand BR, Belotserkovskiy BZ, Protchenko DN, et al. Nosocomial pneumonia in surgery. Textbook. *Infection Antibiotic Therapy*. 2003; 5–6: 124–129. In Russian. [Гельфанд Б.Р., Белоцерковский Б.З., Проценко Д.Н., и др. Нозокомиальная пневмония в хирургии. Методические рекомендации. Инфекции и антимикробная терапия. 2003; 5–6: 124–129].
3. Chuchalin AG, Sinopalnikov AI, Strachunskiy LS, Kozlov RS. Hospital-acquired pneumonia in adults: practical recommendations on diagnostics, management and prevention. Textbook for MDs. *Pulmonologiya = Pulmonology*. 2005; 3: 13–36. In Russian. [Чучалин А.Г., Синопальников А.И., Страчунский Л.С., Козлов Р.С. Нозокомиальная пневмония у взрослых: практические рекомендации по диагностике, лечению и профилактике. Пособие для врачей. Пульмонология. 2005; 3: 13–36].
4. Hospital-acquired pneumonia in adults: diagnosis, assessment of severity, initial antimicrobial therapy, and preventive strategies. A consensus statement, American Thoracic Society, November 1995. *Am J Respir Crit Care Med*. 1996; 153 (5): 1711–1725.
5. Guidelines for the management of adults with hospital-acquired, ventilator-associated, and healthcare-associated pneumonia. *Am J Respir Crit Care Med*. 2005; 171 (4): 388–416.
6. Leal-Noval SR, Marquez-Vacaro JA, Garcia-Curiel A, et al. Nosocomial pneumonia in patients undergoing heart surgery. *Crit Care Med*. 2000; 28 (4): 935–40.
7. Arefieva LI, Gorskaya EM, Savostianova OA, Senchenko OR, Gabrielyan NI. Infectious complications in cardiovascular surgery. *Rossiyskiy Meditsinskiy Zhurnal = Russian Medical Journal*. 2013; 3: 36–42. In Russian. [Арефьева Л.И., Горская Е.М., Савостьянова О.А., и др. Инфекционные осложнения бактериальной природы в сердечно-сосудистой хирургии. Российский медицинский журнал. 2013; 3: 36–42].
8. Roques F, Nashef SA, Michel P, Gauducheau E, et al. European system for cardiac operative risk evolution (EUROSCORE). *Eur J Cardiovas Surg*. 1999; 15: 816–823.
9. Gaynes RP. The impact of antimicrobial use on the emergence of antimicrobial-resistant bacteria in hospitals. Hospital Infections Program, Centers for Disease Control and Prevention, Atlanta, Georgia, USA. *Infect Dis Clin North Am*. 1997; 11 (4): 757–765.
10. Diekema DJ, Brueggemann AB, Doern GV. Antimicrobial drug use and changes in resistance in streptococcus pneumonia. University of Iowa College of Medicine, Iowa City, Iowa, USA Translated and reprinted with permission from “Emerging Infectious Diseases”. 2000; 6: 552–556.
11. Molchanov NS. Nervous and humoral factors in the origin of pneumonia and pulmonary edema. Proceedings of the 2nd meeting of the Volkhov Front therapists, Leningrad. 1944; 180. In Russian. [Молчанов Н.С. Нервные и гуморальные факторы в происхождении пневмоний и отека легких. Труды 2-го совещания терапевтов Волховского фронта, Ленинград. 1944. 180 с.].
12. Molchanov NS, Stavskaya VV. Clinic and treatment of acute pneumonias. Academy of medical sciences of the USSR. L.: Medicine, 1971. P. 274–292. In Russian. [Молчанов Н.С., Ставская В.В. Клиника и лечение острых пневмоний. Акад. мед. наук СССР. Л.: Медицина, 1971. С. 274–292.].
13. Chuchalin AG, Gelfand BR, editors. Nosocomial pneumonia in adults. National Recommendations. M., 2009. 43 p. In Russian. [Нозокомиальная пневмония у взрослых. Национальные рекомендации. Под ред. акад. РАМН, проф. А.Г. Чучалина; чл.-корр. РАМН, проф. Б.Р. Гельфанда. М., 2009. 43 с.].
14. Ponomarenko GN. Physiotherapy. National guidelines. Publishing house GEOTAR-Media, 2014. 864 p. In Russian. [Пономаренко Г.Н. Физиотерапия. Национальное руководство. Издательская группа ГЭОТАР-Медиа, 2014. 864 с.].
15. Bogolyubov VM. Physiotherapy and Balneology, volume 2. Publishing house BINOM, 2014. 408 p. In Russian. [Боголюбов В.М. Физиотерапия и курортология. Т. 2. Издательство БИНОМ, 2014. 408 с.].
16. Walter R Frontera, Joel A Delisa, Bruce M Gans. Delisa’s physical medicine and rehabilitation, 2010; 2432.
17. Reukov AS, Kiryanova VV. Physiotherapy and complementary technologies in neurorehabilitation. All-Russian international conference “Physiotherapy and complementary technologies in neurorehabilitation”

СТРЕСС-ИНДУЦИРОВАННАЯ КОСТНАЯ РЕЗОРБЦИЯ У КРЫС В ОТКРЫТОМ ПОЛЕ

Иванов Д.Г.

Федеральное государственное унитарное предприятие
«Научный центр «Сигнал», г. Москва, Российская Федерация

Контактная информация:

Иванов Дмитрий Геннадьевич
ФГУП «НЦ «Сигнал»
ул. Большая Оленья, д. 8,
Москва, Россия, 107014
E-mail: dg1983@rambler.ru

Статья поступила в редакцию 27.11.2017
и принята к печати 05.02.2018.

Резюме

Актуальность. Остеопороз и остеомалация протекают скрытно, поэтому при их диагностике, профилактике и лечении важен учет факторов риска. Хотя депрессия считается фактором риска остеопороза, эмоциональный стресс до сих пор не относят к факторам риска системных заболеваний костной ткани. Патогенез остеопороза при депрессиях исследован недостаточно. **Цель** — проанализировать стресс-индуцированную костную резорбцию у крыс в открытом поле. **Материалы и методы.** Исследование проводили на белых крысах обоих полов. Животных помещали в открытое поле на 3, 30 и 60 минут, регистрировали поведение. Исследовали массовые характеристики бедренной кости и стресс-чувствительных органов, биохимические показатели активности стресс-реализующих систем, метаболизма костного матрикса и гистологические срезы тазовой кости. **Результат.** Помещение в открытое поле не влияло на массовые характеристики бедренной кости и стресс-чувствительных органов животных. Через 3 минуты у крыс в открытом поле повышалась активность стресс-реализующих систем, увеличивались уровни кальция и свободного оксипролина в крови, морфологических изменений костной ткани не обнаруживалось. Через 30 и 60 минут в открытом поле уровень свободного оксипролина в крови нормализовался, уровень кальция в сыворотке оставался повышенным, на срезах кости наблюдались признаки остеоцитарного остеолизиса. Стресс-индуцированная резорбция костной ткани была ассоциирована с увеличением груминга. **Вывод.** Костная резорбция развивается в течение 3 минут эмоционального стресса и, как минимум, в течение 1 часа протекает по механизму остеоцитарного остеолизиса.

Ключевые слова: остеопороз, эмоциональный стресс, крысы, открытое поле.

Для цитирования: Трансляционная медицина. 2017; 4 (6): 73–82.

THE STRESS-INDUCED BONE RESORPTION IN RAT IN OPEN FIELD

Ivanov D.G.

Scientific Centre "Signal"

Corresponding author:

Dmitry G. Ivanov
Scientific Centre "Signal"
Bolshaya Olenya str. 8, Moscow,
Russia, 107014
E-mail: dg1983@rambler.ru

Received 27 November 2017;
accepted 05 February 2017.

Abstract

Background. Osteoporosis and osteomalacia are insensibly diseases, therefore assessment of risk factors is significant for their diagnosis, prophylaxis and treatment. Now the depression is considered as factor of osteoporosis, but emotional stress is not related to risk factors of system bone diseases. Pathogenesis of osteoporosis during depression isn't full studied. **Objective** — investigate the stress-induced bone resorption in rat in open field. **Design and methods.** The study was realized on both male and female white outbred rats. Rats were placed in open field for 3, 30 and 60 minutes. Rat behavior, functional activity of stress-releasing systems, bone metabolism and weight related parameters stress-sensitivity organs and femur was measured. **Results.** Placement in open field had no effect on weight related parameters stress-sensitivity organs and femur. The function activity of stress systems, calcium and free hydroxyproline blood levels in rats were increased during 3 minutes in open field. At this time histological changes on pelvic bone slice were not observed. Over 30 and 60 minutes in open field hydroxyproline blood level was normalized, but calcium blood level was elevated and the osteocytic osteolysis traces were observed on pelvic bone slice. Stress-induced bone resorption was associated with higher grooming in rat behavior. **Conclusion.** Bone resorption develop during first 3 minutes of emotional stress and provided by osteocytic osteolysis mechanism during at the least one hour.

Key words: osteoporosis, emotional stress, rat, open field.

For citation: Translyatsionnaya meditsina = Translational Medicine. 2017; 4 (6): 73–82.

Список сокращений:

ГГНС — гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковая система,
ЛН — левый надпочечник,
МДА — малоновый диальдегид,
11-ОКС — 11-оксикортикостероиды,
САС — симпатoadреналовая система

Введение

Системные заболевания костной ткани, как правило, протекают скрытно. Остеопороз часто выявляется клинически только после переломов костей [1, 2], поэтому при диагностике, организации профилактики и определении тактики лечения остеопороза особое значение приобретает учёт факторов риска [3]. Снижение костной массы наблюдается у больных депрессией, и депрессивные расстройства рассматриваются как фактор риска

остеопороза [4, 5]. В то же время, эмоциональный стресс, являющийся ведущим фактором развития депрессии [6], в настоящее время не относят к факторам риска системных заболеваний костной ткани.

Стресс является неспецифической стереотипной генерализованной реакцией организма, возникающей в условиях, угрожающих нарушению гомеостаза и направленной на его поддержание [7]. Физиологические реакции, осуществляющие перестройку гомеостаза при стрессе, обеспечивают симпатoadреналовая (САС) и гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковая (ГГНС) системы. В модельных экспериментах *in vitro* и *in vivo* на мышах гормоны САС: адреналин и норадреналин, активируют костную резорбцию через β_2 -адренорецепторы, экспрессируемые остеокластами [8]. Введение β -адреноблокаторов увеличивает плотность костной ткани у мышей [8] и человека [9]. Гормоны

ГГНС — глюкокортикоиды — инициируют дифференцировку остеокластов [10], усиливая паракринную регуляцию остеокластогенеза за счёт увеличения содержания цитокинов в ткани [11], а также подавляют активность остеобластов [12]. Введение экзогенных глюкокортикоидов у человека и животных приводит к развитию остеопороза [3, 11]. Хронический стресс фиксации, сопровождающийся активацией ГГНС и САС, в нашей работе приводил к дистрофии костных органов крыс, стимулируя костную резорбцию [13], аналогичный результат наблюдался на мышах, подвергавшихся хроническому мягкому стрессу [14]. Эти данные однозначно указывают на негативное влияние стресса на костную ткань, однако не дают представление о ранних этапах развития стресс-индуцированной костной резорбции и влиянию слабых стрессоров на кость.

Помещение грызунов в условия открытого поля приводит к развитию у них стрессовой реакции, которая характеризуется активацией ГГНС и САС, увеличением частоты сердечных сокращений, повышением температуры тела [15] и обозначается как стресс новизны. Стресс новизны относят к эмоциональному стрессу, так как он не связан с какими-либо факторами, оказывающими физическое воздействие, и первично ассоциирован с активацией миндалины. Поведенческие и вегетативные реакции у животных аналогичны таковым, наблюдающимся при электростимуляции миндалины, особенно ее центральных ядер [16], а разрушение миндалины, напротив, снижает эмоциональную реакцию животных в незнакомой обстановке [17]. Другой особенностью стресса новизны является более слабая активация ГГНС и САС грызунов, чем при фиксации, электрокожном раздражении, агрессивном контакте или плавании [18]. В этой связи помещение животных в открытое поле может рассматриваться в качестве слабого стресса.

Целью данного исследования было проанализировать стресс-индуцированную костную резорбцию у крыс при помещении в открытое поле.

Материалы и методы

Экспериментальная часть работы выполнена на белых беспородных крысах обоих полов в возрасте 2,5-3,0 месяцев. Содержание и обращение с животными в эксперименте соответствовали приказу Минздрава РФ от 23.08.2010 №708Н «Об утверждении правил лабораторной практики» и международным правилам работы с лабораторными животными (European Communities Council Directives of 24 November 1986, 86/609/EEC). Животные содержались при температуре воздуха 20–22 °С, относительной влажности 40–60%, естественном световом режиме, со свободным доступом к воде

и пище. За 12 часов до выведения крыс из эксперимента животным прекращали доступ к корму.

Стрессовую реакцию воспроизводили, помещая животных в открытое поле на 3 минуты (группа «ОП 3 мин», $n = 16$), 30 минут (группа «ОП 30 мин», $n = 13$) и 60 минут (группа «ОП 60 мин», $n = 13$). Группа животных ($n = 16$), не подвергавшихся помещению в открытое поле, служила контролем.

Открытое поле представляло собой камеру 1 м в длину и 1 м в ширину, с высотой стенок 0,5 м, из белого пластика, дно которой было расчерчено на 25 равных квадратов. Освещение производилось лампой мощностью 100 Вт, подвешенной на высоте 1,5 м от дна камеры. Эксперимент проводили с 8.00 до 15.00. Животных равномерно распределяли в группы по массе, полу, эмоциональности и времени дня, когда их помещали в открытое поле.

Во время пребывания в открытом поле у животных регистрировали число пересечённых квадратов, вертикальных стоек, число груминговых реакций, уриний и дефекаций. Не позднее, чем через 1 минуту после истечения времени экспозиции в открытом поле, крыс декапитировали.

У декапитированных животных определяли относительную массу стресс-чувствительных органов: левого надпочечника (ЛН) и тимуса, а также относительную массу, абсолютные значения длины и вентро-дорсальный диаметр в середине правой бедренной кости. Измеряли объём бедренных костей [19] и рассчитывали их плотность. Собирали кровь для приготовления плазмы и сыворотки. Плазму получали, смешивая кровь с 5% водным раствором этилендиаминтетраацетата натрия. Для приготовления сыворотки кровь выдерживали 30 минут при комнатной температуре без антикоагулянта. Образцы центрифугировали в течение 15 мин при 2800 об./мин, замораживали и хранили при –20 °С.

В гомогенатах ЛН, печени и в плазме, приготовленных с 30% раствором этанола, определяли содержание 11-оксикортикостероидов (11-ОКС) флюориметрическим методом Ю.П. Панкова, И.Я. Усватовой в модификации В.Г. Подковкина [20]. В гомогенатах правого надпочечника, приготовленных с 10% раствором трихлоруксусной кислоты, определяли содержание адреналина флюориметрическим методом Э.Ш. Матлиной в модификации В.Г. Подковкина [20]. В гомогенатах головного мозга, приготовленных с 10% раствором трихлоруксусной кислоты, флюориметрически определяли содержание норадреналина по методу Э.Ш. Матлиной в модификации В.Г. Подковкина [20] и серотонина по методу Г.Я. Прошиной в модификации В.Г. Подковкина [20]. В гомогенатах печени, приготовленных с 0,1 М фосфатным буфе-

ром pH 7,2 определяли содержание гликогена по реакции с антроновым реактивом после щелочного гидролиза [21] и малонового диальдегида (МДА) по реакции с тиобарбитуровой кислотой [22]. Концентрацию свободного и белковосвязанного оксипролина в плазме определяли по реакции с п-диметиламинобензальдегидом [22]. Содержание кальция в сыворотке крови измеряли на пламенном анализаторе жидкости (ПАЖ-2) согласно руководству по эксплуатации. Уровень фосфора в сыворотке анализировали по реакции с молибденовым реактивом [23].

Тазовую кость 3–4 животных из каждой группы очищали от мягких тканей и фиксировали в 10% растворе формалина в течение 4 суток. После этого проводили декальцинацию органов в насыщенном растворе этилендиаминтетраацетата натрия. Декальцинированные образцы заливали в парафин и готовили серийные срезы кости в горизонтальной плоскости. Для анализа использовались срезы, полученные из участка кости, расположенного на 70–100 мкм ниже краниального конца кости. Готовые, депарафинированные срезы окрашивались гематоксилином и эозином, заключались в полистирол [24].

Результаты исследования представляли в виде среднего (M) и ошибки среднего (m). Сравнение средних проводили методом дисперсионного анализа ANOVA. При множественных сравнениях использовали post hoc сравнение Бонферрони. В случае анализа поведенческих показателей дисперсии в группах отличались по критерию Ливена, поэтому для множественных сравнений использовали критерий Манна-Уитни с FDR коррекцией [25]. Отличия считали значимыми при $p < 0,05$.

Результаты

Масса тела животных в контроле ($143,6 \pm 6,1$ г, $n = 16$) и группах «ОП 3 мин» ($151,7 \pm 7,1$ г, $n = 16$),

«ОП 30 мин» ($142,3 \pm 5,6$ г, $n = 13$), «ОП 60 мин» ($152,2 \pm 7,9$ г, $n = 13$) не отличалась статистически значимо.

В течение 3, 30 и 60 минут экспозиции в открытом поле горизонтальная двигательная активность крыс, оцениваемая по числу пересечённых квадратов, не отличалась статистически значимо от контроля (табл. 1).

Число вертикальных стоек у крыс, пребывавших в открытом поле 3 минуты, было меньше, чем у животных, находившихся в открытом поле 30 минут ($p_{0,016} = 0,002$) и 60 минут ($p_{0,033} = 0,005$).

В группах «ОП 30 мин» и «ОП 60 мин» отличия показателя не обнаружено. Число груминговых реакций у животных группы «ОП 3 мин» было меньше, чем у крыс групп «ОП 30 мин» ($p_{0,016} < 0,001$) и «ОП 60 мин» ($p_{0,033} < 0,001$), в группе «ОП 30 мин» значения показателя были меньше, чем у крыс группы «ОП 60 мин» ($p_{0,050} = 0,010$). Отличий числа дефекаций и числа уринаций в исследуемых группах животных обнаружено не было.

Относительная масса ЛН, тимуса и селезенки у контрольных крыс и животных, подвергавшихся экспозиции в открытом поле в течение 3, 30 и 60 минут, не отличалась (табл. 2).

Уровень 11-ОКС в плазме крыс группы «ОП 3 мин», был больше, чем в контроле на 83,5 % ($p < 0,001$). В группах животных групп «ОП 30 мин» и «ОП 60 мин» уровень 11-ОКС в крови не отличался от контроля и между группами, но был меньше, чем у крыс группы «ОП 3 мин» на 27,6 % ($p = 0,010$) и 31,0 % ($p = 0,021$) соответственно (табл. 3).

Содержание 11-ОКС в ЛН животных группы «ОП 3 мин» не отличалось от контроля. У крыс групп «ОП 30 мин» и «ОП 60 мин» содержание 11-ОКС в ЛН было больше на 42,3 % ($p = 0,015$) и 41,2 % ($p = 0,019$) по сравнению с контролем, а также превышало значения показателя в группе «ОП 3 мин» на 38,4 % ($p = 0,027$) и на 37,3 % ($p = 0,034$).

Таблица 1. Динамика поведенческих показателей крыс в открытом поле в течение эксперимента

Показатель	«ОП 3 мин» n = 16	«ОП 30 мин» n = 13	«ОП 60 мин» n = 13
Число пересечённых квадратов	$6,3 \pm 1,4$	$19,6 \pm 5,5$	$17,2 \pm 5,4$
Число вертикальных стоек	$3,1 \pm 0,7$	$9,0 \pm 1,5^a$	$8,1 \pm 1,8^a$
Число груминговых реакций	$1,6 \pm 0,5$	$7,7 \pm 1,7^a$	$12,7 \pm 1,3^{a,b}$
Число дефекаций	$2,8 \pm 0,6$	$1,2 \pm 0,5$	$1,8 \pm 0,5$
Число уринаций	$1,7 \pm 0,6$	$0,9 \pm 0,4$	$2,9 \pm 1,0$

a — отличие статистически значимо от группы «ОП 3 мин»; б — отличие статистически значимо группы «ОП 30 мин». Данные представлены как ($M \pm m$). Отличия считали значимыми при $p < 0,050$ по критерию Манна-Уитни с FDR коррекцией.

Таблица 2. Показатели функции систем, обеспечивающих адаптацию и морфофункционального состояния костной ткани крыс в открытом поле

Показатель	«Контроль» n = 16	«ОП 3 мин» n = 16	«ОП 30 мин» n = 13	«ОП 60 мин» n = 13
Относительная масса стресс-чувствительных органов				
Левый надпочечник, %	0,019 ± 0,002	0,023 ± 0,001	0,022 ± 0,002	0,020 ± 0,002
Тимус, %	0,192 ± 0,014	0,186 ± 0,010	0,178 ± 0,015	0,196 ± 0,018
Селезёнка, %	0,493 ± 0,030	0,585 ± 0,032	0,500 ± 0,032	0,549 ± 0,038
Показатели функциональной активности ГГНС				
11-ОКС в ЛН, мкг/г	55,88 ± 4,80	57,46 ± 4,99	79,52 ± 4,53 ^{а,б}	78,89 ± 6,53 ^{а,б}
11-ОКС в плазме, мкг/мл	0,671 ± 0,074	1,231 ± 0,097 ^а	0,819 ± 0,076 ^б	0,850 ± 0,098 ^б
11-ОКС в печени, мкг/г	6,25 ± 0,97	10,89 ± 1,26 ^а	8,10 ± 1,49	6,86 ± 0,94
Показатели функциональной активности САС				
Адреналин в правом надпочечнике, мкг/г	1,013 ± 0,080	0,743 ± 0,044 ^а	0,779 ± 0,058	0,639 ± 0,057 ^а
Гликоген в печени, мг/г	40,53 ± 2,88	33,46 ± 2,71	34,75 ± 2,09	22,70 ± 1,99 ^{а,б,в}
МДА в печени, нмоль/г	284,3 ± 15,4	359,5 ± 13,8 ^а	279,9 ± 16,5 ^б	372,9 ± 27,6 ^{а,в}
Содержание норадреналина и серотонина в головном мозге				
Норадреналин, мкмоль/г	0,71 ± 0,07	0,97 ± 0,05 ^а	1,34 ± 0,07 ^{а,б}	1,06 ± 0,06 ^{а,в}
Серотонин, мкг/г	1,27 ± 0,13	1,93 ± 0,14 ^а	2,17 ± 0,16 ^а	2,04 ± 0,23 ^а
Биометрические показатели правой бедренной кости				
Относительная масса, %	0,310 ± 0,008	0,291 ± 0,005	0,303 ± 0,009	0,284 ± 0,008
Длина кости, мм	25,60 ± 0,25	26,35 ± 0,41	26,19 ± 0,37	26,33 ± 0,22
Диаметр диафиза, мм	2,26 ± 0,06	2,28 ± 0,07	2,26 ± 0,07	2,34 ± 0,07
Плотность, г/см ³	1,46 ± 0,05	1,46 ± 0,06	1,34 ± 0,07	1,36 ± 0,05
Показатели обмена органического компонента костного матрикса				
Свободный оксипролин, мг/мл	1,31 ± 0,06	1,64 ± 0,05 ^а	1,41 ± 0,04 ^б	1,43 ± 0,08
Белковосвязанный оксипролин, мг/мл	27,61 ± 0,88	29,12 ± 1,13	25,52 ± 0,73	27,40 ± 1,18
Показатели обмена минерального компонента костного матрикса				
Кальций, ммоль/мл	2,06 ± 0,03	2,25 ± 0,03 ^а	2,25 ± 0,03 ^а	2,26 ± 0,03 ^а
Фосфор, мг/мл	10,29 ± 0,47	8,62 ± 0,30 ^а	7,98 ± 0,41 ^а	9,39 ± 0,48

а — отличие статистически значимо от контроля; б — отличие статистически значимо от группы «ОП 3 мин»; в — отличие статистически значимо от группы «ОП 30 мин». Данные представлены как (М ± m). Отличия считали значимыми при $p < 0,050$ по результатам ANOVA с post hoc сравнением Бонферрони.

Отличия содержания 11-ОКС в ЛН между группами «ОП 30 мин» и «ОП 60 мин» обнаружено не было.

Содержание 11-ОКС в печени крыс группы «ОП 3 мин» было больше, чем в контроле на 74,2 % ($p = 0,030$), но не отличались от значения показателя у крыс групп «ОП 30 мин» и «ОП 60 мин». Содержание 11-ОКС в печени животных групп «ОП 30 мин» и «ОП 60 мин» не отличалось от контроля и между группами.

Содержание адреналина в правом надпочечнике крыс групп «ОП 3 мин» и «ОП 60 мин» (табл. 2) было меньше, чем в контроле на 26,7 % ($p = 0,012$) и 36,9 % ($p = 0,001$). В группе крыс «ОП 30 мин» содержание адреналина в надпочечнике не отличалось от контроля. Содержание адреналина в надпочечнике в группах «ОП 30 мин» и «ОП 60 мин» не отличались от значения показателя в группе «ОП 3 мин» и между группами.

У крыс групп «ОП 3 мин» и «ОП 30 мин» содержание гликогена в печени не отличалось от контроля и между группами. У животных группы «ОП 60 мин» содержание гликогена в печени было меньше, чем в контроле (–44,0 %, $p < 0,001$), а также у крыс групп «ОП 3 мин» (–32,2 %, $p = 0,026$) и «ОП 30 мин» (–34,7 %, $p = 0,015$).

Содержание МДА в печени животных группы «ОП 3 мин» (табл. 2) было больше по сравнению с контролем (+26,5 %, $p = 0,022$) и группой «ОП 30 мин» (+28,4 %, $p = 0,008$). В группе «ОП 60 мин», также зарегистрировано большее содержание МДА в печени по сравнению с контролем (+31,2 %, $p = 0,008$) и крысами группы «ОП 30 мин» (+33,2 %, $p = 0,008$). Значения показателя в группах «ОП 3 мин» и «ОП 60 мин» не отличались.

Через 3, 30 и 60 минут пребывания в открытом поле содержание серотонина в мозге животных было больше, чем в контроле на 51,9 % ($p = 0,022$), 70,9 % ($p = 0,002$) и 60,6 % ($p = 0,008$), соответственно (табл. 2), но не отличалось между группами.

Содержание норадреналина в мозге крыс групп «ОП 3 мин», «ОП 30 мин» и «ОП 60 мин» было больше, чем в контроле на 36,6 % ($p = 0,020$), 88,7 % ($p < 0,001$) и 49,3 % ($p = 0,001$) соответственно. Вместе с этим, у крыс группы «ОП 30 мин» содержание норадреналина в мозге было больше, чем у крыс групп «ОП 3 мин» (+38,1 %, $p = 0,001$) и «ОП 60 мин» (+26,4 %, $p = 0,029$). Содержание норадреналина в мозге крыс групп «ОП 3 мин» и «ОП 60 мин» не отличалось.

Значения биометрических показателей правой и левой бедренной кости крыс, помещавшихся в открытое поле на 3, 30 и 60 минут, не отличались статистически значимо от контроля (табл. 2).

Уровень свободного оксипролина в крови (табл. 2) крыс группы «ОП 3 мин» был больше, чем в контроле (+25,2 %, $p < 0,001$). У животных групп

«ОП 30 мин» и «ОП 60 мин» уровень свободного оксипролина в крови не отличался от контроля и между группами. В группе животных «ОП 30 мин» уровень свободного оксипролина в крови был ниже на 14,0 % ($p = 0,036$), чем у крыс группы «ОП 3 мин». В группах «ОП 3 мин» и «ОП 60 мин» значения показателя не отличались.

Уровень белковосвязанного оксипролина в крови крыс, пребывавших в открытом поле 3, 30 и 60 минут, не отличался статистически значимо от контроля и между группами.

Уровень кальция в сыворотке крыс групп «ОП 3 мин», «ОП 30 мин» и «ОП 60 мин» был больше, чем в контроле на 9,2 % ($p < 0,001$), 9,2 % ($p = 0,001$) и 9,7 % ($p < 0,001$) соответственно (табл. 2), но не отличался между группами.

Уровень фосфора в крови крыс групп «ОП 3 мин» и «ОП 30 мин» был меньше, чем в контроле на 16,2 % ($p = 0,028$) и на 22,4 % ($p = 0,002$). У животных группы «ОП 60 мин» среднее значение показателя не отличалось от контроля. Отличий уровня фосфора в крови крыс опытных групп не выявлено.

Микроструктура губчатой кости крыс группы «ОП 3 мин» на гистологических препаратах гребня подвздошной кости не имела видимых отличий от контроля. На гистологических препаратах крыс группы «ОП 3 мин» представлено нормальное строение губчатой костной ткани (рис. 1, А). Разломы костных балок немногочисленны. Поверхность костных балок преимущественно ровная, покрытая плотным слоем клеток правильной кубической формы (1), идентифицированных как остеобласты и плоскими клетками с темной цитоплазмой, идентифицированными как выстилающие клетки (2).

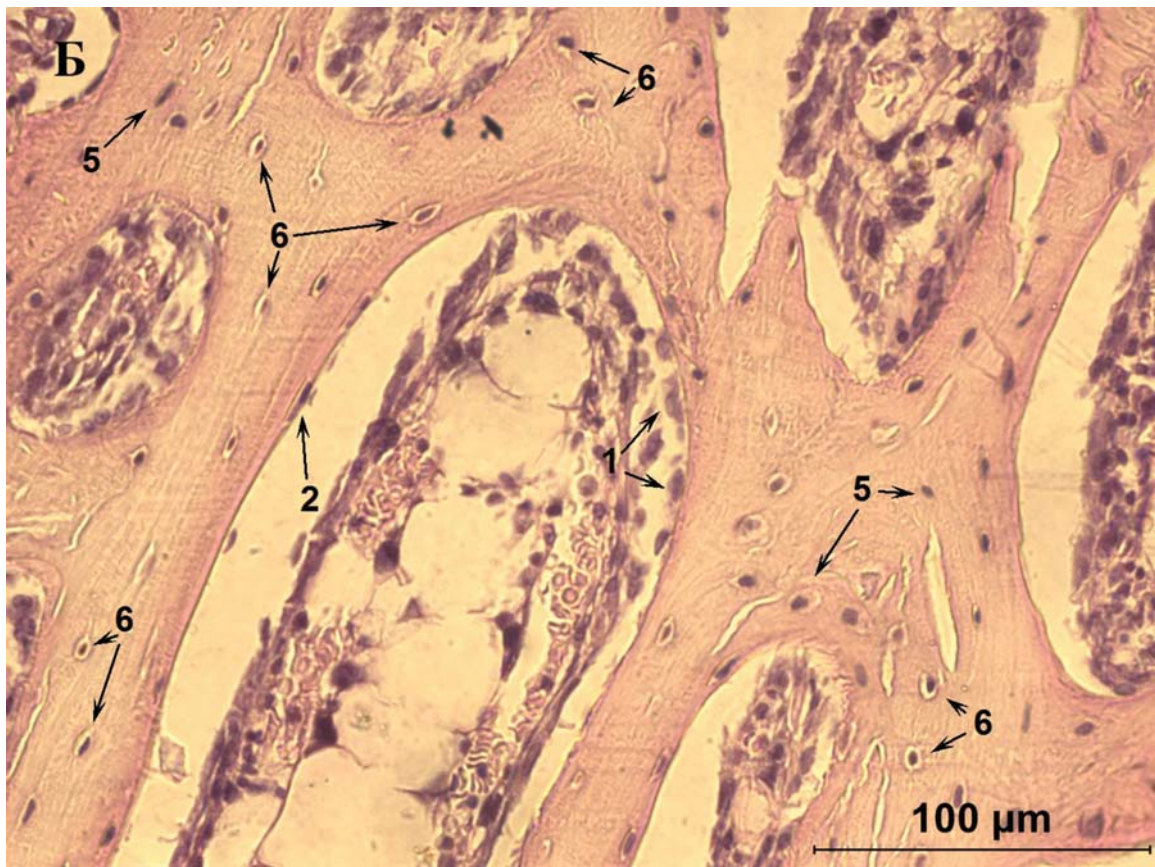
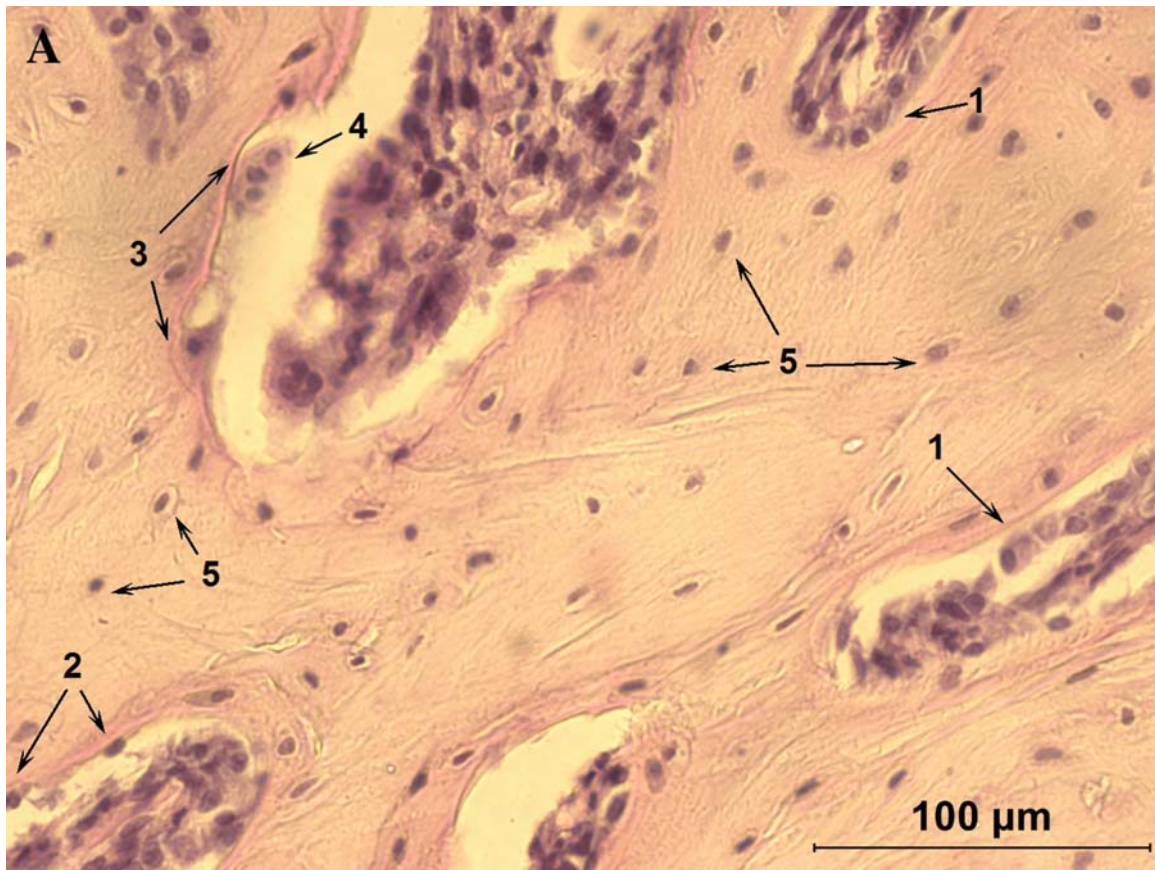
На поверхности отдельных балок встречаются единичные гаушиповы лакуны (3) с крупными многоядерными клетками, идентифицированными как остеокласты (4). В толще костных балок лежат мелкие клетки с темнокрашенной цитоплазмой, идентифицированные как остециты (5).

На препаратах гребня подвздошной кости крыс группы «ОП 60 мин» микроархитектоника костных балок и число клеток, идентифицированных как остеобласты и остеокласты, не отличается от групп «Контроль» и «ОП 3 мин» (рис. 1, А). Вместе с этим, у крыс группы «ОП 60 мин» (рис. 1, Б) отмечается повсеместное увеличение остеоцитарных лакун (6) в трабекулах подвздошной кости и уменьшение ядер остеоцитов, что является признаком остеоцитарного остеолитического процесса.

Обсуждение

Согласно полученным результатам, помещение животных в открытое поле сопровождалось увеличением груминга, что в условиях новизны

Рисунок 1. Строение трабекулярной костной ткани гребня тазовой кости крыс групп «ОП 3 мин» (А) и «ОП 60 мин» (Б).



Увеличение 10 × 40. Окраска гематоксин-эозин. Обозначения в тексте.

рассматривается в качестве смещённой активности у грызунов и соответствует фрустрации у человека [26]. Через 3 минуты тестирования у животных наблюдалось меньшее число вертикальных стоек, чем через 30 и 60 минут, при этом горизонтальная двигательная активность у крыс через 3, 30 и 60 минут не отличалась. По-видимому, это объясняется тем, что двигательная активность у грызунов в открытом поле первые 3 минуты связана с тревожностью, а в последующее время — с исследовательской активностью [27]. Вегетативная активность, оцениваемая по числу дефекаций и уринаций у крыс, находившихся в открытом поле 3, 30 и 60 минут, не отличалась, что может быть следствием усиленной эвакуации каловых масс и мочи в течение первых минут экспозиции крыс в открытом поле.

Пребывание животных в открытом поле 3, 30 и 60 минут увеличивало функциональную активность ГГНС и САС. При этом стрессовая реакция в открытом поле отличалась от классической [28], так как масса ЛН, тимуса и селезёнки у крыс не изменялись. Через 3 минуты пребывания животного в открытом поле процессы синтеза и секреции 11-ОКС в кровь были сбалансированы, так как обнаруживалось увеличение уровня 11-ОКС в крови, но не в надпочечнике. Через 30 и 60 минут пребывания животных в открытом поле, синтез 11-ОКС в надпочечниках протекал активнее, чем секреция гормонов, на что указывает рост содержания 11-ОКС в надпочечниках относительно контроля. Изменение функциональной активности САС в открытом поле происходило фазно. Через 3 минуты экспозиции у крыс наблюдалось снижение адреналина в надпочечниках и увеличение активности ПОЛ, в виде повышения содержания МДА в печени, характерное для быстрой активации САС [29]. Через 60 минут экспозиции в открытом поле наблюдалась устойчивая активация САС, характеризующаяся снижением содержания адреналина в надпочечниках и гликогена в печени [30]. Пребывание животных в открытом поле в течение 3 минут и более, также сопровождалось активацией норадренергической и серотонинергической систем мозга.

В течение 3, 30 и 60 минут экспозиции в открытом поле у крыс наблюдалось увеличение уровня кальция и снижение уровня фосфора в крови, что указывает на резорбцию минерального компонента костного матрикса. Вместе с этим, через 3 минуты пребывания в открытом поле у крыс наблюдалась деградация костного коллагена в виде увеличения уровня свободного оксипролина в крови. Изменение уровня свободного оксипролина в крови было сопряжено с изменением уровня 11-ОКС в крови и содержанием адреналина в надпочечниках крыс.

Активность процессов синтеза костного коллагена у крыс при помещении в открытое поле не изменялась.

Визуальный анализ гистологических срезов гребня тазовой кости у крыс обнаружил разрежение костного матрикса вокруг остеоцитов через 60 минут пребывания в открытом поле, это даёт основание предполагать, что наблюдавшаяся в эксперименте деградация костного матрикса протекала по механизму остеоцитарного остеолизиса, который мог быть обусловлен действием глюкокортикоидов на остециты [31].

Помещение животных в открытое поле не влияло на биометрические и массовые характеристики бедренных костей крыс. Поэтому можно считать, что обнаруженная в эксперименте реакция костной ткани на эмоциональный стресс является частью нормальной адаптационной реакции организма.

В совокупности, полученные данные указывают на то, что реакция костной ткани на стресс обнаруживается достаточно быстро, в течение 3 минут. На ранних стадиях и при действии слабых раздражителей эта реакция обусловлена остеоцитарным остеолизисом, тогда как в более поздние сроки стресс-индуцированная костная резорбция протекает за счёт активности остеокластов [13]. Это наблюдение согласуется с представлениями о механизмах и функции остеоцитарного остеолизиса [31].

Заключение

Помещение животных в открытое поле не влияло на массу стресс-чувствительных органов и не приводило к снижению массы костных органов. Пребывание в открытом поле в течение 3 минут активировало серотонин- и норадренергическую системы мозга, повышало функциональную активность ГГНС и САС, увеличивало уровень кальция и свободного оксипролина в крови, при этом морфологических изменений на препаратах тазовой кости не обнаруживалось. Через 30 и 60 минут в открытом поле повышенная активность нейромедиаторных систем мозга сохранялась, однако секреторная активность ГГНС и САС снижалась, уровень свободного оксипролина в крови нормализовался, уровень кальция в сыворотке оставался повышенным, на гистологических срезах кости наблюдались признаки остеоцитарного остеолизиса. Стресс-индуцированная резорбция костной ткани была ассоциирована с увеличением груминга животных. В целом, полученные результаты позволяют заключить, что костная резорбция активируется в течение 3 минут эмоционального стресса и, как минимум, в течение 1 часа протекает по механизму остеоцитарного остеолизиса.

Финансирование / Funding

Конфликт интересов / Conflict of interest

Авторы заявили об отсутствии потенциального конфликта интересов. / The authors declare no conflict of interest.

Список литературы / References

1. Benevolenskaya LI. The problem of osteoporosis in today medicine. Scientific practical rheumatology. 2005; 1: 4-7. In Russian [Беневоленская Л.И. Проблема остеопороза в современной медицине. Научно-практическая ревматология. 2005; 1: 4-7].
2. Gorobets LN, Polyakovskaya TP, Litvinov AV, et al. The problem of osteoporosis in mental patients receiving neuroleptics. Part 1. Social and clinical psychiatry. 2012; 22(3): 107-112. In Russian [Горобец Л.Н., Поляковская Т.П., Литвинов А.В. и др. Проблема остеопороза у больных с психическими расстройствами при нейролептической терапии. Часть 1. Социальная и клиническая психиатрия. 2012; 22(3): 107-112].
3. Osteoporosis. By ed. Lesniak OM, Benevolenskaya LI. Moscow: GEOTAR-Media, 2006. p. 272. In Russian [Остеопороз. Под ред. Лесняк О.М., Беневоленской Л.И. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2009. с. 272].
4. Cizza G, Csako G. Depression as a risk factor for osteoporosis. Trends endocrinol. metab. 2009; 20: 367-373.
5. Vyas UK. Risk of Development of Osteoporosis due to Depression in the Elderly Individuals: Review Article. BJMP. 2013; 6(2): a612 — a616.
6. Minutko VL. Depression. Moscow: GEOTAR-Media, 2006. p. 320. In Russian [Минутко В.Л. Депрессия. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2006. с. 320].
7. Chrousos GP. Stress and disorders of the stress system. Nat. Rev. Endocrinol. 2009; 5: 374-381.
8. Togari A, Arai M. Pharmacological topics of bone metabolism: the physiological function of the sympathetic nervous system in modulating bone resorption. J. Pharmacol. Sci. 2008; 106: 542 — 546.
9. Song HJ, Lee J, Kim YJ et al. β 1 selectivity of β -blockers and reduced risk of fractures in elderly hypertension patients. Bone. 2012; 51: 1008-1015.
10. Migliaccio S, Brama M, Malavolta N. Management of glucocorticoids-induced osteoporosis: role of teriparatide. Therapeutics and Clinical Risk Management. 2009; 5: 305-310.
11. Frenkel B, White W, Tuckermann J. Glucocorticoid-induced osteoporosis: Glucocorticoid signaling, advances in experimental medicine and biology 872. New York: Springer Science+Business Media, 2015: 179-215.
12. Kim HJ, Zhao H, Kitaura H. Glucocorticoids suppress bone formation via the osteoclast. J. clin. invest. 2006; 116: 2152-2160.
13. Ivanov DG, Podkovkin VG. The morpho-physiology status of rat bone tissue under acute and subchronic emotional stress. Aviacosmic and ecological medicine. 2012; 46(2): 50-55. In Russian [Иванов Д.Г., Подковкин В.Г. Морфофункциональная характеристика костной ткани крыс при остром и субхроническом эмоциональном стрессе. Авиакосмическая и экологическая медицина. 2012; 46(2): 50-55].
14. Valente FL, Ferreira AP, Costa LD et al. Effects of chronic mild stress on parameters of bone assessment in adult male and female rats. Pesquisa Veterinária Brasileira. 2016; 36(1): 106-112.
15. Walsh RN, Cummins RA. The open field test: a critical review. Psychological bulletin. 1976; 83: 482-504.
16. Kalueff AV, Makarchuc NE, Deriagina MA et al. Urination and behavior. Kiev: KCF, 2000. p. 147. In Russian [Калуев А.В., Макачук Н.Е., Дерягина М.А. и др. Урирование и поведение. Киев: КСФ, 2000. с. 147].
17. Lukaszewska I, Korczyrski R, Markowska A et al. Emotionality and exploratory behavior following cortico-basomedial amygdala lesion in rat. Acta neurobiol. exp. 1980; 40: 911-932.
18. Koolhaas JM, de Boer SF, de Ruiter AJH et al. Social stress in rats and mice. Acta Physiol. Scand. 1997; 161: 69-72.
19. Avtandilov GG. The basis of quantitative pathological anatomy. Moscow: Medicine, 2002. p. 238. In Russian [Автандилов Г.Г. Основы количественной патологической анатомии. М.: Медицина, 2002. с. 238].
20. Uglova MV, Podkovkin VG, Suzdalceva TV et al. Biochemical and immunological methods of regulation systems assessment. Kuybishev, 1989. p. 32. [Углова М.В., Подковкин В.Г., Суздальцева Т.В. и др. Биохимические и иммунологические методы оценки регулирующих систем организма. Куйбышев, 1989. с. 32].
21. Soloviova GA, Zaiceva NN, Telepneva VI. Carbohydrates and Lipids: Biochemical practice. Moscow: Moscow State University publishing house, 1989: 5-78. In Russian [Соловьева Г.А., Зайцева Н.Н., Телепнёва В.И. Углеводы и липиды: Практикум по биохимии. М.: Издательство Московского Университета, 1989: 5-78].
22. Modern method in biochemistry. Ed. by Orechovich VN. Moscow: Medicine, 1977. p. 393. In Russian [Современные методы в биохимии. Под ред. Ореховича В.Н. М.: Медицина, 1977. с. 392].
23. The laboratory method of clinical investigation. Guide. Moscow, 1987. p. 226. In Russian [Лабораторные методы исследования в клинике. Справочник. Под ред. Меншикова В.В. М., 1987. с. 226].
24. The microscopic technique. Guide. Eds. by Sarcisov DS, Perov Yu.L. Moscow: Medicine, 1996. p. 544. In Russian [Микроскопическая техника: Руководство. Под ред. Саркисова Д.С., Перова Ю.Л. М.: Медицина, 1996. с. 544].
25. Benjamini Y, Hochberg Y. Controlling the false discovery rate: a practical and powerful approach to multiple testing. J. R. Statist. Soc. B. 1995; 57(1): 289-300.
26. Kalueff AV, Stewart AM, Song C et al. Neurobiology of rodent self-grooming and its value for translational neuroscience. Nature reviews: neuroscience. 2016; 17: 45-59.
27. Markel' AL, Galaktionov YuK, Efimov VM. Factor analysis of rat behavior in an open field test. Zhurnal VND. 1988; 38(5): 855-863. In Russian [Маркель А.Л., Галактионов Ю.К., Ефимов В.М. Факторный анализ поведения крыс в открытом поле. Журнал VND. 1988; 38(5): 855-863].

ния крыс в тесте «Открытое поле». Журнал ВНД. 1988; 38(5): 855-863].

28. Selye HA syndrome produced by diverse nocuous agents. Nature. 1936; 138: 32.

29. Baraboi VA. Bioantioxidants. Kiev: Kniga plus, 2006. p. 461. In Russian [Барабой ВА. Биоантиоксиданты. Киев: Книга плюс, 2006. с. 461].

30. Kassil GN, Matlina ESh. Catecholamine exchange under stress and pathways of it purposeful regulation. Central and peripheral mechanisms of vegetative nervous system. 1975: 163-173. In Russian [Кассиль Г.Н., Матлина Э.Ш. Обмен катехоламинов при стрессе и пути его целенаправленного регулирования. Центральные и периферические механизмы вегетативной нервной системы. 1975: 163-173].

31. Avrunin AS. Osteocytic remodeling: question history, modern representations and possibilities of the clinical estimation. Russian traumatology and orthopaedy. 2012; 1(63): 128-134. In Russian [Аврунин А.С. Остеоцитарное ремоделирование: история вопроса, современные представления и возможности клинической оценки. Травматология и ортопедия России. 2012; 1(63): 128-134].

Информация об авторах:

Иванов Дмитрий Геннадьевич, к.б.н., заведующий лабораторией, ФГУП «НЦ «Сигнал»;

Author information:

Dmitry G. Ivanov, PhD, head of laboratory, Scientific center "Signal".

November 12-13, 2014. Abstracts. St Petersburg, 2014. P. 3–55. In Russian. [Реуков А.С., Кирьянова В.В. Физиотерапия и комплементарные технологии в нейрореабилитации. Всероссийская конференция с международным участием «Физиотерапия и комплементарные технологии в нейрореабилитации» 12–13 ноября 2014 года. Тезисы. Санкт-Петербург. С. 53–55.].

18. Bagraev NT, Klyachkin LE, Malyarenko AM, Novikov BA. Terahertz silicon nanoelectronics in medicine. *Innovations*. 2011;10(156):105–119. In Russian [Баграев Н.Т., Клячкин Л.Е., Мальяренко А.М., Новиков Б.А. Терагерцевая кремниевая наноэлектроника в медицине. *Инновации*. 2011; 10 (156): 105–119.].

19. Reukov AS, Golota AS, Ivchenko EV, et al. Effectiveness of infrared-terahertz radiation with acupuncture in the initial period of ischemic stroke. *Voenno-meditsinskiy zhurnal = Military Medical Journal*. 2016; 9 (337): 37–41. In Russian. [Реуков А.С., Голота А.С., Ивченко Е.В., и др. Эффективность инфракрасно-терагерцевого излучения с акупунктурой в начальный период ишемического инсульта. *Военно-медицинский журнал*. 2016;9(337):37–41.].

20. Kachan AT, Bogdanov NN, Varnakov PKh, et al. Anatomical corporal topographical location of acupuncture points and the indications for their use. *Voronezh University*. 1990;144. In Russian [Качан А.Т., Богданов Н.Н., Варнаков П.Х., и др. Анатомо-топографическое расположение корпоральных точек акупунктуры и показания к их применению. Воронеж. Издательство Воронежского университета. 1990; 144 с.].

21. Zhu Lian. Guide to a modern chzhen-tszyu therapy. Acupuncture and cautery. 1959; 280. In Russian [Чжу Лянь. Руководство по современной чжень-цзю-терапии. Иглоукалывание и прижигание. 1959; 280.].

22. Tabeeva DM, editor. Guide to acupuncture. 1980;560. In Russian [Руководство по иглорефлексотерапии. Под ред. Д.М. Табеевой. 1980; 560.].

23. APEXMED INTERNATIONAL B. V.; Keizersgracht, 62-64, 10515 CS Amsterdam, The Netherlands; 2016. Available from: <http://www.apexmed.ru/upload/iblock/d33/d3332eb45e033705c4b714cfd407563.pdf> [Термометр бесконтактный инфракрасный SENSITEC NF-3101. Производитель APEXMED INTERNATIONAL B. V., Keizersgracht, 62–64, 10515 CS Amsterdam, The Netherlands. <http://www.sensitec.ru/catalog/elektronnye-termometry/nf-3101.html> [Non-contact infrared thermometer SENSITEC NF-3101 [Internet].

24. Luvsan G. Traditional and modern aspects of oriental reflexology. M.: Science, 1990. 576 p. In Russian. [Лувсан Г. Традиционные и современные аспекты восточной рефлексотерапии. М.: Наука, 1990. 576 с.].

25. Obrosova AN, editor. Physical factors in complex treatment and prevention of internal and nervous diseases. M.: Medicine, 1971. p. 34–35. In Russian [Физические факторы в комплексном лечении и профилактике внутренних и нервных болезней под общей редакцией А.Н. Обросова. М.: Медицина, 1971. С. 34–35.].

26. Obrosova AN, editor. Physical factors in complex treatment and prevention of internal and nervous diseases. M.: Medicine, 1971. P. 30. In Russian. [Физические факторы в комплексном лечении и профилактике внутренних и нервных болезней под общей редакцией А.Н. Обросова. М.: Медицина, 1971. страница 30].

27. Kirichinskiy AR. Reflex physiotherapy (introduction to the study of physiotherapy). State Medical Publishing

House of the Ukrainian SSR; 1959. P. 98. In Russian. [Киричинский А.Р. Рефлекторная физиотерапия (введение в изучение физиотерапии). Государственное медицинское издательство УССР, Киев, 1959. страница 98].

28. Obrosova AN, ed. Directory of practical physician in physiotherapy. Leningrad: Medicine, 1963. P. 9. In Russian. [Справочник практического врача по физиотерапии. Под ред. проф. Обросова А.Н. Ленинград: Медицина, 1963. страница 9].

29. Tkachenko BI, ed. Normal human physiology: a textbook for higher educational institutions. M.: Medicine, 2008. P. 928. In Russian [Нормальная физиология человека: учебник для высших учебных заведений. Под ред. академика РАМН Б.И. Ткаченко. 2-е изд., испр. и доп. М.: Медицина, 2005. 928 с.].

30. Lashkov VF. Morphology of innervation of respiratory system in mammals and human: PhD thesis. M.: Academy of Medical Sciences of the USSR, 1961. P. 14. In Russian [Лашков В.Ф. Морфология иннервации органов дыхания млекопитающих и человека: автореф. дис. ... д-ра мед. наук. М.: Акад. мед. наук СССР, 1961. страница 14].

31. Obrosova AN, ed. Directory of Practical Physician in Physiotherapy. Leningrad: Medicine, 1963. P. 8. In Russian [Справочник практического врача по физиотерапии. Под ред. проф. Обросова А.Н. Ленинград: Медицина, 1963. страница 8].

Информация об авторах:

Реуков Алексей Семенович, кандидат медицинских наук, врач рефлекс- и физиотерапевт, старший научный сотрудник научно-исследовательской лаборатории неврологии ФГБУ «НМИЦ им. В.А. Алмазова» Минздрава России;

Наймушин Александр Викторович, заведующий отделением анестезиологии и реанимации с палатами интенсивной терапии № 2 ФГБУ «НМИЦ им. В.А. Алмазова» Минздрава России;

Морошкин Виктор Сергеевич, доктор медицинских наук, ведущий научный сотрудник ФГБУ «НМИЦ им. В.А. Алмазова» Минздрава России;

Козленок Андрей Валерьевич, кандидат медицинских наук, заведующий отделом клинической физиологии кровообращения «НМИЦ им. В.А. Алмазова» Минздрава России;

Преснухина Александра Петровна, медицинская сестра кабинета иглорефлексотерапии и пунктурной физиотерапии ФГБУ «НМИЦ им. В.А. Алмазова» Минздрава России.

Author information:

Alexey S. Reukov, MD, PhD, Doctor of Reflex and Physical Therapist, Senior Scientific Researcher, Laboratory of Neuroscience, Almazov National Medical Research Centre;

Aleksandr V. Naymushin, MD, Head, Anesthesiology and Resuscitation Intensive Care Unit, Almazov National Medical Research Centre;

Victor S. Moroshkin, MD, PhD, DSc, Leading Researcher, Almazov National Medical Research Centre;

Andrey V. Kozlenok, MD, PhD, Head, Department of Clinical Physiology of Blood Circulation, Almazov National Medical Research Centre;

Alexandra P. Presnukhina, Nurse, Almazov National Medical Research Centre.