

РОССИЙСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ ДРУЖБЫ НАРОДОВ



**Вестник Российского университета дружбы народов.
Серия: МЕДИЦИНА**

2019 Том 23 № 3

DOI: 10.22363/2313-0245-2019-23-3

<http://journals.rudn.ru/medicine>

Научный журнал

Издается с 1997 г.

Издание зарегистрировано Федеральной службой по надзору в сфере связи, информационных технологий и массовых коммуникаций (Роскомнадзор)

Свидетельство о регистрации ПИ № ФС 77-61206 от 30.03.2015 г.

Учредитель: Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Российский университет дружбы народов»

РЕДАКЦИОННАЯ КОЛЛЕГИЯ

Главный редактор

СЕПИАШВИЛИ Реваз Исмаилович, член-корреспондент РАН, академик Академии наук Грузии, д.м.н., профессор, заведующий кафедрой иммунологии и аллергологии РУДН, Москва, Россия
E-mail: wipocis@gmail.com *ORCID ID:* orcid.org/0000-0001-6091-1381

Заместители главного редактора

СЕМЯТОВ Саид Мухамматович, д.м.н., профессор, кафедра акушерства и гинекологии РУДН, Москва, Россия.
E-mail: ssem@mail.ru

КАНОНИКА Вальтер, профессор, Университет Генуи, Италия. *E-mail:* canonica@unige.it

ВАЛЕНТА Рудольф, профессор, Венский медицинский университет, Вена, Австрия.

E-mail: rudolf.valenta@meduniwien.ac.at

Ответственный секретарь

ГУРЬЯНОВА Светлана Владимировна, к.б.н., доцент, Институт биоорганической химии им. академиков М.М. Шемякина и Ю.А. Овчинникова РАН, Москва, Россия.
E-mail: svgur@mail.ru *ORCID ID:* orcid.org/0000-0001-6186-2462

Члены редакционной коллегии

АКДИС Мубацел, профессор, Научно-исследовательский институт по аллергии и астме, Давос, Швейцария;

БАХНА Сами, профессор, Университет Луизианны, Шреверпорт, США;

БЛАГОНРАВОВ Михаил Львович, д.м.н., профессор, кафедра общей патологии и патологической физиологии им. В.А. Фролова РУДН, Москва;

БЫКОВ Илья Михайлович, д.м.н., профессор, заведующий кафедрой фундаментальной и клинической биохимии, Кубанский государственный медицинский университет, Краснодар;

ВЕСЕЛКИН Николай Петрович, д.м.н., профессор, академик РАН, лаборатория 9, Институт эволюционной физиологии и биохимии им. И.М. Сеченова РАН, Санкт-Петербург;

ГАБИБОВ Александр Габирович, академик РАН, д.х.н, профессор, Институт биоорганической химии им. академиков М.М. Шемякина и Ю.А. Овчинникова РАН, Москва;

ДЕЕВ Сергей Михайлович, д.б.н., профессор, член-корреспондент РАН, Институт биоорганической химии им. академиков М.М. Шемякина и Ю.А. Овчинникова РАН, Москва;

ЕФРЕМОВ Анатолий Васильевич, д.м.н., профессор, член-корреспондент РАН, кафедра патологической физиологии и клинической патофизиологии, Новосибирский государственный медицинский университет, Новосибирск;

КАПЛАН Аллен, профессор, Медицинский университет Южной Каролины, Чарльстон, США;

КАТЕЛАРИС Конни, профессор, Университет Западного Сиднея, Австралия;

КОБАЛАВА Жанна Давидовна, д.м.н., профессор, кафедра пропедевтики внутренних болезней РУДН, Москва;

КУСТОВИЦ Аднан, профессор, Имперский колледж Лондона, Великобритания;

МАРТИН Брайан, профессор, директор Медицинского института Университета штата Огайо, Колумбус, США;

МЕРКЭЛИ Бела, профессор, директор Кардиоцентра Университета Земмельвейса, Будапешт, Венгрия;

НАПАРСТЕК Яков, профессор, Университет Хадасса, Иерусалим, Израиль;

НОЗДРАЧЕВ Александр Данилович, д.м.н., профессор, академик РАН, лаборатория физиологии рецепции, Институт физиологии им. И.П. Павлова РАН, Санкт-Петербург;

РОЩЕВСКИЙ Михаил Павлович, д.м.н., профессор, академик РАН, отдел сравнительной кардиологии Коми НЦ УрО РАН, Сыктывкар;

СЕВЕРИН Евгений Сергеевич, д.м.н., профессор, член-корреспондент РАН, Всероссийский научный центр молекулярной диагностики и лечения, Москва;

СЛАВЯНСКАЯ Татьяна Александровна, д.м.н., профессор, Институт иммунофизиологии, Москва;

ХАВИНСОН Владимир Хацкелевич, д.м.н., профессор, член-корреспондент РАН, директор Санкт-Петербургского института биорегуляции и геронтологии РАН, Санкт-Петербург;

ЧЕХАНОВЕР Аарон, профессор, лауреат **Нобелевской премии**, Медицинский и научно-исследовательский институт Раппапорта, Технион — Израильский технологический институт, Хайфа, Израиль

RUDN University



RUDN JOURNAL OF MEDICINE

2019 VOLUME 23 NUMBER 3
DOI: 10.22363/2313-0245-2019-23-3
<http://journals.rudn.ru/medicine>

Founded in 1997

Founder: Peoples' Friendship University of Russia

EDITORIAL BOARD

Editor-in-Chief

SEPIASHVILI Revaz I., Corresponding Member of the Russian Academy of Sciences, Academician of the Georgian Academy of Sciences, MD, Professor, Head of the Department of Immunology and Allergology, Peoples' Friendship University of Russia (RUDN University), Moscow.

E-mail: wipocis@gmail.com *ORCID ID:* orcid.org/0000-0001-6091-1381

Deputy Chief Editor

SEMYATOV Said M., MD, Professor, Department of Obstetrics and Gynecology, Peoples' Friendship University of Russia (RUDN University), Moscow. *E-mail:* ssem@mail.ru

CANONICA Walter, MD, Professor, University of Genoa, Italy. *E-mail:* canonica@unige.it

VALENTA Rudolph, MD, Professor MD, Medical University of Vienna, Vienna, Austria.

E-mail: rudolf.valenta@meduniwien.ac.at

Executive Secretary

GURYANOVA Svetlana V., Ph.D., Associate Professor, Shemyakin and Ovchinnikov Institute of Bioorganic Chemistry RAS, Moscow. *E-mail:* svgur@mail.ru *ORCID ID:* orcid.org/0000-0001-6186-2462

Members of Editorial Board

AKDIS Mubacel, MD, Professor, Research Institute for Allergy and Asthma, Davos, Switzerland;

BAHNA Sami, MD, Professor, University of Louisiana, Shreveport, USA;

BLAGONRAVOV Mikhail L., MD, Professor, Frolov Department of General Pathology and Pathological Physiology Peoples' Friendship University of Russia (RUDN University), Moscow;

BYKOV Ilya M., MD, Professor, Head of the Department of Fundamental and Clinical Biochemistry, Kuban State Medical University, Krasnodar;

CIEHANOVER Aaron, MD, Professor, **Nobel Prize Winner**, Rappaport Medical and Research Institute, Technion — Israel Institute of Technology, Haifa, Israel;

CUSTOVIC Adnan, MD, Professor, Imperial College of London, Great Britain;

GABIBOV Alexander G., D. Sc., Professor, Academician of the Russian Academy of Sciences, Shemyakin and Ovchinnikov Institute of Bioorganic Chemistry RAS, Moscow;

DEEV Sergey M., D. Sc., Professor, Corresponding Member of the Russian Academy of Sciences, Shemyakin and Ovchinnikov Institute of Bioorganic Chemistry RAS, Moscow;

EFREMOV Anatoly V., MD, Professor, Corresponding Member of the Russian Academy of Sciences, Department of Pathological Physiology and Clinical Pathophysiology, Novosibirsk State Medical University, Novosibirsk;

KAPLAN Allen, MD, Professor, University of Medicine, South Carolina, Charleston, USA;

KATELARIS Connie, MD, Professor, University of Western Sydney, Australia;

KHAVINSON Vladimir Kh., MD, Professor, Corresponding Member of the Russian Academy of Sciences, Director of the St. Petersburg Institute of Bioregulation and Gerontology RAS, St. Petersburg;

KOBALAVA Zhanna D., MD, Professor, Department of Propaedeutics of Internal Medicine Peoples' Friendship University of Russia, Moscow;

MARTIN Bryan, MD, professor, Director of the Ohio State University Medical Institute, Columbus, USA;

MERKELY Bela, MD, PhD, Professor and Chairman of Heart and Vascular Center, Rector of the University of Semmelweis, Budapest, Hungary;

NAPARSTEK Yakov, MD, Professor, University of Hadassah, Jerusalem, Israel;

NOZDRACHEV Alexander D., MD, Professor, Academician of the Russian Academy of Sciences, Laboratory of Reception Physiology Pavlov Institute of Physiology of the Russian Academy of Sciences, St. Petersburg;

ROSHCHEVSKY Mikhail P., MD, Professor, RAS Academician, Comparative Cardiology Department, Komi Scientific Center, Ural Branch of the Russian Academy of Sciences, Syktyvkar;

SEVERIN Evgeniy S., MD, Professor, Corresponding Member of the Russian Academy of Sciences, All-Russian Scientific Center for Molecular Diagnostics and Treatment, Moscow;

SLAVYANSKAYA Tatiana A., MD, Professor, Institute of Immunofisiology, Moscow;

VESELKIN Nikolai P., MD, Professor, Academician of the Russian Academy of Sciences, Laboratory 9, Sechenov Institute of Evolutionary Physiology and Biochemistry, RAS, St. Petersburg

**Вестник Российского университета дружбы народов.
Серия: МЕДИЦИНА**

ISSN 2313-0261 (online); 2313-0245 (print)

4 выпуска в год

Входит в перечень рецензируемых научных изданий ВАК РФ.

Языки: русский, английский.

Материалы журнала размещаются на платформе РИНЦ Российской научной электронной библиотеки, Electronic Journals Library Cyberleninka, Directory of Open Access Journals.

Цель и тематика

Журнал *«Вестник Российского университета дружбы народов. Серия: Медицина»* — периодическое международное рецензируемое научное издание.

Цель журнала — интегрировать результаты научных исследований и богатый опыт отечественных и зарубежных специалистов в области медицинских и биологических наук в международное научное пространство, быть открытой площадкой для дискуссии и обмена опытом.

Редакционная коллегия представлена авторитетными отечественными и зарубежными учеными из Австралии, Австрии, Великобритании, Венгрии, Израиля, Италии, США, Швейцарии с индексом Хирша по Scopus от 50 до 85. В ее состав входят 5 академиков РАН, 9 член-корреспондентов РАН и лауреат Нобелевской премии.

Журнал публикует научные обзоры, оригинальные статьи и результаты клинических, клинико-экспериментальных и фундаментальных научных работ, описания клинических случаев, а также другие материалы по актуальным вопросам медико-биологических проблем.

Журнал ориентирован на ученых и преподавателей медицинских вузов, аспирантов и молодых ученых, практических врачей, ведущих поисковые работы по разработке новых и по усовершенствованию существующих профилактических, диагностических, лечебных и реабилитационных методов.

Основные рубрики журнала: биология, физиология, клинические дисциплины, медико-профилактические дисциплины.

Решением ВАК Министерства образования и науки РФ журнал входит в «Перечень периодических изданий, в которых рекомендуется публикация основных результатов диссертаций на соискание ученой степени кандидата и доктора наук».

Редакционная коллегия журнала приглашает к сотрудничеству ученых и научные коллективы по подготовке специальных тематических выпусков журнала.

Правила оформления статей, архив и дополнительная информация размещены на сайте: <http://journals.rudn.ru/medicine>.

Электронный адрес: svgur@mail.ru.

**Литературный редактор: К.В. Зенкин
Компьютерная верстка: Е.П. Довголевская**

Адрес издательства:

115419, Москва, Россия, ул. Орджоникидзе, д. 3
Тел.: +7 (495) 955-07-16; e-mail: publishing@rudn.ru

Почтовый адрес редакции

ул. Миклухо-Маклая, д. 8, Москва, Россия, 117198
Тел.: +7 (910) 465-15-37
e-mail: svgur@mail.ru

Подписано в печать 27.09.2019. Выход в свет 30.09.2019. Формат 60×90/8.

Бумага офсетная. Печать офсетная. Гарнитура «Times New Roman».

Усл. печ. л. 14,50. Тираж 500 экз. Заказ № 1848. Цена свободная.

Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования
«Российский университет дружбы народов» (РУДН)
117198, г. Москва, Россия, ул. Миклухо-Маклая, д. 6

Отпечатано в типографии ИПК РУДН
115419, Москва, Россия, ул. Орджоникидзе, д. 3,
тел. +7 (495) 952-04-41; publishing@rudn.ru

RUDN Journal of Medicine

ISSN 2313-0261 (online); 2313-0245 (print)

4 issues per year

Included in the list of peer-reviewed scientific publications of the higher attestation Commission of the Russian Federation.

Languages: Russian, English.

The journal articles are posted on the platform of science and the Russian scientific electronic library, Electronic Journals Library Cyberleninka, Directory of Open Access Journals.

Aim and Scope

RUDN Journal of Medicine — the periodic international peer-reviewed scientific publication.

The goal of the magazine is to integrate the results of scientific research and the experience of Russian and foreign specialists in the field of medical and biological sciences into the international scientific space, to be an open platform for discussion and exchange of experience.

The Editorial Board is represented by authoritative domestic and foreign scientists from Australia, Austria, Great Britain, Hungary, Israel, Italy, Switzerland and USA with Hirsch's Scopus index from 50 to 85. It includes 5 academicians of RAS, 9 Corresponding Members of RAS and Nobel laureate.

The journal publishes scientific reviews, original articles and the results of clinical, experimental and fundamental scientific works, descriptions of clinical cases, and other materials on topical issues of biomedical problems.

The journal is aimed at scientists and teachers of medical universities, post-graduate students and young scientists, practical doctors, leading research works on the development of new ones and on the improvement of existing preventive, diagnostic, therapeutic and rehabilitation methods.

The main headings of the journal are: biology, physiology, clinical disciplines, medico-prophylactic disciplines.

By the decision of the Higher Attestation Commission of the Ministry of Education and Science of the Russian Federation, the journal is included in the "List of periodic scientific and technical publications issued in Russia, in which the publication of the main results of theses for the degree of Doctor of Science".

The editorial board of the journal invites scientists and research teams to develop special thematic issues of the journal.

Submission guidelines, archive, and further information is available on the website: <http://journals.rudn.ru/medicine>.
E-mail address: svgur@mail.ru.

Review editor *K.V. Zenkin*

Computer design *E.P. Dovgolevskaya*

Address of the Publishing House:

3 Ordzhonikidze str., 115419 Moscow, Russia
Ph. +7 (495) 952-04-41; e-mail: publishing@rudn.ru

Mail Address of the Editorial Board:

Miklukho-Maklaya str., 8, Moscow, Russia, 117198
Ph. + 7 (910) 465-15-37;
e-mail: svgur@mail.ru

Printing run 500 copies. Open price.

Federal State Autonomous Educational Institution of Higher Education "RUDN University"
6 Miklukho-Maklaya str., 117198 Moscow, Russia

Printed at RUDN Publishing House:

3 Ordzhonikidze str., 115419 Moscow, Russia
Ph. +7 (495) 952-04-41; e-mail: publishing@rudn.ru

СОДЕРЖАНИЕ

ИММУНОЛОГИЯ. ИНФЕКЦИОННАЯ ПАТОЛОГИЯ

- Лацин Цевертас, Акдис Мубацел.** Разнообразие механизмов аллерген-специфической иммунотерапии (*Обзор*) 233
- Матвеева Л.В., Мосина Л.М., Стенина М.А.** Изменения сывороточных уровней факторов роста при хроническом гастрите (*Оригинальное исследование*) 250

ХИРУРГИЯ. ТРАВМАТОЛОГИЯ

- Алсмади Я.М., Загородний Н.В., Солод Э.И., Лазарев А.Ф., Абдулхабирова М.А., Ананьин Д.А., Петровский Р.А.** Результаты конверсионного остеосинтеза при лечении пациентов с переломами длинных костей (*Оригинальное исследование*) 257
- Касьянов Б.В.** Поиск оптимальной модели предикторов окклюзии бедренно-подколенных и бедренно-тибиальных шунтов (*Оригинальное исследование*) 271

АКУШЕРСТВО И ГИНЕКОЛОГИЯ

- Ревзоева Ю.А., Шакурова Е.Ю.** Эндометриоз как причина внутрибрюшного кровотечения при беременности (*Клинический случай*) 283

КАРДИОЛОГИЯ

- Ндирахыша Е., Барансака Е., Няндви Дж., Бкулу Х., Мусеребаньи С., Нимбуранира М., Няндви Р.** Ревматические пороки сердца в Бурунди (*Оригинальное исследование*) 290

ФИЗИОЛОГИЯ. ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ФИЗИОЛОГИЯ

- Акименко М.А., Колмакова Т.С., Оксенюк О.С., Калмыкова Ю.А., Смирнова О.Б.** Особенности развития эндогенной интоксикации при экспериментальной обструкции мочевыводящих путей (*Оригинальное исследование*) 297
- Меркулова М.А., Акулина М.В., Лапкин М.М.** Гендерные особенности формирования целенаправленного поведения человека при воспроизведении зрительных образов с различной результативностью (*Оригинальное исследование*) 308
- Ажикова А.К., Федорова Н.Н., Журавлева Г.Ф.** Морфологические особенности ожоговой раны кожи у крыс на фоне коррекции стимуляторами репарации тканей (*Оригинальное исследование*) 318

ЭПИДЕМИОЛОГИЯ

- Янчевская Е.Ю., Меснянкина О.А.** Математическое моделирование и прогнозирование в эпидемиологии инфекционных заболеваний (*Обзор*) 328

CONTENTS

IMMUNOLOGY. INFECTIOUS PATHOLOGY

- Lacin Cevhertas, Mübeccel Akdis.** Diverse Mechanisms of Allergen Specific Immunotherapy (*Review*) 233
- Matveeva L.V., Mosina L.M., Stenina M.A.** Changes in Serum Levels of Growth Factors in Chronic Gastritis (*Original Article*) 250

SURGERY. TRAUMATOLOGY

- Alsmadi Ya.M., Zagorodniy N.V., Solod E.I., Lazarev A.F., Abdulkhabirov M.A., Ananyin D.A., Petrovskiy R.A.** Results of Conversion Osteosynthesis in Treatment of Patients with Long Bone Fractures (*Original Article*) 257
- Kasyanov B.V.** Searching for the Optimal Predictors' Model for Occlusion of the Femoral-popliteal and Femoral-tibial Bypasses (*Original Article*) 271

OBSTETRICS AND GINECOLOGY

- Revzoeva Y.A., Shakurova E.Y.** Endometriosis as a Reason of Intraabdominal Bleeding in Pregnancy (*Case Report*) 283

CARDIOLOGY

- Ndirahisha E., Baransaka E., Nyandwi J., Bukuru H., Muserebanyi C., Nimburanira M., Nyandwi R.** Management of Rheumatic Heart Diseases in Burundi (*Original Article*) 290

PHYSIOLOGY. EXPERIMENTAL PHYSIOLOGY

- Akimenko M.A., Kolmakova T.S., Oksenjuk O.S., Kalmykova Yu.A., Smirnova O.B.** Development Features of the Endogenous Intoxication During Experimental Obstruction of the Urinary Tracts (*Original Article*) 297
- Merkulova M.A., Akulina M.V., Lapkin M.M.** Gender Features of Formation of Purposeful Human Behavior when Playing Images with Different Performance (*Original Article*) 308
- Azhikova A.K., Fedorova N.N., Zhuravleva G.F.** Morphological Features of the Burn Wound of Skin at Rats Against the Background of Correction by Stimulators of the Reparation of Tissues (*Original Article*) 318

EPIDEMIOLOGY

- Yanchevskaya E.Ya., Mesnyankina O.A.** Mathematical Modelling and Prediction in Infectious Disease Epidemiology (*Review*) 328



ОБЗОР. ИММУНОЛОГИЯ. ИНФЕКЦИОННАЯ ПАТОЛОГИЯ
REVIEW. IMMUNOLOGY. INFECTIOUS PATHOLOGY

DOI: 10.22363/2313-0245-2019-23-3-233-249

Diverse Mechanisms of Allergen Specific Immunotherapy

Lacin Cevhertas¹, Mübeccel Akdis²

¹Department of Immunology, Institute of Health Sciences,
Bursa Uludag University, Bursa, Turkey

²Swiss Institute of Allergy and Asthma Research (SIAF),
University of Zurich, Herman-Burchard-Strasse 9,
CH-7265 Davos Wolfgang, Switzerland

Abstract. Allergen immunotherapy (AIT) is widely used to establish a tolerant immune response and it is currently the only disease modifying treatment. There are different routes to administer the allergen, including subcutaneous, sublingual, intralymphatic, epicutaneous, intradermal, and oral and local nasal allergen immunotherapy. Although the optimal administration route depends on the type of allergen, some patients remain unresponsive and so it is important to predict the outcome before and during treatment. Therefore, there is a need to identify candidate prognostic markers for allergen immunotherapy. Herein, we discuss the recent literature on the molecular mechanisms of AIT.

Key words: allergen immunotherapy (AIT), allergen, subcutaneous, sublingual, intralymphatic, epicutaneous, intradermal, oral, nasal, prognostic markers

Correspondence author: Mübeccel Akdis, MD, PhD, Swiss Institute of Allergy and Asthma Research (SIAF), Herman-Burchard-Strasse 9, CH-7265 Davos Wolfgang, Switzerland; E-mail: akdism@siaf.uzh.ch
ORCID ID: 0000-0003-2113-1870

For citation: Lacin Cevhertas, Mübeccel Akdis. (2019). Diverse Mechanisms of Allergen Specific Immunotherapy. *RUDN Journal of Medicine*, 23 (3), 233—249. DOI: 10.22363/2313-0245-2019-23-3-233-249.

Для цитирования: Лацин Цевертас, Акдис Мубацел. Разнообразие механизмов аллерген-специфической иммунотерапии // Вестник Российского университета дружбы народов. Серия: Медицина. 2019. Т. 23. No 3. С. 233—249. DOI: 10.22363/2313-0245-2019-23-3-233-249.

Abbreviations

Th, T helper
Ig, immunoglobulin
DCs, dendritic cells
VEGFa, vascular endothelial growth factor A
SCIT, subcutaneous allergen immunotherapy
OIT, Oral immunotherapy
SLIT, Sublingual allergen immunotherapy
SLIT-tablet, Sublingual immunotherapy tablet

HDM, house dust mite
ILIT, Intralymphatic immunotherapy
EPIT, Epicutaneous immunotherapy
APCs, antigen-presenting cells
IDIT, intradermal immunotherapy
poly lactic-co-glycolic acid, PLGA
LNIT, Local nasal immunotherapy
Der p, *Dermatophagoides pteronyssinus*
IL, interleukin
Tregs, regulatory T cells

Bregs, regulatory B cells
 ILCs, innate lymphoid cells
 TGF, transforming growth factor
 nTregs, natural Tregs
 H2R, histamine type 2 receptor
 nNO, nasal nitric oxide
 Tfh, follicular helper T
 TCR, T cell receptor
 CRTH2, prostaglandin D2 receptor
 CCR, C-C chemokine receptor
 ILC1s, Group 1 ILCs
 ILC2s, group 2 ILCs
 ILC3s, group 3 ILCs
 ROR γ t, retinoic acid-related orphan receptor gamma t
 cDCs, classical/conventional dendritic cells
 LP, lamina propria
 MesLNs, mesenchymal lymph nodes
 CD-Sens, allergen threshold sensitivity
 DAO, diamine oxidase
 tIgE, total IgE
 sIgG4, allergen-specific IgG4
 IgE-FAB, IgE-facilitated allergen binding to B cells
 ISAC, Immuno-solid-phase allergen chip
 DCregs, regulatory dendritic cells
 sIgG4, allergen-specific IgG4
 ISAC, Immuno-solid-phase allergen chip
 Tr 1, Tr 1 type regulatory

Key Messages

- ◆ Monitoring the alteration in T cells and regulatory B cells during IT treatment may predict the outcome of AIT.
- ◆ Regulatory B cells are capable of inducing tolerance in patients who respond to AIT through their IL-10+IL1RA, as well as their IgG4 products which capture the allergen before it reaches IgE.
- ◆ As a consequence of SLIT, OIT, and EPIT are epigenetic alterations in the FoxP3 promoter region in Tregs which is important to prolonged production of Tregs.
- ◆ Ratios of IgG4, IgA, and IgA2 to IgE might be functional to assess the benefit and clinical response to AIT.

Introduction

Allergies develop due to the immune response to discrete environmental protein antigens, called allergens [1]. The first step in development is known as the sensitization phase. Subsequent activation of dendritic cells (DCs) with the allergen lead to the expansion of allergen-specific T helper (Th) 2 cells. These clones can induce Ig (immunoglobulin) E isotype switching in B cells and differentiation into IgE-secreting plasma cells. The IgE then binds to the high-affinity Fc ϵ RI on basophils and mast cells. Once

the allergen crosslinks the IgE antibodies bound to these receptor, it elicits a type I hypersensitivity reaction triggering the degranulation and release of various synthesized mediators such as histamine, leukotrienes, heparin, some proteases in addition to TNF- α and vascular endothelial growth factor A (VEGFa) (Figure 1) [1].

Since the discovery of the molecular structures of allergens it has become possible to produce recombinant and synthetic allergens and use them in allergen-specific immunotherapy (AIT) to induce a protective immune response [2]. AIT is widely used for establishing a tolerant immune response as well as maintaining a long-lasting effect, even if the patient displays inconsistent treatment compliance. Furthermore, AIT is a cost-saving method when compared to anti-cytokine antibodies and is able to decrease the usage of symptomatic drug treatment [3]. Even though AIT is the only disease modifying treatment, this therapy is limited by its efficacy, safety, length, patient adherence to treatment [4], and importantly, not every patient responds to treatment. In the interest of determining the effects of AIT on developing immune tolerance to allergens, routine laboratory tests and biomarkers must be developed [1, 5], and so there is a need to improve our understanding of the immunological mechanisms involved.

In this review, we focus on the current literature on the various mechanisms of immunotherapy and potential biomarkers for monitoring clinical and immunological response to AIT for stratification of patients.

General Methods and Novel Approaches of Administration

Various guidelines for AIT are available but in a methodological manner they are heterogeneous. Up to now, subcutaneous allergen immunotherapy (SCIT) has been the major administration route of AIT. In this section, we define and discuss SCIT and other promising AIT routes, including epicutaneous, sublingual, intradermal, intralymphatic, oral, and nasal [6, 7].

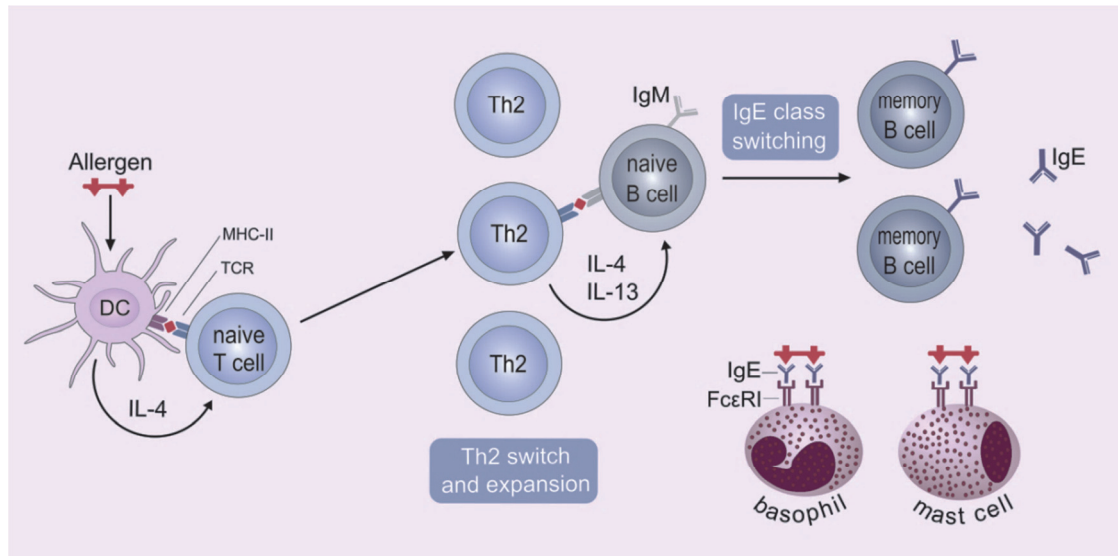


Fig. 1. Mechanisms of allergic immune response
Рис. 1. Механизм иммунного ответа на аллергены

In SCIT the allergens can be either aqueous or physically-adsorbed (depot) extracts, or chemically modified allergens (allergoids) as depot formulations [8]. The efficacy of SCIT has been demonstrated with beeverenom, ragweed pollen, dust mite, grass pollens, cat and dog dander, and the dosing regimen has been optimized [9]. Moreover, it is an efficacious treatment for adults and children who have allergic rhinitis (AR) with or without asthma [8], and in AR patients with or without conjunctivitis [10]. In addition, the standard duration of treatment is between 3—5 years with respect to prospective studies of SCIT with grass pollen and house dust mite (HDM) extract in AR and asthmatic patients [11]. Although it is the most common IT route, the administration of SCIT remains limited due to the frequent injections required for a period of at least 3 years [9]. Adverse reactions mostly appear within 30 minutes after injection and are usually observed as local reactions (injection site redness and swelling) [12]. It is also worth to point out that current SCIT challenges include allergen heterogeneity, dosage optimization and duration of treatment.

Sublingual allergen immunotherapy (SLIT) comprises sublingual (oral) administration of a certain amount of allergen extract which causes the allergy [13]. However, biodistribution studies have shown the lack of systemic absorption of allergen through

the oral mucosa after sublingual administration. Hence, the clinical effect should arise from the local interaction of the allergen with the mucosal immune system. Different formulations of allergens have been developed as alternatives to SCIT, such as the sublingual immunotherapy tablet (SLIT-tablet). Particularly SLIT-tablets may be beneficial for children who are scared of injections and needles [14]. The SLIT-tablets have been developed for the treatment of grass pollen-induced AR and HDM-induced AR but the allergen content and dosing have not been standardized to date. The varied content among different products also affects the guidelines [15]. In addition, a limitation of SLIT tablet occurs from its ingredient which consists of only one antigen [14]. It has been recently demonstrated that pharmaceutical SLIT-tablet formulations are also important and affects the efficacy with which allergen has delivered from the dry state of the tablet into a soluble form [16]. SLIT has a good safety and tolerability profile compared to SCIT owing to the lack of systemic exposure to intact allergens and low frequency of systemic allergic reactions [14].

Oral immunotherapy (OIT) is an option for treatment of food allergy and has been broadly used to treat peanut, cow's milk, and egg allergy in clinical practice [7]. The food used in the study was

prepared at low concentrations through a serial dilutions of food suspensions [17]. It has shown that low-dose OIT has the capability of achieving sustained unresponsiveness in children with peanut anaphylaxis by inducing immunological changes [18]. On the other hand, OIT can be given in an adult patient who has severe milk, peanut, or egg allergy under certain conditions. Even though OIT leads into desensitization it still remains unclear whether tolerance is persistent [19]. Long-term OIT in adults has a different efficacy and safety profile and requires further inspection, even though a similar risk and rate of allergic and anaphylactic events during build-up and maintenance phase has been demonstrated [20]. The most common side effect is itching, however, compared with other AIT administration route, OIT is prone to frequent and more severe adverse events, for instance, anaphylaxis, gastrointestinal side effects, and eosinophilic esophagitis [19, 21]. Consequently, there is a large gap in studies related to OIT due to focusing mostly on peanut OIT which must be filled in immediately.

Intralymphatic immunotherapy (ILIT) is a direct intralymphatic injection of the antigen into lymph nodes, which improves patient adherence to AIT treatment by reducing the number of applications and length of treatment [6]. The major advantages of ILIT are the short duration of treatment and the administration of allergen extract at low doses. Clinical trials have shown that ILIT against grass pollen and bee venom is safe and efficient. It also has a reduced risk of systemic adverse effects, such as anaphylaxis that can have fatal consequences. This novel route of administration is promising but more clinical data is necessary to approve the routine use of ILIT [22].

Epicutaneous immunotherapy (EPIT) benefits from the skin's immune properties to regulate allergic responses. Hence it is one of the allergen-specific immunotherapy approaches currently being investigated for rhino-conjunctivitis and food allergies [23]. EPIT requires depositing the allergen onto a patch with a surrounding adhesive [24]. Two different epicutaneous delivery systems were developed for the purpose of improving allergen skin penetration [23, 25]. Tape stripping consists of physical removal

of the epidermis corneal layers before allergen patch administration, which increases allergen passive diffusion through the epidermal layers. Allergen penetration creates a pro-inflammatory state which increases the interaction between the allergen and antigen-presenting cells (APCs). The hydration/occlusive system forms an occlusive chamber, which permits water to go up from the basal layer to the corneum stratum of the epidermidis. Thus, the allergen can reach the deep epidermis stratum and it is carried by Langerhans cells to local regional lymph nodes [23, 26]. When compared to SCIT or OIT, application of allergen to intact skin is less invasive, without the need for injection or swallowing of an allergen [24]. EPIT is well tolerated, except that only mild skin irritation may occur at the patch site. Furthermore, EPIT shows a desensitization effect lower than OIT and SLIT and an outstanding safety profile [27].

Intradermal immunotherapy (IDIT) is a different AIT administration approach, which is based on allergen injection into the epidermis. A recent study focused on the potential of intradermal delivery of nanoparticle vaccines by using hollow microneedles. This study showed that nanoparticles coated with poly lactic-*co*-glycolic acid (PLGA) induced a stronger IgG2a response than mesoporous silica nanoparticles, gelatin nanoparticles and liposomes. Moreover, CD8⁺ and CD4⁺ T cell responses were highest when induced by OVA/poly(I:C)-loaded liposomes [28]. In summary, a microneedle delivery method was suggested for the intradermal injection of nanoparticle vaccines. This novel antigen administration approach was tested in murine models [28]. However, it may induce tolerance more efficiently in human compared to other administration routes.

Local nasal immunotherapy (LNIT) involves the spraying of allergen extracts directly into the nasal cavity. These allergens can be natural or chemically modified and are provided in a soluble form. It seems that LNIT is effective for the treatment of allergic rhinitis [29]. However, the study with children has proved that LNIT frequently causes

a local adverse reaction [30]. Novel techniques have been developed to reduce the number of persistent nasal reactions and ease the implementation. A recent *Dermatophagoides pteronyssinus* (Der p)–coated strip has been developed for self-application. Although there were no systemic adverse events, some patients had transient nasal symptoms during LNIT treatment but were controlled with oral prednisolone [29].

An Overview of the Cellular and Molecular Mechanisms of AIT

There are various factors which play different roles in developing an allergy. Western lifestyle or living without chronic infections with mycobacteria, helminths or *Helicobacter* in an environment causes

increased Th2 cell immunity via loss of regulatory T cells (Tregs) or interleukin (IL)-10-producing regulatory B cells (Bregs) [31]. Dysregulation in Th2 immunity is seen with increased concentrations of allergen-specific immunoglobulin IgE caused by IgE-dependent degranulation of mast cells and basophils. Moreover, IL-4 secreting innate lymphoid cells (ILCs) and natural killer T cells are also involved in the further development of type 2 immune responses [32]. Each of these factors plays a part in allergic inflammation. AIT is relevant to all of these previously mentioned components. The aim of AIT is to re-establish immune tolerance to allergens (Figure 2). Different types of AIT may comprise various mechanisms. Recent findings are written below.

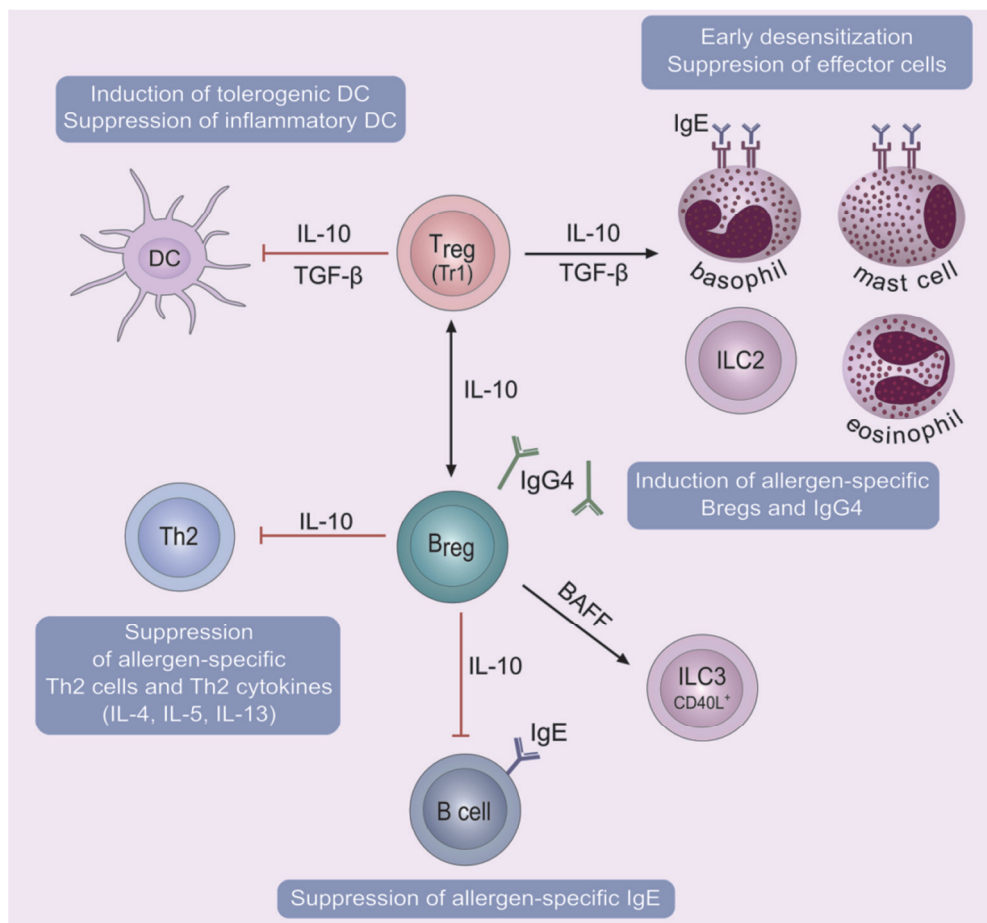


Fig. 2. Mechanisms of immune tolerance during AIT

Рис. 2. Механизм формирования иммунологической толерантности к аллергенам

SCIT Mechanisms

It is well known that the essential mechanisms of SCIT involves the reestablishment of the peripheral T cell tolerance via inducing different types of Treg cells [33]. It has been demonstrated that IL-10-secreting Tr1 cell numbers were increased after 3 months and remained constant until 12 months in peripheral blood [34]. Similarly, a 2-year study with grass pollen SCIT showed increased numbers of IL-10+ Tregs in nasal mucosa [35]. In addition to Tregs, bee venom immunotherapy can also induce and maintain tolerance through IL-10-producing B regulatory subsets in patients during bee venom immunotherapy [36]. In a recent study also demonstrated Der p 1-specific B-cell and Breg cell responses over a 2-year period during AIT and suggests novel mechanisms of allergen tolerance, such as an increase in numbers of circulating allergen-specific memory B cells and IL-1RA production by Breg cells [37].

SLIT Mechanisms

After sublingually (oral) administration of a particular allergen, an antigen is presented to Tregs. They secrete IL-10 and transforming growth factor (TGF)- β which can induce the primary IgG4 subtype and IgA antibodies production by B cells. These antigen-specific IgG antibodies can block the allergic inflammation cascade outcome of antigen recognition by IgE. Furthermore, Tregs suppress IgE production via downregulating cytokine production in Th2 cells [13].

ILIT Mechanisms

In a novel approach with major cat allergen Feld1 has demonstrated that after intralymphatic immunotherapy with recombinant MAT-Feld1 in a human, a predominant subclass of IgG was observed as IgG4 instead of IgG, IgG2 and IgG3 [38]. T cell unresponsiveness to allergen identified by increased allergen-specific IL-10-producing FOXP3 positive Tregs [22].

EPIT Mechanisms

Research has shown that EPIT induces Tregs. These cells are the centre of the immune regulatory effect and they inhibit Th2 cells. EPIT-induced Tregs also express a large repertoire of homing receptors suggesting that Tregs are able to migrate to various sites of allergen exposure (i.e., skin, lung and gut), suppress local immune responses to allergen stimulation, and potentially induce tolerance [24].

IDIT Mechanisms

According to intradermal grass pollen immunotherapy phase 2 trial in adults with moderate-to-severe allergic rhinitis, the results relevant with B cells, have shown an elevation in allergen-specific IgE levels and also observed on *P pratense*-specific IgG and IgE titers to the main grass allergens even though there wasn't a difference on IgG4 responses [39]. Additionally, as for T cell responses, they observed higher expression of the Th2 marker CRTH2 and lower expression of Th1 related chemokine receptor CXCR3 on T cells which are cultured from skin punch biopsy explants in the IDIT group. This results suggests that IgE synthesis occurs via local priming of cutaneous Th2 responses [39] and that IDIT is not sufficient to activate an allergen-specific IgG response in the humoral arm of the immune system.

LNIT Mechanisms

Despite the lack of clinical trials and applications of LNIT, this route of immunotherapy has the potential to modulate immune responses systemically and in the local nasal airways. After LNIT with *Peritaria* allergen, inflammatory infiltration has decreased at local sites. In murine models, it was observed that although specific IgE reduced in the serum, the levels of specific and total IgA were increased in the saliva after LNIT [40]. Nonetheless, uncertain immunological mechanisms of LNIT are waiting to be enlightened.

Mast cells and Basophils

The effect of mast cells and basophils on AIT mechanism can be classified as early desensitization and late responses in tissues. The early desensitization of mast cells and basophils are a result of AIT and displays lower responsiveness to allergens even if the allergen-specific IgE levels have increased at the beginning of immunotherapy [6]. Additionally, late effects of AIT on mast cells and basophils based on the attenuation in tissue infiltration and diminishment in releasing of their mediators [41] (Figure 2). In addition, the allergen binds to IgE, which has already bound to the surface receptor FcεRI on mast cells and basophils, triggers cross-linking of the receptors and as a result activating these cells. It is thought that IgG antibodies also play a role in modulating mast cell responses through the stimulation of inhibitory networks, after binding to FcγRIIA and FcγRIIB receptors on mast cells [41]. Furthermore, different subclasses of IgG, which are produced during the process of AIT also inhibit IgE-mediated basophil degranulation. Moreover, it was demonstrated that the most effective antibodies for suppressing FcεRI on basophils were IgG3 and IgG2 [42]. In addition to early sensitization mechanism related to basophils, include rapid upregulation of histamine type 2 receptor (H2R) which has a suppressive effect on FcεRI-mediated activation and degranulation of these cells. This mechanism of early allergen tolerance was determined in patients ongoing venom immunotherapy [41]. However, the mechanism remains to be elucidated.

Allergen-specific, Regulatory T and Follicular Helper T cells

Thymic or natural Tregs (nTregs), which are subsets of Tregs, are prone to perpetuate tolerance to self-antigens. Peripheral T cell tolerance is maintained with the generation of allergen-specific Tregs and reducing the Th2 cell numbers [43]. Immune response to allergens is a consequence of the balance between allergen-specific Tr1 cells and allergen-specific Th2 cells, which have a major role in the development of an allergy. It was shown that Tr1 cells

apply their effect through cell-to-cell interactions by PD-1 and/or CTLA-4 also by means of cytokine products like IL-10 and TGF-β [44]. Immunological studies with allergen-peptide-MHCII tetramers and deep sequencing of T cell receptor repertoires have demonstrated that allergen-specific Foxp3+ Tregs predominate over the response in healthy individuals. On the other hand, the coexistence of Tregs and memory/effector Th2 cells in allergic individuals is most likely due to the recognition of different antigenic epitopes in the same certain allergen by these cell subsets [31]. In a different study with MHC class II tetramers, which have used to sort allergen-specific CD4+ T cells, IL-4, IFN-γ and IL-10 cytokine-secreting cells, has shown that HDM-specific subcutaneous immunotherapy results in a decline of allergic symptoms which correlates with Der p 1-specific Treg cell subsets as well as IL-22-secreting CD4+T-cell responses [45]. This data supports alterations in antigen-specific Tregs during the AIT. Besides, different study with Der p1 and Pam3CSK4, a synthetic TLR2 ligand, illustrated that Der p 1 IT diminished CD8+ CD25+ CD137+ Treg frequency and decreased nNO (nasal nitric oxide) levels. On the other hand, Pam3CSK4 were able to modulate CD137 by cross-linking and retains FoxP3 expression of the CD8+ CD25+ Tregs. These data propose that Pam3CSK4 participates in controlling allergic inflammatory diseases through CD8+ CD25+ Treg cells [46]. In addition, SLIT, OIT and EPIT induce the alteration in epigenetically, especially hypomethylation in the FoxP3 promoter region in Tregs. These changes are responsible for Tregs suppressive functions as well as prolonged production of Tregs [47, 48].

It has been taken for granted that allergen-specific Tregs, allergen-specific and non-specific effector T cells demonstrate phenotypic heterogeneity, which are not completely enlightening. In a study with patients who has peanut allergy has demonstrated that there have changes in genes of individual CD4+ T cells during OIT which have sorted with peanut-MHC dextramers. Furthermore, more data from the same study implied that OIT induces

peanut-specific T cells in order to shift to anergic, memory T-cell phenotype (CD28^{low}Ki67^{low}) [49]. Based on the data from T cell receptor (TCR) analysis combined with single-cell RNA-seq demonstrates profiling T regulatory cell and conventional CD4⁺FoxP3⁻ T cells [50]. The pathogenic subset of allergen-specific T cells, Th2A are characterized by a high expression of prostaglandin D2 receptor (CRTH2) and CD161 and CD49d and downregulation of CD27, C-C chemokine receptor (CCR)7, CD7, and CD45RB [51]. These antigen-specific Th2 cells were found at the centre of the allergic process in atopic individuals and display various phenotypic and functional features distinctive from conventional Th2 cells and were preferentially absent during AIT [52]. Also, prolong SCIT and SLIT with grass-pollen were a clinical improvement during 2 years of treatment and were associated with reduced frequency of the allergen-specific CRTH2⁺CCR4⁺CD27⁻CD4⁺Th2 cells [53]. Likewise, after 52 weeks of SLIT, HDM-reactive IL-5⁺ IL-13⁺CD27⁻CD161⁺CD4⁺ cells and ST2⁺CD45RO⁺CD4⁺ Th2 cells were decreased in HDM-allergic patients [54].

Understanding the alteration induced in T cells, which support successful immunotherapy remains unexplored. Data from another peanut IT study, indicates that in the period of IT, anergic memory and nonallergic antigen-specific CD4⁺ T cells remarkably induced in immune-tolerant individuals. Distinct phenotypic clusters of CD4⁺ T cells were identified according to their markers. Th2 “allergic” as IL-4⁺/IL-13⁺, “nonallergic” as IFN- γ ⁺, “regulatory” as FOXP3⁺/CD25⁺/IL-10⁺, and “anergic” type identified as CD28⁻/CD38⁻/IFN- γ ⁻/IL-4⁻/IL-13⁻/IL-10⁻ in CD4⁺ T-cell subsets. Furthermore, data present antigen-specific CD4 T cells clonally expanded during OIT has shown the capability to transform into anergic and nonallergic phenotypes from an allergic and regulatory phenotypes [49].

In addition, another subtype of T cells, follicular helper T (Tfh) cells effect on SCIT has shown with reduced frequency of Tfh cells in AIT-treated patients. However, when it comes to the observation

of immunologically related genes such as FOXP3, CCR8, LAG3, CD70, CCL5, LGALS3, ENC1 between CXCR5^{hi} and CXCR5^{low} subtypes of Tfh cells from the same donor, they were independent of AIT [55]. Among Tfh cells, Tfh2 subtype has unique with IL-4 secretion. It has been shown that after AIT with Der p 1, antigen-specific IL-4⁺ Tfh cell numbers decreased together with the remission of clinical symptoms from allergic rhinitis patients [56]. Nonetheless, the main mechanism of reduced frequency of Tfh cells in AIT remains unknown.

Regulatory B cells

Bregs are one of the main players of sustaining allergen tolerance, even if the mechanism of inducing tolerance is not fully understood. What is known, Bregs could support AIT through induction of Tregs, direct or indirect suppression of effector T cells by inhibiting dendritic cell (DC) [57]. Bregs are capable of inhibiting allergen-specific T cell proliferation, which is activated via the secretion of their marker cytokine, IL-10 [58]. Furthermore, it has been proven that early response to AIT requires IL-10 induction in B cells [59]. In a clinical study with grass-pollen allergic patients undergoing AIT, data demonstrates the success of long-term therapy. Moreover, PD-L1 expression was allergen-specifically up-regulated on circulating B cells was also indicated with local gene expression analysis. During this long-term therapy, it was demonstrated that in the nasal mucosa IL-10⁺ B cells were increased [58].

A human regulatory B cell subset which plays a role in tolerance to allergens was identified as CD73⁻CD25⁺CD71⁺BR1 cells that produce IL-10 and IgG4-producing antibody-forming cells essentially develop from BR1 cells [36]. A recent study has shown that Breg cell subsets have gone to alteration between responder and non-responder patients during 2 years after HDM extract subcutaneous AIT. BR1 cells produces IL-1RA in addition to IL-10. Moreover, IL-10⁺IL1RA⁺Breg cells were expanded and the cell count was higher among the responders [37]. BR1 cells could suppress the proliferation of antigen-specific CD4⁺ T cells. On the other hand,

IL-10 secreting B cells which are allergen-specific have demonstrated increased numbers, up to 5-fold, after venom immunotherapy (VIT) initialized. Also these IL-10+ Bregs can upregulate IgG4 secretion while suppressing Th cell proliferation [36]. Moreover, allergen-specific B cells have shown upregulation of CCR5 expression during VIT. However, the function and impact have not been revealed yet [60]. In another clinical trial with peanut OIT, increased levels of circulating allergen-specific B cells were also observed [61]. Current studies support remarkably B cell effect with AIT-driven responses.

Innate lymphoid cells

ILCs are transcriptionally and functionally similar to the T-cell and the subsets, yet the important difference is the lack of clonally distributed specific antigen receptors on their cell membrane [62]. ILCs can be divided into three subgroups based on their transcriptional factors and cytokine profiles. Group 1 ILCs (ILC1s) commonly require T-bet (transcriptional factor) for development and their main effector cytokine known as IFN- γ . Development of group 2 ILCs (ILC2s) controls by GATA-3 and express a cytokine profile similar to Th2 cells whereas group 3 ILCs (ILC3s) are contingent on retinoic acid-related orphan receptor gamma t (ROR γ t) with the expression of IL-17 and IL-22 [63, 64]. As it seems, ILCs are highly plastic cells, which respond to stress signals through their cytokines, cell-surface receptors and lipid mediators induced by microbes and allergens [62]. ILC2s were observed as the dominant subtype of ILCs in the circulation of allergic patients with grass pollen allergy receiving AIT [65]. Another study was performed to assess the levels of ILC subsets in allergic rhinitis (AR) patients to house dust mite (HDM)-specific immunotherapy. AIT patients who have responded to AIT and healthy subjects demonstrated a similar reduction in circulating ILC2s. On the contrary, ILC1s frequency increased in both groups. As for ILC3 cells, natural cytotoxicity receptor (NCR)+ expression was lower in clinical responders com-

pared to healthy control [66]. These results suggest AIT may shift from ILC2s to ILC1s and affects the frequency of ILC3s. However, more data must be provided to elucidate the mechanism of ILCs in AIT. A separate study showed similar results using a different allergen treatment by suppression of peripheral ILC2s during the pollen season in SCIT-treated patients [67].

Dendritic Cell Subsets

In addition to basophils and mast cells, many other cell types can contribute to early immunotherapy responses. APCs can bind and internalize allergen-IgE immune complexes and therefore enhance allergen-specific T cell activation [68]. Recent studies described the main role of Tregs and classical/conventional dendritic cells (cDCs) related with oral tolerance, which requires the CCR7 dependent fundamental migration of cDCs from the lamina propria (LP) to draining mesenchymal lymph nodes (MesLNs) [69, 70]. It has been showed that SLIT induces Tregs in mice through oral cDCs with the CD103–CD11b+ phenotype exhibit retinoic acid-producing activity and changes naive CD4+ T cells into Foxp3+ Tregs *in vitro* in a TGF- β dependent and retinoic acid-dependent way. Oral CD103–CD11b+ cDCs transport sublingual antigens to submandibular lymph nodes hereby induce antigen-specific Treg cells [69], as well as another type of dendritic cell, CD103+ cDCs, are capable of transport orally administered soluble antigens to the MesLNs of mice through CCR7-dependent mechanism [71]. CD103+DCs is also known as tolerogenic APCs and can lead to the differentiation of T cells into Tregs [72], through their ability to express indoleamine 2,3-dioxygenase (IDO), an enzyme comprises tryptophan catabolism [73].

Recent studies suggest that DCs are the connecting bridge between innate and adaptive immune system via their tolerance induction abilities thereby may contribute to novel approaches of AIT routes. However, most of the new observations of DCs subsets in animal models must be also confirmed in humans.

Relationship among the responses of IgE, IgG and IgA

Subcutaneous and sublingual treatment of AIT causes the early increase in allergen-specific IgE in serum but it is only temporary. Increased IgE concentrations can result in adverse effects and allergic symptoms. On the other hand, perpetuated immunotherapy paves the way for reducing the levels of allergen-specific IgE which may promote long-term clinical tolerance [53]. Additionally, allergen-specific IgE levels in serum are prone to decrease over time, regardless of regular and increasing doses of allergen exposure [74] (Figure 2).

According to literature reports, an essential mechanism of immune tolerance to allergens is likely to involve an induction of IgG4, which captures the allergen before it reaches IgE. When IgG4 cross-links with FcγRIIb, which is located on the surface of mast cells or basophils, this engagement prevents the activation of these cells [6, 74, 75]. Evidence of an IgG-FcγRIIb link was demonstrated in food-allergic mice models [76]. Conclusion of IgG4 related reports suggests that AIT-induced allergen specific IgGs may block mast cell degranulation [68] and downregulate IL-4 secretion thus conducts Tregs and Th2 balance in allergic individuals [4] (Figure 2). Although there have been significant improvements in our current understanding on the mechanisms and basic contributions of humoral IgG, additional pathways need to be elucidated. The constricted perspective on allergen-specific IgG4 in AIT have omitted that other immunoglobulin subclasses in human allergic disease may contribute to the blocking and inhibitory response of IgG [74]. *In vitro* assays using IgG subclasses, other than IgG4, have shown the effector cell suppression via blocking IgE-allergen binding [75].

In spite of the fact that other subclasses of IgG induction during AIT are not fully understood, there is growing evidence of IgA relevant to tolerogenic potential. In an allergic mouse model, animals sensitized with egg white have given information about IgA in AIT. After 12 days of administration, allergen-specific IgA levels were higher in OIT mouse with short-term treatment [77]. A recent human OIT

study has reported that during egg OIT, egg- and component-specific IgA, IgA1 and IgA2 levels in plasma also increased in patients who responded to therapy. Ratios of IgG4, IgA, and IgA2 to IgE may be useful to assess the benefit and clinical response to egg OIT. It has been suggested that IgG4 and IgA play a protective role after OIT was stopped [78]. Furthermore, salivary allergen-specific IgA was established as an effective biomarker in peanut sublingual AIT in humans, which is also correlated with the rating of tolerance posterior to AIT [74]. A recent study demonstrated that after 2 years of SCIT with HDM, Der p1-specific IgA increased in plasma relative to baseline levels. Der p 1-specific IgG4 levels increased in responders within 2 years of AIT [37]. Whole mechanisms underlay the allergen-specific IgA responses in AIT is required for the development of therapeutic strategies.

Promising Biomarkers for Diagnosis, Evaluating the Effectiveness of AIT and Inducing Immune Tolerance

AIT research using a combination of biological agents has become more frequent in recent years. In spite of the efficacy of AIT is adequate, not all patients respond to AIT and benefit from the treatment. Numerous studies assist to disclose the mechanism of AIT, though the recent knowledge is inadequate to predict the clinical response to the treatment owing to deprivation of surrogate biomarkers. Nevertheless, several biomarkers are candidates to predict positive clinical outcomes and evaluate AIT efficacy and acquire tolerance [79]. We will discuss this in subtopics.

Basophil Response

Basophil responsiveness has been considered as a potential biomarker for the assessment of immunotherapy outcome. In a recent study, the allergen threshold sensitivity (CD-Sens) was used through the basophil activation test in order to predict clinical efficacy and keep track of immune responses to AIT. The study was performed with allergic rhinitis patients who received SLIT and have an allergy to a kind of pollen allergen, *Parietaria*. After 12 months

of SLIT, the patients showed reduced severity of allergic symptoms and increased tolerability of basophils to the *Parietaria* with the guidance of CD-Sens through both CD63 and CD203c. Nonetheless, corresponding with clinical symptoms, only CD203c showed a correlation in patients [80].

It is known that immunotherapy inhibits histamine release from basophils, yet the assay is impractical and there is inadequate data in IT withdrawal symptoms. In order to provide these requirements, fluorochrome-labelled diamine oxidase (DAO) which has the potential to quantify the intracellular histamine was tested as a surrogate marker for detecting histamine release in allergic rhinitis patients undergoing SCIT and SLIT. As a result, intracellularly labelled DAO+ and surface expression of CD63, CD203c, and CD107a levels in whole-blood basophils indicated diminished basophil responsiveness and histamine release after SCIT and SLIT. In addition, this reduction was accompanied by a correlation with reduced allergic rhinitis symptoms [81]. Thus, these novel biomarkers related to basophil activation could be used to predict the outcome of AIT responsiveness and could be used to monitor the clinical outcomes and positive response to immunotherapy.

Observing Total IgE, Allergen-specific IgE and IgG4

In addition to clinical symptoms, inclusion criteria for initiating AIT includes elevated serum-specific IgE (sIgE) levels upon allergen exposure [82]. Different studies have indicated that during the first few months of AIT, there was no clinical change of allergen-specific IgE serum levels in patients, but after 6 to 12 months, a progressive decrease was observed in the sIgEs in long-term AIT studies [83]. Moreover, allergen-specific IgE levels decreased gradually after the initial increase during immunotherapy in food allergy studies without consistent clinical improvement [83, 84]. Similar to sIgE, a transient primary increase was followed by a decreased observed of total IgE (tIgE). However, there is a wide discrepancy between different studies [33]. Using the sIgE/tIgE ratio resulted in inconsistent data when used as a predictive marker of clinical response

to AIT. Additionally, the sIgE/tIgE ratio might have played a role in predicting responsiveness to AIT with pollen-allergic patients. However, a successive randomized, controlled, open-labelled study could not replicate the results [85]. This data was supported by another study with mono-sensitized patients to house dust mite during AIT which demonstrated a significant correlation between the ratio of sIgE/tIgE and alterations on visual analogue and rhinitis symptom scores [86]. Nevertheless, additional research and clarification is essential for the use of sIgE/tIgE ratio and maybe promising potential marker for response to AIT, especially for food allergies.

Another antibody isotype, which has shown elevated levels within the first months of AIT is allergen-specific IgG4 (sIgG4) [81, 87]. Functional activities of IgG can assess with IgE-facilitated allergen binding to B cells (IgE-FAB) which measures the serum inhibitory capacity. In addition to this flow cytometry-based assay, it can be measured with a fluorescent immunoassay which is called Immunosolid-phase allergen chip (ISAC) [88, 89]. This method contains immobilization of allergens on a microarray chip which allows simultaneous measurement of specific IgE antibodies to allergen sources, and allergen-specific IgG and IgG4 measurements. However, it is a semiquantitative measurement and the composition of the allergen extracts are not standardized [89]. A different study with cat allergic patients has reported the therapeutic value of IgG as part of AIT. Results indicate the durability of high-affinity antibodies also powerful in the context of neutralizing which has shown effective protection at low serum concentrations in the clinic. The de novo IgG4 response, which was induced during AIT, decreased after discontinuation of treatment [90], while the persistence of blocking antibodies was associated with clinical tolerance [74]. In brief, there is a need for further research to improve the efficacy of antibodies and potential roles as biomarkers.

T Regulatory Cells and IL-10+ Subset

There is a plethora of research on the role of allergen-specific Tregs in the initiation and perpetuation of healthy immune responses to allergens [33, 91].

After immune tolerance induced via SLIT, it led to an expansion in Treg cell count and an increased allergen-specific IgG4 levels in most of the patients due to suppression of Th2 responses by the second year of AIT. Furthermore, the induced cell population was identified as CD4+CD127⁻CD45RA⁻CD25^{high} cell subset (similar to activated memory Treg), which was accompanied by IL-10 production [92], even though the suppressive capacity of these specific Treg subsets requires further studies. In addition to these findings, a 3 year follow-up study with patients undergoing subcutaneous house dust mite (HDM)-specific immunotherapy has shown that the alteration in allergen-specific Treg cells, 75% of patients has demonstrated an elevation in IL-10 T regulatory (Tr)1 cell numbers during AIT [45]. Furthermore, 30 weeks later from the start of therapy, Der p 1-specific IL-10 and IL-22 secretion were higher than baseline levels. However, after 3 years of AIT, the only remaining Tregs with high frequency were IL-10⁺ Der p 1-specific ones which were also associated with improved allergic symptoms [45]. These findings support the idea of monitoring peripheral allergy tolerance and clinical response of HDM-specific SCIT by using Der p 1-MHC class II tetramer. When SLIT combined with systemic administration of intraperitoneal injection of the low doses of IL-2 monoclonal antibody in mice, this combined therapy leads to enhancement in the frequency of IL-10-secreting CD4⁺CD25⁺Foxp3⁺ Tregs in lymph nodes and lamina propria, which is a promising novel approach for humans in AIT [93].

The Potential of Dendritic Cells

Depending on their maturation, location and cytokine exposure, DCs can establish and sustain an allergic inflammation as proallergic DC2s or support the condition of immune tolerance as tolerogenic regulatory dendritic cells (DCregs) [91, 94]. A recent study focused on the possible correlation between adjustments of molecular signatures related to peripheral blood DCs and the clinical enhancement in individual patients. After 4 months of grass-pollen immunotherapy, it was demonstrated that C1QA,

FcγRIIIA, FTL and SLCO2B1, which are associated markers with DCreg cells were triggered. The induction of FcγRIIIA correlated with clinical efficacy, which occurred only after 2 months of AIT [95]. Congruently, down-regulated levels of DC2s markers CD141, GATA3, OX40L, and receptor-interacting serine/threonine-protein kinase 4 (RIPK4) were determined with the clinical improvement after 4 months of AIT. However, those markers cannot be excluded from other cells to discriminate from DCs, which may also contribute to alterations in molecular signatures observed in the blood after AIT. Nevertheless, they inferred that these alterations reflect the efficacy of AIT on innate immune mechanisms which contains monocyte-derived dendritic cells (MoDCs) and probably myeloid and plasmacytoid DCs [95]. In another study related to allergen-specific tolerance demonstrated that the polarization from MoDCs was in the direction of DCreg cell profile [96]. These findings verify that there is a link between the clinical efficacy of AIT and blood DCs. Furthermore, molecular signatures of DCs were connected to the clinically efficient AIT at the beginning of treatment [95]. However, candidate markers for determining the efficacy of AIT need to be confirmed with larger follow-up studies with many patients who undergo different routes of AIT.

Conclusions

The natural form of allergen or raw allergen extracts used in AIT might vary depending on the source [97, 98]. Although it is an advantage that recombinant allergens are standardized, the clinical response to the whole allergen source may not be entirely regulated by single antigens [99]. Due to the risk of stimulating IgE production through recombinant allergens, there is a limited use of manufactured allergens.

The result from SCIT and SLIT studies have shown a reduction in allergen-specific CD4 T-cell numbers with the presence of clinical improvement. Nevertheless, two years after treatment completion, it was observed that participants allergic parameters returned to the baseline [100]. The study supports

the inefficiency of AIT at sustaining an immunological effect. The aim of AIT must be to preserve the benefits of therapy and stabilize this state. In addition, there is a shortage of reliable molecular and cellular biomarkers to monitor the therapeutic effect of vaccine therapies to indicate the clinical stage of tolerance to allergens [58].

Competing Interests

LC and MA declare they have no competing interests.

Acknowledgments

The authors' laboratories are supported by Swiss National Science Foundation Grant No. 310030-179428, Sean Parker Asthma and Allergy Center, Stanford University USA.

References

- [1] W. van de Veen, and M. Akdis, "The use of biologics for immune modulation in allergic disease", *Journal of Clinical Investigation*, vol. 129, no. 4, pp. 1452—1462, 2019.
- [2] O. Cromwell, D. Häfner, and A. Nandy, "Recombinant allergens for specific immunotherapy", *Journal of Allergy and Clinical Immunology*, vol. 127, no. 4, pp. 865—872, 2011.
- [3] Z.-J. Xie, K. Guan, and J. Yin, "Advances in the clinical and mechanism research of pollen induced seasonal allergic asthma", *American journal of clinical and experimental immunology*, vol. 8, no. 1, pp. 1—8, 2019.
- [4] O. Palomares, M. Akdis, M. Martín-Fontecha, and C.A. Akdis, "Mechanisms of immune regulation in allergic diseases: the role of regulatory T and B cells", *Immunological Reviews*, vol. 278, no. 1, pp. 219—236, 2017.
- [5] R.S. Mueller *et al.*, "Allergen immunotherapy in people, dogs, cats and horses — differences, similarities and research needs", *Allergy: European Journal of Allergy and Clinical Immunology*, vol. 73, no. 10, pp. 1989—1999, 2018.
- [6] A. Głobińska *et al.*, "Mechanisms of allergen-specific immunotherapy: Diverse mechanisms of immune tolerance to allergens", *Annals of Allergy, Asthma and Immunology*, vol. 121, no. 3. American College of Allergy, Asthma and Immunology, pp. 306—312, 01-Sep-2018.
- [7] D.E.S. Larenas-Linnemann *et al.*, "National clinical practice guidelines for allergen immunotherapy: An international assessment applying AGREE-II", *Allergy: European Journal of Allergy and Clinical Immunology*. 2018. Vol. 73. No. 3. P. 664—672.
- [8] M.A. Tosca, A. Licari, R. Olcese, G. Marseglia, O. Sacco, and G. Ciprandi, "Immunotherapy and asthma in children", *Frontiers in Pediatrics*, vol. 6, 2018.
- [9] H. Hoover, B. Leatherman, M. Ryan, K. McMains, and M. Veling, "Evidence-based dosing of maintenance subcutaneous immunotherapy: a contemporary review of state-of-the-art practice", *International Forum of Allergy and Rhinology*, vol. 8, no. 7, pp. 806—816, Jul. 2018.
- [10] A. Muraro *et al.*, "EAACI guidelines on allergen immunotherapy: Executive statement", *Allergy: European Journal of Allergy and Clinical Immunology*, vol. 73, no. 4, pp. 739—743, 2018.
- [11] M. Jutel *et al.*, "International consensus on allergy immunotherapy", *Journal of Allergy and Clinical Immunology*, vol. 136, no. 3, pp. 556—568, 2015.
- [12] O. Pfaar, H. Lou, Y. Zhang, L. Klimek, and L. Zhang, "Recent developments and highlights in allergen immunotherapy", *Allergy: European Journal of Allergy and Clinical Immunology*, vol. 73, no. 12, pp. 2274—2289, 2018.
- [13] F. Porcaro, G. Corsello, and G.B. Pajno, "SLIT's Prevention of the Allergic March", *Current Allergy and Asthma Reports*, vol. 18, no. 5, 2018.
- [14] H. Nolte and J. Maloney, "The global development and clinical efficacy of sublingual tablet immunotherapy for allergic diseases", *Allergology International*, vol. 67, no. 3, pp. 301—308, 2018.
- [15] C. Blanco, R. Bazire, L. Argiz, and J. Hernández-Peña, "Sublingual allergen immunotherapy for respiratory allergy: A systematic review", *Drugs in Context*, vol. 7, 2018.
- [16] K. Lund, H. Kito, M.B. Skydtsgaard, H. Nakazawa, K. Ohashi-Doi, and S. Lawton, "The Importance of Tablet Formulation on Allergen Release Kinetics and Efficiency: Comparison of Freeze-dried and Compressed Grass Pollen Sublingual Allergy Immunotherapy Tablet Formulations", *Clinical Therapeutics*, vol. 41, no. 4, pp. 742—753, 2019.
- [17] R.L. Wasserman *et al.*, "Reaching for best practices in food oral immunotherapy: Report on the second annual Food Allergy Support Team meeting", *Annals of Allergy, Asthma and Immunology*, vol. 123, no. 2, pp. 129—130.e2, 2019.
- [18] K. ichi Nagakura *et al.*, "Low-dose oral immunotherapy for children with anaphylactic peanut allergy in Japan", *Pediatric Allergy and Immunology*, vol. 29, no. 5, pp. 512—518, 2018.
- [19] J. Mäntylä *et al.*, "The effect of oral immunotherapy treatment in severe IgE mediated milk, peanut, and egg allergy in adults", *Immunity Inflammation and Disease*, vol. 6, no. 2, pp. 307—311, Jun. 2018.
- [20] D.K. Chu *et al.*, "Oral immunotherapy for peanut allergy (PACE): a systematic review and meta-analysis of efficacy and safety", *The Lancet*, vol. 393, no. 10187, pp. 2222—2232, 2019.
- [21] U. Nurmatov *et al.*, "Allergen immunotherapy for IgE-mediated food allergy: a systematic review and meta-analysis", *Allergy: European Journal of Allergy and Clinical Immunology*, vol. 72, no. 8, pp. 1133—1147, 2017.
- [22] G. Senti *et al.*, "Intralymphatic Immunotherapy: Update and Unmet Needs", *International Archives of Allergy and Immunology*, vol. 178, no. 2, pp. 141—149, 2019.

- [23] S. Esposito *et al.*, “Epicutaneous immunotherapy in rhinoconjunctivitis and food allergies: A review of the literature”, *Journal of Translational Medicine*, vol. 16, no. 1, 2018.
- [24] J.A. Bird, M. Sánchez-Borges, I.J. Ansotegui, M. Ebisawa, and J.A.O. Martell, “Skin as an immune organ and clinical applications of skin-based immunotherapy”, *World Allergy Organization Journal*, vol. 11, no. 1, 2018.
- [25] G. Senti *et al.*, “Epicutaneous allergen administration as a novel method of allergen-specific immunotherapy”, *Journal of Allergy and Clinical Immunology*, vol. 124, no. 5, pp. 997—1002, 2009.
- [26] L. Mondoulet, V. Dioszeghy, M. Ligouis, V. Dhelft, C. Dupont, and P.H. Benhamou, “Epicutaneous immunotherapy on intact skin using a new delivery system in a murine model of allergy”, *Clinical and Experimental Allergy*, vol. 40, no. 4, pp. 659—667, 2010.
- [27] A.W. Burks, H.A. Sampson, M. Plaut, G. Lack, and C.A. Akdis, “Treatment for food allergy”, *Journal of Allergy and Clinical Immunology*, vol. 141, no. 1, pp. 1—9, 2018.
- [28] G. Du *et al.*, “Intradermal vaccination with hollow micro-needles: A comparative study of various protein antigen and adjuvant encapsulated nanoparticles”, *Journal of Controlled Release*, vol. 266, pp. 109—118, 2017.
- [29] J.J. Tsai, E.C. Liao, F.H. Tsai, C.C. Hsieh, and M.F. Lee, “The effect of local nasal immunotherapy in allergic rhinitis: Using strips of the allergen dermatophagoides pteronyssinus”, *Journal of Asthma*, vol. 46, no. 2, pp. 165—170, 2009.
- [30] G.B. Pajno *et al.*, “Children’s compliance with allergen immunotherapy according to administration routes [1]”, *Journal of Allergy and Clinical Immunology*, vol. 116, no. 6, pp. 1380—1381, 2005.
- [31] B.N. Lambrecht and H. Hammad, “The immunology of the allergy epidemic and the hygiene hypothesis”, *Nature Immunology*, vol. 18, no. 10, pp. 1076—1083, 2017.
- [32] H.A. Sampson, L. O’Mahony, A.W. Burks, M. Plaut, G. Lack, and C.A. Akdis, “Mechanisms of food allergy”, *Journal of Allergy and Clinical Immunology*, vol. 141, no. 1, pp. 11—19, Jan. 2018.
- [33] C.A. Akdis and M. Akdis, “Mechanisms of allergen-specific immunotherapy and immune tolerance to allergens”, *World Allergy Organization Journal*, vol. 8, no. 1, 2015.
- [34] C. Möbs, C. Slotosch, H. Löffler, T. Jakob, M. Hertl, and W. Pfützner, “Birch Pollen Immunotherapy Leads to Differential Induction of Regulatory T Cells and Delayed Helper T Cell Immune Deviation”, *The Journal of Immunology*, vol. 184, no. 4, pp. 2194—2203, 2010.
- [35] S. Radulovic, M.R. Jacobson, S.R. Durham, and K.T. Nouiri-Aria, “Grass pollen immunotherapy induces Foxp3-expressing CD4⁺CD25⁺ cells in the nasal mucosa”, *Journal of Allergy and Clinical Immunology*, vol. 121, no. 6, pp. 1467—1472, 2008.
- [36] W. Van De Veen *et al.*, “IgG4 production is confined to human IL-10-producing regulatory B cells that suppress antigen-specific immune responses”, *Journal of Allergy and Clinical Immunology*, vol. 131, no. 4, pp. 1204—1212, 2013.
- [37] T. Boonpiyathad *et al.*, “Role of Der p 1-specific B cells in immune tolerance during 2 years of house dust mite-specific immunotherapy”, *Journal of Allergy and Clinical Immunology*, vol. 143, no. 3, pp. 1077—1086.e10, 2019.
- [38] S.N. Freiberger, M. Zehnder, G. Gafvelin, H. Grönlund, T.M. Kündig, and P. Johansen, “IgG4 but no IgG1 antibody production after intralymphatic immunotherapy with recombinant MAT-Feld1 in human”, *Allergy: European Journal of Allergy and Clinical Immunology*, vol. 71, no. 9, pp. 1366—1370, 2016.
- [39] A. Slovick *et al.*, “A randomised placebo-controlled trial investigating efficacy and mechanisms of low-dose intradermal allergen immunotherapy in treatment of seasonal allergic rhinitis”, *Efficacy and Mechanism Evaluation*, vol. 3, no. 10, pp. 1—80, Dec. 2016.
- [40] Y. Liu and J.-J. Tsai, “Production of Salivary Immunoglobulin A and Suppression of Dermatophagoides pteronyssinus-Induced Airway Inflammation by Local Nasal Immunotherapy”, *Int Arch Allergy Immunol*, vol. 138, no. 2, 2005.
- [41] C.T. Cady *et al.*, “IgG antibodies produced during subcutaneous allergen immunotherapy mediate inhibition of basophil activation via a mechanism involving both FcγRIIA and FcγRIIB”, *Immunology Letters*, vol. 130, no. 1—2, pp. 57—65, 2010.
- [42] D. MacGlashan and R.G. Hamilton, “Parameters determining the efficacy of CD32 to inhibit activation of FcεRI in human basophils”, *Journal of Allergy and Clinical Immunology*, vol. 137, no. 4, pp. 1256—1258.e11, 2016.
- [43] C.A. Akdis and M. Akdis, “Mechanisms of immune tolerance to allergens: Role of IL-10 and Tregs”, *Journal of Clinical Investigation*, vol. 124, no. 11, pp. 4678—4680, Nov. 2014.
- [44] M. Akdis *et al.*, “Immune responses in healthy and allergic individuals are characterized by a fine balance between allergen-specific T regulatory 1 and T helper 2 cells”, *Journal of Experimental Medicine*, vol. 199, no. 11, pp. 1567—1575, 2004.
- [45] T. Boonpiyathad *et al.*, “Der p 1-specific regulatory T-cell response during house dust mite allergen immunotherapy”, *Allergy: European Journal of Allergy and Clinical Immunology*, vol. 74, no. 5, pp. 976—985, 2019.
- [46] Y.G. Tsai, K.D. Yang, Y.S. Wen, C.H. Hung, J.W. Chien, and C.Y. Lin, “Allergen-specific immunotherapy enhances CD8⁺ CD25⁺ CD137⁺ regulatory T cells and decreases nasal nitric oxide”, *Pediatric Allergy and Immunology*, 2019.
- [47] A. Syed *et al.*, “Peanut oral immunotherapy results in increased antigen-induced regulatory T-cell function

- and hypomethylation of forkhead box protein 3 (FOXP3)", *Journal of Allergy and Clinical Immunology*, vol. 133, no. 2, pp. 500—510, 2014.
- [48] L. Mondoulet *et al.*, "Gata3 hypermethylation and Foxp3 hypomethylation are associated with sustained protection and bystander effect following epicutaneous immunotherapy in peanut-sensitized mice", *Allergy: European Journal of Allergy and Clinical Immunology*, vol. 74, no. 1, pp. 152—164, 2019.
- [49] J.F. Ryan *et al.*, "Successful immunotherapy induces previously unidentified allergen-specific CD4+ T-cell subsets", *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, vol. 113, no. 9, pp. E1286—E1295, 2016.
- [50] D. Zemmour, R. Zilionis, E. Kiner, A.M. Klein, D. Mathis, and C. Benoist, "Single-cell gene expression reveals a landscape of regulatory T cell phenotypes shaped by the TCR article", *Nature Immunology*, vol. 19, no. 3, pp. 291—301, 2018.
- [51] E. Wambre *et al.*, "A phenotypically and functionally distinct human TH2 cell subpopulation is associated with allergic disorders", *Science Translational Medicine*, vol. 9, no. 401, 2017.
- [52] E. Wambre, "Effect of allergen-specific immunotherapy on CD4+ T cells", *Current Opinion in Allergy and Clinical Immunology*, vol. 15, no. 6, pp. 581—587, 2015.
- [53] G.W. Scadding *et al.*, "Effect of 2 years of treatment with sublingual grass pollen immunotherapy on nasal response to allergen challenge at 3 years among patients with moderate to severe seasonal allergic rhinitis: The GRASS randomized clinical trial", *JAMA — Journal of the American Medical Association*, vol. 317, no. 6, pp. 615—625, 2017.
- [54] F. Ihara *et al.*, "Identification of specifically reduced Th2 cell subsets in allergic rhinitis patients after sublingual immunotherapy", *Allergy: European Journal of Allergy and Clinical Immunology*, vol. 73, no. 9, pp. 1823—1832, 2018.
- [55] V. Schulten *et al.*, "Allergen-specific immunotherapy modulates the balance of circulating Tfh and Tfr cells", *Journal of Allergy and Clinical Immunology*, vol. 141, no. 2, pp. 775—777.e6, 2018.
- [56] Y. Yao, Z.C. Wang, D. Yu, and Z. Liu, "Role of allergen-specific T-follicular helper cells in immunotherapy", *Current Opinion in Allergy and Clinical Immunology*, vol. 18, no. 6, pp. 495—501, 2018.
- [57] W. Van De Veen, "The role of regulatory B cells in allergen immunotherapy", *Current Opinion in Allergy and Clinical Immunology*, vol. 17, no. 6, pp. 447—452, 2017.
- [58] U.M. Zissler *et al.*, "Early IL-10 producing B-cells and coinciding Th/Tr17 shifts during three year grass-pollen AIT", *EBioMedicine*, vol. 36, pp. 475—488, Oct. 2018.
- [59] B. Stanic *et al.*, "IL-10-overexpressing B cells regulate innate and adaptive immune responses", *Journal of Allergy and Clinical Immunology*, vol. 135, no. 3, pp. 771—780.e8, 2015.
- [60] T. Boonpiyathad *et al.*, "High-dose bee venom exposure induces similar tolerogenic B-cell responses in allergic patients and healthy beekeepers", *Allergy: European Journal of Allergy and Clinical Immunology*, vol. 72, no. 3, pp. 407—415, 2017.
- [61] S.U. Patil *et al.*, "Peanut oral immunotherapy transiently expands circulating Ara h 2-specific B cells with a homologous repertoire in unrelated subjects", *Journal of Allergy and Clinical Immunology*, vol. 136, no. 1, pp. 125—134.e12, 2015.
- [62] J. Mjösberg and H. Spits, "Human innate lymphoid cells", *Journal of Allergy and Clinical Immunology*, vol. 138, no. 5, pp. 1265—1276, Nov. 2016.
- [63] T. Hoyler *et al.*, "The Transcription Factor GATA-3 Controls Cell Fate and Maintenance of Type 2 Innate Lymphoid Cells", *Immunity*, vol. 37, no. 4, pp. 634—648, 2012.
- [64] T.Y.F. Halim, A. MacLaren, M.T. Romanish, M.J. Gold, K.M. McNagny, and F. Takei, "Retinoic-Acid-Receptor-Related Orphan Nuclear Receptor Alpha Is Required for Natural Helper Cell Development and Allergic Inflammation", *Immunity*, vol. 37, no. 3, pp. 463—474, 2012.
- [65] V. Lombardi *et al.*, "Circulating innate lymphoid cells are differentially regulated in allergic and nonallergic subjects", *Journal of Allergy and Clinical Immunology*, vol. 138, no. 1, pp. 305—308, 2016.
- [66] W. Mitthamsiri, P. Pradubongsa, A. Sangasapaviliya, and T. Boonpiyathad, "Decreased CRTH2 expression and response to allergen re-stimulation on innate lymphoid cells in patients with allergen-specific immunotherapy", *Allergy, Asthma and Immunology Research*, vol. 10, no. 6, pp. 662—674, 2018.
- [67] M. Lao-Araya, E. Steveling, G.W. Scadding, S.R. Durham, and M.H. Shamji, "Seasonal increases in peripheral innate lymphoid type 2 cells are inhibited by subcutaneous grass pollen immunotherapy", *Journal of Allergy and Clinical Immunology*, vol. 134, no. 5, pp. 1193—1195.e4, 2014.
- [68] J. Eckl-Dorna *et al.*, "Allergen-specific antibodies regulate secondary allergen-specific immune responses", *Frontiers in Immunology*, vol. 10, no. JAN, p. 3131, Jan. 2019.
- [69] Y. Tanaka, S. Fukumoto, and S. Sugawara, "Mechanisms underlying the induction of regulatory T cells by sublingual immunotherapy", *Journal of Oral Biosciences*, vol. 61, no. 2, pp. 73—77, 2019.
- [70] T. Worbs *et al.*, "Oral tolerance originates in the intestinal immune system and relies on antigen carriage by dendritic cells", *Journal of Experimental Medicine*, vol. 203, no. 3, pp. 519—527, Mar. 2006.
- [71] B. Johansson-Lindbom *et al.*, "Functional specialization of gut CD103+ dendritic cells in the regulation of tissue-selective T cell homing", *Journal of Experimental Medicine*, vol. 202, no. 8, pp. 1063—1073, Oct. 2005.

- [72] C. Bussmann, J. Xia, J.P. Allam, L. Maintz, T. Bieber, and N. Novak, “Early markers for protective mechanisms during rush venom immunotherapy”, *Allergy: European Journal of Allergy and Clinical Immunology*, vol. 65, no. 12, pp. 1558—1565, 2010.
- [73] G. Matteoli *et al.*, “Gut CD103+ dendritic cells express indoleamine 2,3-dioxygenase which influences T regulatory/T effector cell balance and oral tolerance induction”, *Gut*, vol. 59, no. 5, pp. 595—604, 2010.
- [74] R. Jiménez-Saiz and S.U. Patil, “The Multifaceted B Cell Response in Allergen Immunotherapy”, *Current Allergy and Asthma Reports*, vol. 18, no. 12, 2018.
- [75] T.S. Dodev *et al.*, “Inhibition of allergen-dependent IgE activity by antibodies of the same specificity but different class”, *Allergy: European Journal of Allergy and Clinical Immunology*, vol. 70, no. 6, pp. 720—724, 2015.
- [76] O.T. Burton *et al.*, “Oral immunotherapy induces IgG antibodies that act through FcγRIIb to suppress IgE-mediated hypersensitivity”, *Journal of Allergy and Clinical Immunology*, vol. 134, no. 6, pp. 1310—1317.e6, 2014.
- [77] A. Maeta, R. Katahira, M. Matsushima, H. Onishi, Y. Nakamura, and K. Takahashi, “Stepwise oral immunotherapy for 10 days in an egg-white allergy mouse model did not ameliorate the severity of allergy but induced the production of allergen-specific IgA”, *Bioscience, Biotechnology and Biochemistry*, vol. 82, no. 12, pp. 2176—2179, 2018.
- [78] B.L. Wright *et al.*, “Component-resolved analysis of IgA, IgE, and IgG4 during egg OIT identifies markers associated with sustained unresponsiveness”, *Allergy: European Journal of Allergy and Clinical Immunology*, vol. 71, no. 11, pp. 1552—1560, 2016.
- [79] C.A. Jakwerth *et al.*, “Biomarkers for monitoring clinical efficacy of allergen immunotherapy for allergic rhinoconjunctivitis and allergic asthma: An EAACI position paper”, *Allergologie*, vol. 41, no. 9, pp. 376—385, 2018.
- [80] M. Caruso *et al.*, “Basophil biomarkers as useful predictors for sublingual immunotherapy in allergic rhinitis”, *International Immunopharmacology*, vol. 60, pp. 50—58, 2018.
- [81] M.H. Shamji *et al.*, “Basophil expression of diamine oxidase: A novel biomarker of allergen immunotherapy response”, *Journal of Allergy and Clinical Immunology*, vol. 135, no. 4, pp. 913—921.e9, 2015.
- [82] M.A. Calderón *et al.*, “Allergen immunotherapy: A new semantic framework from the European Academy of Allergy and Clinical Immunology/American Academy of Allergy, Asthma and Immunology/PRACTALL Consensus Report”, *Allergy: European Journal of Allergy and Clinical Immunology*, vol. 68, no. 7, pp. 825—828, 2013.
- [83] S.B. Sindher, A. Long, S. Acharya, V. Sampath, and K.C. Nadeau, “The Use of Biomarkers to Predict Aero-Allergen and Food Immunotherapy Responses”, *Clinical Reviews in Allergy and Immunology*, vol. 55, no. 2, pp. 190—204, 2018.
- [84] S.D. Narisety *et al.*, “A randomized, double-blind, placebo-controlled pilot study of sublingual versus oral immunotherapy for the treatment of peanut allergy”, *Journal of Allergy and Clinical Immunology*, vol. 135, no. 5, pp. 1275—1282.e6, 2015.
- [85] G. Di Lorenzo *et al.*, “Evaluation of serum s-IgE/total IgE ratio in predicting clinical response to allergen-specific immunotherapy”, *Journal of Allergy and Clinical Immunology*, vol. 123, no. 5, pp. 1103—1110, 2009.
- [86] G.B. Karakoc, M. Yilmaz, D.U. Altıntaş, and S.G. Kendirli, “Can Serum-Specific IgE/Total IgE Ratio Predict Clinical Response to Allergen-Specific Immunotherapy in Children Monosensitized to House Dust Mite?”, *Journal of Allergy*, vol. 2012, pp. 1—5, 2012.
- [87] J. Chen *et al.*, “Specific immunoglobulin e and immunoglobulin G4 toward major allergens of house-dust mite during allergen-specific immunotherapy”, *American Journal of Rhinology and Allergy*, vol. 31, no. 3, pp. 156—160, 2017.
- [88] M. Feng *et al.*, “Functional and Immunoreactive Levels of IgG4 Correlate with Clinical Responses during the Maintenance Phase of House Dust Mite Immunotherapy”, *The Journal of Immunology*, vol. 200, no. 12, pp. 3897—3904, Jun. 2018.
- [89] A. Santosa *et al.*, “Evaluation of the applicability of the Immuno-solidphase allergen chip (ISAC) assay in atopic patients in Singapore”, *Clinical and Translational Allergy*, vol. 5, no. 1, 2015.
- [90] J.M. Orengo *et al.*, “Treating cat allergy with monoclonal IgG antibodies that bind allergen and prevent IgE engagement”, *Nature Communications*, vol. 9, no. 1, 2018.
- [91] O. Palomares, L. O’Mahony, and C.A. Akdis, “The many routes of dendritic cells to ensure immune regulation”, *Journal of Allergy and Clinical Immunology*, vol. 127, no. 6, pp. 1541—1542, 2011.
- [92] A. Suárez-Fueyo *et al.*, “Grass tablet sublingual immunotherapy downregulates the TH2 cytokine response followed by regulatory T-cell generation”, *Journal of Allergy and Clinical Immunology*, vol. 133, no. 1, 2014.
- [93] P.L. Smaldini, F. Trejo, J.L. Cohen, E. Piaggio, and G.H. Docena, “Systemic IL-2/anti-IL-2Ab complex combined with sublingual immunotherapy suppresses experimental food allergy in mice through induction of mucosal regulatory T cells”, *Allergy: European Journal of Allergy and Clinical Immunology*, vol. 73, no. 4, pp. 885—895, 2018.
- [94] M.H. Shamji and S.R. Durham, “Mechanisms of allergen immunotherapy for inhaled allergens and predictive biomarkers”, *Journal of Allergy and Clinical Immunology*, vol. 140, no. 6, pp. 1485—1498, Dec. 2017.
- [95] C. Gueguen *et al.*, “Changes in markers associated with dendritic cells driving the differentiation of either T H 2

- cells or regulatory T cells correlate with clinical benefit during allergen immunotherapy”, *Journal of Allergy and Clinical Immunology*, vol. 137, no. 2, pp. 545—558, 2016.
- [96] A. Zimmer *et al.*, “A regulatory dendritic cell signature correlates with the clinical efficacy of allergen-specific sublingual immunotherapy”, *Journal of Allergy and Clinical Immunology*, vol. 129, no. 4, pp. 1020—1030, 2012.
- [97] S.R. Durham *et al.*, “SQ-standardized sublingual grass immunotherapy: Confirmation of disease modification 2 years after 3 years of treatment in a randomized trial”, *Journal of Allergy and Clinical Immunology*, vol. 129, no. 3, 2012.
- [98] G. Du Toit *et al.*, “Randomized trial of peanut consumption in infants at risk for peanut allergy”, *New England Journal of Medicine*, vol. 372, no. 9, pp. 803—813, 2015.
- [99] R. Valenta, R. Campana, M. Focke-Tejkl, and V. Niederberger, “Vaccine development for allergen-specific immunotherapy based on recombinant allergens and synthetic allergen peptides: Lessons from the past and novel mechanisms of action for the future”, *Journal of Allergy and Clinical Immunology*, vol. 137, no. 2, pp. 351—357, 2016.
- [100] A. Renand *et al.*, “Synchronous immune alterations mirror clinical response during allergen immunotherapy”, *Journal of Allergy and Clinical Immunology*, vol. 141, no. 5, pp. 1750—1760.e1, May 2018.



© Lacin Cevhertas, Mübeccel Akdis, 2019
This work is licensed under a Creative Commons Attribution 4.0 International License

Received 05.09.2019
Accepted 15.09.2019

DOI: 10.22363/2313-0245-2019-23-3-233-249

Разнообразие механизмов аллерген-специфической иммунотерапии

Лацин Цевертас¹, Акдис Мубацел²

¹Институт медицинских наук, Университет Бурса Улудаг, Бурса, Турция

²Швейцарский институт исследований аллергии и астмы, Цюрихский университет, Давос, Швейцария

Аллергенспецифическая иммунотерапия (АСИТ) широко используется с целью обеспечения адекватного иммунного ответа, и в настоящее время это единственный вид терапии, модифицирующий патологический процесс. Существуют различные способы введения аллергена, включая подкожно, сублингвально, внутрилимфатически, накожно, интрадермально, перорально и интраназально. Несмотря на то, что оптимальный путь введения зависит от типа аллергена, некоторые пациенты остаются невосприимчивыми, и поэтому важно прогнозировать результат до и во время лечения. Следовательно, существует необходимость в выявлении потенциальных прогностических маркеров для иммунотерапии аллергенами. В обзоре обсуждаются результаты современных исследований молекулярных механизмов АСИТ.

Ключевые слова: аллергенспецифическая иммунотерапия (АИТ), аллерген, подкожно, сублингвально, внутрилимфатически, накожно, интрадермально, перорально, интраназально, прогностические маркеры

Ответственный за переписку: Акдис Мубацел — профессор, Научно-исследовательский институт по аллергии и астме, Герман — Бурхард штрассе 9, CH-7265, Давос, Швейцария; E-mail: akdism@siaf.uzh.ch
ORCID ID: 0000-0003-2113-1870

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование

Исследование поддержано грантом Швейцарского национального научного фонда № 310030-179428, Центром астмы и аллергии им. Шона Паркера, Стэнфордского университета, США.



© Лацин Цевертас, Акдис Мубацел, 2019
This work is licensed under a Creative Commons Attribution 4.0 International License

Поступила 05.09.2019
Принята 15.09.2019

ОРИГИНАЛЬНОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ.
ИММУНОЛОГИЯ. ИНФЕКЦИОННАЯ ПАТОЛОГИЯ
ORIGINAL ARTICLE. IMMUNOLOGY. INFECTIOUS PATHOLOGY

DOI: 10.22363/2313-0245-2019-23-3-250-256

Изменения сывороточных уровней факторов роста при хроническом гастрите

Л.В. Матвеева¹, Л.М. Мосина¹, М. А. Стенина²

¹Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Национальный исследовательский Мордовский государственный университет им. Н.П. Огарёва», Саранск, Россия

²Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Москва, Россия

Резюме. Хроническое воспаление, способствующее атрофии желудочного эпителия, может развиваться при индукции *Helicobacter pylori* и других микроорганизмов секреции клетками слизистой оболочки желудка цитокинов, в том числе ростовых факторов. Нарушение процессов репарации слизистой оболочки желудка в условиях иммунного и микробиотического дисбаланса является основой язвенно- и канцерогенеза. *Цель исследования* — определить сывороточный уровень и диагностическую ценность факторов роста при обострении хронического гастрита. *Материалы и методы.* При информированном согласии у 122 больных с обострением хронического гастрита и 40 здоровых добровольцев проводили забор гастробиоптатов при эзофагогастродуоденоскопии (для гистологического и микробиологического исследования), 5 мл венозной крови с отделением сыворотки (для иммуноферментного анализа сывороточных уровней факторов роста). *Результаты.* Количество гранулоцитарно-макрофагального колониестимулирующего фактора, эритропоэтина, фактора роста эндотелия сосудов (VEGF) в сыворотке крови больных атрофическим гастритом превышали значения здоровых лиц, были прямо взаимосвязаны как со степенью и стадией гастрита, инфекцией *Helicobacter pylori*, так и между собой. Наибольшая диагностическая ценность при атрофии желудочного эпителия определена у VEGF (чувствительность — 95,9%, специфичность — 48,98%, критерий > 225 пг/мл, AUC 0,654, p = 0,0072). *Заключение.* Определение сывороточных факторов роста, особенно VEGF, при обострении хронического гастрита является диагностически ценным, следует использовать для ранней диагностики атрофии желудочного эпителия.

Ключевые слова: фактор роста эндотелия сосудов, гранулоцитарно-макрофагальный колониестимулирующий фактор, эритропоэтин, хронический гастрит, диагностическая ценность

Ответственный за переписку: Любовь Васильевна Матвеева, д.м.н., доцент, доцент кафедры иммунологии, микробиологии и вирусологии Медицинского института ФГБОУ ВО «НИ МГУ им. Н. П. Огарёва». 430032, ул. Ульянова, д. 26, Саранск, Россия.

E-mail: MatveevaLjubov1@mail.ru

Матвеева Л.В. ORCID: 0000-0001-9342-3157, SPIN-код: 6017-0118

Лариса М.М. ORCID: 0000-0001-6831-3116, SPIN-код: 2390-1111

Марина А.С. SPIN-код: 3637-1959

Для цитирования: Матвеева Л.В., Мосина Л.М., Стенина М.А. Изменения сывороточных уровней факторов роста при хроническом гастрите // Вестник Российского университета дружбы народов. Серия: Медицина. 2019. Т. 23. No 3. С. 250—256. DOI: 10.22363/2313-0245-2019-23-3-250-256.

For citation: Matveeva L.V., Mosina L.M., Stenina M.A. (2019). Changes in serum levels of growth factors in chronic gastritis. *RUDN Journal of Medicine*, 23 (3), 250—256. DOI: 10.22363/2313-0245-2019-23-3-250-256.

Введение

Хроническое воспаление, способствующее атрофии желудочного эпителия, может развиваться при индукции *Helicobacter (H.) pylori* и других микроорганизмов секреции клетками слизистой оболочки желудка (СОЖ) цитокинов, в том числе ростовых факторов. Нарушение процессов репарации СОЖ в условиях иммунного и микробиотического дисбаланса является основой язвенно- и канцерогенеза. Инфекцию *H. pylori* и хронический атрофический пангастрит по степени вероятности развития рака желудка относят к безусловно предраковым состояниям [1].

Известно, что мишенями действия для гранулоцитарно-макрофагального колониестимулирующего фактора (GM-CSF) являются ранние предшественники, гранулоцитарно-макрофагальные предшественники, зрелые нейтрофилы, моноциты, эозинофилы, базофилы, участвующие в ранней фазе воспаления [2].

Микроциркуляторные расстройства при воспалительном процессе сопровождаются гипоксией тканей [3]. Известно, что эритропоэтин (ЭПО) — первичный медиатор нормальной физиологической реакции на гипоксию [4, 5]. ЭПО, активируя пролиферацию и миграцию эндотелиальных клеток, высвобождение их предшественников из красного костного мозга, стимулирует ангиогенез [6], оказывает миопролиферативное действие на гладкую мускулатуру [7, 8].

Важным регулятором ангиогенеза является фактор роста эндотелия сосудов (VEGF), влияющий на образование и выживание кровеносных сосудов путем стимуляции роста и пролиферации эндотелиальных клеток сосудов [9].

Цель исследования — определить сывороточный уровень и диагностическую ценность факторов роста при обострении хронического гастрита (ХГ).

Материалы и методы

При информированном согласии на участие в исследовании согласно Хельсинкской декларации Всемирной медицинской ассоциации и обработку персональных данных у 122 больных с обострением ХГ, отвечающих критериям включения в группы сравнения [10], и 40 здоровых добровольцев, вошедших в контрольную группу, проводили забор гастробиоптатов при эзофагогастродуоденоскопии (для гистологического и микробиологического исследования), 5 мл венозной крови с отделением сыворотки (для иммуноферментного анализа сывороточных уровней факторов роста). Исследования одобрены Локальным этическим комитетом МГУ им. Н.П. Огарёва. Больных с обострением ХГ разделяли на группы в зависимости от стадии, определенной морфологически. В 1-ю группу вошли 42 пациента с хроническим неатрофическим гастритом, во 2-ю — 40 больных очагово-атрофическим гастритом (I—II стадия), в 3-ю — 40 пациентов с распространенным атрофическим гастритом (III—IV стадия). Обследование проводилось на базах трех клинических больниц Республики Мордовия.

В сыворотке крови обследованных лиц определяли уровни GM-CSF, ЭПО, VEGF с применением наборов реагентов ЗАО «Вектор-Бест» (г. Новосибирск, Россия).

Данные в работе представили в виде медианы, 1, 3 квартиля — Me [Q1; Q3]. Для сравнения групп использовали непараметрический тест Манна—Уитни. Достоверными считали различия при степени вероятности (p) $\leq 0,05$. Для оценки взаимосвязи величин определяли коэффициент ранговой корреляции Спирмена (r_s). При статистической обработке результатов также вычисляли чувствительность, специфичность показателей, строили характеристические кривые

с определением индекса согласованности модели по площади под кривыми (Area under the ROC Curve, AUC), доверительного интервала (95% ДИ).

Результаты и обсуждение

Количество GM-CSF в сыворотке крови обследованных больных превышало ($p < 0,001$) значения здоровых лиц во всех группах сравнения. Концентрация GM-CSF выше дискриминационного уровня (> 4 пг/мл) определилась у 4 (9,52%) пациентов первой, 5 (12,5%) второй, 5 (12,5%) третьей групп.

Количество ЭПО в сыворотке больных с обострением неатрофического ХГ достоверно не отличалось от показателя здоровых лиц. Во 2-й и 3-й группах при сравнении с контрольной груп-

пой отмечалось значимое доминирование. Сывороточный уровень ЭПО был выше 28,9 мМе/мл у 4 (10%) больных атрофическим пангастритом. У больных отмечалось расширение диапазона индивидуальных значений ЭПО при прогрессировании атрофических, метапластических и диспластических изменений СОЖ.

Сывороточный уровень VEGF во всех группах больных превышал значения контрольной группы ($p < 0,01—0,001$), а при атрофическом пангастрите был значимо больше ($p < 0,01$), чем при катаральном гастрите (табл. 1, рис. 1). Количество VEGF > 246 пг/мл определено у 21 (52,5%) пациента 2-й группы, 34 (85%) больных 3-й группы, то есть наблюдалось прогрессирующее увеличение сывороточного количества VEGF при атрофии СОЖ [11].

Таблица 1 / Table 1

Сывороточная концентрация факторов роста клеток при хроническом гастрите / Serum concentration of factor growth cells in chronic gastritis

Показатель / Indicator		Контрольная группа / Control group	1-я группа / Group 1	2-я группа / Group 2	3-я группа / Group 3
GM-CSF, пг/мл / pg/ml	Me [Q1; Q3]	1,25 [0; 1,9]	2,15 [2; 3]*	2,4 [1,9; 2,8]*	2,4 [2,1; 2,7]*
ЭПО, мМе/мл / EPO, mMe/ml	Me [Q1; Q3]	8,3 [6,8; 10,2]	9,75 [6,6; 12]	10,5 [8,8; 13]*	12,5 [9,6; 17,8]*
VEGF, пг/мл / pg/ml	Me [Q1; Q3]	90 [80; 165]	225 [202; 240]*	297,5 [246; 395]*	346 [290; 450]*#

Примечания: значимые отличия от контрольной группы — *, 1 группы — #.
Notes: significant differences from the control group — *, 1 group — #.

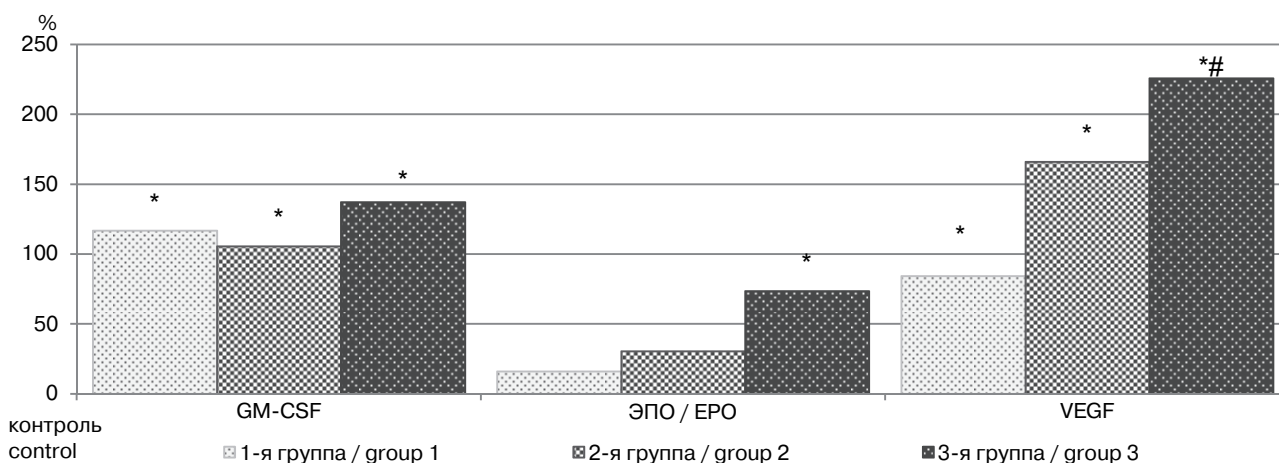


Рис. 1. Изменения сывороточных уровней факторов роста клеток при хроническом гастрите (% от контрольной группы) / **Fig. 1.** Changes in serum levels of factor growth cells in chronic gastritis (% of control group)

Примечания: значимые отличия от контрольной группы — *, 1 группы — #.
Notes: significant differences from the control group — *, 1 group — #.

**Корреляция факторов роста и показателей морфологического состояния слизистой желудка (r_s)
при хроническом гастрите /
Correlation of factors growth and indicators of morphological state of gastric mucosa (r_s)
in chronic gastritis**

Показатель / Indicator	GM-CSF	ЭПО / EPO	VEGF
Степень гастрита / Degree of gastritis	+0,758**	+0,659**	+0,431**
Стадия гастрита / Stage of gastritis	+0,230*	+0,538**	+0,754**
Инфекция <i>H. pylori</i> / Infection <i>H. pylori</i>	+0,711**	+0,672**	+0,534**

Примечания: корреляция прямая — +, значимая — *, высоко значимая — **; сила взаимосвязи при $r_s = 0,2-0,29$ — слабая, $r_s = 0,3-0,49$ — умеренная, $r_s = 0,5-0,69$ — средняя, $r_s = 0,7-1$ — сильная.

Notes: correlation direct — +, significant — *, highly significant — **; force correlation at $r_s = 0,2-0,29$ — weak, $r_s = 0,3-0,49$ — moderate, $r_s = 0,5-0,69$ — average, $r_s = 0,7-1$ — strong.

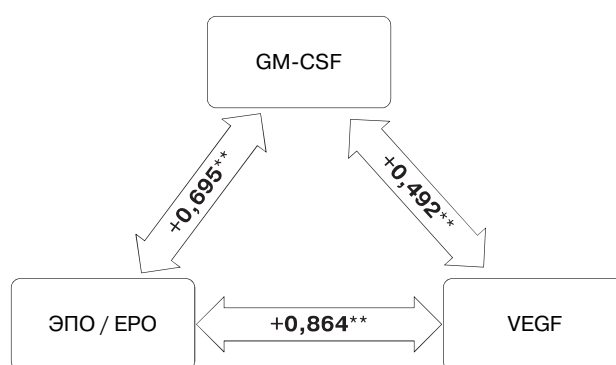


Рис. 2. Взаимосвязи (r_s) факторов роста при хроническом гастрите /

Fig. 2. Relationships (r_s) of factors growth in chronic gastritis

Примечания: корреляция прямая — +, высоко значимая — **; сила взаимосвязи при $r_s = 0,3-0,49$ — умеренная, $r_s = 0,5-0,69$ — средняя, $r_s = 0,7-1$ — сильная

Notes: correlation direct — +, highly significant — **; force correlation at $r_s = 0,3-0,49$ — moderate, $r_s = 0,5-0,69$ — average, $r_s = 0,7-1$ — strong

При корреляционном анализе у больных ХГ выявлены прямые взаимосвязи сывороточных уровней факторов роста и морфологических параметров СОЖ: степени и стадии гастрита, инфекции *H. pylori* (табл. 2).

Увеличение уровня VEGF может способствовать в условиях гипоксии улучшению трофики СОЖ за счет развития сосудистых коллатералей [12], но их незрелость, извитость, повышенная проницаемость создают дополнительные условия для онкотрансформации желудочного эпителия.

Известно, что GM-CSF индуцирует развитие M1-макрофагов, участвующих в активной фазе воспаления и противомикробной защите организма. Выявленная сильная прямая взаимосвязь

сывороточного уровня GM-CSF и контаминации СОЖ *H. pylori* подтверждает значимую роль хеликобактерий в индукции и поддержании воспалительного процесса [13].

Интересным с патогенетической точки зрения представляется выявленный факт наличия прямых взаимосвязей между исследуемыми цитокинами (рис. 2). Большая сила корреляционной связи сывороточных уровней GM-CSF и ЭПО может указывать на взаимоотношающийся эффект воспаления и гипоксии тканей. В свою очередь, сильные прямые взаимосвязи ЭПО и VEGF, VEGF и стадии гастрита подтверждают наличие микроциркуляторных расстройств в СОЖ при атрофии желудочного эпителия на фоне воспалительного процесса.

**Диагностическая ценность факторов роста при атрофии желудочного эпителия /
Diagnostic value of factors growth in atrophy gastric epithelial**

Показатель / Indicator	GM-CSF	ЭПО / EPO	VEGF
Чувствительность, % Sensitivity, %	56,74	98,6	95,90
Специфичность, % Specificity, %	60,32	25,4	48,98
Критерий / Criterion	2,4	7,5	225
AUC	0,560	0,559	0,654
95% ДИ / 95% CI	0,489—0,629	0,488—0,628	0,591—0,714
<i>p</i>	0,1844	0,1959	0,0072

Диагностическая ценность определения факторов роста при атрофии желудочного эпителия представлена в таблице 3, наибольшая — у VEGF.

Заключение

Количества факторов роста в сыворотке крови больных хроническим гастритом превышали значения здоровых лиц, были прямо взаимосвязаны со степенью и стадией гастрита, инфекцией *Helicobacter pylori* и между собой. Прогрессирующее увеличение сывороточного количества VEGF является маркером распространенности атрофического процесса в СОЖ. Определение сывороточных факторов роста, особенно VEGF, при обострении хронического гастрита является диагностически ценным, следует использовать для ранней диагностики атрофии желудочного эпителия.

Информация о конфликте интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Информация о финансировании. Исследование выполнялось при финансовой поддержке гранта Союза инновационно-технологических центров России, программ «Студенческие объединения как креативная составляющая научно-образовательного процесса в национальном исследовательском университете».

Вклад авторов:

Матвеева Л.В., Мосина Л.М., Стенина М.А. — концепция и дизайн исследования; Матвеева Л.В. — сбор и обработка материалов, анализ полученных данных, написание текста.

Библиографический список

1. *Schlemper R.J., Riddell R.H., Kato Y., Borchard F., Cooper H.S., Dawsey S.M., et al.* The Vienna classification of gastrointestinal epithelial neoplasia // *Gut*. 2000. Vol. 47. no. 2. P. 251—255. doi: 10.1136/gut.47.2.251.
2. *Владимирская Е.Б.* Нормальное кроветворение и его регуляция // *Клиническая онкогематология*. 2015. № 8 (2). С. 109—119.
3. *Черешнев В.А., Гусев Е.Ю.* Иммунологические и патофизиологические механизмы системного воспаления // *Медицинская иммунология*. 2012. Т. 14. № 1—2. С. 9—20. <https://doi.org/10.15789/1563-0625-2012-1-2-9-20>.
4. *Блиндарь В.Н., Зубрихина Г.Н.* Диагностическая значимость определения уровня эритропоэтина в клинической практике (обзор литературы) // *Вестник РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН*. 2007. Т. 18. № 1. С. 10—16.
5. *Павлов А.Д., Румянцев А.Г.* Эритропоэтин: новые аспекты и перспективы // *Вопросы гематологии / онкологии и иммунопатологии в педиатрии*. 2008. Т. 7, № 2. С. 5—7.
6. *Бакшеев В.И., Колomoец Н.М.* Эритропоэтин в клинической практике: прошлое, настоящее и будущее // *Клиническая медицина*. 2007. № 9. С. 30—37.
7. *Мангилёва Т.А.* Эритропоэтин и его неэритропоэтические эффекты // *Таврический медико-биологический вестник*. 2014. Т. 7. № 3 (67). С. 111—115.
8. *Maiese K., Chong Z.Z., Shang Y.C.* Raves and risks for erythropoietin // *Cytokine Growth Factor Rev*. 2008. Vol. 19. P. 145—155. doi: 10.1016/j.cytogfr.2008.01.004.
9. *Sun L.H., Li Q., Wang S.Q.* Relationship of TCM syndrome type of gastric mucosal epithelial growth factor, vascular endothelial growth factor and proliferative cell nuclear antigen in patients with chronic atrophic gastritis // *Zhongguo Zhong xi yi jie he za zhi Zhongguo Zhongxiyi jiehe zazhi = Chinese journal of integrated traditional and Western medicine*. 2008. Vol. 28 (3). P. 225—228.

10. *Матвеева Л.В.* Роль иммунной дисрегуляции и нарушений микробиома в патогенезе предрака и рака желудка: дис. ... докт. мед. наук. М.: РУДН, 2019. Режим доступа: http://dissovet.rudn.ru/web-local/prep/rj/index.php?id=47&mod=dis&dis_id=2670.
11. Патент РФ на изобретение № 2474824. G01N 33/53. Способ диагностики атрофического гастрита. *Матвеева Л.В., Мосина Л.М.* Дата подачи заявки: 17.11.2011. Дата публикации: 10.02.2013. Бюлл. № 4. Режим доступа: http://www1.fips.ru/Archive/PAT/2013FULL/2013.02.10/INDEX_RU.HTM.
12. *Хмельницкая К.А., Гудкова А.Я., Шляхто Е.В.* Современные представления о клеточно-молекулярных механизмах ангиогенеза // Ученые записки СПбГМУ им. И.П. Павлова. 2015. Т. 22. № 1. С. 6—13. <https://doi.org/10.24884/1607-4181-2015-22-1-6-13>.
13. *Ivashkiv L.B.* Epigenetic regulation of macrophage polarization and function. *Trends in Immunology*. 2013. Vol. 34. P. 216—23. doi: 10.1016/j.it.2012.11.001.



© Матвеева Л.В., Мосина Л.М., Стенина М.А., 2019
This work is licensed under a Creative Commons Attribution 4.0 International License

Поступила 10.09.2019
Принята 27.09.2019

DOI: 10.22363/2313-0245-2019-23-3-250-256

Changes in Serum Levels of Growth Factors in Chronic Gastritis

L.V. Matveeva¹, L.M. Mosina¹, M.A. Stenina²

¹Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education
“National Research Ogarev Mordovia State University”, Saransk, Russia

²Pirogov Russian National Research Medical University (RNRMU), Moscow, Russia

Abstract. Chronic inflammation, contributing to atrophy of the gastric epithelium, can develop in the induction of *Helicobacter pylori* and other microorganisms secretion of cytokines by cells of the gastric mucosa, including growth factors. Violation of the processes of repair of the gastric mucosa in terms of immune and microbiotic imbalance is the basis of ulcer and carcinogenesis. *The aim* of the study was to determine the serum level and diagnostic value of growth factors in exacerbation of chronic gastritis. *Materials and methods.* With informed consent in 122 patients with exacerbation of chronic gastritis and 40 healthy volunteers, sampling of gastrobiopsates with esophagogastroduodenoscopy (for histological and microbiological examination), 5 ml of venous blood with serum separation (for enzyme immunoassay of serum levels of growth factors) was performed. *Results.* The amount of granulocyte-macrophage colony stimulating factor, erythropoietin, vascular endothelial growth factor (VEGF) in the serum of patients with atrophic gastritis exceeded the values of healthy individuals, were directly related to the degree and stage of gastritis, *Helicobacter pylori* infection, and among themselves. The greatest diagnostic value in atrophy gastric epithelial was determined in VEGF (sensitivity — 95,9%, specificity — 48,98%, criterion more 225 pg/ml, AUC 0,654, p = 0,0072). *Conclusion.* Determination of serum growth factors, especially VEGF, with exacerbation of chronic gastritis is diagnostically valuable, should be used for early diagnosis of atrophy of the gastric epithelium.

Key words: vascular endothelial growth factor, granulocyte-macrophage colony stimulating factor, erythropoietin, chronic gastritis, diagnostic value

Correspondence Author: Matveeva Ljubov Vasiljevna, M.D., associate Professor, associate Professor of the Department of immunology, Microbiology and Virology of the Medical Institute of National Research Mordovia State University. 430032, Ulyanov str., 26, Saransk, Russia.
E-mail: MatveevaLjubov1@mail.ru

Matveeva L.V. ORCID: 0000-0001-9342-3157, SPIN-код: 6017-0118

Mosina L.M. ORCID: 0000-0001-6831-3116, SPIN-код: 2390-1111

Stenina M.A. SPIN-код: 3637-1959

Conflict of interest information. The authors declare no conflict of interest.

Funding information. The study was carried out with the financial support of the grant of the Union of innovation and technology centers of Russia, the program “Student associations as a creative component of the scientific and educational process at the national research University”.

Participation of the authors: Matveeva L.V., Mosina L.M., Stenina M.A. — concept and design of the study; Matveeva L.V. — collection and processing of materials, analysis of the data, writing the text.

REFERENCES

1. Schlemper R.J., Riddell R.H., Kato Y., Borchard F., Cooper H.S., Dawsey S.M., et al. The Vienna classification of gastrointestinal epithelial neoplasia. *Gut*. 2000. Vol. 47. No. 2. P. 251—255. doi: 10.1136/gut.47.2.251.
2. Vladimirskaia E.B. Normal hematopoiesis and its regulation. *Clinical Oncohematology*. 2015. No. 8 (2). P. 109—119 (In Russ.)
3. Chereshev V.A., Gusev E.Yu. Immunological and pathophysiological mechanisms of systemic inflammation. *Med. Immunol.* 2012. Vol. 14. No. 1—2. P. 9—20. <https://doi.org/10.15789/1563-0625-2012-1-2-9-20> (In Russ.)
4. Blindar V.N., Zubrikhina G.N. Diagnostic significance of erythropoietin level determination in clinical practice (literature review). *Bulletin of RONTs. N.N. Blokhin of the RAMS*. 2007. Vol. 18. No. 1. P. 10—16. (In Russ.)
5. Pavlov A.D., Rumyantsev A.G. Erythropoietin: new aspects and perspectives. *Hematology / Oncology and immunopathology in Pediatrics*. 2008. Vol. 7. No. 2. P. 5—7. (In Russ.)
6. Baksheev V.I., Kolomoets N.M. Erythropoietin in clinical practice: past, present and future. *Clinical medicine*. 2007. No. 9. P. 30—37. (In Russ.)
7. Mangileva T.A. Erythropoietin and its effects. *Tauride medical and biological Bulletin*. 2014. Vol. 7. No. 3 (67). P. 111—115. (In Russ.)
8. Maiese K., Chong Z.Z., Shang Y.C. Raves and risks for erythropoietin. *Cytokine Growth Factor Rev.* 2008. Vol. 19. P. 145—155. doi: 10.1016/j.cytogfr.2008.01.004.
9. Sun L.H., Li Q., Wanq S.Q. Relationship of TCM syndrome type of gastric mucosal epithelial growth factor, vascular endothelial growth factor and proliferative cell nuclear antigen in patients with chronic atrophic gastritis. *Zhongguo Zhong xi yi jie he za zhi Zhongguo Zhongxiyi jiehe zazhi = Chinese journal of integrated traditional and Western medicine*. 2008. Vol. 28 (3). P. 225—228.
10. Matveeva L.V. The Role of immune dysregulation and disorders of the microbiome in the pathogenesis of pre-cancer and cancer of the stomach [dissertation]: 14.03.09. Moscow, RUDN. 24.06.2019. 334 p. Available from: http://dissovet.rudn.ru/web-local/prep/rj/index.php?id=47&mod=dis&dis_id=2670 (In Russ.)
11. The patent RUS for the invention № 2474824. G01N 33/53. Diagnostic technique for atrophic gastritis. Matveeva L.V., Mosina L.M. Date application: 17.11.2011. Date of publication: 10.02.2013. *Byul. № 4*. Available from: http://www1.fips.ru/Archive/PAT/2013FULL/2013.02.10/INDEX_RU.HTM (In Russ.)
12. Khmel'nitskaya K.A., Gudkova A.Ya., Shlyakhto E.V. Modern ideas about cellular and molecular mechanisms of angiogenesis. *Scientific notes state medical University them. I.P. Pavlov*. 2015. Vol. 22. No. 1. P. 6—13. <https://doi.org/10.24884/1607-4181-2015-22-1-6-13> (In Russ.)
13. Ivashkiv LB. Epigenetic regulation of macrophage polarization and function. *Trends in Immunology*. 2013. Vol. 34. P. 216—23. doi: 10.1016/j.it.2012.11.001

© Matveeva L.V., Mosina L.M., Stenina M.A., 2019

This work is licensed under a Creative Commons Attribution 4.0 International License



Received 10.09.2019

Accepted 27.09.2019



ОРИГИНАЛЬНОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ. ХИРУРГИЯ. ТРАВМАТОЛОГИЯ
ORIGINAL ARTICLE. SURGERY. TRAUMATOLOGY

DOI: 10.22363/2313-0245-2019-23-3-257-270

Результаты конверсионного остеосинтеза при лечении пациентов с переломами длинных костей

Я.М. Алсмади^{1,3}, Н.В. Загородний^{1,2}, Э.И. Солод^{1,2,3},
А.Ф. Лазарев², М.А. Абдулхабирова^{1,3}, Д.А. Ананьин^{1,3},
Р.А. Петровский^{1,3}

¹Российский университет дружбы народов, Медицинский институт, Москва, Россия

²Федеральное государственное бюджетное учреждение
«Национальный медицинский исследовательский центр травматологии
и ортопедии имени Н.Н. Приорова», Москва, Россия

³Городская клиническая больница им А.К. Ерамищанцева, Москва, Россия

Резюме. По данным Г.М. Кавалерского и А.В. Гаркави, пациенты с политравмой составляют 14—15% из общего числа поступающих в стационар, однако выполнение первичной окончательной фиксации переломов погружным остеосинтезом может привести к многим осложнениям, в том числе даже летальному исходу, поэтому важно вырабатывать алгоритм лечения этой тяжелой группы пациентов.

Для решения этой задачи используется концепция Damage control, заключающаяся в запрограммированном многоэтапном хирургическом лечении приоритетных повреждений. Важное место в реализации данной тактики занимает конверсионный остеосинтез, демонтировав аппараты внешней фиксации, установленные временно с последующим переходом на постоянный погружной остеосинтез.

Такой остеосинтез называется конверсионным, используется не только для лечения политравмы, но и в ситуациях открытых переломов, компартмент-синдрома и экстенсивных закрытых повреждений мягких тканей при переломах.

Цель. Изучить результаты конверсионного остеосинтеза в различных клинических ситуациях и улучшить результаты лечения.

Материалы и методы. Проведен проспективный анализ использования конверсионного остеосинтеза при лечении 120 пациентов с переломами длинных костей конечностей в условиях многопрофильного стационара. Для лучшего анализа результатов лечения мы разделили пациентов на две группы: первая группа 44 пациентов с переломами длинных костей при политравме по шкале оценки тяжести ISS > 17, вторая группа — 76 пациентов с закрытыми изолированными нестабильными оскольчатыми и многооскольчатыми переломами длинных костей с посттравматическим отеком мягких тканей.

Результаты. Наиболее оптимальные сроки для конверсионного остеосинтеза пациентам с политравмой составляли 7—12 суток, что предотвратило возникновение травматического шока; пациентам с закрытыми изолированными нестабильными оскольчатыми переломами длинных костей со значительным посттравматическим отеком для конверсионного остеосинтеза оптимальными были сроки 3—7 суток после травмы, что предотвратило возникновение воспалительных осложнений в послеоперационном периоде.

Заключение. Проведенное исследование подтвердило целесообразность конверсионного остеосинтеза в лечении больных с диафизарными переломами длинных костей. Использование методики перевода фиксации отломков аппаратом наружной фиксации на внутренний остеосинтез (конверсия) способствовало сокращению сроков стационарного лечения пациентов с переломами длинных костей.

Ключевые слова: переломы, длинные кости, остеосинтез, конверсия, аппараты внешней фиксации

Ответственный за переписку: Алсмади Ясин Мохаммад — аспирант кафедры травматологии и ортопедии. Российский университет дружбы народов, 117198, Миклухо-Маклая 6, Москва, Россия.

E-mail: yaseenalsmadi@gmail.com

Алсмади Я.М. ORCID: 0000-0002-2243-0461. eLibrary SPIN-код: 6371-5481.

Солод Э.И. ORCID: 0000-0002-7271-9634 eLibrary SPIN-код: 4964-3457.

Абдулхабирова М.А. ORCID: 0000-0003-1496-1542 eLibrary SPIN-код: 1961-5326

Ананьин Д.А. ORCID: 0000-0003-0032-4710 eLibrary SPIN-код: 1446-8368

Для цитирования: Алсмади Я.М., Загородний Н.В., Солод Э.И., Лазарев А.Ф., Абдулхабирова М.А., Ананьин Д.А., Петровский Р.А. Результаты конверсионного остеосинтеза при лечении пациентов с переломами длинных костей // *Вестник Российского университета дружбы народов. Серия: Медицина.* 2019. Т. 23. № 3. С. 257—270. DOI: 10.22363/2313-0245-2019-23-3-257-270.

For citation: Zagorodniy N.V., Solod E.I., Alsmadi Ya.M., Lazarev A.F., Abdulkhabirova M.A., Ananyin D.A., Petrovskiy R.A. (2019). Results of Conversion Osteosynthesis in Treatment of Patients with Long Bone Fractures. *RUDN Journal of Medicine*, 23 (3), 257—270. DOI: 10.22363/2313-0245-2019-23-3-257-270.

Введение

Проблема лечения переломов конечностей при политравме остается актуальной в связи с высокой летальностью и инвалидизацией, обусловленной тяжестью состояния и повреждения у пациентов, а также сроками и характером выполненной реконструкции [1—4]. Развитие травматического шока при переломах конечностей чаще всего происходит при переломах бедренной кости и таза, при этом смертность при такой политравме достигает 17,3% [1]. Другие переломы конечностей, например, переломы костей голени, которые составляют 11—13%, плечевой кости — 4%, а костей предплечья — 11,3%, даже после лечения могут заканчиваться неблагоприятным исходом или осложнением [1, 5].

Часть осложнений, таких как вторичное смещение, образование контрактур, ложных суставов, тромбозы глубоких вен, возможны при использовании гипсовых повязок или системы скелетного вытяжения [5, 6], однако данные ме-

тоды нельзя отрицать, особенно у пациентов в крайне тяжелом состоянии, не позволявшем выполнить раннюю ортопедическую реконструкцию.

Современные принципы лечения политравмы базируются на концепции «Damage control», заключающейся в патогенетически обоснованной хирургической тактике лечения [2, 7—9], с первичной внешней фиксацией и противошоковой терапией и последующим переходом на погружной остеосинтез (конверсия) [9—20].

Однако объективных данных о сроках и способах конверсии, приводящих к наименьшему числу осложнений, нет. Ранний остеосинтез позволяет снизить травматичность операции, риски образования несращений и ложных суставов, однако в связи с тяжестью состояния пациента не всегда возможен [2, 4].

Н.С. Раре, С. Krettek в своих работах предложили использовать шкалу тяжести состояния и алгоритм, при котором стабильным пациентам

выполняется первичный остеосинтез, нестабильным, пограничным и критическим — внешняя фиксация. В. Nikolas отмечает, что пограничным пациентам также показано выполнение первичного остеосинтеза в связи с меньшим риском осложнений [21].

С. Селезнев и другие исследователи считают, что ранний остеосинтез длинных костей при политравме может быть проведен не позднее первых трех суток с момента травмы [3]. Однако Paderni выполняет конверсию не ранее 2—3 мес. с момента монтажа аппарата внешней фиксации [4]. Часть авторов, такие как G. Testa и соавт. [8], используют стержневые аппараты внешней фиксации как окончательные [8].

Д. Самусенко и соавт. [22] доказывают, что аппарат Илизарова можно использовать как окончательный метод лечения пострадавших с переломами длинных костей при политравме [22].

В связи с вышеизложенной целью нашего исследования являлась разработка показания, методики и хронометраж использования конверсионного остеосинтеза при лечении пациентов с переломами длинных костей в условиях многопрофильной клинической больницы.

Материалы и методы исследования

Настоящее исследование основано на проспективном анализе клинического материала конверсионного остеосинтеза у 120 пациентов с переломами длинных костей конечностей за период с 2017 по 2019 г., поступивших в течение 1 ч с момента травмы. Среди прооперированных было 66 (55%) женщин и 54 (45%) мужчин в возрасте 25—75 лет.

Наиболее часто (в 76 (63,3%) случаях) причинами переломов были низкоэнергетические травмы, а в остальных случаях 44 (36,7%) имел место высокоэнергетический механизм травмы (падение с высоты (9%) и дорожно-транспортные происшествия 27%).

Все пациенты были разделены на две группы.

Первую группу составили 44 пациентов с переломами длинных костей при политравме по шкале оценки тяжести ISS > 17.

В большинстве случаев тяжесть состояния была обусловлена черепно-мозговой травмой и множественными переломами тазового кольца; в некоторых случаях тяжесть состояния была обусловлена переломами позвоночника, ребер, а также разрывами печени и селезенки. При этом переломы длинных костей конечности в большинстве случаев имели множественный характер.

Во вторую группу вошли 76 пациентов с закрытыми изолированными нестабильными оскольчатými и многооскольчатými переломами длинных костей с выраженным посттравматическом отеком, у которых наблюдается высокий риск значительной травматизации мягких тканей.

При поступлении у всех пациентов исследовали целостность кожных покровов, выраженность отека и гематомы, а также наличие или отсутствие повреждения магистральных сосудов и нервов. Согласно протоколу обследования пациентов с политравмой при поступлении выполнялась пантомография (КТ): исследование, включающее в себя голову, позвоночник, грудь, таз и живот с введением внутривенного контраста. По показаниям после клинического осмотра выполнялась рентгенография сегментов конечностей в 2-х проекциях.

Пациентам первой группы при поступлении в качестве противошоковой терапии в сочетании с локальным обезболиванием и инфузионной терапией выполняли срочную фиксацию поврежденного сегмента стержневым аппаратом внешней фиксации. Аппараты монтировались в фиксационных компоновках, выполнялось быстрое устранение грубых деформаций и смещений, однако анатомическая репозиция не требовалась. Такой подход обеспечивал возможность эффективного ухода и наблюдения за пострадавшими

с целью профилактики развития у пациентов травматического шока, жировой эмболии и тромбозов вен поврежденного сегмента, а также вторичного повреждения магистральных сосудов и нервов.

Критериями готовности пациента для окончательной реконструкции служили: уровень гемоглобина более 90 г/л; гематокрит более 35; нахождение пациента без ИВЛ или нахождение на ИВЛ, но более суток без вазопрессоров или положительная динамика (снижение дозы вазопрессоров); стабилизация артериального давления более 90 мм рт. ст. за сутки наблюдения; адекватный диурез в течении суток; стабильные показатели сатурации крови не менее суток наблюдения; отсутствие ацидоза и признаков воспаления области ран конечности при их наличии.

После улучшения общего состояния в сроки 7—12 дней вторым этапом этим пациентам проводили конверсию на погружной заключительный остеосинтез блокируемыми стержнями или пластинами в зависимости от характера и локализации переломов. Учитывали также наличие имплантатов в больнице и возможность их приобретения пациентами при необходимости.

Важным моментом при первичной стабилизации перелома в аппарате было не только бережное обращение с мягкими тканями сегмента, учитывали еще локализацию, уровень и характер перелома. Стержни проводили максимально вдали от зоны перелома и предполагаемого доступа для погружного окончательного остеосинтеза. При внутрисуставных и околоуставных переломах осуществляли фиксацию смежных сегментов с целью усиления степени фиксации поврежденного сегмента. Так, например, при внутрисуставных и околоуставных переломах в области коленного сустава мы фиксировали бедро и кости голени.

Пациентам второй группы основанием для проведения первичного остеосинтеза стержневы-

ми аппаратами являлось наличие выраженного отека и множественных ссадин кожных покровов, что не позволяло первично проводить погружной остеосинтез сразу же при поступления их в стационар. Фиксация отломков в аппаратах внешней фиксации позволила жестко стабилизировать отломки, что давало возможность пациентам до второго этапа операции передвигаться и ухаживать за собой. Аппаратная фиксация обеспечивала условия для динамического наблюдения за состоянием мягких тканей. Кроме того, стабильная фиксация перелома препятствовала ретракции мышц травмированного сегмента.

Критерием для перехода в погружной остеосинтез являлись: нормализация, общие показатели, гемодинамика (гемоглобин более 90 г/л, артериального давления более 90 мм рт. ст.); спадение отека мягких тканей; заживление ссадин кожных покровов; отсутствие инфекции.

При таком подходе через 3—7 дней вторым этапом этим пациентам производили конверсию на погружной заключительный остеосинтез блокируемыми стержнями или пластинами в зависимости от характера и локализации переломов.

Суммируя вышеизложенное по использованию конверсионного остеосинтеза у 120 пациентов, мы составили таблицу 1.

Данные этой таблицы изображены в виде диаграмм (Диаграмма 1).

Статистическую обработку полученных результатов проводили с использованием программы Excel. Для выполнения описания были использованы методы описательной статистики.

У всех пациентов было получено информированное согласие на участие в исследовании согласно Хельсинкской декларации Всемирной медицинской ассоциации (WMA Declaration of Helsinki — Ethical Principles for Medical Research Involving Human Subjects, 2013) и обработку персональных данных.

**Распределение пациентов по локализации переломов и времени конверсии /
Distribution of patients by fracture location and conversion time**

Вид перелома / Type of fracture	Кость / Bone	Количество случаев / Number of cases	Проценты % / Percent %	Компоновка АНФ / Type of EF	Время кон- версии (дни) / Conversion time (days)	Вид погружного остеосинтеза / Type of internal osteosynthesis
Диафизарные переломы / Shaft fractures	Бедренная кость / Femoral bone	12	10%	Бедро—голень / Femur— Tibia	7—12	Интрамедуллярный / Intramedullary
	Большеберцовая кость / Tibial bone	16	13,3%	Бедро—голень / Femur— Tibia	7—12	Интрамедуллярный / Intramedullary
	Плечевая кость / Humerus	8	6,7%	Плечо—плечо / Arm— arm	3—10	Интрамедуллярный / Intramedullary
Переломы метафизов / Metaphysial fractures	Бедренная кость / Femoral bone	4	3,3%	Бедро—голень / Femur— Tibia	7—12	Накостный / External
	Большеберцовая кость / Tibial bone	8	6,7%	Бедро—голень / Femur— Tibia	3—7	Накостный / External
	Плечевая кость / Humerus	4	3,3%	Плечо—предплечья / Arm — Forearm	3—7	Накостный / External
Переломы лодыжек / Malleolar fractures	Большеберцовая кость / Tibial bone	32	26,7%	Голень—стопа Tibial bone — foot	3—7	Накостный / External
Дистальный отдел предплечья / Distal part of forearm	Лучевая кость / Radius	28	23,3%	Предплечья—кисть Forearm—brush	3—7	Накостный / External
Переломы Пилона / Pilon Fractures	Большеберцовая кость / Tibial bone	8	6,7%	Голень—стопа Tibial bone —foot	3—7	Накостный / External
Итого / Total		120	100%		n1 = 8 n2 = 4	

Частота встречаемости переломов

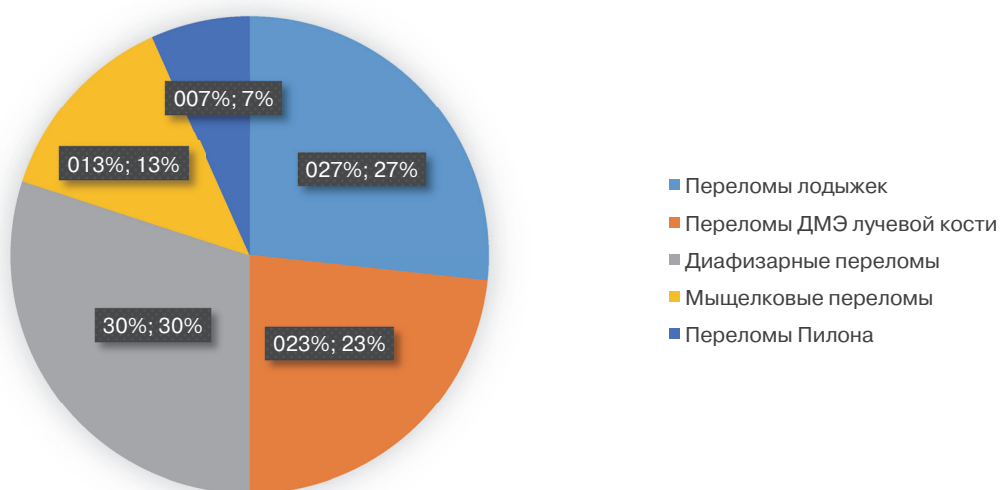


Диаграмма 1. Распределение пациентов в зависимости от локализации перелома /
Diagram 1. The distribution of patients depending on the location of the fracture

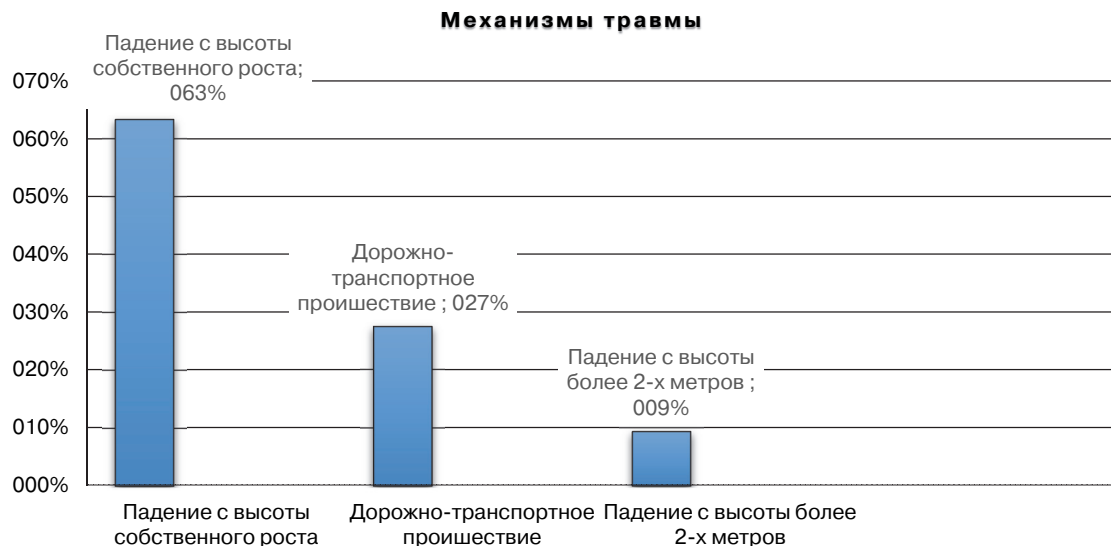


Диаграмма 2. Распределение пациентов в зависимости от механизма травмы / **Diagram 2.** Distribution of patients depending on the mechanism of injury

Клинический пример № 1

Пациентка К., 48 лет, вследствие автомобильной травмы, поступила в ГКБ имени А.К. Ерамишанцева (ГКБ № 20) через час после травмы с диагнозом закрытый многооскольчатый перелом левой голени со смещением отломков (рис. 1).

Состояние пациентки средней тяжести. АД — 100/70. Пульс — 98. Провели обследование, локальное обезболевание и противошоковую терапию. Через 1 час после поступления выполнили операцию остеосинтеза отломков стержневым аппаратом наружной фиксации. Интраоперационно одномоментно достигнуто удовлетворительное положение отломков (рис. 2). Длительность наложения аппарата наружной фиксации составила 25 минут.

На пятые сутки после уменьшения отека выполнили второй этап остеосинтеза: демонтаж аппарата наружной фиксации и интрамедуллярный остеосинтез штифтом с блокированием (рис. 3).

Послеоперационный период протекал благоприятно. На вторые сутки после операции пациентка активно передвигалась с помощью костылей, раны зажили первичным натяжением.



Рис. 1. Закрытый многооскольчатый перелом левой голени со смещением отломков / **Fig. 1.** Closed multi-fragmented fracture of the left tibia with displacement of fragments

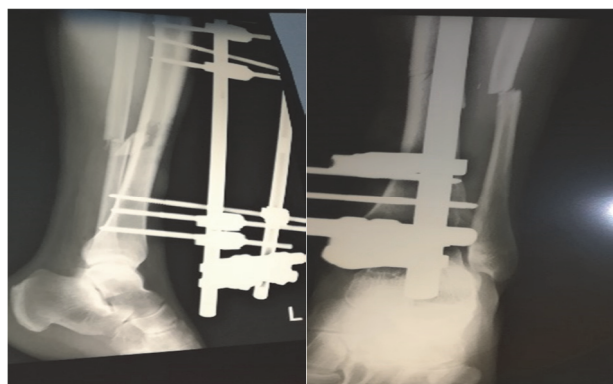


Рис. 2. Фиксация переломов костей голени с использованием стержневого аппарата внешней фиксации / **Fig. 2.** External Fixation of tibia fracture

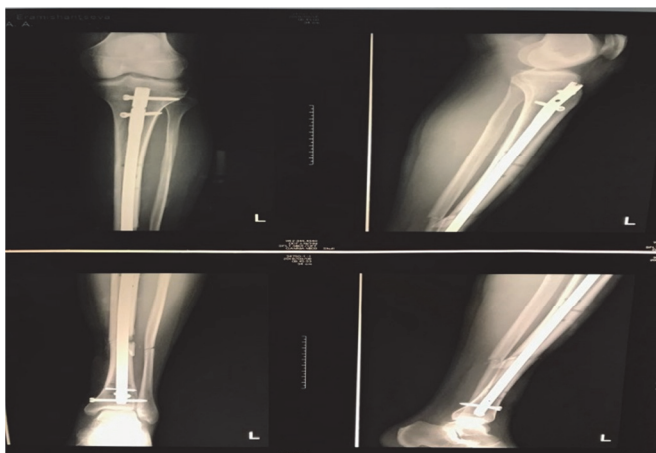


Рис. 3. Интрамедуллярный остеосинтез штифтом с блокированием /
Fig. 3. Intramedullary osteosynthesis with blocking

Клинический пример № 2

Пациент К., 63 года, поступил в ГКБ им. А.К. Ерамишанцева (ГКБ № 20) через 1,5 ч после падения с шестого этажа с диагнозом: политравма, закрытый оскольчатый перелом левой бедренной кости в средней

нижней трети со смещением отломков. Закрытый нестабильный перелом таза типа В: разрыв лонного сочленения, билатеральный перелом крестца 2. Закрытый перелом обеих пяточных костей со смещением отломков. Закрытый перелом поперечных отростков L1, L2, с обеих сторон, L5 слева. Ушиб легких. Травматический шок 2—3 ст., тяжесть состояния по шкале ISS 29 (рис. 4).

Общее состояние пациента тяжелое. Через 1 ч после поступления на фоне противошоковой терапии выполнена операция: остеосинтез бедра и передних отделов тазового кольца стержневым аппаратом наружной фиксации (компоновка таз—бедро—голень) с наложением С-рамы на задние отделы тазового кольца. Интраоперационно одномоментно достигнуто удовлетворительное положение отломков (рис. 5). Длительность наложения аппарата наружной фиксации составила 30 мин, а С-рамы — 15 мин. Пациент в течение 5 сут. находился в реанимационном отделении, где проводили интенсивную терапию, а на 6-е сутки перевели в травматологическое отделение.

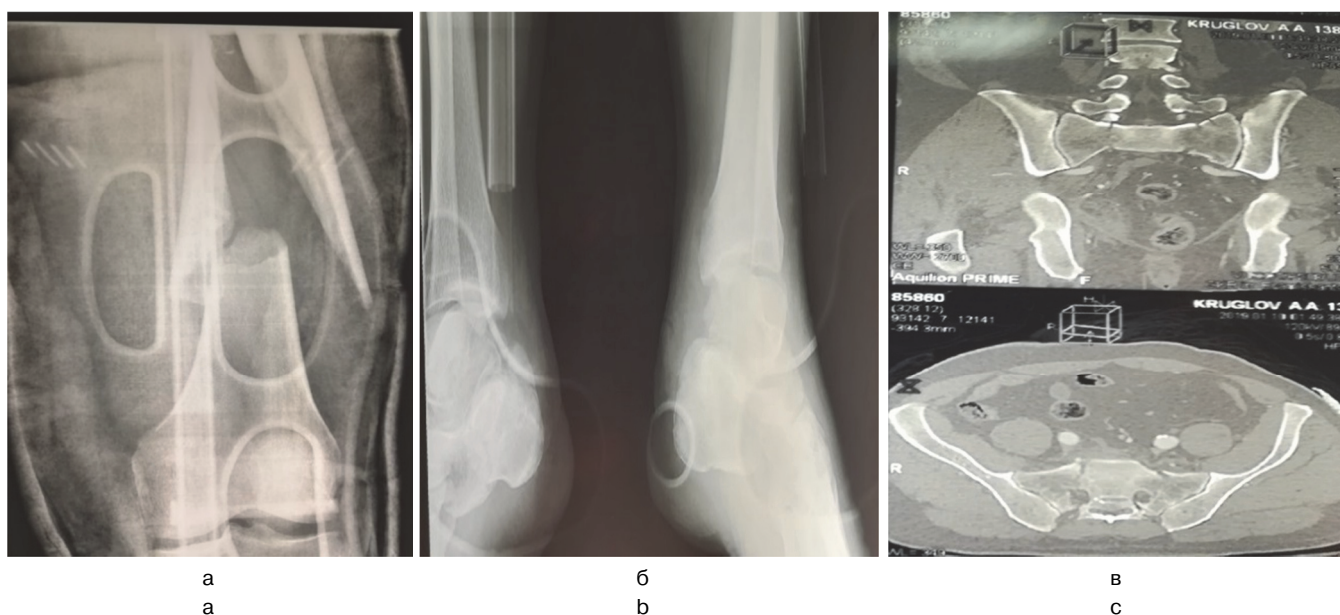


Рис. 4. Закрытый оскольчатый перелом левой бедренной кости в средней-нижней трети со смещением отломков (а). Закрытый перелом обеих пяточных костей со смещением отломков (б). Закрытый нестабильный перелом таза типа В: разрыв лонного сочленения, билатеральный перелом крестца, закрытый перелом поперечных отростков L1, L2, с обеих сторон, L5 слева (в)

Fig. 4. Closed fragmented fracture of left femur in the middle-lower one-third with displaced fragments (a). Closed fracture of both calcaneal bones with displaced fragments (b). Closed unstable pelvic fracture of type B: laceration of pubic symphysis, bilateral fracture of sacrum, closed fracture of transverse processes L1, L2 on both sides, and L5 to the left (c)



а а б в с

Рис. 5. Остеосинтез передних отделов тазового кольца (а) и бедра (б) стержневым аппаратом наружной фиксации (компоновка таз—бедро—голень), наложение С-рамы на задних отделах тазового кольца (с)

Fig. 5. Fixation of anterior parts of pelvic ring (a) and hip (b) with external rod device (pelvis—hip—leg configuration), application of C-frame on posterior parts of pelvic ring (c)



а а б б

Рис. 6. Демонтаж С-рамы и остеосинтез боковых масс крестца с обеих сторон канюлированными винтами (а). Демонтаж аппарата наружной фиксации бедро—голень, закрытый ретроградный блокирующий интрамедуллярный остеосинтез бедренной кости гвоздем (б)

Fig. 6. Dismounting of C-frame and fixation of lateral masses of sacrum with cannulated screws on both sides (a). Dismounting of hipleg external fixing device, closed retrograde locking intramedullary fixation of femoral bone with thenail (b)

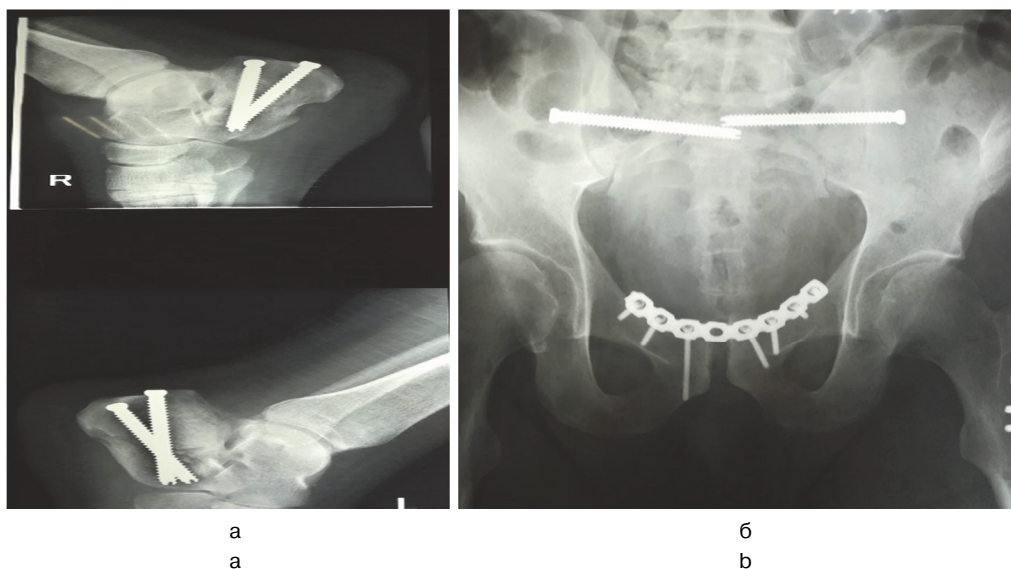


Рис. 7. Демонтаж аппарата наружной фиксации. Фиксация лонного сочленения пластиной с винтами (а). Остеосинтез пяточных костей канюлированными винтами (б)

Fig. 7. Dismounting of external fixing device. Fixation of pubic symphysis with plate and screws (a). Fixation of calcaneal bones with cannulated screws (b)

На 6-е сутки выполнен второй этап последовательного остеосинтеза: демонтаж аппарата наружной фиксации бедро—голень, С-рамы и остеосинтез боковых масс крестца с обеих сторон канюлированными винтами; закрытый ретроградный блокирующий интрамедуллярный остеосинтез бедренной кости гвоздем (рис. 6).

На десятые сутки выполнили третий этап последовательного остеосинтеза: демонтаж аппарата наружной фиксации. Фиксация лонного сочленения пластиной с винтами, остеосинтез пяточных костей канюлированными винтами (рис. 7).

Послеоперационный период протекал благоприятно. Пациента активизировали в пределах кровати. На 14-е сутки он активно продвигался с помощью костылей, раны зажили первичным натяжением.

Результаты

Оценка результатов лечения пациентов с переломами длинных костей конечностей была произведена по системе оценки исходов (СОИ) предложенной Любошицом—Маттисом—Шварцбергом, которая включает 9 пунктов в баллах и в сроках от 6 до 1 года после операции. При

индексе 3,5—4,0 балла результат лечения оценивали на хорошо, при индексе 2,5—3,5 балла — удовлетворительно, а при 2,5 балла и менее — неудовлетворительно. При анализе результатов лечения по методике конверсионного остеосинтеза нагноения мягких тканей в зоне операции не было.

При анализе результатов лечения по методике конверсионного остеосинтеза гнойных осложнений в нашей выборке не выявлено.

Вторичное смещение после остеосинтеза возникло у 1 пациента, который в послеоперационном периоде нарушал режим реабилитации и ходил с полной нагрузкой на конечности, что привело к полному и миграции штифта, потребовавшей ревизионного остеосинтеза. Отдаленные хорошие результаты были получены в 96% случаев.

В отдаленном послеоперационном периоде все переломы срослись, ложных суставов не было.

Обсуждение

Адекватный выбор тактики, способов и сроков лечения пациентов с переломами длинных костей, особенно при политравме, до настоящего

времени является актуальным вопросом для положительного исхода лечения пациентов [2, 4].

По данным В. Хоминец, Р. Pairen, окончательный остеосинтез в раннем периоде политравмы (первые трое суток) приводил к летальному исходу, особенно при значительных торакальных, абдоминальных и черепно-мозговых повреждениях [2, 4]. Смерть пострадавших при этом наступала в первые часы после травмы во время проведения этих операций или на 5—7-е сутки от развивавшихся тяжелых осложнений: респираторного дистресс-синдрома взрослых, полиорганной недостаточности, пневмонии, сепсиса [2].

Однако длительное лечение пострадавших в аппарате внешней фиксации до второго этапа операции повышает риск инфекционных и гипостатических осложнений, а также приводит к большим неудобствам при длительных сроках лечения [7].

В результате наших наблюдений по использованию аппарата Илизарова на первом этапе в качестве окончательного метода остеосинтеза пострадавших с переломами длинных костей при политравме мы пришли к выводу о нецелесообразности этой методики, так как требуется длительное время для сбора конструкции, что значительно удлиняет сроки оперативных вмешательств во время поступления пострадавших, а также повышает риск инфекционных осложнений мягких тканей в зоне входа и выхода спиц.

Анализируя наши наблюдения, мы пришли к выводу о том, что конверсионный остеосинтез является оптимальным методом лечения пострадавших с переломами длинных костей, особенно при политравме. Конверсия (переход) внеочаговой наружной фиксации на внутренний остеосинтез у пациентов с политравмой возможна в сроки 7—12 суток без угрозы возникновения травматического шока и воспалительных осложнений в послеоперационном периоде. Конверсия внеочаговой наружной фиксации на внутренний остеосинтез пациентам с закрытыми изолированными нестабильными оскольчатыми и многооскольчатыми

кольчатыми переломами длинных костей со значительным посттравматическим отеком, у которых высокий риск значительной травматизации мягких тканей, в сроки 3—7 суток после травмы уменьшила выраженность отека и предотвращала возникновение пролежней и гипостатических осложнений. В подобных условиях выполнение погружного остеосинтеза сопровождалось меньшими техническими трудностями, по сравнению с наложением скелетного вытяжения и гипсовых повязок, что положительно повлияло на уменьшение продолжительности выполнения окончательного остеосинтеза, снижению числа интра- и послеоперационных осложнений.

Таким образом, проведенное исследование подтвердило целесообразность конверсионного остеосинтеза в лечении больных с диафизарными переломами. Использование методики перевода фиксации отломков аппаратом наружной фиксации на внутренний остеосинтез (конверсия) способствовало сокращению сроков стационарного лечения пациентов с переломами длинных костей.

В результате проведенного анализа мы пришли к следующим выводам:

— методика фиксации переломов длинных костей стержневыми аппаратами внешней фиксации на первом этапе обеспечивает стабилизацию отломков и профилактику развития шока и других посттравматических осложнений, а также вторичное повреждение сосудов и нервов;

— конверсия (переход) внеочаговой наружной фиксации на внутренний остеосинтез пациентам с политравмой предпочтительно в сроки 7—12 суток, что предотвращает возникновение травматического шока и воспалительных осложнений у пациентов в послеоперационном периоде;

— конверсия (переход) внеочаговой наружной фиксации на внутренний остеосинтез пациентам с закрытыми изолированными нестабильными оскольчатыми и многооскольчатыми переломами длинных костей с выраженным посттравматическим отеком, у которых высокий риск значительной травматизации мягких тканей, предпочтительно в сроки 3—7 суток после травмы без

угрозы возникновения воспалительных осложнений в послеоперационном периоде;

— срочная фиксация нестабильных переломов стержневыми аппаратами приводит к более быстрому купированию отека мягких тканей, что препятствует развитию гипостатических осложнений и создает благоприятные условия для ухода и динамического наблюдения за состоянием мягких тканей.

Информация о финансировании и конфликте интересов

Исследование не имело спонсорской поддержки.

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

Вклад авторов:

1. Загородний Н.В., член-корреспондент РАН профессор, доктор медицинских наук, заведующий кафедрой травматологии и ортопедии РУДН, профессор — общее руководство по выполнению данного исследования.
2. Солод Э.И., доктор медицинских наук, ведущий научный сотрудник ЦИТО и профессор РУДН по совместительству — выполнение оперативных вмешательств и научное руководство при выполнении данного исследования.
3. Алсмади Я.М., врач травматолог-ортопед, аспирант кафедры травматологии и ортопедии РУДН — идея работы, обзор литературы, планирование, сбор данных и анализ, клиническая часть работы: динамическое наблюдение и лечение пациентов.
4. Лазарев А.Ф., заведующий первым отделением травматологии ЦИТО, профессор — консультативная помощь в лечении пациентов.
5. Абдулхабириев М.А., доцент кафедры травматологии и ортопедии РУДН — редакция научной работы, участие в динамическом наблюдении за пациентами в послеоперационном периоде.
6. Ананьин Д.А., к.м.н. врач травматолог-ортопед, травматолог ГБУЗ «ГКБ им. А.К. Ерамишанцева ДЗМ», ассистент кафедры травматологии и ортопедии РУДН — выполнение оперативных вмешательств, планирование и рецензирование научного исследования, обработка и сбор данных.
7. Петровский Р.А., врач травматолог-ортопед, клинический аспирант кафедры травматологии и ортопедии РУДН — проведение научного исследования, обработка и сбор данных.

Библиографический список

1. Ямковой А.Д., Гаврюшенко Н.С., Зоря В.И. Стабилизационные возможности гвоздя с пластической деформацией Fixion при фиксации моделированных диафизарных переломов костей (экспериментальное исследование) // Вестник травматологии и ортопедии имени Н.Н. Приорова. 2016. № 1. С. 82—84.
2. Хоминец В.В., Бельский И.Г., Кутянов Д.И., Печкуров А.Л. Тактика лечения переломов длинных костей конечностей у пострадавших с политравмами. НИИ им. Р.Р. Вредена. СПб., 2011. С. 631—645.
3. Шевырев К.В., Ямковой А.Д., Волошин В.П., Зоря В.И., Степанов Е.В. Остеосинтез костей конечностей гидравлическими экспансивными штифтами // Современные проблемы науки и образования. 2017. № 6. С. 57.
4. Paireon P. et al. Intramedullary nailing after external fixation of the femur and tibia: a review of advantages and limits // European Journal of Trauma and Emergency Surgery. 2015. Vol. 41. No. 1. С. 25—38.
5. Корж Н.А., Дедух Н.В., Никольченко О.А. Репаративная регенерация кости: современный взгляд на проблему. Стадии регенерации // Ортопедия, травматология и протезирование. 2006. Т. 1. С. 77—84.
6. Backus J.D., Furman B.D., Swimmer T. et al. Cartilage viability and catabolism in the intact porcine knee following transarticular impact loading with and without articular fracture. J. Orthop. Res. 2011;29(4):501—10.
7. Соломин Л.Н. Основы чрескостного остеосинтеза аппаратом Г.А. Илизарова: монография. СПб.: ООО «МОПСАР АВ», 2005.
8. Testa G. et al. Treatment of femoral shaft fractures with monoaxial external fixation in polytrauma patients // F1000Research. 2017. Vol. 6.
9. Kobbe P., Micansky F., Lichte P., Sellei R.M., Pfeifer R., Dombroski D. et al. TraumaRegister DGU. Increased morbidity and mortality after bilateral femoral shaft fractures: myth or reality in the era of damage control. Injury 2013; 44:221—5.
10. Patka Peter. Damage control and intramedullary nailing for long bone fractures in polytrauma patients. Injury 48 (2017): S7—S9.
11. van Dongen T.T., Idenburg F.J., Tan E.C., Rasmussen T.E., Hamming J.F., Leenen L.P. et al. Combat related vascular injuries: dutch experiences from a role 2 MTF in Afghanistan. Injury 2016 Jan;47(1):94—8.
12. Kataoka Y., Minehara H., Kashimi F., Hanajima T., Yamaya T., Nishimaki H. et al. Treatment combining emergency surgery and intraoperative interventional radiology for severe trauma. Injury 2016 Jan;47(1): 59—63.

13. *Boutefnouchet T., Gregg R., Tidman J., Isaac J., Doughty H.* Emergency red cells first: rapid response or speed bump? The evolution of a massive transfusion protocol for trauma in a single UK centre. *Injury* 2015 Sep;46(9):1772—8.
14. *Pairon P. et al.* Intramedullary nailing after external fixation of the femur and tibia: a review of advantages and limits. *European Journal of Trauma and Emergency Surgery* 41.1 (2015): 25—38.
15. *Recknagel Stefan et al.* Conversion from external fixator to intramedullary nail causes a second hit and impairs fracture healing in a severe trauma model. *Journal of Orthopaedic Research* 31.3 (2013): 465—471.
16. *Matsumura Tomohiro et al.* Clinical outcome of conversion from external fixation to definitive internal fixation for open fracture of the lower limb. *Journal of Orthopaedic Science* (2019).
17. Bertrand M.L., Andrés-Cano P., Pascual-López F.J. Suppl 1: M9: Periarticular Fractures of the Knee in Polytrauma Patients. *The Open Orthopaedics Journal* 9 (2015): 332.
18. *Bhandari M., Zlowodzki M., Tornetta P. 3rd., Schmidt A. D.C.* Templeman Intramedullary nailing following external fixation in femoral and tibial shaft fractures. *J Orthop Trauma*, 19 (2005), pp. 140—144.
19. *Monni T. et al.* Conversion of external fixation to internal fixation in a non-acute, reconstructive setting: a case series. *Strategies in Trauma and Limb Reconstruction* 8.1 (2013): 25—30.
20. *Matsubara et al.* Clinical Outcomes of Conversion Surgery from an External Fixator to an Iodine-Supported Titanium Alloy Plate *Journal of Microbial & Biochemical Technology*. 2014. DOI: 10.4172/1948-5948.1000121.
21. *Nicholas B.* Borderline femur fracture patients: early total care or damage control orthopaedics? / B. Nicholas [et al.] // *ANZ J Surg*. 2011. Vol. 81. P. 148—153.
22. Самусенко Д.В., Карасев А.Г., Мартель И.И., Шведов В.В., Бойчук С.П. Метод Илизарова в этапном лечении пострадавших с сочетанной травмой и множественными переломами. *Политравма*. 2014 (1).

© Алсмади Я.М., Загородний Н.В., Солод Э.И., Лазарев А.Ф., Абдулхабилов М.А., Д.А. Ананьин, Р.А. Петровский, 2019

This work is licensed under a Creative Commons Attribution 4.0 International License



Поступила 30.04.2019

Принята 27.09.2019

DOI: 10.22363/2313-0245-2019-23-3-257-270

Results of Conversion Osteosynthesis in Treatment of Patients with Long Bone Fractures

Ya.M. Alsmadi^{1,3}, N.V. Zagorodniy^{1,2}, E.I. Solod^{1,2,3},
A.F. Lazarev², M.A. Abdulkhabirov^{1,3}, D.A. Ananyin^{1,3},
R.A. Petrovskiy^{1,3}

¹Traumatology and orthopedics department,
RUDN University (Peoples' Friendship University of Russia)

²Federal State Budgetary Institution "National Medical Research Center
for Traumatology and Orthopedics named after N.N. Priorov"

³Eramishchantsev City Clinical Hospital, Moscow, Russia

Abstract. Treatment of long bones fractures of the extremities has a particular relevance in modern traumatology due to their high frequency, as well as a large number of deaths in patients with polytrauma.

It is dangerous to perform an urgent final osteosynthesis in severe patients because of the possibility of shock and the deterioration of the condition of the injured.

Therefore, the principle of Damage control with urgent fixation of damaged segments by external fixation and their subsequent replacement (converse) to intramedullary osteosynthesis had a particular relevance in the treatment of patients with long bones fractures.

Purpose: Improving treatment outcomes for patients with long bones fractures.

Materials and methods. In the present study, a retrospective analysis of using conversion osteosynthesis in the treatment of 120 patients with long bones extremities fractures in a multidisciplinary hospital was carried out. For a better analysis of the results of treatment, we divided the patients into two groups: The first group 44 patients with fractures of the long bones with polytrauma according to the ISS severity scale > 17. The second group consists of 76 patients with closed isolated unstable comminuted fractures of the long bones with severe post-traumatic edema, who have a high risk of significant trauma of soft tissues.

Results. The most optimal time for conversion osteosynthesis to patients with polytrauma was 7—12 days, which prevented the occurrence of traumatic shock; and for patients with closed isolated unstable fractures of long bones with significant of post-traumatic edema for conversion osteosynthesis, the optimal time was 3—7 days after injury, which prevented the occurrence of inflammatory complications in the postoperative period.

Conclusion. The study confirmed the feasibility of conversion osteosynthesis in the treatment of patients with diaphyseal fractures. The use of the technique of transferring the fixation of fragments by the external fixation device to the internal osteosynthesis (conversion) contributed to a reduction in the duration of inpatient treatment of patients with fractures of the long bones.

Key words: fractures, long bones, osteosynthesis, conversion, external fixation

Corresponding author: Alsmadi Ya.M., PhD student, M.D., Medical Institute of the Peoples' Friendship University of Russia, Miklukho-Maklaya Street 6, 117198, Moscow, Russia, E-mail: yaseenalsmadi@gmail.com

Alsmadi Ya.M. ORCID: 0000-0002-2243-0461

Solod E.I. ORCID: 0000-0002-7271-9634

Abdulhabirov M.A. ORCID: 0000-0003-1496-1542

Ananyin D.A. ORCID: 0000-0003-0032-4710

REFERENCES

1. Yamkova A.D., Gavryushenko N.S., Zorya V.I. Stabilization capabilities of a nail with plastic deformation Fixion during fixation of simulated diaphyseal bone fractures (experimental study). *Bulletin of Traumatology and Orthopedics named after NN Priorov*. 2016. No. 1. S. 82—84.
2. Khominets V.V., Belenky I.G., Kutyanov D.I., Pechkurov A.L. Tactics treatment of long-bone fractures in polytraumatized patients. *M.: Clinical medicine "Surgery" Traumatology*, Vol. 12, 53 (p. 631—645); June 2011.
3. Shevyrev K.V., Yamkova A.D., Voloshin V.P., Zorya V.I., & Stepanov E.V. (2017). Osteosynthesis of limb bones with hydraulic expansive pins. *Modern Problems of Science and Education*, (6), 57—57.
4. Pairon P. et al. Intramedullary nailing after external fixation of the femur and tibia: a review of advantages and limits. *European Journal of Trauma and Emergency Surgery*. 2015. Vol. 41. No. 1. P. 25—38.
5. Korzh N.A., Dedukh N.V., Nikolchenko O.A. Reparative bone regeneration: a modern view of the problem. Regeneration stages. *Orthopedics, Traumatology and Prosthetics*. 2006. Vol. 1. S. 77—84.
6. Backus J.D., Furman B.D., Swimmer T., et al. Cartilage viability and catabolism in the intact porcine knee following transarticular impact loading with and without articular fracture. *J. Orthop. Res.* 2011;29(4):501—10.
7. Solomin L.N. The basics of transosseous osteosynthesis by G.A. Ilizarova: Monograph. SPb.: MORSAR AV LLC, 2005.
8. Testa G. et al. Treatment of femoral shaft fractures with monoaxial external fixation in polytrauma patients. *F1000Research*. 2017. Vol. 6.
9. Kobbe P., Micansky F., Lichte P., Sellei R.M., Pfeifer R., Dombroski D., et al. TraumaRegister DGU. Increased morbidity and mortality after bilateral femoral shaft fractures: myth or reality in the era of damage control. *Injury* 2013; 44:221—5.
10. Patka Peter. Damage control and intramedullary nailing for long bone fractures in polytrauma patients. *Injury* 48 (2017): S7—S9.
11. van Dongen T.T., Idenburg F.J., Tan E.C., Rasmussen T.E., Hamming J.F., Leenen L.P., et al. Combat related vascular injuries: dutch experiences from a role 2 MTF in Afghanistan. *Injury* 2016 Jan;47(1):94—8.
12. Kataoka Y., Minehara H., Kashimi F., Hanajima T., Yamaya T., Nishimaki H., et al. Treatment combining emergency surgery and intraoperative interventional radiology for severe trauma. *Injury* 2016 Jan;47(1):59—63.
13. Boutefnouchet T., Gregg R., Tidman J., Isaac J., Doughty H. Emergency red cells first: rapid response or speed bump? The evolution of a massive transfusion protocol for trauma in a single UK centre. *Injury* 2015 Sep;46(9):1772—8.

14. Paireon P., et al. Intramedullary nailing after external fixation of the femur and tibia: a review of advantages and limits. *European Journal of Trauma and Emergency Surgery* 41.1 (2015): 25—38.
15. Recknagel Stefan, et al. Conversion from external fixator to intramedullary nail causes a second hit and impairs fracture healing in a severe trauma model. *Journal of Orthopaedic Research* 31.3 (2013): 465—471.
16. Matsumura Tomohiro, et al. Clinical outcome of conversion from external fixation to definitive internal fixation for open fracture of the lower limb. *Journal of Orthopaedic Science* (2019).
17. Bertrand M.L., Andrés-Cano P., and Pascual-López F.J. Suppl 1: M9: Periarticular Fractures of the Knee in Polytrauma Patients. *The open orthopaedics journal* 9 (2015): 332.
18. Bhandari M., Zlowodzki M., Tornetta P. 3rd., Schmidt A., D.C. Templeman Intramedullary nailing following external fixation in femoral and tibial shaft fractures. *J Orthop Trauma*, 19 (2005), pp. 140—144.
19. Monni T., et al. Conversion of external fixation to internal fixation in a non-acute, reconstructive setting: a case series. *Strategies in Trauma and Limb Reconstruction* 8.1 (2013): 25—30.
20. Matsubara et al. Clinical Outcomes of Conversion Surgery from an External Fixator to an Iodine-Supported Titanium Alloy Plate *Journal of Microbial & Biochemical Technology*. 2014. DOI: 10.4172/1948-5948.1000121.
21. Nicholas B. Borderline femur fracture patients: early total care or damage control orthopaedics? / B. Nicholas [et al.] *ANZ J Surg*. 2011. Vol. 81. P. 148—153.
22. Samusenko D.V., Karasev A.G., Martel I.I., Shvedov V.V., & Boychuk S.P. (2014). Ilizarov technique in staged management of patients with concomitant injuries and multiple fractures. *Polytrauma*, (1).

© Alsmadi Ya.M., Zagorodniy N.V., Solod E.I., Lazarev A.F., Abdulkhabirov M.A., Ananyin D.A., Petrovskiy R.A., 2019

This work is licensed under a Creative Commons Attribution 4.0 International License



Received 30.04.2019

Accepted 27.09.2019



ОРИГИНАЛЬНОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ. ХИРУРГИЯ. ТРАВМАТОЛОГИЯ
ORIGINAL ARTICLE. SURGERY. TRAUMATOLOGY

DOI: 10.22363/2313-0245-2019-23-3-271-282

Поиск оптимальной модели предикторов окклюзии бедренно-подколенных и бедренно-тибиальных шунтов

Б.В. Касьянов

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования
«Орловский государственный университет имени И.С. Тургенева», г. Орел, Россия

Резюме. *Актуальность.* Факторы риска, влияющие на проходимость шунтов после инфраингвинальных реконструкций, уже известны давно. Но до сих пор не предложена эффективная модель, позволяющая предсказать, в какие сроки и с какой комбинацией факторов риска произойдет окклюзия шунта у того или иного пациента. *Цель.* Статистический анализ факторов риска окклюзии таких шунтов и разработка достоверной прогностической модели на основе регрессионной функции. *Материалы и методы.* Был выполнен ретроспективный анализ 136 случаев бедренно-подколенного (БПШ) и бедренно-тибиального шунтирования (БТШ) на базе отделения сосудистой хирургии БУЗ Орловская областная клиническая больница в период с 2008 по 2018 гг. Статистический анализ данных проводился методами ранговой корреляции Спирмана, бинарной логистической регрессии, построением ROC-кривой и графиков выживаемости Каплана-Майера с помощью IBM SPSS Statistics 22. *Результаты.* Выявлена корреляция почти между всеми анализируемыми факторами и первичной проходимостью. С помощью метода бинарной логистической регрессии составлена достоверная модель прогнозирования вероятности первичной проходимости таких шунтов по значениям признаков: степени ишемии, проходимости поверхностной бедренной артерии, наличие сахарного диабета в анамнезе, дооперационных данных МНО и уровня гемоглобина Hb. Модель обладает высокой прогностической значимостью, специфичностью, чувствительностью и информативностью. Графики выживаемости Каплана-Майера показали зависимость первичной проходимости от степени ишемии и трофических расстройств, наличия у пациентов в анамнезе СД, а также от приема в послеоперационном периоде клопидогрела, аторвастатина/розувастатина, пентоксифиллина и актовегина с течением времени. *Заключение.* Пациентам, у которых встречаются факторы риска окклюзии, предложенные в разработанной модели, следует в первую очередь советовать пролонгированный прием препаратов аторвастатина/розувастатина, клопидогрела, пентоксифиллина, актовегина (более 1 года, в идеале пожизненно), назначать периодический профилактический осмотр у сосудистого хирурга через 1 мес, 3 мес, 6 мес, 1 год и 2 года после операции с выполнением УЗИ артерий нижних конечностей и шунта, а также советовать таким пациентам сдавать общий анализ крови (уровень лейкоцитов и тромбоцитов).

Ключевые слова: бедренно-подколенное шунтирование, бедренно-тибиальное шунтирование, факторы риска, ультразвуковая диагностика, первичная проходимость

Ответственный за переписку: Касьянов Борис Васильевич, аспирант кафедры специализированных хирургических дисциплин Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Орловский государственный университет имени И.С. Тургенева», ул. Комсомольская, д. 95, г. Орел, 302026, Россия.

E-mail: borys.kasianov@gmail.com

ORCID <https://orcid.org/0000-0002-3940-6919>.

Для цитирования: Касьянов Б.В. Поиск оптимальной модели предикторов окклюзии бедренно-подколенных и бедренно-тибиальных шунтов // Вестник Российского университета дружбы народов. Серия: Медицина. 2019. Т. 23. № 3. С. 271—282. DOI: 10.22363/2313-0245-2019-23-3-271-282.

For citation: Kasyanov B.V. (2019). Searching for the optimal predictors' model for occlusion of the femoral-popliteal and femoral-tibial bypasses. *RUDN Journal of Medicine*, 23 (3), 271—282. DOI: 10.22363/2313-0245-2019-23-3-271-282.

Актуальность проблемы

Распространенность хронических облитерирующих заболеваний артерий нижних конечностей (ХОЗАНК), по данным различных авторов, достигает 20% населения планеты [1, 2]. В Российской Федерации около 14% людей имеют симптомы ХОЗАНК [3]. При этом ХОЗАНК неуклонно прогрессирует, что может приводить к критической ишемии нижних конечностей (КИНК). По данным Trans-Atlantic Inter Society Consensus (TASC II, обновление от 2015 г.), около 25% пациентов с КИНК уже в течение первого года нуждается в высокой ампутации [4]. Это касается и пациентов с многоэтажным атеросклеротическим поражением сосудов нижних конечностей, особенно когда вовлекаются артерии голени и дистальнее, где выбор адекватного объема операции является критически важным [5, 6]. Именно бедренно-подколенно-тибиальный сегмент является наиболее частой локализацией окклюзионных поражений артерий нижних конечностей [7].

По мнению большинства авторов [4, 8, 9], операцией выбора для реконструкций бедренно-подколенно-тибиального сегмента является аутовенозное шунтирование. Однако некоторые авторы указывают, что даже при использовании оптимального шунта, если анамнестические данные тщательно собраны и учтены возможные факторы риска (сахарный диабет, курение, многоэтажное атеросклеротическое поражение артерий нижних конечностей и др.), а также проведены инструментальные методы исследования (КТ ангиография, дуплексное сканирование артерий нижних конечностей), уже в раннем послеоперационном периоде после проведения бед-

ренно-подколенного шунтирования (БПШ) или в особенности бедренно-тибиального шунтирования (БТШ), у больных могут возникать тромбозы шунтов, что вызывает необходимость повторного вмешательства [10].

Согласно Р. Klinkert и соавт. [11], которые проанализировали 25 исследований, посвященных проходимости бедренно-подколенных шунтов (БПШ), первичная проходимость для аутовены составила 69%, а для ПТФЭ протеза — 49% в сроки до 5 лет. Согласно другому исследованию результаты первичной проходимости бедренно-тибиальных шунтов (БТШ) в сроки до 2 лет еще менее удовлетворительные и составляют для аутовены — 54%, а для ПТФЭ — всего 31% [12]. Ампутации же, после инфраингвинальных артериальных реконструкций, выполняются в 22—27% случаев [12, 13]. Попытки проанализировать факторы, влияющие на первичную проходимость БПШ и БТШ в отдаленном послеоперационном периоде, предпринимались неоднократно. Еще Rutherford и соавт. в 1997 г. выделяли среди факторов риска диабет, табакокурение, гиперлипидемию, артериальную гипертензию, проходимость каротидных артерий, а также влияние состояния сердца, почек и легких [14].

Не меньший интерес составляет выявление всех возможных факторов риска и определение веса каждого из них. К примеру, в более актуальном исследовании за 2016 г. среди главных предикторов сохранности конечности и проходимости шунтов были выделены: степень критической ишемии, диаметр используемого шунта (рекомендуется не менее 6 мм для ПТФЭ протеза), прием аспирина и препаратов из группы статинов. Субъективное уменьшение симптомов

ишемии оказалось вообще самым значимым прогностическим фактором [15]. Не оставляет сомнений, что данные коагулограммы и состояние путей оттока также влияют на отдаленные результаты проходимости инфраингвинальных артериальных реконструкций [14, 16, 17].

В 2013 г. Paul W. Мохеу и коллеги провели оценку модели, предложенной в исследовании BASIL, с целью оценить ее чувствительность и специфичность для пациентов с КИНК [18]. Для построения модели использовались следующие показатели: степень трофических нарушений, индекс массы тела, уровень креатинина в крови, возраст, курение или ишемическая болезнь сердца в анамнезе, балльно-системная оценка A. Bollinger и лодыжечно-плечевой индекс [19, 20]. Было выявлено, что модель способна с некоторыми успехами прогнозировать смертность у данной категории пациентов, а использование этой модели совместно с клиническим опытом могло бы помочь в выборе тактики лечения и прогнозе успешности такого лечения.

Однако поиск оптимальной модели, которая бы предсказывала, какие факторы риска в какие сроки влияют на проходимость после операции БПШ или БТШ, продолжают по сей день.

Материалы и методы исследования

Был выполнен ретроспективный анализ 136 случаев БПШ и БТШ атеросклеротического генеза на базе отделения сосудистой хирургии Бюджетного учреждения здравоохранения Орловской области «Орловская областная клиническая больница» в период с 2008 по 2018 гг. Алгоритм обследования и лечения пациентов с облитерирующим атеросклеротическим поражением бедренно-подколенного-тибиального сегмента являлся стандартным и учитывает степень хронической ишемии нижних конечностей (IБ ст. — IV ст. по классификации Фонтейн-Покровского) и классификацию TASC [4]. Пациенты раздели-

лись по степени хронической ишемии следующим образом: с 26 ст. — 4 (3%), 3 ст. — 70 (51,4%) и 4 ст. — 62 (45,6%). БПШ было выполнено в 113 (83%) случаев и БТШ — в 23 (17%). У 96 (70,6%) пациентов наблюдался тип поражения С и у остальных 40 (29,4%) — D.

Преобладающее большинство больных было в возрасте от 45 до 81 года. Средний возраст больных составил $63 \pm 8,9$ лет. Пациенты находились под наблюдением в течение 3 лет после операции. Был проведен анализ следующих факторов, которые могли бы влиять на первичную проходимость БПШ и БТШ: дооперационные данные ангиографии артерий нижних конечностей, анализов крови, коагулограммы, сопутствующие заболевания и прием лекарственных препаратов.

Статистический анализ данных проводился методами ранговой корреляции Спирмана, бинарной логистической регрессии, построением ROC-кривой и графиков выживаемости Каплана-Майера с помощью IBM SPSS Statistics 22.

У всех пациентов было получено информированное согласие на участие в исследовании согласно Хельсинкской декларации Всемирной медицинской ассоциации (WMA Declaration of Helsinki — Ethical Principles for Medical Research Involving Human Subjects, 2013) и обработку персональных данных. Данное исследование одобрено комиссией по вопросам этики Бюджетное учреждение здравоохранения Орловской области «Орловская областная клиническая больница».

Результаты и обсуждения

Процент суммарной первичной проходимости БПШ и БТШ составил 66,2% ($n = 90$). Результаты расчета коэффициента ранговой корреляции Спирмана для выявления связей между анализируемыми факторами и первичной проходимостью представлены в табл. 1.

Таблица 1 / Table 1

**Непараметрический корреляционный анализ /
Non-parametric correlation analysis**

Анализируемый фактор / Analyzed factor	Коэффициент корреляции / Correlation coefficient	Анализируемый фактор / Analyzed factor	Коэффициент корреляции / Correlation coefficient
Ст. ишемии / Ischemia	-,185**	Тромбоциты / Platelets	-,165**
Некроз / Necrosis	-,241**	Триглицериды / Triglycerides	-,177**
ОБА, анг. / CFA, ang.	-,141*	МНО / INR	,126*
ЗББА, анг. / PTA, ang.	-,193**	Время рекальцификации / Recalcification time	,152*
МБА, анг. / PA, ang.	-,164**	Фибриноген / Fibrinogen	-,123*
ПБА, УЗИ / SFA, ultrasound	-,373**	СД / Diabetes mellitus	-,341**
ЗББА, УЗИ / PTA, ultrasound	-,322**	Аторвастатин / Розувастатин / Atorvastatin / Rosuvastatin	,208**
ПББА, УЗИ / ATA, ultrasound	-,371**	Клопидогрель / Clopidogrel	,219**
МБА, УЗИ / PA, ultrasound	-,243**	Пентоксифиллин / Pentoxifylline	,175**
Эритроциты / Erythrocytes	,241**	Лейкоциты / Leukocytes	-,312**
Гемоглобин (Hb) / Hemoglobin	,311**	Актовегин / Actovegin	,122*

Примечание: ПБА — поверхностная бедренная артерия, ЗББА — задняя большеберцовая артерия, ПББА — передняя большеберцовая артерия, МБА — малая большеберцовая артерия, СД — сахарный диабет, МНО — показатель коагулограммы, анг. — ангиография.

Comment: CFA — common femoral artery, PTA — Posterior tibial artery, PA — Peroneal artery, ATA — anterior tibial artery, ang. — angiography.

Таблица 2 / Table 2

**Сводка для модели /
Model summary**

Шаг / Step	-2 Log-правдоподобие/ plausibility	R-квадрат Кокса и Шнелла / Cox-Snell R ²	R-квадрат Нэйджелкерка / Nagelkerke's R ²
5	253,671 ^a	,360	,480

Таблица 3 / Table 3

**Прогностическая значимость модели /
Predictive significance of the model**

Наблюдаемые / Observed			Предсказанные / Predicted		
			Перп / Regr		Процент правильных / Percent correct
			Болен / Ill	Здоров / Healthy	
Шаг 5 / Step 5	Перп / regr	Болен / Ill	50	14	78,1
		Здоров / Healthy	15	71	78,9
	Общая процентная доля / Total percentage				78,5

**Оценка переменных в уравнении логистической регрессии /
Estimation of variables in the logistic regression equation**

		B	Среднеквадратичная ошибка / RMS error	Вальд / Wald	ст.св.	Знач. / Value	Exp (B)
Шаг 5 / Step 5	Ст. ишемии / Ischemia	–,811	,220	13,561	1	,000	,444
	ПБА, англ. / CFA, ang.	–,022	,004	33,504	1	,000	,979
	МНО / INR	,873	,430	4,129	1	,042	2,395
	СД / Diabetes mellitus	–3,159	,605	27,228	1	,000	,042
	Гемоглобин (Hb) / Hemoglobin	,031	,006	28,849	1	,000	1,031

С целью оценки вида связи и прогностического влияния каждого из факторов на первичную проходимость БПШ и БТШ была использована логистическая бинарная регрессия (метод пошагового (прямого) включения переменных). Предложенная модель вероятности проходимости по степени ишемии, проходимости поверхностной бедренной артерии, наличии сахарного диабета в анамнезе, дооперационных данных МНО и уровня гемоглобина Hb обладает высокой прогностической значимостью, специфичностью, чувствительностью и информативностью (табл. 2—4).

Последовательно были отобраны наиболее значимые факторы (табл. 4).

Интерпретация уравнения по оцениваемым параметрам

В процессе разработки модели были отобраны наиболее значимые факторы, которые вошли в итоговую регрессионную функцию:

$$p = \frac{1}{1 + e^{-z}};$$

$$z = -0,811 \cdot x_{\text{Ст. ишемии}} - 0,222 \cdot x_{\text{ПБА}} + 0,873 \cdot x_{\text{МНО}} - 3,159 \cdot x_{\text{СД}} + 0,031 \cdot x_{\text{Hb}},$$

где p — вероятность, что шунт будет проходим.

Анализируя экспонированное значение шансов (Exp (B)) (табл. 4), которое показывает, во сколько раз изменится шанс возникновения изучаемого события, если значения одного из пре-

дикторов изменится на единицу при фиксированных значениях прочих предикторов, можно отметить, что наибольшее влияние на первичную проходимость оказывают следующие факторы:

— изменение факторов «МНО» и «Гемоглобин (Hb)» увеличивает вероятность первичной проходимости в 2,395 и 1,031 раза соответственно;

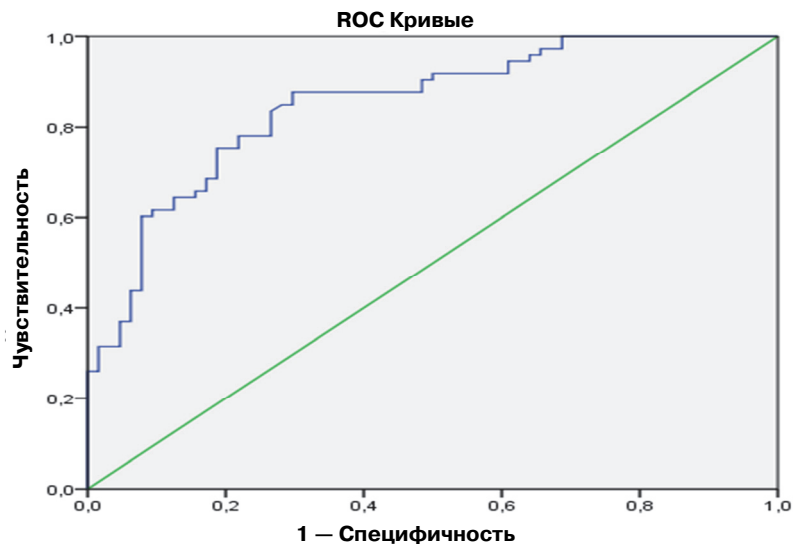
— факторы «Ст.ишемии», «ПБА» и «СД» уменьшают вероятность первичной проходимости в –0,444, –0,979 и –0,042 раза соответственно.

Оценка качества регрессионной модели

Для оценки качества логистической регрессии были использованы меры определенности –2 Log-правдоподобие, R-квадрат Кокса и Шнела, R-квадрат Нэйджелкерка (табл. 2). Для оценки доли правильно определенных (переклассифицированных) наблюдений были использованы проценты конкордации (табл. 3).

Модель обладает достаточно высокими прогностическими свойствами. Она в целом правильно описывает 78,5% наблюдений, в том числе было предсказано верно 78,9% (специфичность модели) из общего числа наблюдений, в которых результат был положительным; 78,1% — отрицательным (чувствительность модели).

На основании вышеописанной модели была выверена аналитическая шкала прогностических значений с оптимальной комбинацией между чувствительностью и специфичностью, определенная по процедуре ROC-анализа (рис. 1, табл. 5).



Диagonальные сегменты, сгенерированные связями

Рис. 1. ROC-кривая предложенной модели /
Fig. 1. ROC-curve of the proposed model

Таблица 5 / Table 5

Площадь под кривой
Переменные результата проверки: Предсказанная вероятность /
Area under the curve
Test result variables: Predicted probability

Область / Area	Стандартная ошибка ^a / Standard error	Асимптотическое значение ^b / Asymptotic value	Асимптотический 95% доверительный интервал / Asymptotic 95% confidence interval	
			Нижняя граница / Bottom line	Верхняя граница / Upper line
,849	,023	,000	,804	,894

Примечание: Уровень значения данной модели статистически значимый ($p < 0,0001$).

Note: The value level of this model is statistically significant ($p < 0.0001$).

Площадь под кривой (AUC) составила 0,849, что соответствует высокой информативности предложенной модели.

The area under the curve (AUC) was 0.849, which corresponds to the high information content of the proposed model.

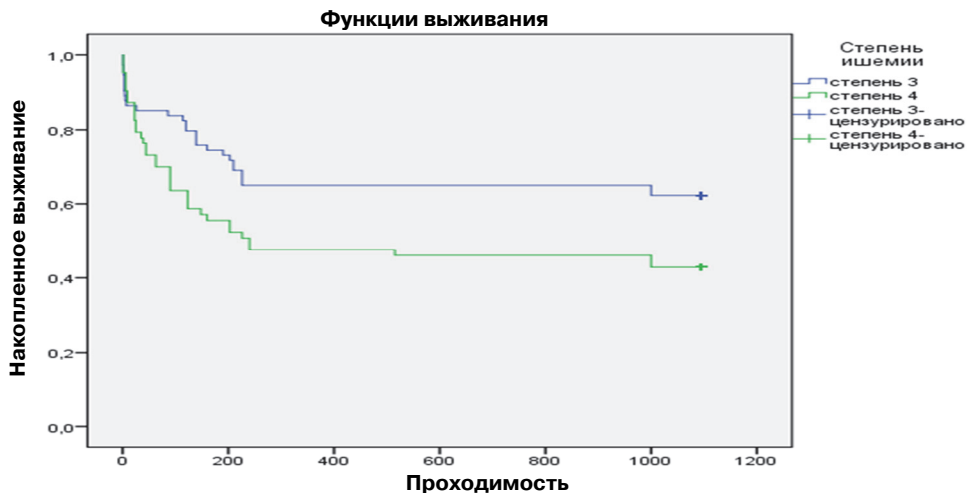


Рис. 2. Влияние степени ишемии на первичную проходимость /
Fig. 2. The effect of ischemia on primary patency

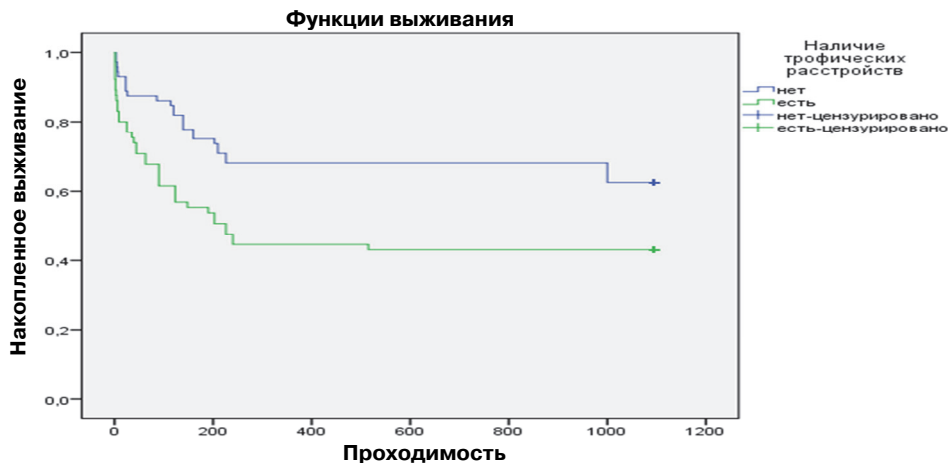


Рис. 3. Влияние трофических расстройств на первичную проходимость /
Fig. 3. The effect of the presence of trophic disorders on the primary patency

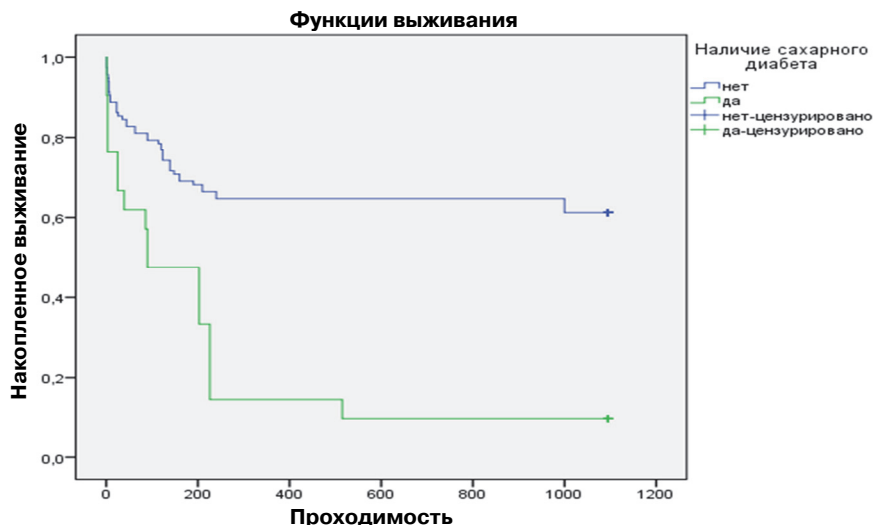


Рис. 4. Влияние СД в анамнезе на первичную проходимость /
Fig. 4. The influence of diabetes in history on the primary patency

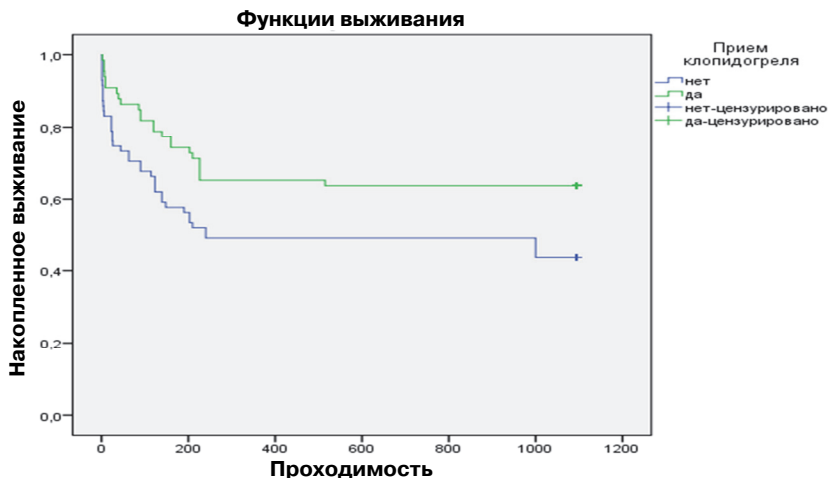


Рис. 5. Влияние приема клопидогреля на первичную проходимость /
Fig. 5. The effect of clopidogrel intake on the primary patency

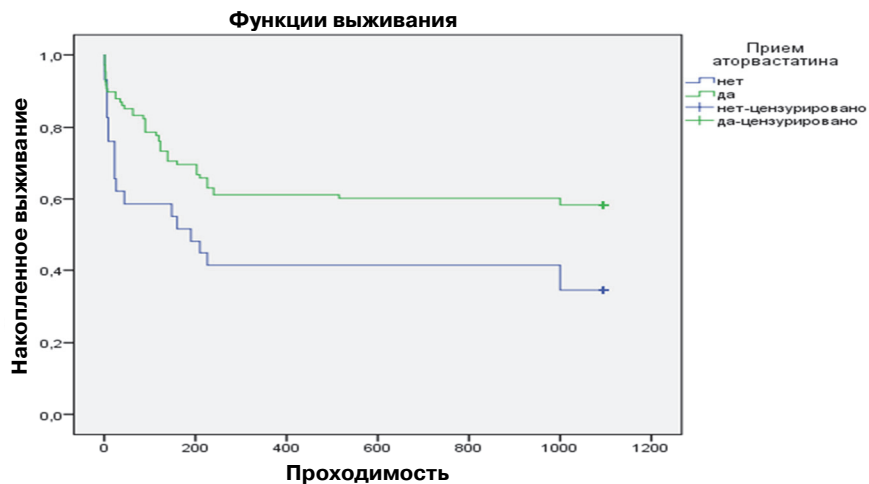


Рис. 6. Влияние приема аторвастатина\розувастатина на первичную проходимость /
Fig. 6. Effect of atorvastatin / rosuvastatin intake on the primary patency

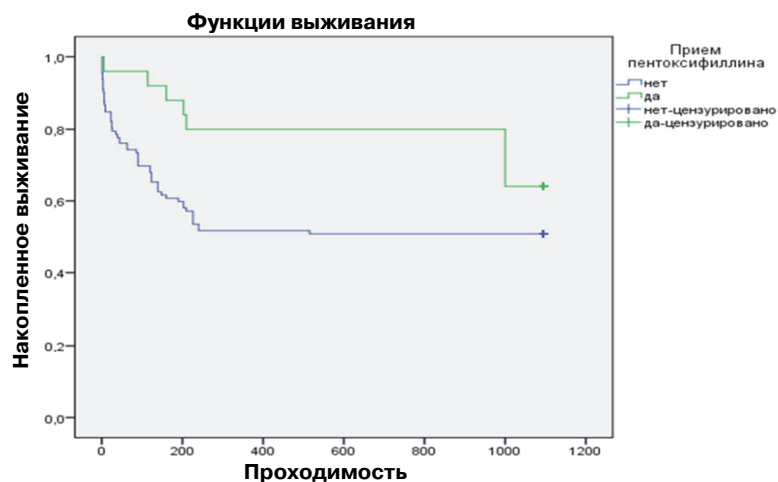


Рис. 7. Влияние приема пентоксифиллина на первичную проходимость /
Fig. 7. Effect of pentoxifylline intake on the primary patency

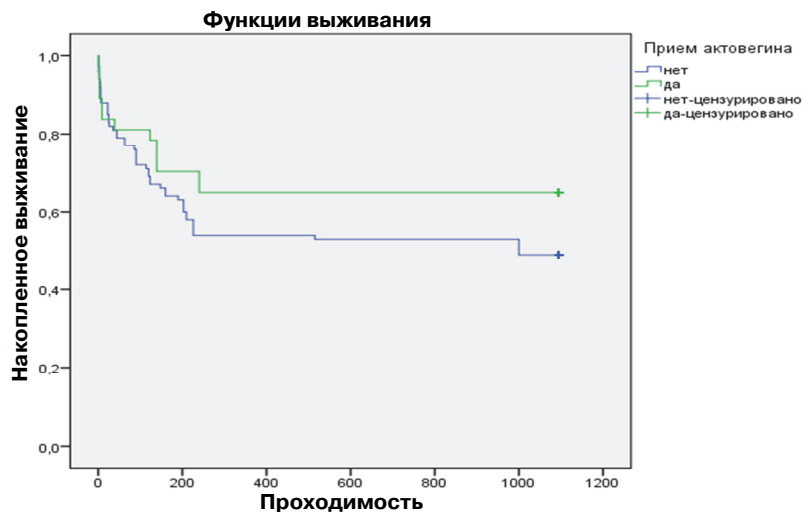


Рис. 8. Влияние приема актовегина на первичную проходимость /
Fig. 8. Effect of actovegin intake on the primary patency

В результате построения графиков выживаемости Каплана-Майера для всех анализируемых факторов были отобраны достоверные и наиболее наглядные результаты зависимости первичной проходимости от степени ишемии, наличия трофических расстройств, наличия у пациентов в анамнезе СД, а также от приема в послеоперационном периоде клопидогрела или аторвастатина/розувастатина (рис. 1—8).

Заключение

При проведении непараметрического корреляционного анализа предикторов риска окклюзии БПШ и БТШ была выявлена достоверная отрицательная корреляционная связь первичной проходимости со степенью ишемии и трофическими расстройствами нижних конечностей, данными дооперационной ангиографии, УЗИ артерий нижних конечностей, анализами крови (тромбоцитами, лейкоцитами), данными липидограммы (уровень триглицеридов), данными коагулограммы (фибриногеном) и СД в анамнезе.

Положительная корреляционная связь первичной проходимости выявилась с данными анализа крови (гемоглобином, эритроцитами), данными коагулограммы (временем рекальцификации) и приемом аторвастатина/клопидогрела, пентоксифиллина, актовегина.

Интерес представляет тот факт, что отрицательная корреляционная связь по данным ангиографии и УЗИ артерий нижних конечностей для ЗБА и МБА повторяется. Это подтверждает утверждение о важности путей оттока при операциях БПШ и БТШ. Тромбоцитоз и лейкоцитоз являются важными показателями иммунного ответа на операцию шунтирования и являются одними из предикторов окклюзии шунтов.

На следующем этапе при проведении регрессионного анализа была составлена достоверная модель комбинации степени ишемии, проходимости ПБА согласно данным дооперационной ангиографии, СД в анамнезе, дооперационных данных МНО и уровня гемоглобина, которая обладает наибольшей прогностической значи-

мостью, оценивающей вероятность первичной проходимости (78,5%). В том числе было предсказано верно 78,9% (специфичность модели) из общего числа наблюдений, в которых результат был положительным; 78,1% — отрицательным (чувствительность модели). Площадь под кривой (AUC) составила 0,849, что соответствует высокой информативности предложенного метода вычисления полученной модели.

Большое различие между больными СД и здоровыми пациентами на построенном графике выживаемости Каплана-Майера можно объяснить не только изменением микроциркуляторного русла у таких пациентов, но и необходимостью назначения дополнительной консультации эндокринолога с целью коррекции дозы принимаемых препаратов.

Применение в комбинации препаратов аторвастатина/розувастатина, клопидогрела, пентоксифиллина, актовегина в послеоперационном периоде вероятно улучшит результаты операций шунтирования нижних конечностей.

Построенные графики выживаемости Каплана-Майера при приеме аторвастатина/розувастатина, клопидогрела наглядно показывают «провал» в проходимости БПШ и БТШ в конце первого года после операции, что вероятнее всего связано с прекращением приема пациентами данных препаратов. Все построенные графики выживаемости Каплана-Майера наглядно демонстрируют динамику проходимости БПШ и БТШ в послеоперационном периоде.

Таким образом, пациентам у которых есть один из перечисленных факторов риска или их комбинация — КИНК, субокклюзия или окклюзия ПБА согласно данным дооперационной ангиографии, СД в анамнезе, уровень МНО < 1,0 и уровень гемоглобина меньше 100, следует в первую очередь советовать пролонгированный прием препаратов аторвастатина/розувастатина, клопидогрела, пентоксифиллина, актовегина (более 1 года, в идеале пожизненно), назначать им периодический профилактический осмотр у сосудистого хирурга через 1 мес., 3 мес., 6 мес., 1 год

и 2 года после операции с выполнением УЗИ артерий нижних конечностей и шунта, а также советовать таким пациентам сдавать общий анализ крови (уровень лейкоцитов и тромбоцитов).

При обнаружении признаков гемодинамически значимого стеноза в шунте, а именно пиковой систолической скорости кровотока в шунте согласно данным доплерографии более 200—300 см/с и средней скорости кровотока в шунте ниже 45 см/с, а также падении лодыжечно-плечевого индекса до 0.15—0.20 пациентам следует рекомендовать повторное оперативное лечение.

Информация о вкладе авторов:

Касьянов Б.В. — концепция, дизайн исследования, написание текста.

Финансирование исследования проводилось за личный счет автора.

Библиографический список

1. Папоян С.А., Щеголев А.А., Гавриленко А.В. Современные подходы к хирургическому и эндоваскулярному лечению поражений ортоподвздошного сегмента // *Анналы хирургии.* 2015. № 5. С. 11—17.
2. Багдасарян А.Г. Опыт применения препаратов ацетилсалициловой кислоты в ангиохирургической практике // *РМЖ.* 2014. Т. 22. № 30. С. 2136—2139.
3. Кошкин В.М. и др. Консервативная терапия у больных хроническими облитерирующими заболеваниями артерий нижних конечностей. Современные представления // *Медицинский совет.* 2015. № 8. С. 6—9. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2015-8-6-9>.
4. TASC Steering Committee et al. An update on methods for revascularization and expansion of the TASC lesion classification to include below-the-knee arteries: a supplement to the Inter-Society Consensus for the Management of Peripheral Arterial Disease (TASC II) // *Vascular Medicine.* 2015. Т. 20. № 5. С. 465—478. <https://doi.org/10.1177/1358863X15597877>.
5. Митичкин А.Е. и др. Сочетанные эндоваскулярные и реконструктивные операции при многоэтажных поражениях артерий нижних конечностей // *Анналы хирургии.* 2016. Т. 21. № 3. С. 187—192.
6. Чернявский М.А. и др. Клинический случай гибридного лечения пациента с многоуровневым атеросклеротическим поражением артерий нижних конечностей // *Патология кровообращения и кардиохирургия.* 2018. Т. 22. № 4. С. 103—110. <http://dx.doi.org/10.21688/1681-3472-2018-4-103-110>.
7. Никоненко А.С., Волошин А.Н., Матерухин А.Н. Эффективность эндоваскулярной реканализации бедренно-подколенного сегмента у больных с критической ишемией нижних конечностей // *Вісник серцево-судинної хірургії.* 2015. № 23. С. 130—134.
8. Mun Y.S. et al. Femoropopliteal Bypass with Varicose Greater Saphenous Vein // *International Journal of Angiology.* 2016. Т. 25. № 5. С. e108—e110. <https://doi.org/10.1055/s-0035-1546438>.
9. Schulman M.L., Badhey M.R. Regarding. Autologous alternative veins may not provide better outcomes than prosthetic conduits for below-knee bypass when great saphenous vein is unavailable // *Journal of vascular surgery.* 2016. Т. 63. № 4. С. 1131. <https://doi.org/10.1016/j.jvs.2015.11.048>.
10. De Santis F. et al. Factors Affecting Long-Term Results of Above-Knee Femoropopliteal Bypass: A Single-Center Contemporary Study // *Vascular and endovascular surgery.* 2016. Т. 50. № 2. С. 72—79. <https://doi.org/10.1177/1538574415627866>.
11. Klinkert P. et al. Saphenous vein versus PTFE for above-knee femoropopliteal bypass. A review of the literature // *European journal of vascular and endovascular surgery.* 2004. Т. 27. № 4. С. 357—362. <https://doi.org/10.1016/j.ejvs.2003.12.027>.
12. Sayers R.D. et al. Long-term results of femorotibial bypass with vein or polytetrafluoroethylene // *British journal of surgery.* 1998. Т. 85. № 7. С. 934—938. <https://doi.org/10.1046/j.1365-2168.1998.00765>.
13. Altreuther M., Mattsson E. Long-Term Limb Salvage and Amputation-Free Survival After Femoropopliteal Bypass and Femoropopliteal PTA for Critical Ischemia in a Clinical Cohort // *Vascular and endovascular surgery.* 2019. Т. 53. № 2. С. 112—117. <https://doi.org/10.1177/1538574418813741>.
14. Rutherford R.B. et al. Recommended standards for reports dealing with lower extremity ischemia: revised version // *Journal of vascular surgery.* 1997. Т. 26. № 3. С. 517—538. [https://doi.org/10.1016/S0741-5214\(97\)70045-4](https://doi.org/10.1016/S0741-5214(97)70045-4).
15. Klingelhoef E. et al. Predictive factors for better bypass patency and limb salvage after prosthetic above-knee bypass reconstruction // *Journal of vascular surgery.* 2016. Т. 64. № 2. С. 380—388. <https://doi.org/10.1016/j.jvs.2016.02.059>.
16. Матюшкин А.В., Лобачев А.А. Отдаленные результаты различных методов хирургической реваскуляризации у больных с окклюзией бедренно-подколенного сегмента // *Вестник Национального медико-хирургического Центра им. Н.И. Пирогова.* 2018. Т. 13. № 2. С. 18—25.
17. Суковатых Б.С. и др. Бедренно-подколенное шунтирование свободным аутовенозным трансплантатом ниже щели коленного сустава в лечении критической

ишемии нижних конечностей // Новости хирургии. 2015. Т. 23. № 6. С. 637—643.

18. Moxey P.W. et al. The BASIL survival prediction model in patients with peripheral arterial disease undergoing revascularization in a university hospital setting and comparison with the FINNVASC and modified PREVENT scores // *Journal of vascular surgery*. 2013. Т. 57. № 1. С. 1—7.

19. Adam D.J. et al. Bypass versus Angioplasty in Severe Ischaemia of the Leg (BASIL): multicentre, randomised controlled trial. *Lancet* 2005;366:1925—34.

20. Bradbury A.W. et al. Bypass versus Angioplasty in Severe Ischaemia of the Leg (BASIL) trial: a survival prediction model to facilitate clinical decision making. *J Vasc Surg* 2010;51(5 Suppl):52—68.



This work is licensed under a Creative Commons Attribution 4.0 International License

© Касьянов Б.В., 2019

Поступила 30.06.2019

Принята 27.09.2019

DOI: 10.22363/2313-0245-2019-23-3-271-282

Searching for the Optimal Predictors' Model for Occlusion of the Femoral-popliteal and Femoral-tibial bypasses

B.V. Kasyanov

Orel State University, Orel, Russian Federation

Abstract. Risk factors affecting the patency of shunts after infrainguinal reconstructions have been known for a long time. But so far, no effective model has been proposed, that allows to predict in a particular patient at what time and with what combination of risk factors bypass occlusion will occur. A statistical analysis of the risk factors for occlusion of such bypasses was made and developed a reliable prognostic model based on the regression function. A retrospective analysis of 136 cases of femoral-popliteal bypasses and femoral-tibial bypasses was carried out at the Department of Vascular Surgery of the Orel Regional Clinical Hospital from 2008 till 2018. Statistical data analysis was performed using Spearman's rank correlation, binary logistic regression, ROC-curve and Kaplan-Meier survival graphs using IBM SPSS Statistics 22. A correlation was found between almost all analyzed factors and primary permeability. Based on the logistic regression, a reliable model of a combination of ischemia, superficial femoral artery patency, diabetes history, pre-operative INR data and hemoglobin level, with high prognostic significance, specificity, sensitivity and informativeness, was compiled. The constructed Kaplan-Meier survival graphs showed the dependence of the degree of ischemia and trophic disorders, history of diabetes, and the use of clopidogrel, atorvastatin / rozuvastatin, pentoxifylline, actovegin in the postoperative period from the primary patency over the time. To the patients, who have occlusion risk factors proposed in the developed model, should prolonged atorvastatin/rosuvastatin, clopidogrel, pentoxifylline, actovegin intake (more than 1 year, ideally for life) first be advised, and also they should appoint a periodic preventive examination of a vascular surgeon after 1 month, 3 months, 6 months, 1 year and 2 years after surgery with an ultrasound scan of the lower limb arteries and a bypass, as well as a complete blood count analysis (leukocytes and platelets).

Key words: femoral-popliteal bypass, femoral-tibial bypass, risk factors, ultrasound diagnostic, primary patency

Corresponding author: Borys Kasyanov, PhD Student, Department of Specialized Surgical Disciplines, Ore State University, 302026, ul. Komsomolskaya, 95, Orel region, Orel, Russia.

E-mail: borys.kasianov@gmail.com

ORCID <https://orcid.org/0000-0002-3940-6919>.

Information about the contribution of each author: Kasyanov B.V. — concept, research design, writing text.

The study was funded personally by the authors.

References

- Papojan S.A., Shhegolev A.A., Gavrilenko A.V. Sovremennye podhody k hirurgicheskomu i jendovaskuljarnomu lecheniju porazhenij aortopodvzdoshnogo segmenta. *Annaly hirurgii*. 2015. No. 5. S. 11—17.
- Bagdasarjan A.G. Opyt primenenija preparatov acetil-salicilovoj kisloty v angiohirurgicheskoj praktike. *RMZh*. 2014. Vol. 22. No. 30. S. 2136—2139.
- Koshkin V.M. et al. Konservativnaja terapija u bol'nyh hronicheskimi obliterirujushhimi zabolevanijami arterij nizhnih konechnostej. Sovremennye predstavlenija. *Medicinskij sovet*. 2015. No. 8. S. 6—9. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2015-8-6-9>.
- TASC Steering Committee et al. An update on methods for revascularization and expansion of the TASC lesion classification to include below-the-knee arteries: a supplement to the Inter-Society Consensus for the Management of Peripheral Arterial Disease (TASC II). *Vascular Medicine*. 2015. Vol. 20. No. 5. S. 465—478. <https://doi.org/10.1177/1358863X15597877>.
- Mitichkin A.E. et al. Sochetannye jendovaskuljarnye i rekonstruktivnye operacii pri mnogojetazhnyh porazhenijah arterij nizhnih konechnostej. *Annaly hirurgii*. 2016. Vol. 21. No. 3. S. 182—192.
- Chernjavskij M.A. et al. Klinicheskij sluchaj gibridnogo lechenija pacienta s mnogourovnevnyh ateroskleroticheskimi porazhenijami arterij nizhnih konechnostej. *Patologija krovoobrashhenija i kardiohirurgija*. 2018. Vol. 22. No. 4. S. 103—110. <http://dx.doi.org/10.21688/1681-3472-2018-4-103-110>.
- Nikonenko A.S., Voloshin A.N., Materuhin A.N. Effektivnost' endovaskuljarnoj rekanalizacii bedrenno-podkolennogo segmenta u bol'nyh s kriticheskoj ishemijskoj nizhnih konechnostej. *Visnik sercevo-sudinnoj hirurgii*. 2015. № 23. S. 130—134.
- Mun Y.S. et al. Femoropopliteal Bypass with Varicose Greater Saphenous Vein. *International Journal of Angiology*. 2016. Vol. 25. No. 05. C. e108—e110. <https://doi.org/10.1055/s-0035-1546438>.
- Schulman M.L., Badhey M.R. Regarding. Autologous alternative veins may not provide better outcomes than prosthetic conduits for below-knee bypass when great saphenous vein is unavailable. *Journal of vascular surgery*. 2016. Vol. 63. No. 4. C. 1131. <https://doi.org/10.1016/j.jvs.2015.11.048>
- De Santis F. et al. Factors Affecting Long-Term Results of Above-Knee Femoropopliteal Bypass: A Single-Center Contemporary Study. *Vascular and endovascular surgery*. 2016. Vol. 50. No. 2. C. 72—79. <https://doi.org/10.1177/1538574415627866>.
- Klinkert P. et al. Saphenous vein versus PTFE for above-knee femoropopliteal bypass. A review of the literature. *European journal of vascular and endovascular surgery*. 2004. Vol. 27. No. 4. P. 357—362. <https://doi.org/10.1016/j.ejvs.2003.12.027>
- Sayers R.D. et al. Long-term results of femorotibial bypass with vein or polytetrafluoroethylene. *British journal of surgery*. 1998. Vol. 85. No. 7. C. 934—938. <https://doi.org/10.1046/j.1365-2168.1998.00765>.
- Altreuther M., Mattsson E. Long-Term Limb Salvage and Amputation-Free Survival After Femoropopliteal Bypass and Femoropopliteal PTA for Critical Ischemia in a Clinical Cohort. *Vascular and endovascular surgery*. 2019. Vol. 53. No. 2. P. 112—117. <https://doi.org/10.1177/1538574418813741>.
- Rutherford R.B. et al. Recommended standards for reports dealing with lower extremity ischemia: revised version. *Journal of vascular surgery*. 1997. Vol. 26. No. 3. P. 517—538. [https://doi.org/10.1016/S0741-5214\(97\)70045-4](https://doi.org/10.1016/S0741-5214(97)70045-4).
- Klingelhoef E. et al. Predictive factors for better bypass patency and limb salvage after prosthetic above-knee bypass reconstruction. *Journal of vascular surgery*. 2016. Vol. 64. No. 2. P. 380—388. <https://doi.org/10.1016/j.jvs.2016.02.059>.
- Matjushkin A.V., Lobachev A.A. Otdalennye rezul'taty razlichnyh metodov hirurgicheskoj revaskuljarizacii u bol'nyh s okkluziej bedrenno-podkolennogo segmenta. *Vestnik Nacional'nogo mediko-hirurgicheskogo Centra im. N.I. Pirogova*. 2018. Vol. 13. No. 2. S. 18—25.
- Sukovatyh B.S. et al. Bedrenno-podkolennoe shuntirovanie svobodnym autovenoznym transplantatom nizhe shheli kolennogo sustava v lechenii kriticheskoj ishemijskoj nizhnih konechnostej. *Novosti hirurgii*. 2015. Vol. 23. No. 6. S. 637—643.
- Moxey P.W. et al. The BASIL survival prediction model in patients with peripheral arterial disease undergoing revascularization in a university hospital setting and comparison with the FINNVASC and modified PREVENT scores. *Journal of vascular surgery*. 2013. Vol. 57. No. 1. P. 1—7.
- Adam D.J. et al. Bypass versus Angioplasty in Severe Ischaemia of the Leg (BASIL): multicentre, randomised controlled trial. *Lancet* 2005;366:1925—34.
- Bradbury A.W. et al. Bypass versus Angioplasty in Severe Ischaemia of the Leg (BASIL) trial: a survival prediction model to facilitate clinical decision making. *J Vasc Surg* 2010;51(5 Suppl):52—68.



© Kasyanov B.V., 2019
This work is licensed under a Creative Commons Attribution 4.0 International License

Received 30.06.2019
Accepted 27.09.2019



**КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ. АКУШЕРСТВО И ГИНЕКОЛОГИЯ
CASE REPORT. OBSTETRICS AND GINECOLOGY**

DOI: 10.22363/2313-0245-2019-23-3-283-289

**Эндометриоз как причина
внутрибрюшного кровотечения при беременности.
Клинический случай**

Ю.А. Ревзоева, Е.Ю. Шакурова

Государственное бюджетное учреждение здравоохранения «Республиканский перинатальный центр»,
г. Петрозаводск, Карелия, Россия

Резюме. Определена значимость и актуальность проблемы эндометриоза при беременности. 10% женщин в репродуктивном периоде страдает эндометриозом различной локализации. 25% беременностей у пациенток с эндометриозом осложняются преждевременными родами. Изучен клинический случай внутрибрюшного кровотечения у беременной при сроке гестации 32 недели и 6 дней в возрасте 28 лет с эндометриозом ретроцервикальной локализации. Представлены результаты обследования и особенности диагностики внутрибрюшного кровотечения у беременных с ретроцервикальным эндометриозом. Основными методами диагностики явились изучение анамнеза, ультразвуковое и клинко-лабораторные исследования. Сложности в диагностике кровотечения основывались на редкости данного осложнения при беременности. УЗИ позволило достоверно выявить наличие жидкости в большом количестве в брюшной полости и малом тазу, исключить наличие внутриматочного кровотечения. Данные клинко-лабораторного исследования указывали на тяжесть состояния пациентки. Также появились признаки не тяжелого дистресса плода. Было принято решение об экстренном родоразрешении операцией кесарева сечения и ревизии брюшной полости. Во время операции кесарева сечения в брюшной полости оказалось 500 мл темных сгустков крови. Тяжесть состояния недоношенного новорожденного соответствовала гестационному сроку. Источником кровотечения были очаги эндометриоза по задней стенке матки, которые явились вероятной причиной спонтанного гемоперитонеума. В операционную были привлечены врачи смежных хирургических специальностей, в результате ревизии брюшной полости других очагов кровотечения не выявлено. Течение послеоперационного периода без осложнений. Даны возможные общие рекомендации по ведению беременных с тяжелыми формами эндометриоза.

Ключевые слова: эндометриоз, эндометриоз ретроцервикальной локализации, беременность, внутрибрюшное кровотечение

Ответственный за переписку: Елена Юрьевна Шакурова, Заместитель главного врача по лечебной работе, кандидат медицинских наук, Государственное бюджетное учреждение здравоохранения «Республиканский перинатальный центр», г. Петрозаводск, ул. Сыктывкарская, д. 9, Республика Карелия, Россия
E-mail: Shakurova.ru@mail.ru

Для цитирования: Ревзоева Ю.А., Шакурова Е.Ю. Эндометриоз как причина внутрибрюшного кровотечения при беременности // Вестник Российского университета дружбы народов. Серия: Медицина. 2019. Т. 23. No 3. С. 283—289. DOI: 10.22363/2313-0245-2019-23-3-283-289.

For citation: Revzoeva Y.A., Shakurova E.Y. (2019). Endometriosis as a Reason of Intraabdominal Bleeding in Pregnancy. *RUDN Journal of Medicine*, 23 (3), 283—289. DOI: 10.22363/2313-0245-2019-23-3-283-289.

По данным статистической группы Всемирного банка, эндометриозом страдает каждая 10 женщина репродуктивного возраста, то есть 176 млн женщин в возрасте от 15 до 49 лет, что позволяет отнести данную патологию к разряду эпидемий и ставит ее на ступень заболеваний, угрожающих национальной безопасности.

В результате хирургического лечения фертильность восстанавливают 20—53% женщин. Высокая частота рецидива — до 40%, угроза выкидыша составляет 30—50%, частота преждевременных родов — 25%, частота кесарева сечения — 35%. Высокий риск предлежания плаценты [1]. Ведущие причины наблюдаемых рисков при эндометриозе во время беременности в большинстве неизвестны. Эндометриоз на данный момент считается главным фактором риска развития спонтанного гемоперитонеума во время беременности, что связано с отторжением высокоvascularизированной эндометриодной ткани, индуцируемом низким уровнем прогестерона [1—4]. Считается, что коагуляция очагов эндометриоза в области маточного перешейка или хирургическое иссечение ректовагинального очага могут ослаблять заднюю стенку матки, в связи с чем матка подвержена риску разрыва во время беременности или родов [1, 3, 5]. Согласно Американскому обществу фертильности при обнаружении наружного эндометриоза во время лапароскопии необходимо определить стадию распространения эндометриоза [6, 7].

Клинический случай

Пациентка Д., 28 лет, жительница города Петрозаводск, состоит в зарегистрированном браке, работает. Страдает хронической железодефицитной анемией.

Акушерско-гинекологический анамнез: менструальная функция не нарушена. Половая жизнь с 23 лет. В 2016 г. выявлена эндометриодная киста левого яичника. В 2017 г. в ФГБУ им. В.А. Алмазова — оперативное лапароскопическое лечение по поводу наружного генитального эндометриоза IV стадии (эндометриодный инфильтрат крестцово-маточных связок и ректо-ва-

гинальной перегородки, эндометриоз сигмовидной кишки, тазовой брюшины, эндометриодная киста левого яичника). Выполнено иссечение эндометриодного инфильтрата ректо-вагинальной перегородки и инфильтрата сигмовидной кишки, овариоцистэктомия слева. Результат гистологического исследования: фиброзная и жировая ткань с очагами эндометриоза. Принимала Визанну в течение 6 месяцев.

У пациентки было получено информированное согласие на обработку персональных данных.

По поводу данной беременности наблюдалась с 8 недель. В 6 недель — угроза прерывания беременности, инфекция половых путей. Гестагены (дюфастон по 20 мг в день) принимала до 12 недель. УЗИ в 12,1 и 20,1 неделю — патологии не выявлено. В обменной выписки и протокола операции из центра им. В.А. Алмазова не было.

15.09.18 г., в 11 ч. 40 мин. была доставлена МСП в приемный покой Республиканского перинатального центра (РПЦ) г. П. для исключения акушерской патологии с диагнозом: Беременность 32 недели 6 дней. Синкопальное состояние? Осмотрена дежурным врачом. На момент обращения состояние удовлетворительное. Жалобы на резкую слабость, которая появилась дома после акта дефекации в 10 ч. 00 мин., головокружение, тошноту, после чего кратковременная потеря сознания. Родственниками вызвана бригада СП. Шевеление плода ощущала хорошо. Болей внизу живота, патологических выделений из половых путей не было.

Объективный статус. В сознании. Кожа чистая, розовая. Тоны сердца ясные, ритмичные, ЧСС — 80 уд/мин. АД: 100/60 мм рт. ст. (2). Температура тела 36,5 °С. Живот увеличен за счет беременной матки, мягкий, безболезненный при пальпации. Симптомы раздражения брюшины отрицательные. Матка в нормотонусе, безболезненная во всех отделах. Положение плода продольное, предлежит головка, подвижна над входом в малый таз. Сердцебиение плода ясное, ритмичное, 140 уд./мин. Портативным УЗ-аппаратом убедительных данных за отслойку плаценты на момент осмотра не получено. С учетом резкого головокружения, обморочного состояния дома для исключения острой сосудистой и неврологической патологии была направлена

в Больницу скорой медицинской помощи (БСМП) на МСП.

В БСМП с 11 ч. 50 мин. до 14 ч. 40 мин. на уровне приемного покоя обследована дежурным терапевтом, невропатологом, хирургом. В клиническом анализе крови выявлена анемия I степени. В анализе мочи — лейкоцитурия. По данным ЭКГ — синусовый ритм. Заключение невропатолога: данных за ОНМК, САК, объемное образование, острую нейроинфекцию не получено. Заключение хирурга: острый цистит. Инфекция МВП. Заключение терапевта: ИМВП. Беременность 33 недели, угроза прерывания беременности. Анемия беременных легкой степени. Начата инфузия изотонического раствора хлорида натрия. Направлена перевозкой обратно в РПЦ.

В 14 ч. 50 мин. доставлена в приемный покой РПЦ. Жалобы на резкую слабость, головокружение сохраняются. Ухудшение общего самочувствия при принятии вертикального положения. Головных болей, рвоты, нарушения зрения не было. В сознании. Состояние средней степени тяжести. Тоны сердца ясные, ритмичные, ЧСС 88 уд/минуту. Дыхание везикулярное, хрипов не было. АД — 100/60—95/55 мм рт. ст. ЧД — 18/минуту. Живот мягкий, участвует в акте дыхания, чувствительный при пальпации над лоном. Матка в нормотонусе, безболезненная во всех отделах. Сердцебиение плода ясное, ритмичное, 140/минуту. Околоплодные воды целы. Патологических выделений нет. При внутреннем исследовании: родовые пути сохранены, своды не нависают. Осмотр безболезненный. С учетом состояния беременной для уточнения диагноза в срочном порядке было выполнено УЗИ плода, плаценты и органов брюшной полости. На УЗИ: Беременность 32 недели 6 дней. Допплерометрия — снижение компенсаторных возможностей плода за счет эпизодов брадикардии до 100/минуту. Данных за ПОНРП нет. В брюшной полости беременной значительное количество свободной жидкости. Почки, печень — без патологии. В клиническом анализе крови: анемия легкой степени (снижение гемоглобина сг103,0 Г/л до 96,0 Г/л, гематокрит 25,5%, лейкоцитоз 26,8 Г/л). Биохимические показатели крови в пределах нормы. В общем анализе мочи белок 0,26 г/л, мочевого осадок в норме.

Диагноз при поступлении: Беременность 32 недели 6 дней. ОГА. Признаки внутриутробной гипоксии плода. Внутрибрюшное кровотечение? Хроническая железодефицитная анемия. Эндометриозная болезнь. Миопия слабой степени.

С учетом признаков внутриутробной гипоксии плода и подозрения на внутрибрюшное кровотечение показана в срочном порядке операция кесарева сечения с возможным расширением объема операции и привлечением хирургов.

Операция. Средне- и нижнесрединная лапаротомия. Кесарево сечение. Дренирование брюшной полости. Эндотрахеальный наркоз.

После лапаротомии обнаружено в брюшной полости 500 мл темно-красных сгустков жидкой крови. Источник кровотечения пока не ясен. В рану предлежит беременная матка. Стенки розовые, не изменены. Спаечный процесс не выражен. Выполнена гистеротомия по Керу-Гусакову. Околоплодные воды светлые. За головку извлечена живая недоношенная девочка с оценкой по шкале Апгар 4—6 б., массой 2080 г, ростом 44 см. Превентивно введен карбетоцин 1,0 в/в. Послед отделен и выделен, без особенностей. Плацентарная площадка — по задней стенке. Стенки матки целы, полость матки без особенностей. Матка ушита, сократилась, выведена в рану. По задней стенке в области нижнего сегмента имеется умеренный спаечный процесс между стенкой матки и сигмовидной кишкой, там же на стенке матки обнаружено 2 очага эндометриоза размерами 2,0 × 3,0 и 2,0 × 1,5 см с крупными кровотокающими сосудами. Выполнен гемостаз наложением отдельных швов, использован гемоблок. Кровотечение остановлено. Хирургами выполнена ревизия органов брюшной полости, других источников кровотечения не выявлено. Имеются мелкие очаги распространенного эндометриоза на придатках матки, кишечнике и брюшине. Общая кровопотеря 1200 мл.

В послеоперационном периоде выявлена анемия средней степени тяжести. Проводилась инфузия препаратов железа. УЗИ органов малого таза — без особенностей. Течение послеродового периода без осложнений. На 6-е сутки с ребенком выписана в Детскую республиканскую больницу.

Выводы

Диагностика наружных форм эндометриоза крайне сложна. Беременные с эндометриозом имеют высокий процент различных осложнений. Такие осложнения беременности с эндометриозом, как спонтанный гемоперитонеум, перфорация кишечника и разрыв матки, представляют собой опасные для жизни ситуации, они редки и непредсказуемы. Несмотря на отсутствие каких-либо конкретных мероприятий по ведению данных пациенток при беременности эти женщины должны быть отнесены в группу высокого риска и наблюдаться в специализированных стационарах. Обязательно наличие в обменных картах выписок и протоколов операций, проведенных у данных беременных по поводу эндометриоза и других хирургических вмешательств.

Вклад авторов: Ю.А. Ревзоева, Е.Ю. Шакурова — сбор и обработка материалов, анализ полученных данных, написание текста.

Библиографический список

1. Чупрынин В.Д., Мельников М.В., Хилькевич Е.Г., Горшкова О.Н., Хачатрян А.М., Абрамян М.С., Гус А.И. Отдаленные результаты хирургического

лечения глубокого инфильтративного эндометриоза // *Акушерство и гинекология.* 2015. № 8. С. 78—82.

2. *Umberto Leone Roberti Maggiore.* Annalisa Inversetti, Matteo Schimbern. IRCCS San Raffaele Scientific Institute, Milan, Italy. *Ph.D. Thesis*, 2017.
3. *Brosens I.A., Fusi L., Brosens J.* Endometriosis is a risk factor for spontaneous hemoperitoneum during pregnancy // *Fertil Steril.* 2009; 92: 1243—5.
4. *Kavallaris A., Chalvatzas N., Hornemann A., Banz C., Diedrich K., Agic A.* 94 months follow-up after laparoscopic assisted vaginal resection of septum rectovaginale and rectosigmoid in women with deep infiltrating endometriosis // *Arch. Gynecol. Obstet.* 2011; 283(5): 1059—64.
5. *Mabrouk M., Spagnolo E., Raimondo D., D'Errico A., Caprara G., Malvi D. et al.* Segmental bowel resection for colorectal endometriosis: is there a correlation between histological pattern and clinical outcomes? // *Hum. Reprod.* 2012; 27(5): 1314—9.
6. *Хачатрян А.М., Мельников М.В., Чупрынин В.Д., Хилькевич Е.Г., Гус А.И., Кулабухова Е.А.* Клиника и диагностика эндометриоза мочевыводящих путей // *Акушерство и гинекология.* 2013. № 12. С. 52—57.
7. *Матроницкий Р.Б., Мельников М.В., Чупрынин В.Д., Аскольская С.И., Хабас Г.Н., Хилькевич Е.Г., Сашиданеш Ш.Ф.* Эндоскопическая диагностика колоректального эндометриоза // *Акушерство и гинекология.* 2012. № 8-2. С. 49—52.



© Ревзоева Ю.А., Шакурова Е.Ю., 2019
This work is licensed under a Creative Commons Attribution 4.0 International License

Поступила 04.08.2019
Принята 27.09.2019

DOI: 10.22363/2313-0245-2019-23-3-283-289

Endometriosis as a Reason of Intraabdominal Bleeding in Pregnancy. Clinical Case

Y.A. Revzoeva, E.Y. Shakurova

Republican perinatal center, Republic of Karelia, Petrozavodsk, Russia

Abstract. The article defines the significance and relevance of the problem of endometriosis during pregnancy. 10% of women in the reproductive period have different localization of endometriosis. 25% of pregnancies with endometriosis are complicated by preterm labor. The article presents a clinical case of intra-abdominal bleeding in a 28-year-old pregnant woman with retrocervical endometriosis at gestation age of 32 weeks and 6 days. The article covers the results of examination and special diagnostic procedures of intra-abdominal bleeding in pregnant women with retrocervical endometriosis. The main diagnostic methods

were the study of past medical history, ultrasound examination, and laboratory tests. Due to their infrequency during pregnancy internal bleedings present difficulties in their diagnosis. Ultrasound reliably revealed a large amount of fluid in the abdominal cavity and small pelvis and excluded the presence of intrauterine bleeding. Clinical and laboratory tests indicated the severity of the patient's condition. Symptoms of moderate fetal distress were also identified. Therefore, a decision was made about an emergency delivery by the cesarean section followed by an abdominal revision. During the cesarean section, 500 ml of blood in the form of dark blood clots was found in the abdominal cavity. The condition of the premature newborn was in conformity with his gestational age. The source of bleeding were the of endometriosis on the back wall of the uterus. These focuses most likely caused hemoperitoneum. The revision of the abdominal cavity did not find any other foci of bleeding. The postoperative period was uneventful. The article provides general guidelines for the management of pregnant women with severe forms of endometriosis.

Key words: endometriosis, endometriosis of retrocervical localization, pregnancy, intraabdominal bleeding

Correspondence Author: Revzoeva Yulia Anatolievna, Obstetrician-gynaecologist, GBUZ of the Republic of Karelia “Republican perinatal center”, Republic of Karelia, Petrozavodsk, Siktivkarskaja-9, Russia

E-mail: yulia7rev@mail.ru

According to the World Bank’s statistical group, every 10 women of reproductive age suffer from endometriosis, that is, 176 million women aged 15 to 49 years. The statistics makes it possible to classify this pathology as an epidemic and include it in the group of national security threatening diseases. As a result of surgical treatment, 20—53% of women restore fertility. The recurrence rate is high, up to 40%, the risk of miscarriage is 30—50%, the frequency of premature labor is 25%, and the frequency of cesarean section is 35%. There is a high risk of placenta previa [1]. The leading causes of endometriosis risk during pregnancy are not known in most cases. Nowadays, endometriosis is the major risk factor for the development of spontaneous hemoperitoneum during pregnancy, which is associated with the rejection of highly vascular endometrioid tissue, induced by low levels of progesterone [1—4]. It is believed that coagulation of endometriosis foci in the uterine isthmus or surgical excision of the rectovaginal lesion can weaken the posterior wall of the uterus, and therefore the uterus is at risk of rupture during pregnancy or labor [1, 3, 5]. According to the American Fertility Society, if external endometriosis is detected during laparoscopy, it is necessary to determine the stage of its spread [6, 7].

Case Report

Patient *D.*, 28 years old, a resident of the city, married, having a job. She has chronic iron deficiency anemia. Obstetric and gynecological history:

menstrual function is not impaired. She started her sexual life at the age of 23. Endometrioid cyst of the left ovary was detected in 2016. Operative laparoscopic treatment for external genital endometriosis stage IV (endometrial infiltration of the sacro-uterine ligaments and recto-vaginal septum, sigmoid endometriosis, pelvic peritoneum, endometrioid cyst of the left ovary) was made in 2017 at Federal State Budgetary Healthcare Institution named V.A. Almazov. Endometrioid infiltration of the recto-vaginal septum and sigmoid colon infiltration were excised. Ovarian cystectomy on the left was performed. The result of histological examination: fibrous and adipose tissue with foci of endometriosis. Medication: Visanne for 6 months.

The patient received informed consent to the processing of personal data.

The current pregnancy was under medical supervision since the 8th week. At 6 weeks — threat of spontaneous abortion, infection of the genital tract. Treatment received: progestin (Duphaston 20 mg per day) up to 12 weeks. Ultrasound at 12.1 and 20.1 week was normal. Her Exchange Card did not contain summary from the history of the disease or the protocol of surgical treatment at the Federal State Budgetary Healthcare Institution named V.A. Almazov.

09.15.2018, at 11 am 40 min. she was taken by ambulance to the emergency room of the Republican Perinatal Center (RPC) to exclude obstetric pathology with a diagnosis of: Pregnancy 32 weeks 6 days. Syncopal state? Patient was examined by the doctor of the emergency room. The patient complained of lightheadedness (presyncope), which appeared

at home at 10 am, after an act of defecation, accompanied by vertigo, nausea, followed by a short-term loss of consciousness (syncope). The lower abdomen not painful, no pathological secretions from the genital tract. The movement of the fetus was felt well.

Clinical condition. In full awareness. The skin is clean and pink. Pulse is rhythmic. Heart rate — 80 bpm. Blood pressure — 100/60 mm. Body temperature of 36.5 °C. The abdomen is enlarged due to the pregnant uterus, soft, painless on palpation. No symptoms of peritoneal irritation. The tone of the uterus is normal, painless palpation. The position of the fetus is longitudinal, presents the head, is mobile above the entrance to the small pelvis. The fetal heart beat is clear, rhythmic, 140 bpm. The portable ultrasound did not find convincing data on placental abruption at the time of the examination. Considering the previous vertigo and syncope, she was referred to an emergency medical care hospital to rule out acute vascular and neurological disorders.

From 11 am 50 min up to 14 am 40 min in the emergency room she was examined by a general practitioner, neurologist, and surgeon. Complete blood count — anemia I degree. Urinalysis — leukocyturia. ECG — sinus rhythm. The conclusion of the neurologist: no data received for cerebrovascular accident, subarachnoid hemorrhage, brain masses, or acute infection of the brain. Surgeon: acute cystitis, urinary tract infection. General practitioner: urinary tract infection, pregnancy 33 weeks, threat of termination of pregnancy, mild anemia of pregnancy. Sodium chloride solution was started. The patient was sent back to the RPC by ambulance.

At 14 am. 50 min. she was taken to the emergency room of the RPC. Complaints of severe weakness and vertigo persist; her general condition worsens in an upright position. Headaches, vomiting, visual disturbances are not present. In full awareness. General condition of moderate severity. Pulse is clear, rhythmic, heart rate 88 bpm. Normal breathing, no wheezing. Blood pressure is 100/60 — 95/55 mm. Respiratory rate is 18 per minute. The abdomen is soft, is involved in the act of breathing, sensitive to palpation above the womb. The tone of the uterus is normal, painless palpation. Fetal heart beat is clear, rhythmic, 140 bpm. Amniotic fluid are intact. There are no abnormal secretions. Internal examination: the birth canal is saved, the

vaults do not hang, examination is painless. Taking into consideration the condition of the pregnant woman, an ultrasound of the fetus, placenta and abdominal cavity was performed urgently to clarify the diagnosis. US: pregnancy 32 weeks 6 days, Doppler — reduction of the compensatory capacity of the fetus due to episodes of bradycardia up to 100 bpm; no signs revealed for placenta abruption; significant amount of free fluid in the abdominal cavity; kidneys and liver are normal. Blood count: mild anemia (decrease in hemoglobin from 103.0 G/l to 96.0 G/l, hematocrit 25.5%), leukocytosis 26.8 G/l). Blood biochemical parameters within the normal range. The urine protein is 0,26 g/l, urinary sediment is normal.

Diagnosis: Pregnancy 32 weeks 6 days. Burdened gynecological history. Fetal hypoxia. Intra-abdominal bleeding? Chronic iron deficiency anemia. Endometrioid disease. Mild myopia.

Because of the signs of intrauterine hypoxia of the fetus and suspicion of intra-abdominal bleeding, a cesarean section is urgently indicated; it is expected that the surgery will be expanded and, possibly, require participation of general surgeons.

Surgery. Middle and lower median laparotomy. Cesarean section. Drainage of the abdominal cavity. Endotracheal anesthesia.

After laparotomy, we found 500 ml of dark-bloody clot and liquid blood in the abdominal cavity. The source of the bleeding was not clear yet. A pregnant uterus appeared in the wound. The walls of the uterus are pink, not changed, adhesions are not pronounced. Keru-Gusakov hysterectomy was performed. Amniotic fluid was light. Alive premature girl with was extracted for the head. Weight is 2080,0 gr., length is 44 sm, Apgar score is 4/6. Carbetocin 1.0 ml IV was preventively administered. The placenta was separated and removed. Placental bed was on the back wall. The walls of the uterus are intact, the uterus without disturbances. The uterus is sutured, reduced, removed in the wound. A moderate adhesive process was found along the back wall in the region of the lower segment between the uterus and sigmoid colon. There, on the wall of the uterus, 2 lesions of endometriosis were found with sizes of 2.0 × 3.0 and 2.0 × 1.5 cm with large bleeding vessels. Hemostasis was performed by suturing, Hemoblock was used, and the bleeding was stopped. Surgeons performed a revision of the

abdominal organs, other sources of bleeding were not identified. There are small foci of spread endometriosis on the uterine adnexa, intestines and peritoneum. Total blood loss was 1200 ml.

In the postoperative period: moderate anemia. The patient received iron IV. Ultrasound of the pelvic organs was normal. The postpartum period was uneventful. On the 6th day, the patient and the newborn were transferred to the neonatal ward of the children's hospital to continue the treatment of the baby.

Conclusions

The diagnostic process of external forms of endometriosis is extremely difficult. Pregnant women with endometriosis have a high percentage of various complications. Complications such as spontaneous hemoperitoneum, intestinal perforation, and uterine rupture are life-threatening, infrequent and unpredictable. These patients should be assigned to a high risk group and observed in specialized hospitals. It is mandatory to include in pregnant women's Exchange Cards the data on endometriosis from their past medical history, protocols of surgical interventions for endometriosis or any other surgical intervention.

References

1. Chuprynin V.D., Melnikov M.V., Khilkevich E.G. et al. Long-term results of surgical treatment of deep infiltrative endometriosis. *Obstetrics and gynecology* 2015; 8:78—82.
2. Umberto Leone Roberti Maggiore, Ph.D., Annalisa Inversetti, Matteo Schimberni. *IRCCS San Raffaele Scientific Institute, Milan, Italy*. 2017.
3. Brosens I.A., Fusi L., Brosens J. J. Endometriosis is a risk factor for spontaneous hemoperitoneum during pregnancy. *Fertil Steril*. 2009; 92: 1243—5.
4. Kavallaris A., Chalvatzas N., Hornemann A., Banz C., Diedrich K., Agic A. 94 months follow-up after laparoscopic assisted vaginal resection of septum rectovaginale and rectosigmoid in women with deep infiltrating endometriosis. *Arch. Gynecol. Obstet*. 2011; 283(5): 1059—64.
5. Mabrouk M., Spagnolo E., Raimondo D., D'Errico A., Caprara G., Malvi D. et al. Segmental bowel resection for colorectal endometriosis: is there a correlation between histological pattern and clinical outcomes? *Hum. Reprod*. 2012; 27(5): 1314—9
6. Khachatryan A.M., Melnikov M.V., Chuprynin V.D., Khilkevich E.G., Gus A.I., Kulabukhova E.A. Clinic and diagnosis of urinary tract endometriosis. *Obstetrics and gynecology*. 2013; 12: P. 52—7.
7. Matronitsky R.B., Melnikov M.V., Chuprynin V.D., Askolskaya S.I., Khabas G.N., Khilkevich E.G., Saidianesh Sh.F. Endoscopic diagnosis of colorectal endometriosis. *Obstetrics and gynecology*. 2012; 8-2: 49—52.



© Revzoeva Y.A., Shakurova E.Y., 2019

This work is licensed under a Creative Commons Attribution 4.0 International License

Received 04.08.2019

Accepted 27.09.2019



ОРИГИНАЛЬНОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ. КАРДИОЛОГИЯ
ORIGINAL ARTICLE. CARDIOLOGY

DOI: 10.22363/2313-0245-2019-23-3-290-296

Management of Rheumatic Heart Diseases in Burundi

E. Ndirahisha¹, E. Baransaka¹, J. Nyandwi¹, H. Bukuru¹,
C. Muserebanyi¹, M. Nimburanira², R. Nyandwi¹

¹University of Burundi, Faculty of Medicine, Bujumbura, Burundi

²Military Hospital of Kamenge, Service of Cardiology, Bujumbura, Burundi

Abstract. *Background:* The surgical management of rheumatic heart disease (RHD) in Burundi is almost impossible because of the absence of the technical plateau. *Aim:* To describe the therapeutic and evolutionary aspects of RHD in Burundi. *Patients and methods:* This is a retrospective and analytical study of patients' records in surgical indication and/or operated for RHD by facilitation of "Maison du Bon Samaritain du Burundi (MBSB)" from February 2015 to February 2017. *Results:* Among 89 patients consulting for RHD, 45 (50.56%) were operated. The average age of the patients was 25 years. Females predominated with 64.04% of cases. The age of most of patients was between 4 and 40 years with 74 cases (83.14%). All patients had been received at the heart failure stage including 83 (93.25%) at stage III or IV according to the New York Heart Association (NYHA) classification. The ejection fraction was $\leq 50\%$ in 61 patients (68.53%). Pulmonary arterial hypertension was recorded in 79 patients (88.76%). On chest X-ray, cardiomegaly was found in 85 patients (95.50%). Electrical abnormalities were dominated by dilatation of the left atrium in 48 cases (53.93%). Isolated valvular lesions were the most numerous with 67 cases (75.28%). The operative management was mainly valvular replacement (93.47%) with an operative success of 100% six months after the intervention. *Conclusion:* The diagnosis of RHD was late. Young people were more vulnerable. The postoperative prognosis at six months was good.

Key words: Rheumatic heart disease, Valvulopathy, Prognosis, Burundi

Correspondence author: Eugene Ndirahisha, MD, Teacher Researcher of Cardiovascular diseases, University of Burundi, Faculty of Medicine, Department of Internal Medicine, Bujumbura, Burundi
E-mail: kabandeugene@yahoo.fr

Ndirahisha E. 000-0003-3243-1967
Baransaka E. 0000-0002-7796-6626
Nyandwi J. 0000-0002-3715-7891
Bukuru H. 0000-0001-7961-8097
Nyandwi R. 0000-0003-4371-425X

For citation: Ndirahisha E., Baransaka E., Nyandwi J., Bukuru H., Muserebanyi C., Nimburanira M., Nyandwi R. Management of Rheumatic Heart Diseases in Burundi. *RUDN Journal of Medicine*, 23 (3), 290—296. DOI: 10.22363/2313-0245-2019-23-3-290-296.

Для цитирования: Ндирахиса Е., Барансака Е., Няндва Дж., Бкулу Х., Мусеребанья С., Нимбуранира М., Няндва Р. Ревматические пороки сердца в Бурунди // Вестник Российского университета дружбы народов. Серия: Медицина. 2019. Т. 23. № 3. С. 290—296. DOI: 10.22363/2313-0245-2019-23-3-290-296.

Introduction

The surgical management of rheumatic heart disease (RHD) in Burundi is almost impossible because of the absence of the technical plateau. In “The VALVAFRIC study: a registry of rheumatic heart disease in Western and Central Africa” published in “Arch. Cardiovasc. In 2016”, S. Kingué et al. [1] found that patients with RHD hospitalized in sub-Saharan Africa were young, socially deprived, with a high mortality rate and very little chance of accessing surgical care. The prevalence of rheumatic heart disease, estimated mainly from surveys of schoolchildren, ranged from 2.7/1000 in Kenya to 14.3/1000 in Congo Brazzaville [2, 3]. S. Kingué et al. found a prevalence of RHD estimated at 12.3% and a hospital mortality of 16% [1].

In Burundi, no literature mentions the surgical management of RHD. In that order, we found necessary to check out this affection with the aim to specify, at a short-term, therapeutic and outcome aspects of rheumatic valvulopathies in Burundi.

Patients and methods

This is a retrospective and analytical study of patients operated and/or waiting surgical intervention for RHD. Those patients are followed up by cardiologists from February 2015 to February 2017. The study was initiated during a workshop of Burundi’ cardiologist association. As we did not have statistical data of what was already done, this study was done with the aim of implementing a database and using it later as advocacy with non-governmental organizations and sister societies of cardiology. Whenever a cardiologist diagnosed a heart condition requiring surgery, he established a patient record that included disease history and data examination with a Doppler echocardiography report, a chest X-ray, an HIV serology, and a blood count. Then he sent the file to the “MBSB” to prepare the administrative file and transfer of the patient. Whenever the patient was accepted, further care was provided by cardiovascular surgeons from abroad (Sudan, France, Egypt and Italy).

All patients with an indication for surgery and/or already operated were included in the study. The diagnostic criteria for RHD were clinical (presence of a heart murmur and/or signs of heart failure) and ultrasound (valvular remodeling with calcification and/or retraction of the cords resulting in leakage or stenosis).

The surgical indication was posed according to the recommendations of the European Society of Cardiology [4]. We have retained for mitral stenosis an area less than 1.5 cm² in symptomatic patients. For asymptomatic patients, surgery was indicated when the risk of thromboembolism or haemodynamics was high (atrial fibrillation, pulmonary arterial hypertension). For mitral insufficiency, surgery was indicated for left ventricular dysfunction with ejection fraction $\leq 50\%$. For an aortic stenosis, surgery was indicated in front of a valvular area < 1 cm². For a symptomatic or asymptomatic aortic insufficiency, surgery was indicated if the left ventricular telesystolic diameter was > 50 mm. Pulmonary arterial hypertension (PAH) was defined as Systolic Pulmonary Arterial Pressure (SPAP) greater than 60 mmHg and was a contraindication. Chest X-ray and electrocardiogram were used as a cardiopulmonary resonance assessment.

The collection of data was carried out using a data sheet established for this purpose. The data were demographic (age, sex, marital status), socio-economic (occupation, level of education, housing and means of travel), cardiac history, data from clinical and para-clinical examinations. In this study, according to the Burundi 2016—2017 demographic survey [5], poverty or poor socioeconomic status was defined by lack of drinking water (tap water), housing where people are exposed to smoke, housing with electric lighting, television set or radio, financial resources, durable goods in the household and inaccessibility to health care. The analysis and the computer processing of the data were carried out by the software Epi Info v.

This study was approved by the Research and health ethic committee (in French: Comité d’éthique

et de recherche en santé humaine), an institutional committee of bio-ethic of the “Centre hospitalo-universitaire de Kamenge et de la faculté de médecine de l’université du Burundi”, in accordance with the code of ethics for biomedical research involving human subjects. Data were collected and treated anonymously. As a retrospective study, the consent to publish the results and patients data was obtained from the bio-ethic committee.

Results

Among 219 patients with heart disease awaiting surgery at the MBSB, 89 patients had RHD, 40.63% of cases. Women predominated with a sex ratio (M/F) of 0.56. All patients in the study lived in poverty.

The average age was 25 years with extremes of 4 and 64 years. The modal class was the age group under 20 years with 42.69%. The main reasons for consultation were NYHA dyspnea stage III or IV with 83 cases (93.25%), palpitations in 61 patients (68.53%) and lower extremity edema in 43 patients (48.31%). The physical examination revealed tachyarrhythmia in 23 patients (25.84%), bradycardia in two patients (2.24%) and heart murmurs indicating mitral involvement in 41 (46.06%) and aortic in 13 (14.60%). The brilliancy of B2 in the pulmonary focus was found in 79 patients (88.76%). A clinical picture of heart failure was present in all patients, including 79 cases (88.76%) of congestive heart failure and 10 (11.23%) of left heart failure.

Chest X-ray revealed cardiomegaly in 83 patients (93.25%) with a cardiothoracic ratio greater than 0.60. The 12-lead electrocardiographic pattern recorded and left atrial dilatation in 48 patients (53.93%) each. Complete arrhythmia with atrial fibrillation was recorded in 23 patients (25.84%). First-degree atrioventricular block and sinus bradycardia were each observed in two patients (2.24%).

Echocardiography revealed valvular changes that were responsible for valvular stenosis and insufficiency. Isolated valvular lesion was recorded in 67 patients (75.28%) and polyvalvulopathy in 22 patients (24.71%). The systolic function of the left ventricle was impaired with an ejection fraction of less than 50% in all patients. It was less than 35% in three patients (3.37%). Systolic pulmonary arterial hypertension greater than 60 mmHg was recorded in 79 patients (88.76%).

The operation was performed abroad for all patients. The countries of intervention were Sudan, France, Egypt and Italy with respectively 36 cases (78.26%), 8 cases (17.39%) and one case (2.17%) for the two last. Forty-six patients (51.68%) underwent surgery including 43 cases of (93.47%) valve replacement and three cases (6.52%) of valve repair. Among the 43 remaining patients, 14 (15.73%) were waiting for intervention, 17 (19.10%) were no operable, 4 (4.49%) refused to be operated, 1 (1.12%) disappeared and 7 (7.86%) died before intervention.

Таблица 1

Distribution of patients on age and valvular lesions (N = 89)

Number	Age					
	≤ 20 years	21—40 years	41—60 years	> 60 years		
<i>n</i>	38	36	14	1		
%	42.69	40.44	15.73	1.12		
	Valvular lesion					
	MS	MI	MS + MI	AS	AI	AS + AI
	25	19	12	14	9	7
<i>n</i>	25.84	20.22	13.84	15.73	10.11	7.86

Per operative management was hygieno-dietary and medicated. Thirty-one patients (67.39%) were on diuretics and 28 (60.86%) on antibiotics. Nineteen patients (41.30%) were on beta-blockers. Forty-one patients (95.34%), among the 43 carriers of mechanical prostheses, were on antivitamin K (AVK). Two of them (4.87%) were able to do the international normalized ratio (INR) regularly once a month. The complete disappearance of signs of exercise intolerance was observed in 43 patients (93.47%). No deaths were observed up to six months postoperatively. Seven cases of death were observed before the intervention by cardiovascular collapse on a failing heart.

Discussion

In Burundi, the surgical management of rheumatic heart disease (RHD) is almost impossible because of the absence of the technical plateau. According to the “REMEDY” study published in “European Heart Journal” in 2015, RHD occupies one of the first places of non-communicable diseases and would be responsible for 1.4 million deaths per year [6].

In our study, RHD accounted for 40.60% of cardiac affections with surgical indication. The patients were young with an average age of 25 years and 42.69% were 20 years old or younger. This situation has been described previously by other authors. S. Kingué et al. [1], found an RHD frequency of 12.3% and an average age of 29.1 years for men and 31.1 years for women. L. Zühlke et al., in the REMEDY study [6], found a median age of 28 years. J.B.T. Somnoma et al. [7], in their study on child heart disease at Suro Sanou University Hospital in Bobo-Dioulasso in 2016, found 14% of cardiopathies for surgical indication. A predominance of women had already been observed by others in Sub-Saharan Africa and outside the continent. S. Kingué et al. [1], L. Zühlke [6], Goeh A.E. et al. [8], and C.N. Manjunath et al. [9] found a female predominance with respectively 60%, 66.2%, 66% and 67.27% of cases. J.R. Carapetis [10], in his work on rheumatic heart disease in developing countries published in the “New England Journal of Medicine”

in 2007; made an observation that rheumatic heart disease was linked to poverty. In our study, all patients came from poor areas.

Clinically, the interview was not a contributor to information on the history of rheumatic fever because patients did not remember or realize they had been sick in their past. The main reasons for consultation were dyspnea stage III to IV in 83 patients (93.25%) according to the NYHA classification, palpitations in 61 (68.53%) and lower extremity edema in 43 (48.31%). The cardiovascular physical examination revealed tachyarrhythmia in 23 patients (25.84%) and a picture of heart failure in all patients. This situation could be explained by late management, poor treatment adherence and inaccessibility to quality care for our poor population. A.E. Goeh et al. [8], gave the same explanation.

The chest x-ray showed cardiomegaly in 83 cases (93.25%). K. Diao et al. [11], in their 2005 study on rheumatic heart disease in Dakar, found cardiomegaly in 82.2% of cases. In our study, electrical abnormalities were dominated by left atrial dilatation (OG) with 48 cases (53.93%). Complete atrial fibrillation (AF) arrhythmia was recorded in 25.84% of patients. According to R. Slama et al. [12], in their book on rhythmology in 2003 in Paris, FA is rarely permanent if the diameter of the left atrium is less than 45 mm. On the other hand, almost all the patients whose diameter of the left atrium at the echocardiography is greater than 55 mm are in permanent atrium’s fibrillation [12].

In our study, echocardiography noted the clear predominance of monovalvular disease with 67 cases (75.28%). Among the monovalvular lesions, the mitral valve was the most affected in 62.92% of cases. The polyvalvulopathy accounted for 24.72% of the cases. J. Mucumbitsi, in his study Cardiac surgery for advanced rheumatoid disease in Rwanda, found 18% of polyvalvulopathy [13]. The ejection fraction was less than 50% in 61 (68.54%) patients. According to L. Zühlke et al. [6], more than 25% had left ventricular dysfunction. This shows the severity of the disease at the time of management.

Therapeutically, all patients received health and dietary advice. Medical treatment was recommended for all patients while awaiting evacuation abroad where surgical treatment was possible. Since this situation is common to many countries in sub-Saharan Africa, some authors propose a federation of means for regional management [7].

The European Society of Cardiology and the European Association of Cardio-Thoracic Surgery in 2012 recommend valve replacement when valve retention is impossible or when there is another surgical valve injury [14]. In our study, 43/46 operated (93.47%) had valvular replacement and 3 (6.52%) had valvular repair. This means that these patients were operated at a late stage when valve retention was already impossible. All cases of valvular insufficiency were treated with valve replacement. According to P.M. Barsoum et al. [15], in their 2015 study on the prognosis of valvular interventions among indigenous populations in New Caledonia, a major mitral leak exacerbated by dyspnea or pulmonary sub-œdema is subject to replacement of the valve. In the same way, the surgical intervention is obligatory in case of atrium's fibrillation.

Postoperative follow-up was marked by a systematic prescription of an anticoagulant except in three patients who had undergone valvular repair. Indeed, according to J.R. Carapetis et al. [16] in their study entitled "The global burden of group A streptococcal diseases", anyone who has undergone mechanical heart valve replacement surgery must be put on anticoagulant all his life. In our series, 41 (95.34%) of the 43 patients with prostheses received a prescription of AVK but only 2 (4.34%) were able to regularly perform the INR of control.

C.M. Vassileva et al. [17], in their study "Long-term survival of patients undergoing a mitral valve repair and replacement: a longitudinal analysis of Medicare fee-for-service beneficiaries", found that postoperative mortality depended largely on disease. We did not register any postoperative deaths. This could be explained by a rigorous selection by the team of surgeons who rejected the cases deemed inoperable.

Six months after the procedure, 43 patients (93.48%) completely recovered with disappearance of functional signs and gain of systolic and diastolic functions on echocardiography. Three patients (6.52%) improved. Seven recorded deaths from cardiovascular collapse were still waiting for a surgical operation.

Conclusion

Rheumatic heart disease is common in our country. It represents 40.60% of the cardiopathies in surgical indication in our study. The extent of the lesions is a sign of late diagnosis in a young population. For this reason the majority of patients (93.47%) underwent valve replacement. The short-term post-operative prognosis is good. An extension of the prevention of rheumatic fever would be a salvation for our population and at the same time avoid the stage of inoperability of some of them.

Conflicts of interest

The authors do not declare any conflict of interest.

Authors' Contributions

All authors contributed to the writing of this manuscript. All authors read and approved the final manuscript.

Study financing

The study was initiated during a workshop of Burundi' cardiologist association; and then the authors have taken advantage to meet and come up with this topic which was done with their own means.

References

1. Kingué S., Ba S.A., Baldé D., Diarra M.A., Anzoua-Kacou J.B., Anisubia B. et al. The VALVAFRIC study: A registry of rheumatic heart disease in Western and Central Africa. *Arch. Cardiovasc. Dis.* 2016; 109: 321—29.
2. Essop M.R., Nkomo V.T. Rheumatic and no rheumatic valvular heart disease: epidemiology, management, and prevention in Africa. *Circulation* 2005; 12: 3584—40.
3. Kimbally-Kaky G., Gombet T., VoumboY., Ikama-Méo S., Elenga-Mbola B., Mbika-Cardorelle A. et al. Rheumatic heart disease in schoolchildren in Brazzaville. *Med Trop.* 2008; 68: 603—5.
4. Guidelines on the management of valvular heart disease (version 2012). The joint task Force on the Management of Valvular Heart Disease of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Association for Cardiothoracic surgery (EACTS). *European Heart Journal.* 2012; 33: 2451—96.

5. République du Burundi. Troisième enquête démographique et de santé 2016—2017. *The DHS Program, ICF, Rockville, Maryland, USA*. 2017: 9—13.
6. Zühlke L., Engel M.E., Kurthikeyan G., Rangarajan S, Cupido M.B.P., Mauff K. et al. Characteristics, complications, and gaps in evidence-based interventions in rheumatic heart disease: the Global Rheumatic Heart Disease Registry (the REMEDY study). *European Heart Journal*. 2015; 36 (18): 1115—32.
7. Somnoma J.B.T., Senkaye L.A.K., Yaméogo A.A., Yaméogo N.B. Les cardiopathies de l'enfant au CHU SourouSanou de Bobo-Dioulasso: aspects échographiques et thérapeutiques. *Med d'Afr Noire*. 2016; 9 (5/6): 1—4.
8. Goeh A.E., Gbeasor F.D., Baragou S., Damorou F., Gbadoe A.D., Kessie K., AtakoumaDy, Soussou B.L. Les cardiopathies rhumatismales au Centre Hospitalier Universitaire Tokoin de Lomé. *Rev CAMES, Série A*, Vol. 06, 2008:12—7.
9. Manjunath C.N., Srinivas P., Ravindranath K.S., Dhana-lakshmi C. Incidence and patterns of valvular heart disease in a tertiary care high-volume cardiac center: A single center experience. *Indian Heart J*. 2014; 66(3): 320—6.
10. Carapetis J.R. Rheumatic heart disease in developing countries. *N Engl J Med*. 2007; 357—441.
11. Diao K., Kane A., Doumbia A., Leye M.M., Mbaye A., Kane A. et al. Cardiopathies rhumatismales évolutives à propos de 17 cas colligés au CHU de Dakar. *Med trop*. 2005 (65): 339.
12. Slama R., Motté G., Leenhardt A., Sebag C. Aide-mémoire de rythmologie. 2ième Edition; Flammarion Médecine-Sciences; Paris. 2003: 112—30.
13. Mucumbitsi J. Cardiac surgery for advanced rheumatic disease in Rwanda. *Cardiovasc J Afr*. 2016; 27(3): 184—7.
14. Guidelines on the management of valvular heart disease (version 2012). The Joint Task Force on the Management of Valvular Heart Disease of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS). *Eur Heart J*; 2012 (33), 2451—96.
15. Barsoum P.M., Mirabel M., Iung X.J.B., Marijon E., Patricia R. Pronostic des interventions valvulaires parmi les populations autochtones Nouvelle Calédonie. *Circulation*. 2015; 13 (15): 1024 9.
16. Carapetis J.R., Steer A.C., Mulholland E.K., Weber M. The global burden of group A streptococcal diseases. *Lancet Infect Dis*. 2005; 5(11):685 94.
17. Vassileva C.M., Mishkel G., Neely C.M., Boley T., Markwell S., Scaife S. et al. Long-term survival of patients undergoing mitral valve repair and replacement: a longitudinal analysis of Medicare fee-for-service beneficiaries. *Circulation*. 2013; 127(18): 1870—6

© Ndirahisha E., Baransaka E., Nyandwi J., Bukuru H., Muserebanyi C., Nimburanira M., Nyandwi R., 2019

This work is licensed under a Creative Commons Attribution 4.0 International License



Received 26.07.2019

Accepted 13.09.2019

DOI: 10.22363/2313-0245-2019-23-3-290-296

Ревматические пороки сердца в Бурунди

Е. Ндирахыша¹, Е. Барансака¹, Дж. Няндви¹, Х. Бкулу¹,
С. Мусеребани¹, М. Нимбуранира², Р. Няндви¹

¹Университет Бурунди, медицинский факультет, Бужумбура, Бурунди

²Военный госпиталь Каменге, Служба кардиологии, Бужумбура, Бурунди

Справочная информация. Хирургическое лечение ревматических заболеваний сердца (БРВ) в Бурунди практически невозможно из-за отсутствия технического оснащения. *Цель:* описать терапевтические и эволюционные аспекты RHD в Бурунди. *Пациенты и методы.* Это ретроспективное и аналитическое исследование истории болезни пациентов с показаниями к хирургическому вмешательству и/или оперированными по поводу RHD при содействии “Maison du Bon Samaritain du Burundi (MBSB)” с февраля 2015 года по февраль 2017 года. *Результаты.* Из 89 пациентов, обращавшихся за РГС, 45 (50,56%) были оперированы. Средний возраст пациентов составил 25 лет. Женщины преобладали в 64,04% случаев.

Возраст большинства пациентов составлял от 4 до 40 лет (74 случая (83,14%)). Все пациенты были приняты на стадии сердечной недостаточности, включая 83 (93,25%) на стадии III или IV в соответствии с классификацией Нью-Йоркской кардиологической ассоциации (NYHA). Фракция выброса составила $\leq 50\%$ у 61 пациента (68,53%). Легочная артериальная гипертензия зафиксирована у 79 пациентов (88,76%). На рентгенограмме грудной клетки кардиомегалия была обнаружена у 85 пациентов (95,50%). Электрические нарушения были обусловлены дилатацией левого предсердия в 48 случаях (53,93%). Изолированные клапанные поражения были самыми многочисленными — 67 случаев (75,28%). Оперативное лечение состояло в основном из клапанной замены (93,47%) с успешным оперативным вмешательством 100% через шесть месяцев после операции. *Заключение:* диагноз RHD был поздно поставлен. Молодые люди находятся в зоне риска. Прогноз после операции через шесть месяцев был хорошим.

Ключевые слова: ревматическая болезнь сердца, вальвулопатия, прогноз, Бурунди

Ответственный за переписку: Евгений Ндирахыша, доктор медицинских наук, преподаватель-исследователь сердечно-сосудистых заболеваний, Университет Бурунди, медицинский факультет, факультет внутренних болезней, Бужумбура, Бурунди. E-mail: kabandeugene@yahoo.fr

© Ндирахыша Е., Барансак Е., Нянди Дж., Бкулу Х.,
Мусеребани С., Нимбуранира М., Нянди Р., 2019

This work is licensed under a Creative Commons Attribution 4.0 International License



Поступила 26.07.2019

Принята 13.09.2019



**ОРИГИНАЛЬНОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ. ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ФИЗИОЛОГИЯ
ORIGINAL ARTICLE. EXPERIMENTAL PHYSIOLOGY**

DOI: 10.22363/2313-0245-2019-23-3-297-307

Особенности развития эндогенной интоксикации при экспериментальной обструкции мочевыводящих путей

**М.А. Акименко, Т.С. Колмакова, О.С. Оксенюк,
Ю.А. Калмыкова, О.Б. Смирнова**

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение
«Ростовский государственный медицинский университет»
Министерства здравоохранения Российской Федерации, Ростов-на-Дону, Россия

Резюме. *Цель:* установление особенностей развития эндогенной интоксикации при экспериментальной обструкции мочевыводящих путей. *Материалы и методы:* для достижения поставленной цели были сформированы одна контрольная и три опытных группы животных, у которых производился забор крови из краевой ушной вены на 3, 7, 14 и 21-е сутки эксперимента. В сыворотке крови определяли следующие показатели: мочевины, креатинин, общий белок, альбумин. Уровень эндогенной интоксикации оценивали по показателям молекул средней массы, циркулирующих иммунных комплексов и малонового диальдегида. *Результаты:* статистический анализ биохимических показателей крови и маркеров эндогенной интоксикации подтверждает наличие связи между современными биомаркерами повреждения почек и морфологическими изменениями в ткани обструктивного и компенсаторного органов. *Заключение:* полученные нами данные указывают на перенапряжение адаптационных механизмов, развитие окислительного стресса и демонстрируют высокий уровень эндогенной интоксикации, приводящей к структурно-метаболическим изменениям как в пораженной, так и в контрлатеральной почке.

Ключевые слова: эндогенная интоксикация; эксперимент; обструкция мочевыводящих путей; молекулы средней массы; циркулирующие иммунные комплексы; малоновый диальдегид

Ответственный за переписку: Акименко Марина Анатольевна — аспирант, ассистент кафедры медицинской биологии и генетики федерального государственного бюджетного образовательного учреждения «Ростовский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, 344022, г. Ростов-на-Дону, Нахичеванский пер., 29.

E-mail: akimenkoma@yandex.ru

Акименко М.А. ORCID: 0000-0001-8792-6911 SPIN: 9663-5123
Колмакова Т.А. ORCID: 0000-0002-1923-3168 SPIN: 1773-3666
Оксенюк О.С. ORCID: 0000-0003-2592-1167 SPIN: 8509-3565
Калмыкова Ю.А. ORCID: 0000-0003-2451-4623 SPIN: 6287-0993
Смирнова О.Б. ORCID: 0000-0003-4402-2474 SPIN: 6292-7713

Для цитирования: Акименко М.А., Колмакова Т.С., Оксенюк О.С., Калмыкова Ю.А., Смирнова О.Б. Особенности развития эндогенной интоксикации при экспериментальной обструкции мочевыводящих путей // Вестник Российского университета дружбы народов. Серия: Медицина. 2019. Т. 23. No 3. С. 297—307. DOI: 10.22363/2313-0245-2019-23-3-297-307.

For citation: Akimenko M.A., Kolmakova T.S., Oksenjuk O.S., Kalmykova Yu.A., Smirnova O.B. (2019). Development Features of the Endogenous Intoxication During Experimental Obstruction of the Urinary Tracts. *RUDN Journal of Medicine*, 23 (3), 297—307. DOI: 10.22363/2313-0245-2019-23-3-297-307.

Введение

Одним из важнейших вопросов медицинской науки и клинической практики является ранняя диагностика патологии почек как определяющий фактор в выборе алгоритма лечения. К наиболее опасным относят заболевания мочевыводящей системы, вызванные обструкцией из-за длительного бессимптомного периода, в свою очередь приводящего к хронизации воспалительного процесса в почках, а также к хирургическому вмешательству. Современный алгоритм диагностики предусматривает использование клинико-лабораторных методов по показателям крови и мочи. Общеклинический анализ крови позволяет выявить наличие воспалительного процесса в организме по следующим критериям: повышенное содержание лейкоцитов, скорость оседания эритроцитов (СОЭ), белки острой фазы и др.

Биохимическое исследование дает возможность определить степень воспалительных процессов в почках по сдвигу границ нормы следующих показателей: мочевины, креатинина (маркер нарушения экскреторной функции почек), общий белок, альбумин [1, 2].

Однако стандартное клинико-лабораторное обследование не дает возможности в полной мере оценить степень повреждения почек, сделать прогноз осложнений, назначить патогенетически обоснованное лечение. В связи с этим стоит вопрос поиска дополнительных маркеров, позволяющих оценить не только нарушение функций почек, но и возможности организма в целом адаптироваться к обструктивному процессу [3, 4].

Анализ тематической литературы [5, 6] позволяет прийти к выводу, что показатели эндогенной интоксикации могут использоваться как для оценки уровня повреждения органа, так

и всего состояния организма в целом. Например, для характеристики почечной недостаточности широко используются показатели метаболических нарушений: содержание в крови молекул средней массы [7—10] и продуктов липоокисления [11].

Повышенная функциональная нагрузка на орган, в частности на почку, сопровождается дисбалансом биохимических процессов в его тканях [12]. Однако динамика этих изменений при длительной обструкции почки в настоящее время изучена недостаточно, что не дает возможности правильно оценить степень поражения органа и прогнозировать течение заболевания. Хронизация почечной болезни приводит к накоплению продуктов эндогенной интоксикации (ЭИ).

В литературе широкое распространение получила концепция синдрома ЭИ как процесса в рамках системного (генерализованного) воспалительного ответа, вызванного накоплением биологически активных соединений, которые в нормальных условиях будут выделяться и/или метаболизироваться в почках [13, 14]. Известно, что перенапряжение адаптационных механизмов, срыв компенсации, несбалансированность реакций на биомолекулярном уровне ведут к структурно-метаболическим изменениям, служащим причиной развития нарушений гомеостаза в организме [15]. На основании вышеизложенного актуальным является экспериментальное изучение связи между степенью поражения почки и ответом организма в целом на это повреждение [16]. Полученные результаты дают возможность оценить уровень ЭИ организма в динамике развития поражения почек [17, 18].

Целью настоящего исследования было установление особенностей развития эндогенной интоксикации при экспериментальной обструкции мочевыводящих путей.

Материалы и методы

Работа выполнялась на кафедре медицинской биологии и генетики с использованием материально-технической базы отдела биохимии, молекулярной биологии и клеточных технологий и отдела фундаментальной и клинической морфологии Центральной научно-исследовательской лаборатории ФГБОУ ВО РостГМУ. Содержание, питание, уход за животными и выведение из эксперимента осуществлялось в соответствии с «Правилами для проведения работ с использованием экспериментальных животных» (Россия, 2010), «Международными рекомендациями (этическому кодексу) по проведению медико-биологических исследований с использованием животных» (CIOMS и ICLAS, 2012), требованиями «Хельсинкской декларации» (2000) и «Директивы 2010/63/EU Европейского парламента и Совета Европейского Союза по охране животных, используемых в научных целях» (2010). Исследования разрешены локальным независимым этическим комитетом ФГБОУ ВО РостГМУ Минздрава России (протокол № 21/15 от 10.12.2015).

Экспериментальная модель обструктивной уропатии (ОУ) на кроликах-самцах была выполнена по методике E. Giamarellors-Vourbalis с соавторами (2004) [19].

Оперативная часть эксперимента состояла из нескольких этапов. Первый этап — животных подвергали седации раствором золетила внутримышечно (15 мг/кг), далее в краевую вену уха внутривенно вводили 1% водную эмульсию пропифола (дипривана) (5,0—7,5 мг/кг). Следующий этап — через верхнесрединный абдоминальный разрез длиной 4,0 см вскрывали брюшную полость. Кишечник перемещали вправо. Левый мочеточник после визуализации на 2,5 см дистальнее лоханки окружали нитью 3/0 и подтягивали к передней брюшной стенке. Заключительный этап — оба конца нити проводили через переднюю брюшную стенку наружу и завязывали на коже (рис. 1).

Для достижения поставленной цели были сформированы одна контрольная и три опытных

группы животных. Все группы состояли из кроликов-самцов в возрасте 3,5 месяца и весом 2,4—2,75 кг. Животных всех групп содержали при одинаковых условиях: температуры (20—23 °С), влажности, освещения, рациона питания, с недельной адаптацией до начала эксперимента. Полная обструкция левого мочеточника сохранялась в течение всего эксперимента.

Для проведения биохимических исследований у животных производился забор крови из краевой ушной вены на 3, 7, 14 и 21-е сутки эксперимента. Биохимические исследования периферической крови проводили на анализаторе СЕМ 7 (Erba, Чехия). В сыворотке крови определяли следующие показатели: мочевины, креатинин, общий белок, альбумин. Уровень эндогенной интоксикации оценивали по показателям молекул средней массы, циркулирующих иммунных комплексов и малонового диальдегида. Измерение показателей ЭИ проводили на спектрофотометре U-2900 (Hitachi, Япония), используя методику с модификациями для детекции молекул средней массы (МСМ) при трех длинах волн: 254, 260 и 280 нм, а также определяли большие и малые циркулирующие иммунные комплексы (БИК и МИК), малоновый диальдегид (МДА) по соответствующим методикам [20—22].

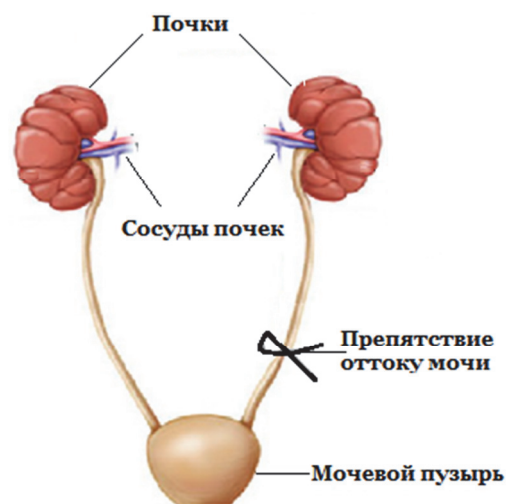


Рис. 1. Механическая обструкция левого мочеточника (схема эксперимента) /

Fig. 1: Mechanical obstruction of the left ureter (experimental setup)

Сравнение медиан количественных показателей в экспериментальных группах проводилось с помощью теста Фридмана с поправкой на множественные сравнения по Холму (попарные апостериорные сравнения производились с помощью метода Немени). Сравнение медиан количественных показателей экспериментальных групп с контрольной проводилось с помощью теста Краскала—Уоллиса (попарные апостериорные сравнения производились с помощью метода Немени). Различия признавались статистически значимыми на уровне $p < 0,05$. Расчеты выполнялись в статистическом пакете R (версия 3.2, R Foundation for Statistical Computing, Vienna, Austria).

Результаты и обсуждение

Результаты исследования позволили установить динамику изучаемых показателей при развитии гидронефроза, вызванного обструкцией почки. Сравнение медиан количественных показателей у экспериментальных групп с контрольной позволило выявить значимые различия ($p < 0,05$) по семи из них: БИК, МИК, МДА, МСМ, общий белок крови, альбумин и креатинин (табл. 1).

В ранний послеоперационный период (третьи сутки) наблюдались изменения, вызванные оперативным вмешательством и гиповолемией. Так, хирургическая травма привела к закономерному повышению содержания мочевины и креатинина, уровень этих веществ достиг верхней границы нормы на третьи и седьмые сутки эксперимента (рис. 2, 3).

Table 1 / Таблица 1

Сравнение медиан количественных показателей на 3, 7, 14 и 21-е сутки эксперимента с контрольной группой / Comparing medians quantitative parameters at 3, 7, 14 and day 21 of the experiment the control group

Показатель	Группы сравнения				
	Контрольная группа N = 7	3 сутки N = 12	7 сутки N = 12	14 сутки N = 9	21 сутки N = 6
БИК, усл. ед.	20 [19; 20]	6,5 [6; 7]	11 [10; 12]	12 [12; 13]	26,5 [26; 28]
МИК, усл. ед.	32 [31; 34]	38 [36,5; 39]	43,5 [41; 45]	73 [71; 76]	87 [83; 87]
МДА, ммоль/мл	2,16 [2.12; 2.47]	15,4 [14,9; 16]	17,9 [16,9; 18,8]	12,9 [12,3; 13]	14,4 [13,9; 14,8]
Общий белок, г/л	65 [61; 66]	49,5 [48,8; 50,6]	52 [51,1; 53,2]	56 [54,7; 56]	60,5 [59; 63]
Альбумин, г/л	35 [33; 38]	33 [29,6; 33,7]	28,8 [25,1; 30,9]	24 [22; 26]	28,5 [28; 29]
Креатинин, ммоль/л	106 [98; 123]	144 [139; 146]	128 [125; 131]	106 [102; 113]	126 [120; 132]
Мочевина, ммоль/л	7,55 [6.54; 8.3]	8,8 [8,15; 9,2]	8,75 [7,75; 9,4]	5,9 [5,7; 6,2]	5,95 [5,7; 6,1]

Примечание: в таблице средние значения представлены в виде медианы [Нижний квартиль; Верхний квартиль]; сравнение осуществлялось с помощью теста Краскала—Уоллиса.



Рис. 2. Содержание мочевины в крови кроликов при обструкции мочеточника / Fig. 2: Urea content in the blood of rabbits with ureteral obstruction

*Уровни статистической значимости для сравнения медиан количественных показателей экспериментальных групп с контрольной группой

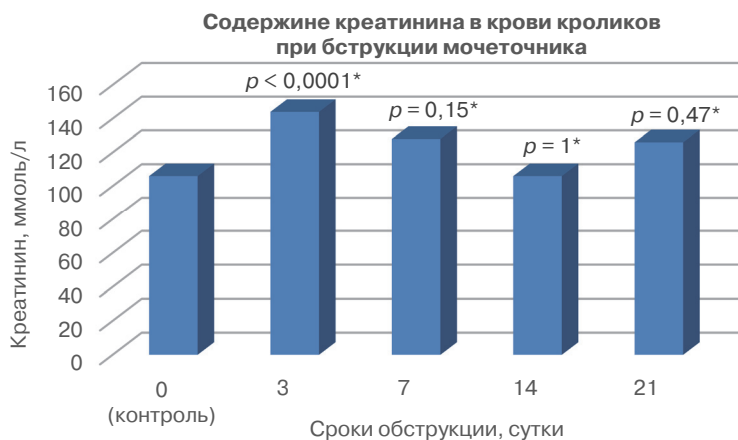


Рис. 3. Содержание креатинина в крови кроликов при обструкции мочеточника / **Fig. 3:** The content of creatinine in the blood of rabbits with ureteral obstruction

*Уровни статистической значимости для сравнения медиан количественных показателей экспериментальных групп с контрольной группой

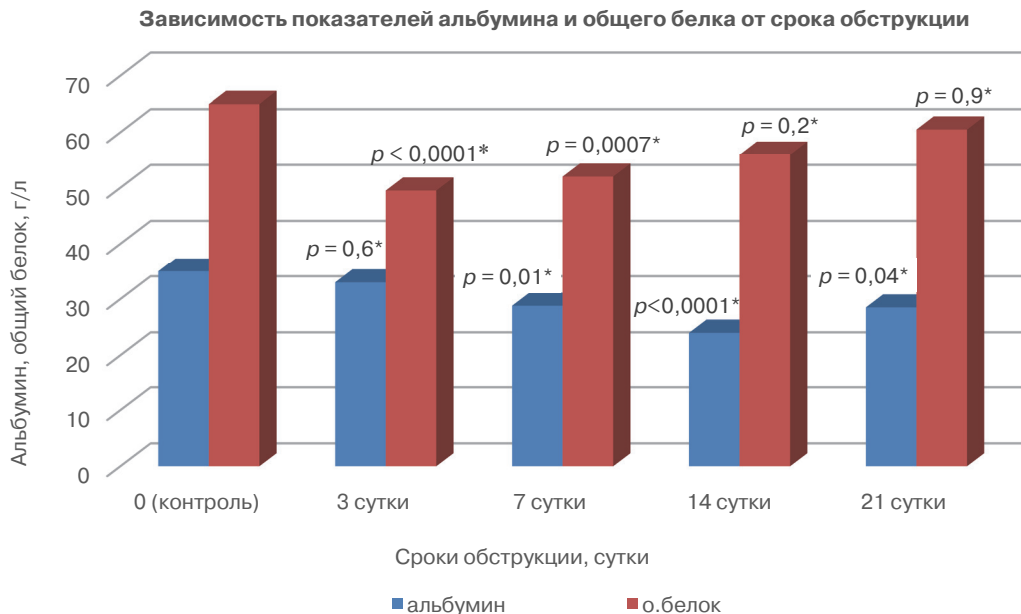


Рис. 4. Содержание альбумина и общего белка в крови кроликов при обструкции мочеточника / **Fig. 4:** The content of albumin and total protein in the blood of rabbits with ureteral obstruction

*Уровни статистической значимости для сравнения медиан количественных показателей экспериментальных групп с контрольной группой

Мочевина является одним из гомеостатических показателей организма, и уровень ее содержания в крови — важный индикатор того, насколько продуктивно почки справляются со своей выделительной функцией. Полученные результаты позволяют говорить о том, что уровень данного показателя будет оставаться в норме до тех пор, пока с нагрузкой в полной мере будет справляться контрлатеральная почка.

Креатинин является итоговым продуктом белкового обмена в организме, который из организма выводится почками с мочой, поэтому его количество в крови — важный показатель деятельности почек. Полученные данные говорят об относительном повышении уровня креатинина (на 3—7 сутки), связанным с уменьшением объема циркулирующей плазмы в результате ее кровопотери вследствие оперативного вмешательства (рис. 3).

Снижение содержания общего белка и альбумина до нижних границ нормы свидетельствует о вовлечении белкового резерва организма в процесс заживления раны. Вместе с тем содержание общего белка в крови животных постепенно увеличивалось — с 49,5 г/л на 3 сутки после операции до 60,5 г/л на 21 сутки (рис. 4).

Изменения изучаемых показателей в последующие сроки эксперимента отражают ответ организма на обструкцию почки. Уровень мочевины снижался, достигая минимальных значений к концу эксперимента. Мочевина имеет прямое отношение к азотистому обмену, и снижение ее концентрации, очевидно, связано с низким содержанием альбумина в крови кроликов в течение всего эксперимента (рис. 3).

Есть основания полагать, что эти изменения связаны с увеличением глобулиновой фракции, на что косвенно указывает повышение содержания циркулирующих иммунных комплексов (ЦИК), как больших (БИК), так и малых (МИК). Содержание фракции МИК в крови кроликов повысилось значительно — от 38 усл. ед. на 3 день эксперимента до 87 усл. ед. к 21 дню (рис. 5).

Именно фракция МИК выводится из организма через почки, следовательно, прогрессивное нарастание ее содержания в крови животных связано с нарушением фильтрационной функции почек. Ранее нами были описаны морфологические изменения в ткани почки, вызванные обструкцией [23]. Другим фактом, подтверждающим связь морфологических изменений и функции обструктивной и контрлатеральной почки, служит повышение содержания эндогенных продуктов интоксикации — молекул средней массы (МСМ). МСМ — это эндогенные компоненты, они занимают промежуточное положение по своей молекулярной массе между простыми веществами в сыворотке крови (мочевина, креатинин) и белками. В ходе эксперимента наблюдалось повышение данного показателя, наиболее выраженное на третьи сутки после оперативного вмешательства (в два раза) (табл. 2). Существенная особенность МСМ заключается в их высокой биологической активности, они оказывают цитотоксическое и иммунодепрессивное действие (угнетение фагоцитарной активности лейкоцитов).



Рис. 5. Содержание БИК и МИК в крови кроликов при обструкции мочеточника / **Fig. 5:** The content of the CIC in the blood of rabbits with ureteral obstruction

*Уровни статистической значимости для сравнения медиан количественных показателей экспериментальных групп с контрольной группой

**Содержание МСМ в крови кроликов в динамике обструкции мочеточника /
The content of the MMM in the blood of rabbits in the dynamics of ureteral obstruction**

Группы сравнения	Показатель					
	МСМ 254 н.м., усл.ед.		МСМ 260 н.м., усл.ед.		МСМ 280 н.м., усл.ед.	
Контроль	15,6 [14,9; 16,6]		16,6 [15,6; 17,1]		14,5 [13,8; 15,5]	
Группа экспериментальная						
3 сутки	30,7 [29,0; 31,1]	P < 0,0001*	33,8 [32,4; 34,8]	P < 0,0001*	14,4 [13,8; 15,5]	P < 0,0001*
7 сутки	26,6 [25,8; 27,6]	P = 0,08*	28,6 [27,4; 29,7]	P = 0,09*	34,8 [34,2; 35,4]	P = 0,6*
14 сутки	25,3 [24,5; 26,4]	P = 0,43*	27,6 [26,4; 28,3]	P = 0,25*	26,1 [25,1; 27,1]	P = 0,01*
21 сутки	36 [34,7; 36,3]	P < 0,0001*	36,1 [35,8; 36,5]	P < 0,0001*	33,7 [32,9; 34,2]	P < 0,001*

Примечание: в таблице средние значения представлены в виде медианы [Нижний квартиль; Верхний квартиль]; сравнение с контролем осуществлялось с помощью теста Краскала—Уоллиса.

*Уровни статистической значимости для сравнения медиан количественных показателей экспериментальных групп с контрольной группой.

Токсическая фракция определяется при длине волны 254 нм, состоит из гидрофобных токсинов, обладающих высоким сродством к биологическим структурам, содержит небелковые продукты различной природы. Нуклеарная фракция (260 нм) представлена продуктами разрушения нуклеопротеидов. Ароматическая фракция определяется при длине волны 280 нм и состоит из продуктов неполного распада белков, содержащих ароматические аминокислоты. Обладая относительно небольшой молекулярной массой, в норме МСМ удаляются из организма почками путем клубочковой фильтрации, при нарушении этих процессов происходит накопление молекул средней массы в организме, что определяет многообразие клинических проявлений эндотоксикоза. Так, повышение МСМ у больных с острой почечной недостаточностью, несмотря на улучшение прочих показателей (креатинин, мочевины), является признаком неблагоприятного исхода заболевания. Нами установлено в равной степени выраженное повышение содержания МСМ трех фракций, что указывает на повреждение цитоплазматических, мембранных и ядерных компонентов клетки. Накопление МСМ является не только маркером эндотоксикации, но и фактором, усугубляющим течение патологического процесса — приобретая роль вторичных токсинов, они вызывают нарушение гистогематического барьера, ингибируют митохондриальные процессы окисления, нарушают транспорт веществ через мембрану.

К числу наиболее токсичных для клеточных компонентов относится малоновый диальдегид (МДА). Значительное увеличение МДА на седьмые сутки эксперимента наблюдалось с 2,16 до 17,9 нмоль/мл (рис. 6), что говорит о высокой активности свободнорадикального окисления в тканях обструктивной почки. Через две недели эксперимента наблюдалось снижение содержания мочевины, МДА, креатинина и альбумина в крови по сравнению с острым послеоперационным периодом (3—7 сутки), что совпадает с началом формирования компенсаторных механизмов в контрлатеральной почке и усилением ее функции, сопровождающееся дисбалансом окислительно-восстановительных процессов в ткани. Подтверждением этому служат установленные ранее морфологические изменения в контрлатеральной почке [23].

На 21-е сутки эксперимента регистрировались повышенные значения общего белка крови, МСМ, МИК и БИК по сравнению с остальными периодами (3, 7 и 14-е сутки). Циркулирующие иммунные комплексы состоят из специфических иммуноглобулинов, компонентов комплемента и антигена, большая часть выводится через печень и селезенку, остальные захватываются и перевариваются фагоцитами. Если фагоциты и органы выведения не справляются со своими функциями в полной мере, то происходит накопление ЦИК в тканях и органах, в частности в почечных клубочках, что приводит к повреждению ткани почки и развитию воспаления.

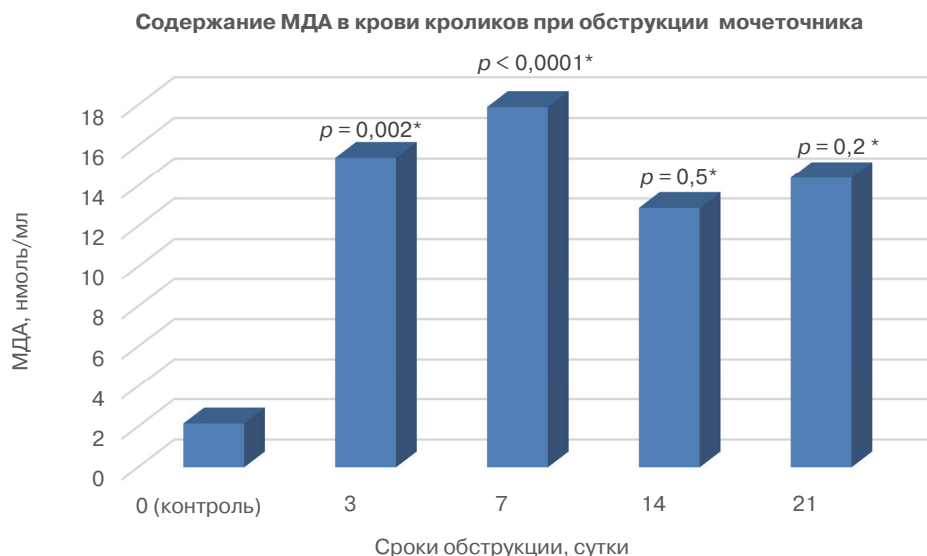


Рис. 6. Содержание МДА в крови кроликов при обструкции мочеточника /
Fig. 6: MDA content in the blood of rabbits with ureteral obstruction

*Уровни статистической значимости для сравнения медиан количественных показателей экспериментальных групп с контрольной группой

Заключение

Результаты статистического анализа биохимических показателей крови и маркеров эндогенной интоксикации подтверждают наличие связи между современными биомаркерами повреждения почек и морфологическими изменениями в ткани обструктивного и компенсаторного органов. Полученные нами данные указывают на перенапряжение адаптационных механизмов, развитие окислительного стресса и демонстрируют высокий уровень эндогенной интоксикации, приводящей к структурно-метаболическим изменениям как в пораженной, так и в контрлатеральной почке.

Финансирование исследования

Работа выполнена при поддержке государственного задания Министерства здравоохранения Российской Федерации «Разработка способов морфологической и молекулярно-генетической оценки риска развития и прогрессии хронической болезни почек».

Конфликт интересов

Авторы подтверждают отсутствие потенциальных конфликтов или существующих противоречий в интересах, о которых необходимо заявить.

Библиографический список

1. *Сигитова О.Н.* Хроническая болезнь почек и хроническая почечная недостаточность: современные подходы к терминологии, классификации и диагностике // *Вестник современной клинической медицины*. 2008. № 1. С. 83—87.
2. *Алексеев А.В., Гильманов А.Ж., Гатиятуллина Р.С., Ракипов И.Г.* Современные биомаркеры острого повреждения почек // *Практическая медицина*. 2014. № 3. С. 22—27.
3. *Chmielewski M., Cohen G., Wiecek A., JesúsCarrero J.* The peptidic middle molecules: is molecular weight doing the trick? // *Semin Nephrol*. 2014. № 34. P. 118—34. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.semnephrol.2014.02.005>.
4. *Юрьева Э.А., Сухоруков В.С., Воздвиженская Е.С., Новикова Н.Н., Длин В.В.* Эндогенная интоксикация в патогенезе нефропатий // *Клиническая лабораторная диагностика*. 2015. № 60. С. 22—25.
5. *Икромов Т.Ш., Ибодов Х.И., Ибодов Н.С.* Изучение эндогенной интоксикации и ее коррекция у детей с мочекаменной болезнью // *Детская хирургия*. 2014. № 6. С. 32—34.
6. *Антонов А.Г., Годин М.К.* Возможности использования маркеров воспаления при мочекаменной болезни, осложненной пиелонефритом // *Дальневосточный медицинский журнал*. 2017. № 2. С. 93—98.
7. *Габриэлян Н.И., Лунатова В.И.* Опыт использования показателя средних молекул в крови для диагностики нефрологических заболеваний у детей // *Лабораторное дело*. 1984. № 3. С. 138—140.

8. Габриэлян Н.И., Дмитриев А.А., Кулаков Г.П., Мекляк А.М., Щербанева О.И. Диагностическая ценность определения средних молекул в плазме крови при нефрологических заболеваниях // Клиническая медицина. 1981. № 9. С. 38—42.
9. Карякина Е.В., Белова С.В. Молекулы средней массы как интегральный показатель метаболических нарушений (обзор литературы) // Клиническая лабораторная диагностика. 2004. № 3. С. 3—8.
10. Оксенюк О.С., Калмыкова Ю.А., Смирнова О.Б., Пасечник Д.Г. Роль окислительного стресса в развитии хронической болезни и способы его оценки // Журнал фундаментальной медицины и биологии. 2016. № 1. С. 15—24.
11. Топчий К.И., Кириенко А.Н., Щенявская Е.Н., Лесовая А.В., Несен А.А., Гридасова Л.Н. Процессы перекисного окисления липидов у больных хронической болезнью почек в динамике лечения ингибиторами АПФ и блокаторами АРА // Научные ведомости. Серия Медицина. Фармация. 2012. № 10. С. 24—28.
12. Лазарев К.Л., Шнак С.И. Характеристика адаптивных возможностей клеточных систем организма под воздействием ксенобиотиков // Морфология. 1993. № 105. С. 180—181.
13. Карякина Е.В., Белова С.В. Особенности патогенетических механизмов эндогенной интоксикации у больных ревматоидным артритом // Научно-практическая ревматология. 2001. № 1. С. 5—10.
14. Bone R.S. Sepsis, Sepsis Syndrome, and the Systemic Inflammatory Response Syndrome (SIRS) Gulliver in Laputa // JAMA. 1995. № 73. P. 155—156. DOI: 10.1001/jama.1995.03520260077036.
15. Шмойлов Д.К., Каримов И.З., Одинец Т.Н. Патогенетическая роль эндогенной интоксикации // Лабораторная диагностика. 2012. № 2. С. 65—69.
16. Сатаева Т.П., Лазарев К.Л., Захарова А.Н., Житова В.А. Состояние компенсаторных процессов в единственной почке и уровень перекисного окисления в плазме крови в эксперименте // Таврический медико-биологический вестник. 2009. № 3. С. 110—113.
17. Тугушева Ф.А., Зубина И.М., Митрофанова О.В. Оксидативный стресс и хроническая болезнь почек // Нефрология. 2007. № 11. С. 29—47.
18. Тугушева Ф.А., Зубина И.М. Оксидативный стресс и его участие в неиммунных механизмах прогрессирования хронической болезни почек // Нефрология. 2009. № 13. С. 42—47.
19. Giamarellos-Bourboulis E.J., Adamis T., Laoutaris G., Sabracos L., Koussoulas V., Mouktaroudi M., Perrea D., Karayannacos P.E., Giamarellou H. Immunomodulatory clarithromycin treatment of experimental sepsis and acute pyelonephritis caused by multidrug-resistant *Pseudomonas aeruginosa* // Antimicrob Agents Chemother. 2004. № 48. P. 93—99. DOI: 10.1128/AAC.48.1.93-99.2004.
20. Обухова Л.М., Ведунова М.В., Конторщикова К.Н., Добротина Н.А. Морфофизиологический анализ плазмы крови при эндогенной интоксикации // Вестник Нижегородского университета им. Н.И. Лобачевского. 2007. № 6. С. 104—107.
21. Николайчик В.В., Моин В.М., Кирковский В.В., Мазур Л.И., Лобачева Г.А. Способ определения «средних молекул» // Лабораторное дело. 1991. № 10. С. 13—18.
22. Стальная И.Д., Гаришвили Т.Г. Метод определения малонового диальдегида с помощью тиобарбитуровой кислоты // Современные методы в биохимии. 1977. С. 66—68.
23. Акименко М.А., Тодоров С.С., Колмакова Т.С. Динамика морфологических адаптационно-компенсаторных изменений в ткани почки при обструкции мочеточников в эксперименте // Нефрология. 2017. № 5. С. 71—75.

© Акименко М.А., Колмакова Т.С., Оксенюк О.С., Калмыкова Ю.А., Смирнова О.Б., 2019



This work is licensed under a Creative Commons Attribution 4.0 International License

Поступила 10.02.2019

Принята 29.05.2019

DOI: 10.22363/2313-0245-2019-23-3-297-307

Development Features of the Endogenous Intoxication During Experimental Obstruction of the Urinary Tracts

M.A. Akimenko, T.S. Kolmakova, O.S. Oksenjuk,
Yu.A. Kalmykova, O.B. Smirnova

Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education
“Rostov State Medical University” of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation,
Rostov-on-Don, Russia

Abstract. *The purpose of the study:* is to establish the characteristics of the development of endogenous intoxication during experimental obstruction of the urinary tract. *Materials and methods:* to achieve this goal, one control and three experimental groups of animals were formed, in which blood was taken from the marginal ear vein on the 3rd, 7th, 14th and 21st day of the experiment. The following parameters were determined in blood serum: urea, creatinine, total protein and albumin. The level of endogenous intoxication was assessed by the indicators of medium-mass molecules, circulating immune complexes and malon dialdehyde. *Results:* statistical analysis of blood biochemical parameters and endogenous intoxication markers confirm the link between modern biomarkers of renal injury and morphological changes in the tissues of obstructive and compensatory organs. *Conclusion:* our findings point to the overstress adaptation mechanisms, the development of oxidative stress and exhibit a high level of endogenous intoxication, resulting in structural and metabolic changes in the affected and in the contralateral kidney.

Key words: endogenous intoxication; experiment; urinary tract obstruction; medium-mass molecules; circulating immune complexes; malon dialdehyde

Correspondence Author: Akimenko Marina Anatolyevna — graduate student, assistant of the Department of Medical Biology and Genetics of the Federal State Budgetary Educational Institution “Rostov State Medical University”, 344022, Rostov-on-Don, Nakhichevan lane 29.

E-mail: akimenkoma@yandex.ru

АКИМЕНКО М.А. ORCID: 0000-0001-8792-6911

КОЛМАКОВА Т.А. ORCID: 0000-0002-1923-3168

ОКСЕНЮК О.С. ORCID: 0000-0003-2592-1167

КАЛМЫКОВА Ю.А. ORCID: 0000-0003-2451-4623

СМИРНОВА О.Б. ORCID: 0000-0003-4402-2474

Research funding

This work was supported by the state task of the Ministry of Health of the Russian Federation “Development of methods for morphological and molecular genetic assessment of the risk of development and progression of chronic kidney disease”.

Conflict of interest information

The authors confirm the absence of potential conflicts or existing conflicts of interest that need to be declared.

References

1. Sigitova O.N. Chronic kidney disease and chronic kidney failure: modern approaches to terminology, classification and diagnosis. *Bulletin of modern clinical medicine*. 2008. № 1. P. 83—87. (In Russ).
2. Alekseev A.V., Gilmanov A.J., Gatiyatullin R.S., Rezipav I.G. Modern biomarkers of acute kidney injury. *Practical medicine*. 2014. № 3. P. 22—27. (In Russ).
3. Chmielewski M., Cohen G., Wiecek A., JesúsCarrero J. The peptidic middle molecules: is molecular weight doing the trick? *Semin Nephrol*. 2014. № 34. P. 118—34. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.semnephrol.2014.02.005>.
4. Yurieva E.A., Sukhorukov V.S., Vozdvizhenskaya E.S., Novikova N.N., Dlin V.V. Endogenous intoxication in the pathogenesis of nephropathy. *Clinical laboratory diagnostics*. 2015. № 60. P. 22—25. (In Russ).

5. Ikramov T.Sh., Ibodov H.I., Ibodov N.S. Study of endogenous intoxication and its correction in children with urolithiasis. *Pediatric surgery*. 2014. № 6. P. 32—34. (In Russ).
6. Antonov A.G., Godin M.K. The possibility of using markers of inflammation in kidney stones complicated by pyelonephritis. *Far Eastern medical journal*. 2017. № 2. P. 93—98. (In Russ).
7. Gabrielian N.I., Lipatova V.I. Experience of using the index of average molecules in the blood for the diagnosis of nephrological diseases in children. *Laboratory case*. 1984. № 3. P. 138—140. (In Russ).
8. Gabrielian N.I., Dmitriev A.A., Kulakov G.P., Mekikian A.M., Scherbaneva O.I. Diagnostic value of determination of middle molecules in blood plasma in renal diseases. *Clinical medicine*. 1981. № 9. P. 38—42. (In Russ).
9. Karyakina E.V., Belova S.V. Medium mass molecules as an integral indicator of metabolic disorders (literature review). *Clinical laboratory diagnostics*. 2004. № 3. P. 3—8. (In Russ).
10. Oksenyuk O.S., Kalmikova Y.A., Smirnova O.B., Pasechnik D.G. The role of oxidative stress in the development to chronic disease and methods of its evaluation. *Journal of Basic Medicine and Biology*. 2016. № 1. P. 15—24. (In Russ).
11. Topchiy K.I., Kirienko A.N., Schenyavskaya E.N., Lesovaya A.V., Nessen A.A., Gridasova L.N. Processes of lipid peroxidation in patients with chronic kidney disease in the dynamics of treatment with ACE inhibitors and ARA blockers. *Scientificreports. Series Medicine. Pharmacy*. 2012. № 10. P. 24—28. (In Russ).
12. Lazarev K.L., Shpak S.I. Characteristics of adaptive capabilities of cellular systems under the influence of xenobiotics. *Morphology*. 1993. № 105. P. 180—181. (In Russ).
13. Karyakina E.V., Belova S.V. Features of pathogenetic mechanisms of endogenous intoxication in patients with rheumatoid arthritis. *Scientific and practical rheumatology*. 2001. № 1. P. 5—10. (In Russ).
14. Bone R.S. Sepsis, Sepsis Syndrome, and the Systemic Inflammatory Response Syndrome (SIRS) Gulliver in Laputa. *JAMA*. 1995. № 73. P. 155—156. DOI: 10.1001/jama.1995.03520260077036.
15. Shmoilov D.K., Karimov I.Z., Odinets T.N. Pathogenetic role of endogenous intoxication. *Laboratory diagnostics*. 2012. № 2. P. 65—69. (In Russ).
16. Sataeva T.P., Lazarev K.L., Zakharaeva A.N., Zhitova V.A. The state of compensatory processes in a single kidney and the level of peroxidation in blood plasma in the experiment. *Tavrishesky medico-biological Bulletin*. 2009. № 3. P. 110—113. (In Russ).
17. Tugusheva F.A., Zubin I.M., Mitrofanova O.V. Oxidative stress and chronic kidney disease. *Nephrology*. 2007. № 11. P. 29—47. (In Russ).
18. Tugusheva F.A., Zubin I.M. Oxidative stress and non-immune mechanisms involved in the progression of chronic kidney disease. *Nephrology*. 2009. № 13. P. 42—47. (In Russ).
19. Giamarellos-Bourboulis E.J., Adamis T., Laoutaris G., Sabracos L., Koussoulas V., Mouktaroudi M., Perrea D., Karayannacos P.E., Giamarellou H. Immunomodulatory clarithromycin treatment of experimental sepsis and acute pyelonephritis caused by multidrug-resistant *Pseudomonas aeruginosa*. *Antimicrob Agents Chemother*. 2004. № 48. P. 93—99. DOI: 10.1128/AAC.48.1.93-99.2004.
20. Obukhova L.M., Vedunova M.V., Kontorshchikova K.N., Dobrotina N.A. Morphophysiological plasma analysis with endogenous intoxication. *Bulletin of the Nizhny Novgorod University N.I. Lobachevsky*. 2007. № 6. P. 104—107. (In Russ).
21. Nikolaichik V.V., Moin V.M., Kirkovsky V.V., Mazur L.I., Lobachyova G.A. A method for determining the “middle molecules”. *Laboratory work*. 1991. № 10. P. 13—18. (In Russ).
22. Steel I.D., Garishvili T.G. Method for determination of malonic dialdehyde using thiobarbituric acid. *Modern methods in biochemistry*. 1977. P. 66—68. (In Russ).
23. Akimenko M.A., Todorov S.S., Kolmakova T.S. Dynamics of morphological adaptation-compensatory changes in the tissues of the kidney ureter obstruction in the experiment. *Nephrology*. 2017. № 5. P. 71—75. (In Russ).

© Akimenko M.A., Kolmakova T.S., Oksenyuk O.S., Kalmikova Yu.A., Smirnova O.B., 2019

This work is licensed under a Creative Commons Attribution 4.0 International License



Received 10.02.2019
Accepted 29.05.2019



ОРИГИНАЛЬНОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ. ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ФИЗИОЛОГИЯ
ORIGINAL ARTICLE. EXPERIMENTAL PHYSIOLOGY

УДК 796.01:159.9
DOI: 10.22363/2313-0245-2019-23-3-308-317

Гендерные особенности формирования целенаправленного поведения человека при воспроизведении зрительных образов с различной результативностью

М.А. Меркулова, М.В. Акулина, М.М. Лапкин

ФГБОУ ВО «Рязанский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова» Минздрава России, Рязань, Россия

Резюме. Статья посвящена изучению гендерных особенностей формирования системной организации целенаправленного поведения человека при воспроизведении зрительных образов. Исследовалась роль обратной связи о результатах деятельности в формировании различной успешности целенаправленного поведения испытуемых разного пола, с отличающимися личностными психодинамическими свойствами при воспроизведении ими зрительных образов. В работе показано, что при обогащении каналов обратной связи о результатах деятельности у испытуемых различного пола формируется новая организация целенаправленного поведения, отражающаяся в определенной конфигурации корреляционных взаимосвязей между показателями математического анализа ритма сердца и статистическими характеристиками целенаправленной деятельности при воспроизведении зрительных образов. Одной из возможных причин перестройки целенаправленной деятельности у испытуемых, разделенных на группы по половому признаку, является определенная комбинация их психодинамических характеристик.

Ключевые слова: целенаправленное поведение, успешность деятельности, обратная связь, гендерные особенности, математический анализ ритма сердца, психодинамические свойства

Ответственный за переписку: Акулина Мария Викторовна — к.б.н., доцент кафедры нормальной физиологии с курсом психофизиологии Рязанского государственного медицинского университета имени академика И.П. Павлова; 390000, г. Рязань, ул. Полонского, дом 13
E-mail: akulina_mariya@mail.ru

Акулина М.В. SPIN: 4624-5920, ORCID ID: 0000-0002-3750-788X
Лапкин М.М. SPIN: 5744-5369, ORCID ID: 0000-0003-1826-8307
Меркулова М.А. SPIN: 2765-7488, ORCID ID: 0000-0002-2113-3000

Для цитирования: Меркулова М.А., Акулина М.В., Лапкин М.М. Гендерные особенности формирования целенаправленного поведения человека при воспроизведении зрительных образов с различной результативностью // Вестник Российского университета дружбы народов. Серия: Медицина. 2019. Т. 23. No 3. С. 308—317. DOI: 10.22363/2313-0245-2019-23-3-308-317.

For citation: Merkulova M.A., Akulina M.V., Lapkin M.M. (2019). Gender Features of Formation of Purposeful Human Behavior when Playing Images with Different Performance. *RUDN Journal of Medicine*, 23 (3), 308—317. DOI: 10.22363/2313-0245-2019-23-3-308-317.

Обоснование. Изучение физиологических механизмов неодинаковой результативности целенаправленного поведения человека, начиная с середины XX века и до настоящего времени, является актуальной задачей в физиологии труда, физиологии спорта, дифференциальной психофизиологии [1—6].

Особенности формирования целенаправленного поведения человека во многом зависят от половых различий испытуемых и их индивидуальных психофизиологических особенностей [7, 8]. Большой интерес вызывают причины неодинаковой результативности целенаправленной деятельности у испытуемых различного пола.

Целью настоящей работы явилось изучение гендерных особенностей формирования целенаправленного поведения испытуемых, воспроизводящих зрительные образы с неодинаковой результативностью.

Материалы и методы. В нашем исследовании приняло участие 115 испытуемых обоего пола в возрасте от 18 до 20 лет (75 девушек и 40 юношей). Перед началом исследований все участники инструктировались об их характере и подписывали информированное согласие на участие в них. Исследование одобрено комиссией по биомедицинской этике ФГБОУ ВО РязГМУ Минздрава России).

На подготовительном этапе у всех испытуемых оценивали ряд личностных характеристик: степень выраженности экстра—интраверсии, эмоциональной реактивности (нейротизма), личностной тревожности, личностной диспозиции нацеленности на достижение результата, психодинамические характеристики по Стреляу, применяя тесты EPI, форма А и Б, OT, MAS, JAS [9, 10]. Для проведения психометрических исследований использовали программно-аппаратный психофизиологический комплекс «Психотест» (производство ООО «Нейрософт», Россия).

При моделировании целенаправленной деятельности человека применяли тестовую микропроцессорную систему «Мнемотест» (ЗАО «ВНИИМП-ВИТА» НИИ медицинского приборостроения РАМН, Россия), которая позволяла предъявлять участнику исследования

зрительные образы разной степени сложности и в различных по времени режимах. На пульте психофизиологического комплекса участнику исследований предъявляли матричный зрительный образ (МЗО), состоящий из светящихся и не светящихся элементов, расположенных на поле размером 8×8 элементов. Каждый МЗО предъявляли на некоторое время экспозиции, в течение которого необходимо было запомнить расположение светящихся элементов (этап экспозиции) (рис. 1). Для метода M_1 время экспозиции МЗО не было ограничено и задавалось самим испытуемым, а для метода M_2 оно было фиксированным и составляло 5000 мсек. После выключения светящихся элементов матрицы на этапе воспроизведения испытуемый должен был воспроизвести МЗО, нажимая специальным шупом на те элементы матрицы, свечение которых он запомнил на этапе экспозиции.

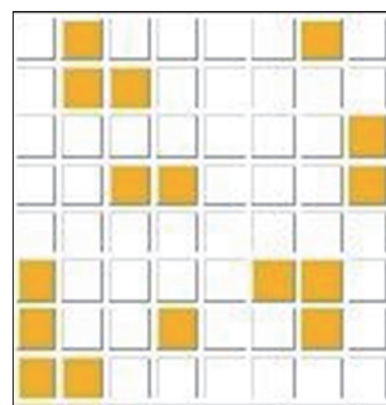


Рис. 1. Схема пульта испытуемого с вариантом предъявляемого зрительного образа / **Fig. 1.** Scheme remote test with a variant of the visual image

На этапе воспроизведения было установлено два режима. Первый режим — *режим без обратной связи* (методики M_1 и M_2). В этом случае после подачи звукового сигнала, являющегося пусковым для этапа воспроизведения, на матрице ответов отсутствовали какие-либо световые стимулы (матрица погашена). Правильным ответом являлось нажатие на элемент матрицы, который соответствовал светящемуся элементу на этапе экспозиции, неправильным — нажатие на элемент матрицы, соответствующий не светящемуся. Оце-

нить правильность своих ответов в этой ситуации испытуемые не могли.

Второй режим — *режим с обратной связью* (методики M_1 (ОС) и M_2 (ОС)). Каждый ответ воспроизводился в виде свечения в поле матрицы, если ответ был правильным. Неправильно нажатые элементы матрицы не светились, но регистрировались прибором как ошибочные. Таким образом, испытуемый мог вовремя скорректировать правильность своих ответов. Результаты представлены в таблице 1.

Качество выполнения целенаправленной деятельности мы предложили определять по формуле:

$$\text{Качество работы (\%)} = \frac{(\text{Кол-во правильных ответов} - \text{Кол-во ошибок})}{\text{Всего ответов}}$$

Характер системной организации целенаправленного поведения человека зависит не только от его личностных особенностей, но и от вегетативного обеспечения деятельности, ее физиологической стоимости [11], одним из методов параметризации которой является математический анализ ритма сердца и характеристика его variability [12, 13].

Для выяснения роли гендерных различий при изучении физиологической стоимости деятельности мы сравнивали показатели variability сердечного ритма (ВСР) у девушек и юношей ДО и ПОСЛЕ воспроизведения МЗО. Для регистрации динамического ряда кардиоинтервалов и анализа ВСР нами использовался программно-аппаратный комплекс «Варикард» (производство «Рамена», Россия). Во время деятельности испытуемых анализ ВСР не проводили в связи с выраженной нестационарностью динамического ряда кардиоинтервалов. Запись ЭКГ осуществлялась в I стандартном отведении при положении испытуемого сидя. В ходе математического анализа ритма сердца оценивали показатели, представленные в условных обозначениях к рис. 2.

Полученные данные подвергались статистической обработке методами вариационной статисти-

стики, в том числе с использованием метода корреляционного анализа. Данные обрабатывались с помощью модулей системы Microsoft Office 97, Microsoft Excel Stadia 7.1/prof. 10. За критический уровень значимости сравниваемых показателей принимали $Pd < 0,05$, где Pd — вероятность ошибочного суждения о различии сравниваемых средних.

Результаты исследования и их обсуждение. Для уточнения влияния половых различий на показатели деятельности испытуемых при воспроизведении ими МЗО на первом этапе исследований мы разделили изучаемую выборку по гендерному признаку и провели сравнение показателей испытуемых во всех описанных выше методических условиях (табл. 1).

Представленные в таблице 1 данные свидетельствуют о том, что статистически значимые различия установлены лишь в случае воспроизведения юношами МЗО с фиксированным временем экспозиции (методика M_2). В этой ситуации юноши воспроизводили больше правильных ответов, чем девушки ($Pd < 0,05$), отличались более высоким качеством выполненной работы ($Pd < 0,05$) и меньшим временем между реакциями в методике M_2 (ОС) ($Pd < 0,05$). В целом же при воспроизведении МЗО юношами и девушками при фиксации времени экспозиции МЗО и подключении ОС реализуются сопоставимые закономерности. Таким образом, на этом этапе исследований установлено, что гендерные различия существенно не влияют на характер целенаправленной деятельности испытуемых при воспроизведении МЗО.

Для выяснения роли гендерных различий у испытуемых при воспроизведении зрительных образов с различной степенью успешности все юноши и девушки были разделены по соответствующим группам в методиках M_2 и M_2 (ОС). При оценке успешности все испытуемые были разделены на 2 подгруппы: «Успешные», дающие 7 и более правильных ответов при воспроизведении МЗО, и «Неуспешные», которые давали менее 7 правильных ответов при воспроизведении МЗО [14] (табл. 2).

Таблица 1 / Table 1

Статистические характеристики деятельности девушек ($n = 75$ человек) и юношей ($n = 40$ человек) в изучаемой выборке при воспроизведении ими зрительных образов / Statistical characteristics of activity of girls ($n = 75$ persons) and boys ($n = 40$ persons) in the studied sample at reproduction of visual images

Показатели / Indicators	Сравниваемые методики / Compared methods	Девушки / Girls $M \pm m$	Юноши / Boys $M \pm m$
Количество правильных ответов / Number of correct answers	M_1	9,98 ± 0,61	10,70 ± 0,65
	$M_1(OC) / M_1(FB)$	12,57 ± 0,54	13,11 ± 0,65
	M_2	6,49 ± 0,30	7,57 ± 0,36*
	$M_2(OC) / M_2(FB)$	9,74 ± 0,60	10,74 ± 0,70
Количество ошибок / Number of errors	M_1	3,57 ± 0,69	3,50 ± 0,61
	$M_1(OC) / M_1(FB)$	6,34 ± 1,01	5,40 ± 2,04
	M_2	4,47 ± 0,54	3,83 ± 0,65
	$M_2(OC) / M_2(FB)$	10,18 ± 3,04	8,28 ± 1,50
Всего ответов / Total answers	M_1	13,55 ± 0,64	14,20 ± 0,50
	$M_1(OC) / M_1(FB)$	18,49 ± 0,92	18,35 ± 2,10
	M_2	11,46 ± 0,56	11,4 ± 0,81
	$M_2(OC) / M_2(FB)$	23,73 ± 3,64	21,71 ± 2,00
Время воспроизведения / Playing time	M_1	37,59 ± 4,75	36,49 ± 3,81
	$M_1(OC) / M_1(FB)$	38,33 ± 4,62	35,22 ± 3,41
	M_2	20,58 ± 2,39	15,20 ± 1,52
	$M_2(OC) / M_2(FB)$	31,47 ± 4,93	23,57 ± 3,32
Время между реакциями / Time between reactions	M_1	2,40 ± 0,29	2,08 ± 0,19
	$M_1(OC) / M_1(FB)$	1,69 ± 0,17	1,67 ± 0,13
	M_2	1,46 ± 0,19	1,17 ± 0,13
	$M_2(OC) / M_2(FB)$	1,48 ± 0,19	1,03 ± 0,11*
Качество выполненной работы / Quality of work performed	M_1	73,07 ± 7,40	51,39 ± 8,00
	$M_1(OC) / M_1(FB)$	37,43 ± 7,52	53,99 ± 10,37
	M_2	58,09 ± 2,70	69,53 ± 3,90*
	$M_2(OC) / M_2(FB)$	17,38 ± 6,14	25,99 ± 10,41

Примечание / Comment: *Pd < 0,05.

Таблица 2 / Table 2

Количество девушек и юношей, воспроизводящих МЗО с различной степенью успешности при подключении ОС в методике M_2 / The number of girls and boys reproducing visual image (VI) with varying degrees of success when connecting feedback (FB) in the M_2 technique

Методики / Methods	Девушки / Girls $n = 75$ человек / person		Юноши / Boys $n = 40$ человек / person	
	Успешные / Successful	Неуспешные / Unsuccessful	Успешные / Successful	Неуспешные / Unsuccessful
M_2	23 (30,7%)	52 (69,3%)	14 (35,0%)	26 (65,0%)
$M_2(OC) / M_2(FB)$	60 (80,0%)	15 (20,0%)	37 (92,5%)	3 (7,5%)

Таблица 3 / Table 3

Показатели деятельности испытуемых разного пола групп «успешные» и «неуспешные» при воспроизведении МЗО с использованием методик M_2 и $M_2(OC)$ / Indicators of activity of subjects of different sex of groups “successful” and “unsuccessful” at reproduction of (VI) with use of techniques of M_2 and $M_2(FB)$

Показатели / Indicators	Сравниваемые методики / Compared methods	«Успешные» / “successful” $n = 75$ человек / person		«Неуспешные» / “unsuccessful” $n = 40$ человек / person	
		Девушки / girls $M \pm m$	Юноши / boys $M \pm m$	Девушки / girls $M \pm m$	Юноши / boys $M \pm m$
Количество правильных ответов / Number of correct answers	M_2	7,70 ± 0,21	8,20 ± 0,31	5,66 ± 0,11	5,71 ± 0,15
	$M_2(OC) / M_2(FB)$	10,11 ± 0,28	9,71 ± 0,35	6,31 ± 0,15	5,20 ± 0,14*
Количество ошибок / Number of errors	M_2	4,94 ± 0,56	3,29 ± 0,58*	4,47 ± 0,35	4,04 ± 0,46
	$M_2(OC) / M_2(FB)$	11,09 ± 0,96	8,79 ± 1,42	3,60 ± 0,45	2,40 ± 0,71
Всего ответов / Total answers	M_2	12,63 ± 0,58	11,49 ± 0,79	10,13 ± 0,34	9,75 ± 0,54
	$M_2(OC) / M_2(FB)$	21,20 ± 1,18	18,50 ± 1,72	9,87 ± 0,56	7,60 ± 0,57
Время воспроизведения / Playing time	M_2	22,81 ± 2,90	17,19 ± 1,43	19,43 ± 1,11	15,6 ± 1,44*
	$M_2(OC) / M_2(FB)$	30,48 ± 2,13	22,78 ± 2,25*	17,08 ± 2,22	14,72 ± 0,94
Время между реакциями / Time between reactions	M_2	1,50 ± 0,19	1,23 ± 0,11	1,49 ± 0,09	1,22 ± 0,12
	$M_2(OC) / M_2(FB)$	1,24 ± 0,07	1,07 ± 0,07	1,40 ± 0,17	1,50 ± 0,01
Качество выполненной работы / Quality of work performed	M_2	26,91 ± 5,69	47,78 ± 6,26*	17,63 ± 4,11	24,14 ± 5,72
	$M_2(OC) / M_2(FB)$	14,61 ± 3,41	22,13 ± 5,95*	30,06 ± 5,21	38,94 ± 14,1

Примечание / Comment: *Pd < 0,05.

Из данных, представленных в таблице 2, следует, что при подключении режима ОС в серии исследований с ограничением времени экспозиции МЗО доля испытуемых, успешно воспроизводящих МЗО, как среди юношей, так среди девушек, достоверно возрастает, в то время как доля испытуемых, не успешно выполняющих воспроизведение МЗО, убывает, как среди девушек, так и среди юношей. Однако среди юношей эти изменения в относительных цифрах выражены более значимо.

Статистические характеристики деятельности и качества работы у девушек и юношей с различной степенью успешности воспроизведения МЗО с использованием методик M_2 и $M_2(OC)$, представленные в таблице 3, свидетельствуют о том, что качество деятельности как «успешных», так и «неуспешных» юношей выше по сравнению с девушками, за счет большего количества правильных ответов и меньшего количества ошибок при выполнении деятельности как в рамках методики M_2 , так и $M_2(OC)$ (табл. 3).

Представленные в таблице 3 данные свидетельствуют о том, что качество деятельности у «успешных» юношей выше, чем у «успешных» девушек (Pd < 0,05). Кроме того, количество правильных ответов у «неуспешных» юношей меньше по сравнению с «неуспешными» девушками (Pd < 0,01). Однако анализ деятельности испытуемых разного пола при воспроизведении МЗО по методике M_2 выявил следующие достоверные различия. Так, количество ошибок у «успешных» юношей достоверно меньше, чем у «успешных» девушек (Pd < 0,05), а следовательно, и качество деятельности у «успешных» юношей выше, чем у «успешных» девушек (Pd < 0,05). Кроме того, время воспроизведения МЗО у «неуспешных» юношей меньше по сравнению с «неуспешными» девушками (Pd < 0,05). В общем, можно сказать, что качество деятельности как «успешных», так и «неуспешных» юношей выше по сравнению с девушками за счет, в основном, меньшего количества ошибок, как при выполнении методики M_2 , так и при выполнении методики $M_2(OC)$.

Психодинамические характеристики у испытуемых в группах, разделенных в соответствии с гендерными различиями / Psychodynamic characteristics in subjects in groups divided according to gender differences

Психодинамические характеристики / Psychodynamic characteristics	Сравниваемые группы / Compared groups	
	Девушки / girls n = 75 M ± m	Юноши / boys n = 40 M ± m
1. Экстраверсия (тест EPI) / Extroversion (the EPI test)	14,17 ± 0,32	12,74 ± 0,56*
2. Нейротизм (тест EPI) / Neuroticism (the EPI test)	13,49 ± 0,42	10,06 ± 0,68**
3. Уровень личностной тревожности (тест MAS) / Level of personal anxiety (MAS test)	20,43 ± 0,81	16,27 ± 1,29**
4. Выраженность процесса возбуждения (тест ОТ) / The intensity of the excitation process (the OT test)	56,47 ± 1,22	64,8 ± 1,70**
5. Выраженность процесса торможения (тест ОТ) / The intensity of the inhibition process (the OT test)	57,85 ± 1,13	65,48 ± 1,52**
6. Подвижность нервных процессов (тест ОТ) / Mobility of nervous processes (the OT test)	60,35 ± 1,28	58,85 ± 2,08
7. Уравновешенность процессов возбуждения и торможения (тест ОТ) / Equilibrium processes of excitation and inhibition (the OT test)	1,00 ± 0,03	1,01 ± 0,03
8. Тип поведения (тест JAS) / Type of behavior (the JAS test)	385,44 ± 5,84	406,65 ± 7,68*

Примечание / Comment: *P < 0,05; **P < 0,001.

Для выявления причин неодинаковой результативности целенаправленной деятельности испытуемых различного пола мы сравнили показатели их личностных психодинамических характеристик (табл. 4). Данные, представленные в таблице 4, свидетельствуют о том, что одна из возможных причин неодинаковой результативности целенаправленной деятельности испытуемых сравниваемых групп связана с различием личностных свойств, определяющих нацеленность на достижение результата (тип поведения по тесту JAS) и свойств, отражающих психодинамические характеристики (личностная тревожность, нейротизм, вертированность и др).

На заключительном этапе исследований мы сравнили показатели ВСП у представителей групп, разделенных по половому признаку, до и после окончания деятельности при воспроизведении МЗО. Сравнение статистических групповых показателей не позволил выявить каких-либо значимых отличий. В этой связи мы при-

бегли к корреляционному анализу, для выявления возможных взаимосвязей между показателями математического анализа ритма сердца и статистическими показателями деятельности испытуемых при воспроизведении МЗО. Корреляционные плеяды, отражающие указанные взаимосвязи при воспроизведении МЗО с фиксированным временем экспозиции, представлены на рисунке 2.

Как следует из рисунка 2, характер корреляционных взаимосвязей между показателями ВСП и деятельности при воспроизведении МЗО отличается как в количественном, так и в качественном отношении. Аналогичные отличия в характере корреляционных взаимосвязей мы наблюдали и в условиях подключения обратных связей. Все это, на наш взгляд, отражает различные центрально-периферические отношения в ходе деятельности по воспроизведению МЗО у представителей групп, деленных по половому признаку.

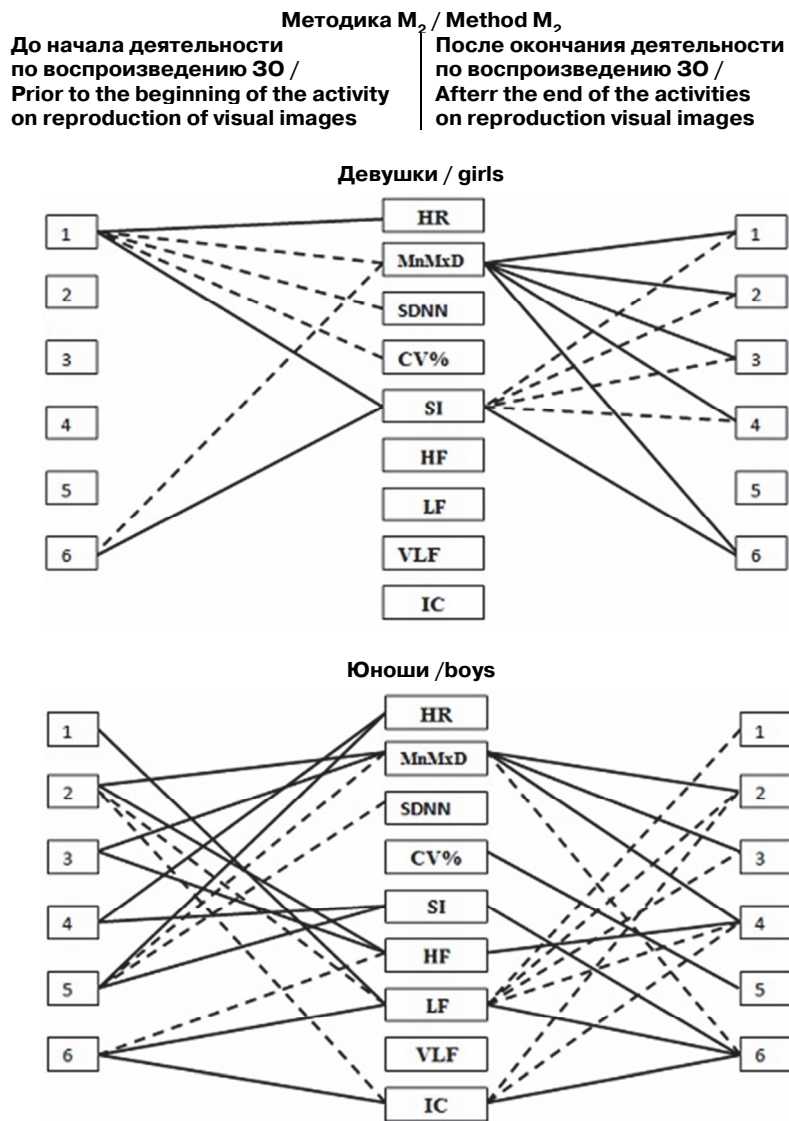


Рис. 2. Динамика корреляционных связей между основными показателями по воспроизведению МЗО и показателями ВСР при реализации методики M₂ у девушек и юношей / **Fig. 2.** Dynamics of correlations between the main indicators of reproduction of visual images and indicators of heart rate variability in the implementation of the method M₂ in girls and boys

Условные обозначения к рис. 2:

- а) значения и знак коэффициентов корреляции:
 ————— указывает на положительный характер связи;
 - - - - - указывает на отрицательный характер связи;
- б) показатели деятельности по воспроизведению ЗО:
 1 — количество правильных ответов,
 2 — количество ошибок,
 3 — всего ответов,
 4 — время воспроизведения,
 5 — время между реакциями,
 6 — качество работы;
- в) показатели математического анализа ритма сердца (МАРС): HR — частота сердечных сокращений; MnMxD — вариационный размах; SDNN — среднее квадратичное отклонение; CV — коэффициент вариации; SI — индекс напряжения; HF — мощность спектра в высоко-частотном диапазоне кривой огибающей динамический ряд кардиоинтервалов; LF — мощность спектра в низкочастотном диапазоне кривой огибающей динамический ряд кардиоинтервалов; VLF — мощность спектра в сверхнизкочастотном диапазоне кривой, огибающей динамический ряд кардиоинтервалов; IC = (VLF+ LF/HF) — индекс централизации

Заключение

При сравнении статистических показателей целенаправленной деятельности у испытуемых групп, сформированных на основе полового признака, по существу значимых различий у большинства показателей выявлено не было. Вместе с тем при разделении групп, успешно воспроизводящих МЗО и неуспешно воспроизводящих МЗО, на гендерные подгруппы установлены определенные особенности. Так, например, среди испытуемых, показавших высокую результативность, больше юношей, чем девушек, а также выше качество их деятельности. Девушкам же необходимо больше времени на воспроизведение ЗО, и они делают больше ошибок при выполнении задания, чем юноши. Один из возможных факторов, приводящих к различной результативности целенаправленной деятельности при воспроизведении ЗО — это наличие отличий в психодинамических характеристиках испытуемых, что и было подтверждено проведенными исследованиями. Литературные данные свидетельствуют о том, что целенаправленная деятельность испытуемых различного пола, изученная на различных поведенческих моделях, отличается не только результативностью, но и различной психофизиологической основой обеспечения этой деятельности [15—17]. Однако для каждого вида деятельности, реализуемого с различной результативностью, требуется определенная комбинация личностных особенностей. Психофизиологические особенности испытуемых, разделенных на группы по половому признаку, не только влияют на успешность деятельности, но и, по видимому, участвуют в формировании определенного физиологического портрета системной организации целенаправленного поведения.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Библиографический список

1. Бердичевская Е.М., Гронская А.С. Функциональные асимметрии и спорт // Руководство по функциональной межполушарной асимметрии. М.: Научный мир, 2009.

2. Джебраилова Т.Д., Коробейникова И.И., Дудник Е.Н., Н.А. Каратыгин. Вегетативные корреляты индивидуальных различий временных параметров и результативность интеллектуальной деятельности человека // Физиология человека. 2013. Т. 39. № 1. С. 94—102.
3. Ильин Е.П. Психология спорта. СПб.: Питер, 2011.
4. Меркулова М.А., Лапкин М.М., Трутнева Е.А., Акулина М.В. Обратная связь как фактор формирования системной организации целенаправленного поведения при воспроизведении зрительных образов испытуемыми с различными свойствами ЦНС // Вестник ВолгГМУ. 2018. 2 (66). С. 116—121.
5. Москвина Н.В., Москвин В.А. Леворукость в спорте высших достижений // Спортивный психолог. 2010. Т. 20. № 2. С. 25—29.
6. Фудин Н.А., Вагин Ю.Е. Анализ спортивной деятельности с позиции теории функциональных систем // Сеченовский вестник. 2016. № 3. С. 34—45.
7. Бердников Д.В., Бобынцев И.И. Взаимосвязь саморегуляции функциональных систем восприятия и свойств темперамента в процессе адаптации // Вестник ВолгГМУ. 2011. № 4. С. 80—83.
8. Меркулова М.А., Лапкин М.М., Куликова Н.А. Взаимосвязь между индивидуальными особенностями нервной системы человека и результативностью воспроизведения зрительных образов // Российский медико-биологический вестник имени академика И.П. Павлова. 2015. № 1. С. 52—61.
9. Блейхер В.М., Крук И.В., Боков С.Н. Клиническая патопсихология: руководство для врачей и клинических психологов. М.: Издательство Московского психолого-социального института; Воронеж: Издательство НПО «МОДЭК», 2002.
10. Райгородский Д.Я. Практическая психодиагностика. Методики и тесты: учебное пособие. Самара: Издательский дом «БАХРАХ-М», 2001.
11. Меделяновский А.Н. Функциональные системы, обеспечивающие гомеостаз // Функциональные системы организма. М.: Медицина, 1987. С. 77—103.
12. Баевский Р.М. Проблема оценки и прогнозирования функционального состояния организма и ее развитие в космической медицине // Успехи физиологических наук. 2006. Т. 37. № 3. С. 42—57.
13. Зорин Р.А., Медведева Ю.И., Курепина И.С., Лапкин М.М., Жаднов В.А. Вегетативное обеспечение целенаправленной деятельности и ее результативность у практически здоровых лиц // Наука молодых. Eru-ditio Juvenium. 2019. Т. 7. № 1. С. 38—45.
14. Miller G.A. The magical number seven, plus or minus two; some limits on our capacity for processing information // Psychological Review. 1956. P. 63, 81—97.
15. Вольф Н.В., Тарасова И.В., Разумникова О.М. Половые различия в изменениях когерентности биопотенциалов коры мозга при образном творческом мышлении: связь с эффективностью деятельности // Журнал

высшей нервной деятельности им. И.П. Павлова. 2009. Т. 59. № 4. С. 429—436.

16. Roberts J.E., Bell M.A. The effects of age and sex on mental rotation performance, verbal performance, and brain electrical activity // *Dev. Psychobi.* 2002. Vol. 40. P. 1—18.

17. Лапкин М.М., Яковлева Н.В., Прошляков В.Д. Исследование психологических и физиологических детерминант успешности обучения студентов в медицинском вузе // *Личность в меняющемся мире: здоровье, адаптация, развитие*. 2014. № 1 (4). С. 75—83.



© Меркулова М.А., Акулина М.В., Лапкин М.М., 2019
This work is licensed under a Creative Commons Attribution 4.0 International License

Поступила 11.09.2019

Принята 27.09.2019

DOI: 10.22363/2313-0245-2019-23-3-308-317

Gender Features of Formation of Purposeful Human Behavior when Playing Images with Different Performance

M.A. Merkulova, M.V. Akulina, M.M. Lapkin

Ryazan State Medical University, Ryazan, Russia

Abstract. The article is devoted to the study of gender features of the formation of the system organization of purposeful human activity in the reproduction of visual images. The role of feedback on the results of activity in the formation of different success of purposeful behavior of subjects of different sexes with different personal psychodynamic properties in the reproduction of visual images was studied. The paper shows that the enrichment of feedback channels on the results of the activities of the subjects of different sexes formed a new organization of purposeful behavior, reflected in a certain configuration of correlations between the indicators of mathematical analysis of heart rate and statistical characteristics of targeted activity in the reproduction of visual images. One of the possible reasons for the restructuring of targeted activities in subjects divided into groups by gender is a certain combination of their psychodynamic characteristics.

Key words: purposeful behavior, activity success, feedback, gender features, mathematical analysis of heart rate, psychodynamic properties

Correspondence Author: Akulina Maria Viktorovna — PhD, associate professor of the Department of Normal Physiology with a course in psychophysiology at Ryazan State Medical University; 390000, Ryazan, st. Polonsky, 13.

E-mail: akulina_mariya@mail.ru

References

1. Berdichevskaya E.M., Gronskaya A.S. *Funktsional'nye asimmetrii i sport. Rukovodstvo po funktsional'noi mezhpolusharnoi asimmetrii*. Moscow: Nauchnyi mir, 2009.
2. Dzhebrailova T.D., Korobeinikova I.I., Dudnik E.N., Karatygin N.A. Vegetativnye korrelyaty individual'nykh razlichii vremennykh parametrov i rezul'tativnost' intellektual'noi deyatel'nosti cheloveka. *Fiziologiya cheloveka*. 2013. T. 39. No 1. S. 94—102.
3. Il'in E.P. *Psikhologiya sporta*. SPb.: Piter, 2011.
4. Merkulova M.A., Lapkin M.M., Trutneva E.A., Akulina M.V. Obratnaya svyaz' kak faktor formirovaniya sistemy temnoi organizatsii tselenapravlenno go povedeniya pri vosproizvedenii zritel'nykh obrazov ispytuemyimi s razlichnymi svoistvami TsNS. *Vestnik VolgGMU*. 2018. 2 (66). S. 116—121.
5. Moskvina N.V., Moskvina V.A. Levorukost' v sporte vysshikh dostizhenii. *Sportivnyi psikholog*. 2010. T. 20. No 2. S. 25—29.
6. Fudin N.A., Vagin Yu.E. Analiz sportivnoi deyatel'nosti s pozitsii teorii funktsional'nykh sistem. *Sechenovskii vestnik*. 2016. No 3. S. 34—45.
7. Berdnikov D.V., Bobyntsev I.I. Vzaimosvyaz' samoregul'yatsii funktsional'nykh sistem vospriyatiya i svoistv tem-

- peramenta v protsesse adaptatsii. *Vestnik VolgGMU*. 2011. No 4. S. 80—83.
8. Merkulova M.A., Lapkin M.M., Kulikova N.A. Vzaimosvyaz' mezhdru individual'nymi osobennostyami nervnoi sistemy cheloveka i rezul'tativnost'yu vosproizvedeniya zritel'nykh obrazov. *Rossiiskii mediko-biologicheskii vestnik im. akademika I.P. Pavlova*. 2015. No 1. S. 52—61.
 9. Bleikher V.M., Kruk I.V., Bokov S.N. *Klinicheskaya patopsikhologiya: Rukovodstvo dlya vrachei i klinicheskikh psikhologov*. M.: Izdatel'stvo Moskovskogo psikhologo-sotsial'nogo instituta; Voronezh: Izdatel'stvo NPO "MODEK", 2002.
 10. Raigorodskii D.Ya. *Prakticheskaya psikhodiagnostika. Metodiki i testy*. Uchebnoe posobie. Samara: Izdatel'skii Dom "BAKhRAKh-M", 2001.
 11. Medelyanovskii A.N. Funktsional'nye sistemy, obespechivayushchie gomeostaz. *Funktsional'nye sistemy organizma*. M.: Meditsina, 1987. S. 77—103.
 12. Baevskii R.M. Problema otsenki i prognozirovaniya funktsional'nogo sostoyaniya organizma i ee razvitie v kosmicheskoi meditsine. *Uspekhi fiziologicheskikh nauk*. 2006. Vol. 37. No 3. S. 42—57.
 13. Zorin R.A., Medvedeva Yu.I., Kurepina I.S., Lapkin M.M., Zhadnov V.A. Vegetativnoe obespechenie tselenapravlennoi deyatelnosti i ee rezul'tativnost' u prakticheski zdorovykh lits. *Nauka molodykh. Eruditio Juvenium*. 2019. Vol. 7. No 1. S. 38—45.
 14. Miller G.A. The magical number seven, plus or minus two; some limits on our capacity for processing information. *Psychological Review*. 1956. R. 63, 81—97.
 15. Vol'f N.V., Tarasova I.V., Razumnikova O.M. Polovye razlichiya v izmeneniyakh kogerentnosti biopotentsialov kory mozga pri obraznom tvorcheskom myshlenii: svyaz' s effektivnost'yu deyatelnosti. *Zhurnal vysshei nervnoi deyatelnosti im. I.P. Pavlova*. 2009. Vol. 59. No 4. S. 429—436.
 16. Roberts J.E., Bell M.A. The effects of age and sex on mental rotation performance, verbal performance, and brain electrical activity. *Dev. Psychobi*. 2002. Vol. 40. P. 1—18.
 17. Lapkin M.M., Yakovleva N.V., Proshlyakov V.D. Issledovanie psikhologicheskikh i fiziologicheskikh determinant uspekhnosti obucheniya studentov v meditsinskom vuze. *Lichnost' v menyayushchemsya mire: zdorov'e, adaptatsiya, razvitie*. 2014. No 1 (4). S. 75—83.



© Merkulova M.A., Akulina M.V., Lapkin M.M., 2019
This work is licensed under a Creative Commons Attribution 4.0 International License

Received 11.09.2019

Accepted 29.09.2019

ОРИГИНАЛЬНОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ. ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ФИЗИОЛОГИЯ
ORIGINAL ARTICLE. EXPERIMENTAL PHYSIOLOGY

УДК 616-001.17.-085.355:577.152.34
DOI: 10.22363/2313-0245-2019-23-3-318-327

Морфологические особенности ожоговой раны кожи у крыс на фоне коррекции стимуляторами репарации тканей

А.К. Ажикова¹, Н.Н. Федорова², Г.Ф. Журавлева³

¹ФГБОУ ВО «Астраханский государственный медицинский университет»
Министерства здравоохранения Российской Федерации,
ул. Бакинская, д. 121, г. Астрахань, Россия

²ФГБОУ ВО «Астраханский государственный технический университет»,
ул. Татищева, д. 16, г. Астрахань, Россия

³ФГБОУ ВО «Астраханский государственный университет»,
ул. Татищева, д. 20, г. Астрахань, Россия

Резюме. В работе изучены морфологические особенности кожи крыс в условиях ожогового воздействия кожи без применения лекарственных средств и на фоне коррекции лекарственными средствами. *Целью исследования* явилось изучение морфологических особенностей кожных ран крыс в условиях термической травмы и на фоне их коррекции стимуляторами репарации тканей. *Материалы и методы.* Объектом исследования служили образцы поврежденной кожи нелинейных крыс-самцов (n=50), иссеченные из зоны термической травмы в межлопаточной области спины. Термический ожог кожи вызывали наложением медного предмета. Начиная с первых суток после травмы наносили аппликации стимуляторов репарации тканей ежедневно в течение всего периода эксперимента. *Результаты.* Термическое воздействие вело к развитию значительных дегенеративных и дистрофических изменений в коже. Восстановление ожоговой раны кожи крыс протекало по типу замедленной частичной репаративной регенерации, сопровождающейся деструктивными явлениями и формированием рубцовой ткани. *Заключение.* Применение стимуляторов репарации тканей (спрей «Д-пантенол», бальзам «Спасатель») в качестве средств коррекции раневых дефектов кожи способствовало замедлению деструктивных процессов в пределах эпидермиса, дермы и подкожно-жировой клетчатки, заживлению зоны повреждения (формированию грануляционной ткани и эпителизации раны), по сравнению со случаем коррекции ожоговых ран кожи аппликациями настойки календулы. Положительные результаты нашего исследования доказывают эффективность их применения в дерматологической и травматологической практике.

Ключевые слова: ожоговая рана, регенерация кожи, стимуляторы репарации тканей

Ответственный за переписку: Ажикова Альфия Кадыровна — к.б.н., доцент кафедры биологии и ботаники ФГБОУ ВО «Астраханский ГМУ» Минздрава России. 414000, ул. Бакинская, д. 121, г. Астрахань, Россия.
E-mail: alfia-imacheva@mail.ru

Для цитирования: Ажикова А.К., Федорова Н.Н., Журавлева Г.Ф. Морфологические особенности ожоговой раны кожи у крыс на фоне коррекции стимуляторами репарации тканей // Вестник Российского университета дружбы народов. Серия: Медицина. 2019. Т. 23. № 3. С. 318—327. DOI: 10.22363/2313-0245-2019-23-3-318-327.

For citation: Azhikova A.K., Fedorova N.N., Zhuravleva G.F. (2019). Morphological Features of the Burn Wound of Skin at Rats Against the Background of Correction by Stimulators of the Reparation of Tissues. *RUDN Journal of Medicine*, 23 (3), 318—327. DOI: 10.22363/2313-0245-2019-23-3-318-327.

Повреждения кожи в условиях ожогового воздействия занимают ведущее место в перечне травматических ранений человека [1—6]. Проблема лечения термических травм кожи приобретает особую значимость в связи с ростом лесных пожаров, военных конфликтов, авиа- и автокатастроф, аварий на производстве, использования пиротехнических изделий и т.д. При ожоговых поражениях кожи разного генеза (горячие жидкости, раскаленные предметы, атмосферное электричество) в организме развиваются системные и локальные нарушения [7—10]. На местном уровне, наряду со структурными повреждениями слоев кожи, в тканях наблюдаются изменения метаболических процессов, сопровождающиеся биохимическим и физиологическим дисбалансом, формированием воспалительной реакции, расстройствами микроциркуляции, повышением сосудистой проницаемости, дегидратацией, коагуляцией тканей и т.д. [11, 12]. Выявление морфологических преобразований тканей кожи при ожоговых повреждениях расширяет возможности диагностики тяжести ожоговой травмы, комплексного подхода в восстановлении функциональных и регуляторных местных нарушений, тем самым оптимизируя исход лечения [13, 14].

Актуальность проблемы посттравматической регенерации кожи обуславливает поиск полифункциональных стимуляторов репарации ожоговых травм, а также способов восстановления поврежденной кожи. К настоящему времени накоплено множество научных работ по изучению патогенеза ожоговых ран и разработке эффективных средств коррекции раневых дефектов кожи на фоне термических ожогов [1—6, 11].

Аппликационный метод в лечении ожоговых травм кожи является традиционным и актуальным ввиду возможности амбулаторного применения, достижения восстановления раны в виде купирования признаков общего воспаления кожи, проявлений симптомов местной интоксикации, что позволяет ускорить течение репаративных процессов в тканях, а также сократить сроки лечения [15].

На сегодняшний день, спросом у населения для восстановления поврежденной кожи пользу-

ются средства наружного применения — спрей «Д-Пантенол» и бальзам «Спасатель», выступающие в роли стимуляторов репарации тканей. Данные препараты характеризуются восстановительными свойствами и являются безопасными в применении. Преимущество аэрозольного спрея «Д-Пантенол» заключается в бесконтактном применении, что минимизирует вероятность дополнительного повреждения и раздражения ожоговой раны. Бальзам «Спасатель» проявляет также ранозаживляющий эффект за счет противовоспалительных и бактерицидных свойств. Физиологическая активность наружных средств обусловлена комплексом биологически активных соединений как синтетического, так и природного происхождения, запускающих регенеративные процессы и инициирующих защитные реакции местного иммунитета поврежденной кожи. Учитывая наличие натуральных компонентов растительного происхождения в составе указанных средств, целесообразно было сравнить степень репаративных процессов при обработке ран такими препаратами и растительными экстрактами. Среди последних наиболее распространенным и востребованным для обработки ран кожи является средство настойка календулы (*Calendula officinalis*). В данной связи интерес представляет выявление наиболее оптимальной лекарственной формы (в виде состава для распыления, мягкой, жидкой), обеспечивающей высокую степень абсорбции и минимизацию системного воздействия на организм.

В связи с вышеизложенным **целью** исследования явилось изучение морфологических особенностей кожных ран крыс в условиях термической травмы и на фоне их коррекции стимуляторами репарации тканей.

Материал и методика. Исследование выполнено на 50 нелинейных крысах мужского пола 8-месячного возраста массой 235—250 г. Животные содержались в стандартных условиях вивария при свободном доступе к воде и пище, при единичной посадке в клетке. Все манипуляции с животными проводили в соответствии с положениями Европейской конвенции о защите позвоночных животных, используемых для экс-

периментальных и других научных целей (Страсбург, 1986), Хельсинкской декларацией, принятой Генеральной ассамблеей Всемирной медицинской ассоциации (1964—2013), Приказом № 199н Минздрава России от 1 апреля 2016 г. «Об утверждении правил надлежащей лабораторной практики». Исследование осуществлялось с разрешения Комиссии Этического Комитета ФГБОУ ВО Астраханского ГМУ Минздрава России.

Самцы крыс были разделены на пять групп по типу воздействия:

I группа — животные, не подвергшиеся ожоговому воздействию — интактные (контрольная, $n = 10$);

II группа — животные, подвергшиеся ожоговому воздействию и не получавшие обработку ран ($n = 10$);

III группа — животные, подвергшиеся ожоговому воздействию и получавшие аппликации спреем «Д-Пантенол» ($n = 10$);

IV группа — животные, подвергшиеся ожоговому воздействию и получавшие аппликации бальзамом «Спасатель» ($n = 10$);

V группа — животные, подвергшиеся ожоговому воздействию и получавшие обработку ран настойкой календулы ($n = 10$).

Термическую травму моделировали в условиях наркотизации парами хлороформа через 2 сут после депиляции кожи межлопаточной области спины путем контактного прикладывания на 10 сек. металлического предмета диаметром $1,5 \text{ см}^2$, нагретого в кипящей воде в течение 2 мин.

Препараты наносили экстрадермально сразу после термического воздействия и в течение всего послеожогового периода (10 суток) 2 раза в сутки.

Декапитацию животных проводили под наркозом этаминалом натрия на 10-е сутки эксперимента. Материалом для исследования служили кожные лоскуты, иссеченные из зоны термического повреждения кожи крыс всех исследуемых групп на 10-е сутки эксперимента. Органы фиксировали в 10%-м нейтральном забуференном формалине. Препараты, окрашенные гематоксилином и эозином, использовали для общей оценки исследуемых тканей, а пикрофуксином по методу Ван-Гизона — для дифференцировки соединительнотканых волокон.

При морфологической оценке кожи учитывали следующие критерии активизации регенерации: степень отторжения струпа над регенерирующей поверхностью кожи, полнота эпителизации раневой поверхности, характер формирования грануляционной ткани.

Результаты. Микроскопический анализ гистологических срезов кожных лоскутов ожоговой раны крыс всех опытных групп, иссеченных на 10-е сутки послеожогового периода, показал наличие значительных морфологических изменений кожи межлопаточной области спины по сравнению с интактными животными (I группа — контрольная) (рис. 1, а, б).

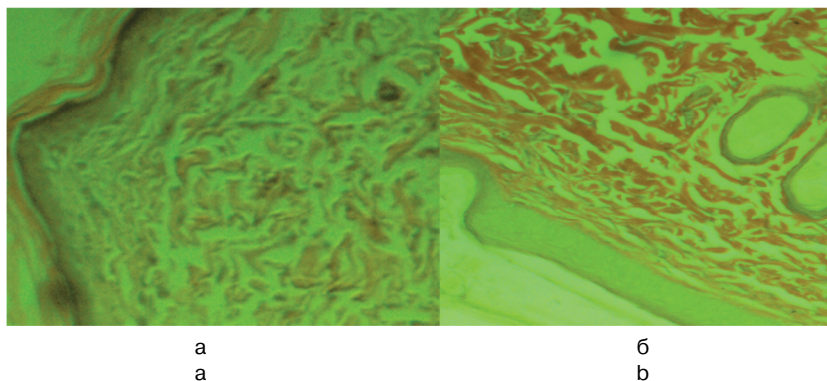


Рис. 1. Микрофотография кожного лоскута, иссеченного на 10-е сутки у интактных крыс: а — окраска гематоксилин-эозин, б — окраска по Ван-Гизон. Ув. $\times 100$, об. $10\times$, ок. WF-10x/18

Fig. 1. A microphotograph of the skin rag excised for the 10th day at intact rats: a — Colouring a hematoxylin eosine, b — Colouring according to Van-Gizon. Ob. $\times 100$.

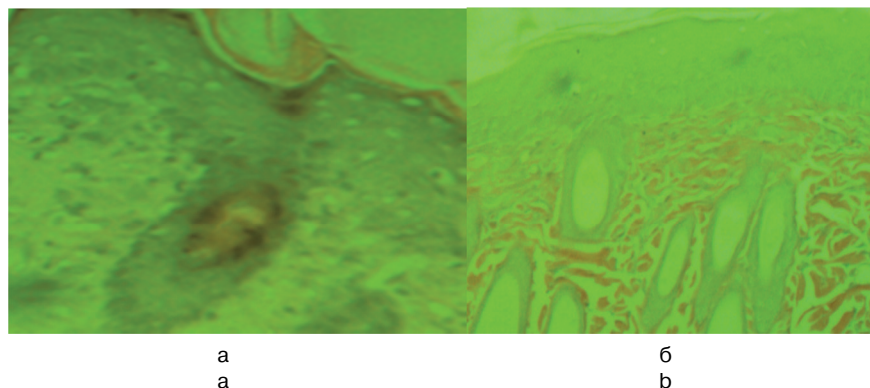


Рис. 2. Микрофотография кожного лоскута, иссеченного на 10-е сутки послеожогового воздействия у крыс, не получавших обработку ран:

а — окраска гематоксилин-эозин, б — окраска по Ван-Гизон.
Ув. $\times 100$, об. 10 \times , ок.WF-10 \times /18

Fig. 2. A microphotograph of the skin rag excised for the 10th day of postburn influence at the rats who weren't receiving processing of wounds:
a — Colouring a hematoxylin eosine, b — Colouring according to Van-Gizon. Ob. $\times 10$.

В II-й группе крыс, не получавших обработку ран, на 10-е сутки эксперимента в зоне термической травмы эпидермальные слои были разрушены, наблюдался некроз многослойного плоского эпителия. Во всех слоях кожи наблюдалось серозное воспаление, выраженное значительным количеством экссудата и клеточных элементов. Кожа крыс в периферической зоне была представлена в виде складок, имели место отек и гиперемия. Снаружи эпидермиса находилась гнойный налет, в котором выявлялись погибшие нейтрофилы. Дегенерированный роговой слой был представлен темной гомогенной областью с небольшими толстостенными пузырями. Одна часть пузырей была лишена внутреннего содержимого, другая их часть была представлена наполненной. На наш взгляд, образование таких полостей вызвано нарушением микроциркуляции кожи: из-за патологии капилляров возможен выход жидкости под эпидермис, нарушены связующие контакты его слоев и базальной мембраны, от чего и происходит формирование пустых зон. Ниже темного рогового слоя были обнаружены более светлые гомогенные массы многослойного ороговевающего эпителия. Четких границ остальных слоев выявить не удалось. Базальной мембраны не наблюдалось. В этой зоне

наблюдалось полнокровие сосудов. Сосочковый слой эпидермиса был дезорганизован и деструктурирован. Сетчатый слой был представлен отечными тканями (рис. 2, а, б).

Подлежащие ткани дермы, гиподермы, мышечного слоя характеризовались выраженными деструктивными изменениями. В соединительной ткани дермы был отмечен значительный отек основного аморфного вещества, фрагментация и некроз соединительно-тканых волокон; наблюдалось пропитывание этого участка кожи (до границы со скелетными мышцами). Не выявлено разделения дермы на сосочковый сетчатый слой и слой подкожной клетчатки. О разрушении жировых клеток свидетельствовали прозрачные пустоты. В дерме находились полости сальных желез, наполненные слущенными эпителиальными клетками, и некротизированные волосяные фолликулы, представленные в виде соединительнотканых волосяных сумок и небольших фрагментов эпителиальных корневых влагалищ с темными, округлыми клетками. Отечной была представлена и мышечная ткань, волокна которой были фрагментированы, лишены поперечно-полосатой исчерченности и ядер. В сосудах дермы и гиподермы был обнаружен гемолиз эритроцитов, их эндотелий был слущен.

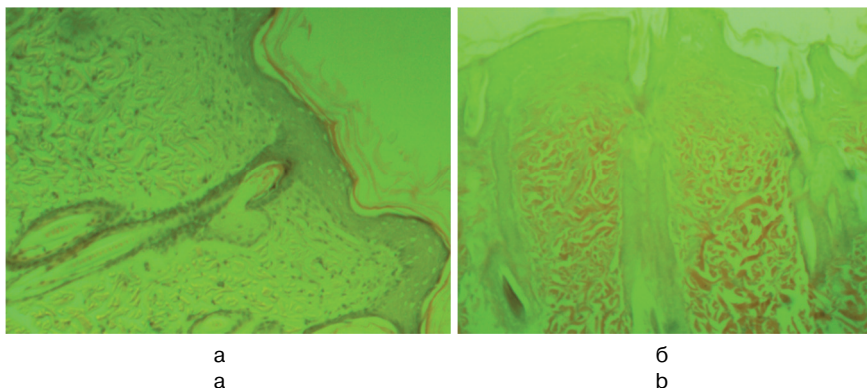


Рис. 3. Микрофотография кожного лоскута, иссеченного на 10-е сутки послеожогового воздействия у крыс, получавших аппликации спреем «Д-пантенол»: а — окраска гематоксилин-эозин, б — окраска по Ван-Гизон. Ув. $\times 100$, об. 10 \times , ок. WF-10 \times /18

Fig. 3. A microphotograph of the skin rag excised for the 10th day of postburn influence at the rats receiving appliques by D-pantenol spray: a — Colouring a hematoxylin eosine, b — Colouring according to Van-Gizon. Ob. $\times 10$

При микроскопическом морфологическом анализе кожи у крыс, подвергшихся термическому ожогу и получавших аппликации спреем «Д-пантенол» (III группа), в верхних слоях эпидермиса наблюдалась тонкая экссудативная пленка (пленочное воспаление), состоящая из нескольких листочков (5—6); толщина ее на разных местах варьировала. Грануляционная ткань была представлена многочисленными тонкими соединительнотканскими волокнами. Роговой слой был окрашен в темный цвет, нижележащие слои были более светлыми, с небольшим количеством мелких округлых полостей (рис. 3, а, б).

В дерме были отмечены отек основного аморфного вещества, инфильтрация лимфоцитами, отдельные макрофаги, плазмциты, а также фрагменты коллагеновых волокон. В каудальных частях волосяных фолликулов были обнаружены малодифференцированные ядерные эпителиальные клетки корневых влагалищ, прилегающие друг к другу ниже волосяных воронок и имеющие округлую форму. В той же зоне располагались клетки с мелкими темными ядрами. Волосяные сумки были восстановлены. В некоторой части сальных желез были обнаружены плоские пристеночные, напоминающие эпителиальные, клетки. В другой части сальных желез наблюда-

лись слущенные эпителиальные клетки. В сосудах верхних частей дермы эндотелий был слущен, в их полостях был отмечен гемолиз эритроцитов. В глубоких слоях дермы и гиподермы в мелких сосудах эндотелий был восстановлен, однако в них имели место стаз форменных элементов крови и мелкие плазморрагии. Скелетная мышечная ткань выглядела слабоотечной, мышечные волокна в ней были дефрагментированы, в них была отмечена поперечная исчерченность.

Морфологическая картина в зоне ожоговой раны кожи, иссеченной на 10-е сутки у крыс, подвергшихся ожогу и получавших аппликации бальзамом мазевой формы «Спасатель» (IV группа), была идентичной III группе. Верхние слои эпидермиса были покрыты тонкой пленкой (пленочное воспаление), состоящей из более тонких листочков (рис. 4, а, б).

Роговой слой эпидермиса был темноокрашен; под ним наблюдался менее интенсивно окрашенная гомогенная область, в котором были обнаружены многочисленные пузыри. Обращает на себя внимание то, что вместо призматических клеток базального слоя эпидермиса на их месте находились овальные, параллельно расположенные мелкие полости, по-видимому, с серозным

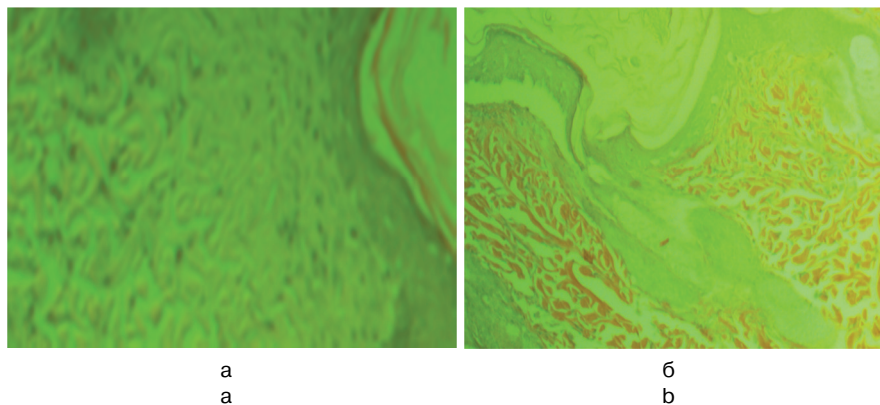


Рис. 4. Микрофотография кожного лоскута, иссеченного на 10-е сутки послеожогового воздействия у крыс, получавших аппликации бальзамом «Спасатель»:

а — окраска гематоксилин-эозин, б — окраска по Ван-Гизон. Ув. $\times 100$, об. 10 \times , ок. WF-10 \times /18

Fig. 4. A microphotograph of the skin rag excised for the 10th day of postburn influence at the rats receiving appliques by Rescuer balm:

a — Colouring a hematoxylin eosine, b — Colouring according to Van-Gizon. Ob.x10

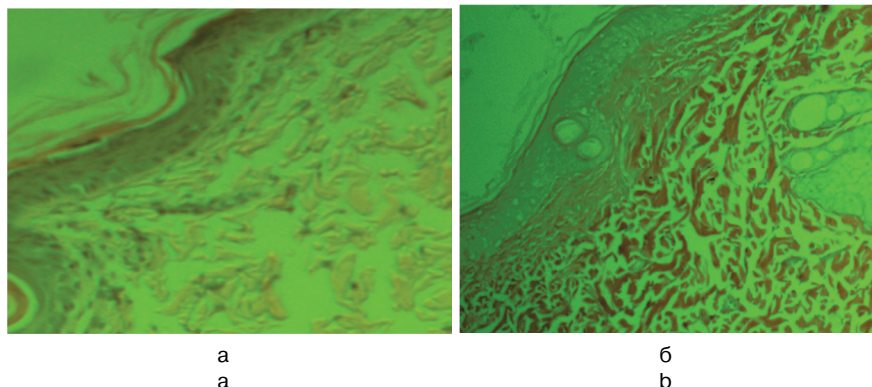


Рис. 5. Микрофотография кожного лоскута, иссеченного на 10-е сутки послеожогового воздействия у крыс, получавших обработку ран настойкой календулы:

а — окраска гематоксилин-эозин, б — окраска по Ван-Гизон. Ув. $\times 100$, об. 10 \times , ок. WF-10 \times /18

Fig. 5. A microphotograph of the skin rag excised for the 10th day of postburn influence at the rats receiving processing of wounds Tinctura Calendulae:

a — Colouring a hematoxylin eosine, b — Colouring according to Van-Gizon. Ob.x10

содержимым. Основное аморфное вещество соединительной ткани дермы было отечно, однако в дерме отмечалось значительное количество фрагментов коллагеновых волокон, были обнаружены лимфоциты, макрофаги, плазмоциты. Вокруг раздутых сальных желез имели место скопления лимфоцитов. В нижних $\frac{2}{3}$ волосяных фолликулах наблюдались сохранившиеся мало дифференцированные эпителиальные клетки корневых влагалищ, располагавшиеся в три слоя. Сосуды дермы и гиподермы сохранили эндотелий, но гемолиз эритроцитов в них все же был

отмечен. Слабый отек распространялся и на скелетные мышцы; некоторые мышечные волокна были дефрагментированы, в них наблюдалась поперечная исчерченность.

У крыс, подвергшихся термическому ожогу и получавших обработку ран настойкой календулы (V группа), были выявлены микроциркуляторные расстройства, которые указывали на выраженные метаболические изменения, связанные с нарушением функционирования ферментных систем и наличием тканевой гипоксии (рис. 5, а, б).

Дегенерированный эпидермис кожи был представлен тонкой пластинкой. Снаружи он был покрыт толстым гнойным налетом с погибшими нейтрофилами. Периферическая область эпидермиса была более темной окраски, остальная часть эпидермиса представлена гомогенной светлой областью; разделения на слои не наблюдалось. В эпидермисе были обнаружены большие округлые полости с внутренним содержимым. Базальная мембрана не наблюдалась. В дерме был отмечен значительный серозный отек основного аморфного вещества; не наблюдалось разделения на отдельные слои. В основном аморфном веществе находились фрагменты соединительнотканых волокон и пикнотические, темные плотные ядра фибробластов.

В широких полостях сальных желез были выявлены слущенные эпителиальные клетки. От волосяных фолликулов остались только волосяные сумки и мелкие каудальные фрагменты эпителиальных корневых влагалищ — скопления округлых эпителиальных малодифференцированных клеток. Гиподерма была представлена пустыми пузырьками, оставшимися от некроза жировых клеток. Скелетные мышцы под дермой были фрагментированы и отечны; в мышечных волокнах не отмечены поперечная исчерченность и ядра. В сосудах дермы и гиподермы эндотелий был слущен; в них наблюдался гемолиз эритроцитов. В мышечной ткани стенки сосудов были инфильтрованы лимфоцитами, в них отмечен стаз форменных элементов крови.

Обсуждение. Исходя из результатов гистоморфологического исследования лоскутов кожи лабораторных животных, иссеченных из межлопаточной области спины на 10-е сутки после термической травмы, можно сделать заключение, что заживление ожоговых ран у крыс контрольной группы происходило с сохранением струпа, замедлением процессов эпителизации и новообразования соединительной ткани вследствие продолжающихся воспалительных явлений.

Во всех опытных группах на 10-е сутки эксперимента у животных на поверхности раны после термического ожога эпидермис, как правило, отсутствовал, превратившись в гомогенную массу, покрытую пленкой. Сохраненные вблизи устьев или каудальных отделов волосяных фолликулов отдельные островки эпидермиса корневых влагалищ не были дифференцированы на слои и у крыс V группы характеризовались выраженными дегенеративными изменениями клеток. Воспалительные явления при этом превалировали над репаративными, грануляционная ткань выглядела несформированной.

Микроскопический анализ слоев кожи крыс III и IV групп выявил «торможение» деструктивных процессов в ране. На наш взгляд, это связано с активацией малодифференцированных эпителиальных клеток корневых влагалищ, которые играют важную пластическую роль в эпителизации раневой поверхности.

Таким образом, восстановление ожоговой раны кожи крыс, не получавших лечение (контрольных), протекало по типу замедленной частичной репаративной регенерации, сопровождающейся деструктивными явлениями и формированием рубцовой ткани. Применение стимуляторов репарации тканей (спрей «Д-пантенол», бальзам «Спасатель») в качестве средств коррекции раневых дефектов кожи способствовало замедлению деструктивных процессов в пределах эпидермиса, дермы и подкожно-жировой клетчатки, заживлению зоны повреждения (формированию грануляционной ткани и эпителизации раны), по сравнению со случаем коррекции ожоговых ран кожи аппликациями настойки календулы. Положительные результаты нашего исследования доказывают эффективность их применения в дерматологической и травматологической практике.

Финансирование

Данное исследование не имело какой-либо финансовой поддержки от сторонних организаций.

Вклад авторов

Концепция и дизайн исследования — Н.Н. Федорова, Г.Ф. Журавлева

Сбор и обработка информации — А.К. Ажикова

Написание текста — А.К. Ажикова

Редактирование текста — Н.Н. Федорова, Г.Ф. Журавлева

Библиографический список

1. *Абдуллоев Д.А., Холов Б.А., Чакалов Т.Г., Зубайдов Т.У.* Влияние реамберина в сочетании в мексидолом на показатели гомеостаза у больных с термической травмой // Вестник Авиценны. 2013. № 4 (57). С. 32—35.
2. *Александрова А.В.* Стимуляция заживления ожоговой раны синтетическим ингибитором матричных металлопротеиназ доксициклином // Збірник тез міжвузівськ. конф. молодих вчених та студентів «Актуальні питання діагностики та лікування болю». Харків, 2011. С. 6—6.
3. *Глуткин А.В., Ковальчук В.И., Островская О.Б.* Морфологические изменения кожи при термическом ожоге у крысят в условиях коррекции внутривенным лазерным облучением крови и эмоксипином // Журнал Гродненского государственного медицинского университета. 2013. № 3 (43). С. 87—91.
4. *Abraham J.P., Stark J., Gorman J., Sparrow E., Minkowycz W.J.* Tissue burns due to contact between a skin surface and highly conducting metallic media in the presence of inter-tissue boiling. *Burns*. 2019 Mar;45(2): 369—378. doi: 10.1016/j.burns.2018.09.010. Epub 2018 Oct 14. PubMed PMID: 30327231.
5. *Bakhach J., Abou Ghanem O., Bakhach D., Zgheib E.* Early free flap reconstruction of blast injuries with thermal component. *Ann Burns Fire Disasters*. 2017 Dec 31; 30(4): 303—308. PubMed PMID: 29983687; PubMed Central PMCID: PMC6033485.
6. *Pielesz A., Biniś D., Bobiński R., Sarna E., Paluch J., Waksmańska W.* The role of topically applied l-ascorbic acid in ex-vivo examination of burn-injured human skin. *Spectrochim Acta A Mol Biomol Spectrosc*. 2017 Oct 5;185: 279—285. doi: 10.1016/j.saa.2017.05.055.
7. *Кривошапка А.В., Криворотько Д.Н., Стародубцев Д.С.* Влияние ранозаживляющих лекарственных средств на уровень провоспалительных цитокинов при экспериментальном термическом ожоге у крыс // *Архивариус*. 2015. Т. 2. № 3 (3). С. 52—55.
8. *Хушкадамов З.К., Мирзоев Х.М.* Судебно-медицинская оценка ожоговой травмы от горючих жидкостей по морфологическим изменениям внутренних органов // *Известия Академии наук Республики Таджикистан*. 2009. № 3. С. 99—102.
9. *Abdullahi A., Amini-Nik S., Jeschke M.G.* Animal models in burn research. *Cell Mol Life Sci*. 2014 Sep;71(17): 3241—3255. doi: 10.1007/s00018-014-1612-5. Epub 2014 Apr 9. Review. PubMed PMID: 24714880; PubMed Central PMCID: PMC4134422.
10. *Mathias E, Srinivas Murthy M.* Pediatric Thermal Burns and Treatment: A Review of Progress and Future Prospects. *Medicines (Basel)*. 2017 Dec 11;4(4). pii: E91. doi: 10.3390/medicines4040091.
11. *Владимиров И.В., Черданцев Д.В., Владимиров Д.В., Ванюхина Т.П.* Современные возможности улучшения результатов лечения ожоговых ран // *Современные проблемы науки и образования*. 2014. № 4. С. 308—308.
12. *Карякин Н.Н., Клеменова И.А.* Технологии лечения ожогов в условиях влажной среды // *Международный журнал прикладных и фундаментальных исследований*. 2015. № 9 (3). С. 495—499.
13. *Kaddoura I, Abu-Sittah G, Ibrahim A, Karamanoukian R., Papazian N.* Burn injury: review of pathophysiology and therapeutic modalities in major burns. *Ann Burns Fire Disasters*. 2017 Jun 30;30(2): 95—102. PubMed PMID: 29021720; PubMed Central PMCID: PMC5627559.
14. *Maden M.* Optimal skin regeneration after full thickness thermal burn injury in the spiny mouse, *Acomys cahirinus*. *Burns*. 2018 Sep;44(6): 1509—1520. doi: 10.1016/j.burns.2018.05.018.
15. *Pogorielov M., Kalinkevich O., Gortinskaya E., Moskalenko R., Tkachenko Y.* The experimental application of chitosan membrane for treating chemical burns of the skin. *Georgian Med News*. 2014 Jan;(226): 65—70. Russian. PubMed PMID: 24523336.



© Ажикова А.К., Федорова Н.Н., Журавлева Г.Ф., 2019
This work is licensed under a Creative Commons Attribution 4.0 International License

Поступила 22.07.2019
Принята 27.09.2019

Morphological Features of the Burn Wound of Skin at Rats Against the Background of Correction by Stimulators of the Reparation of Tissues

A.K. Azhikova¹, N.N. Fedorova², G.F. Zhuravleva³

¹Astrakhan State Medical University, Astrakhan, Russia

²Astrakhan State Technical University, Astrakhan, Russia

³Astrakhan State University, Astrakhan, Russia

Abstract. In article morphological features of skin of rats in the conditions of burn influence of skin without use of medicines and against the background of correction are studied by pharmaceuticals. *A research objective* was studying of morphological features of skin wounds of rats in the conditions of a thermal trauma and against the background of their correction was stimulators of a reparation of tissues. *Materials and methods.* As an object of a research served exemplars of the defective skin of non-linear rats males ($n = 50$) excised from a zone of a thermal trauma in interscapular area of a back. The thermal burn of skin was caused imposing of a copper subject. Beginning from first day after a trauma put appliques of stimulators of a reparation of tissues daily during the entire period of an experiment. *Results.* Thermal influence led to development of the significant degenerative and dystrophic changes in skin. Restitution of a burn wound of skin of rats proceeded as the delayed partial reparative regeneration which is followed by the destructive phenomenon and formation of cicatricial tissues. *Conclusion.* Application of stimulators of a reparation of tissues (cream Spacatel, spray D-pantenol) as means of correction of wound defects of skin promoted delay of the destructive processes within a false skin, a derma and a hypodermic fatty tissue, to an adhesion of a zone of damage (formation of tissues of skin and a cuticularization of a wound), in comparison with a case of correction of burn wounds of skin appliques of extraction alcoolique by Calendulae. Positive takes of our research prove effectiveness of their application in dermatologic and traumatology practice.

Key words: burn wound, regeneration of skin, stimulators of a reparation of tissus

Correspondence Author: Azhikova Alfiya K., PhD, Associate Professor of the Department of Biology and Botany, Astrakhan State Medical University, 414000, Astrakhan, Russia, Bakinskaya St. 121; E-mail: alfia-imacheva@mail.ru

Financing

This research did not have any financial support from third parties.

Contribution of authors

Concept and design of the study — N.N. Fedorova, G.F. Zhuravleva

Collection and processing of information — A.K. Azhikova

Writing — A.K. Azhikova

Editing of the text — N.N. Fedorova, G.F. Zhuravleva

References

1. Abdulloev D.A., Kholov B.A., Chakalov T.G., Zubaydov T.U. Vliyanie reamberina v sochetanii v meksidolom na pokazateli gomeostaza u bol'nykh s termicheskoy travmoy [Influence of a reamberin in a combination in meksidoly on homeostasis indicators at patients with a thermal trauma]. *Avicenna's messenger*. 2013. No. 4 (57). Pp. 32—35. (In Russ.).
2. Aleksandrova A.V. Stimulyatsiya zazhivleniya ozhogovoy rany sinteticheskim ingibitorom matrichnykh metalloproteinaz doksitsiklinom [Stimulation of an adhesion of a burn wound synthetic inhibitor of matrix metalloproteinases doxycycline]. *Zbirnik tez mizhvuzivs'k. konf. molodikh vchenikh ta studentiv «Aktual'ni pitannya diagnostiki ta likuvannya bolyu»*. Kharkiv. 2011. Pp. 6-6. (In Ukraine).

3. Glutkin A.V., Koval'chuk V.I., Ostrovskaya O.B. Morfolo-gicheskie izmeneniya kozhi pri termicheskom ozhoge u krysyat v usloviyakh korrektsii vnutrivennym lazernym oblucheniem krovi i ehmoksipinom [Morphological changes of skin at a thermal burn at infant rats in the conditions of correction by an intravenous laser exposure of blood and emoksipiny]. *Magazine of the Grodno state medical university*. 2013. No. 3 (43). Pp. 87—91. (In Belarus).
4. Abraham J.P., Stark J., Gorman J., Sparrow E., Min-kowycz W.J. Tissue burns due to contact between a skin surface and highly conducting metallic media in the pres-ence of inter-tissue boiling. *Burns*. 2019. Vol. 45. No. 2. Pp. 369—378. doi: 10.1016/j.burns.2018.09.010.
5. Bakhach J., Abou Ghanem O., Bakhach D., Zgheib E. Early free flap reconstruction of blast injuries with thermal component. *Ann Burns Fire Disasters*. 2017. Vol. 30. No. 4. Pp. 303—308. PubMed PMID: 29983687; PubMed Central PMCID: PMC6033485.
6. Pielesz A., Binias D., Bobiński R., Sarna E., Paluch J., Waksmańska W. The role of topically applied l-ascorbic acid in ex-vivo examination of burn-injured human skin. *Spectrochim Acta A Mol Biomol Spectrosc*. 2017. No. 185. Pp. 279—285. doi: 10.1016/j.saa.2017.05.055.
7. Krivoshapka A.V., Krivorot'ko D.N., Starodubtsev D.S. Vliyanie ranozazhivlyayushchikh lekarstvennykh sredstv na uroven' provospalitel'nykh tsitokinov pri ehksperimen-tal'nom termicheskom ozhoge u krysa [Influence of wound healing pharmaceuticals on the level of pro-inflammatory cytokines at the experimental thermal burn at rats]. *Archi-vist*. 2015. Vol. 2. No. 3 (3). Pp. 52—55. (In Ukraine).
8. Khushkadamov Z.K., Mirzoev X.M. Sudebno-meditsin-skaya otsenka ozhogovoy travmy ot goryuchikh zhid-kostey po morfologicheskim izmeneniyam vnutrennikh organov [Medicolegal assessment of a burn trauma from combustible liquids on morphological changes of inter-nals]. *News of Academy spider of the Republic of Tajiki-stan*. 2009. No. 3. Pp. 99—102. (In Tajikistan).
9. Abdullahi A., Amini-Nik S., Jeschke M.G. Animal models in burn research. *Cell Mol Life Sci*. 2014. Vol. 71. No. 17. Pp. 3241—3255. doi: 10.1007/s00018-014-1612-5.
10. Mathias E., Srinivas Murthy M. Pediatric Thermal Burns and Treatment: A Review of Progress and Future Pro-spects. *Medicines (Basel)*. 2017. Vol. 4. No. 4. pii: E91. doi: 10.3390/medicines4040091.
11. Vladimirov I.V., Cherdantsev D.V., Vladimirov D.V., Vanyukhina T.P. Sovremennye vozmozhnosti uluchshe-niya rezul'tatov lecheniya ozhogovykh ran [Modern op-portunities of improvement of results of treatment of burn wounds]. *Modern problems of science and education*. 2014. No. 4. Pp. 308—308. (In Russian).
12. Karyakin N.N., Klemenova I.A. Tekhnologii lecheniya ozhogov v usloviyakh vlazhnoy sredy [Technologies of treatment of burns in the conditions of the damp envi-ronment]. *International magazine of applied and basic re-searches*. 2015. No. 9 (3). Pp. 495—499. (In Russ.).
13. Kaddoura I., Abu-Sittah G., Ibrahim A., Karama-noukian R., Papazian N. Burn injury: review of patho-physiology and therapeutic modalities in major burns. *Ann Burns Fire Disasters*. 2017. Vol. 30. No. 2. Pp. 95—102. PubMed PMID: 29021720; PubMed Central PMCID: PMC5627559.
14. Maden M. Optimal skin regeneration after full thickness thermal burn injury in the spiny mouse. *Acomys cahirinus. Burns*. 2018. Vol. 44. No. 6. Pp. 1509—1520. doi: 10.1016/j.burns.2018.05.018.
15. Pogorielov M., Kalinkevich O., Gortinskaya E., Moska-lenko R., Tkachenko Y. The experimental application of chitosan membrane for treating chemical burns of the skin. *Georgian Med News*. 2014. No. 226. Pp. 65—70. Russian. PubMed PMID: 24523336.



© Azhikova A.K., Fedorova N.N., Zhuravleva G.F., 2019
This work is licensed under a Creative Commons Attribution 4.0 International License

Received 22.07.2019

Accepted 27.09.2019



DOI: 10.22363/2313-0245-2019-23-3-328-334

Математическое моделирование и прогнозирование в эпидемиологии инфекционных заболеваний

Е.Ю. Янчевская, О.А. Меснянкина

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования
«Астраханский государственный медицинский университет»
Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Астрахань

Резюме. Математическое моделирование заболеваний является актуальной проблемой в современном мире. Все больше исследователей обращаются к математическим моделям для составления прогноза того или иного заболевания, так как они помогают наиболее правильно и точно изучить изменения определенных процессов, происходящих в социуме. Математическое моделирование незаменимо в определенных областях медицины, где невозможны или затруднены реальные эксперименты, например в эпидемиологии. Статья посвящена историческим аспектам изучения возможностей применения математического моделирования в медицине. Обзор демонстрирует основные этапы развития, достижения и перспективы данного направления.

Ключевые слова: математическое моделирование, прогнозирование, эпидемиология, инфекционные заболевания

Для корреспонденции: Янчевская Елена Юрьевна — к.м.н., доцент кафедры дерматовенерологии ФГБОУ ВПО Астраханский ГМУ Минздрава России. 414000, г. Астрахань, ул. М. Максаковой, 6.

E-mail: apteca-111a@mail.ru

Yanchevskaya E.Ya., <http://orcid.org/0000-0002-3741-4528>

Mesnyankina O.A. <http://orcid.org/0000-0003-1599-301X>

Для цитирования: Янчевская Е.Ю., Меснянкина О.А. Математическое моделирование и прогнозирование в эпидемиологии инфекционных заболеваний // Вестник Российского университета дружбы народов. Серия: Медицина. 2019. Т. 23. No 3. С. 328—334. DOI: 10.22363/2313-0245-2019-23-3-328-334.

For citation: Yanchevskaya E.Ya., Mesnyankina O.A. (2019) Mathematical Modelling and Prediction in Infectious Disease Epidemiology. *RUDN Journal of Medicine*, 23 (3), 328—334. DOI: 10.22363/2313-0245-2019-23-3-328-334.

Математическое моделирование заболеваний является актуальной проблемой в современном мире. Все больше исследователей обращаются к математическим моделям для составления прогноза того или иного заболевания, так как они помогают наиболее правильно и точно изучить изменения определенных процессов, происходящих в социуме. Математическое моделирование незаменимо в определенных областях медицины,

где невозможны или затруднены реальные эксперименты, например в эпидемиологии.

Принципы математических моделей в эпидемиологии заболеваний сильно отличаются от моделей, применяемых в естественных науках, так как нет определенных неизменяемых зависимостей, доказанных экспериментом. Концепция прогнозирования представлена в том виде, в каком она понимается разработчиками

моделей, и может основываться на некоторых классических примерах. Предварительным условием для предоставления достоверных предсказаний является то, что параметры, лежащие в ее основе, соответствуют реальности, но такое соответствие чаще бывает ограничено, так как все модели являются упрощениями реальности [1].

Основным принципом, лежащим в основе математического моделирования, является то, что мы называем «тезисом надежности»: модель, значения которой приблизительно соответствуют реальности, будет давать прогноз, который будет приблизительно достоверен. Важно изучить результаты различных моделей, чтобы выяснить, каким прогнозам можно доверять. Математическое моделирование в прогнозировании вопросов распространения заболевания может оказать глобальную помощь в принятии решений профилактики, лечения, финансирования. Следует подчеркнуть, что математическая модель — абстрактное воплощение нашего представления о системе или о процессе, представленная в виде математических символов, формул, уравнений, в то время как компьютерная модель — математическая модель, записанная на каком-либо языке программирования и реализованная в виде программы для электронной вычислительной машины (ЭВМ) [2].

Математика предоставляет нам язык для формулирования правил поведения в сжатой и недвусмысленной форме, что вынуждает и помогает нам четко сформулировать наши предположения. Когда математическая модель построена, математический анализ, часто в сочетании с компьютерным моделированием, помогает нам исследовать глобальное поведение модели, выявляя последствия сделанных нами предположений [3].

Метод математического моделирования является важным инструментом изучения закономерностей, лежащих в основе функционирования сложных систем произвольной природы, в том числе биомедицинских. Основной принцип математического моделирования сложных систем — принцип оптимальности [4]. Это означает, что

модель должна быть максимально простой, т.е. содержать минимальное число переменных (и, следовательно, уравнений), а также иметь сравнительно простые связи между переменными.

В то же время решение о том, какие из предсказаний простой модели являются надежными в том смысле, что их можно с уверенностью применять к реальности, может быть трудным вопросом. Важной процедурой, которую используют разработчики моделей для проверки надежности предсказаний, сделанных математической моделью, является сравнение различных моделей [5—7]. Таким образом, если очень простая модель делает прогноз, и если такой же или очень похожий прогноз делается с помощью несколько более сложной модели, которая включает в себя некоторые механизмы или детали, которых не было в первой модели, то можно предположить, что прогноз надежный.

Математическая модель распространения инфекционного заболевания в популяции описывает передачу патогена между хозяевами в зависимости от характера контактов среди больных и восприимчивых людей, латентного периода от заражения до заражения, продолжительности болезни, степень приобретенного иммунитета после заражения и т.д. После того как все эти факторы будут смоделированы, можно делать прогнозы о количестве инфицированных людей, пиковой заболеваемости, то есть предсказать всю эпидемию и модель предоставит ожидаемое количество случаев на каждый момент времени.

В 1760 году D. Bernoulli (1700—1782) впервые применил математический анализ для изучения инфекционных заболеваний и оценивал с его помощью эффективность различных способов прививки против оспы. Его анализ был впервые представлен в Королевской академии наук в Париже в 1760 году и опубликован в 1766 году [8].

В 1840 году W. Farr с помощью кривой нормального распределения описал данные по смертности от оспы в Англии и Уэльсе за период с 1837 по 1839 годы. В 1906 году John Brownlee продолжил работу над этим методом, сопоставив ряды эпидемиологических данных на основе

распределения Пирсона, что описал в своей статье «Статистический подход к иммунной защите: теория эпидемий» [9].

Наиболее известная и парадигматическая модель в математической эпидемиологии — это простая модель SIR, описанная W.O. Kermack и A.G. McKendrick в 1927 году. В ней с помощью систем дифференциальных уравнений (непрерывное время) или разностных уравнений (дискретное время) описывается динамика групп восприимчивых, инфицированных и выздоровевших индивидов [10]. В этой модели популяция делится на восприимчивых, инфекционных и выздоровевших особей, причем функции $S(t)$, $I(t)$ и $R(t)$ обозначают их соответствующие доли в популяциях в момент времени t (измеренный, например, в днях). В упомянутых работах для задач эпидемиологии был впервые применен так называемый «закон действующих масс», согласно которому количество вновь инфицированных в популяции прямо пропорционально произведению текущих численностей восприимчивых и инфицированных индивидов. При таком математическом моделировании можно сделать выводы об эпидемическом пороге, размере эпидемии, когда она произойдет. Эпидемический порог подразумевает, что если привакцинировать часть населения до прибытия патогена, чтобы снизить начальную долю восприимчивых, то можно предотвратить эпидемию. Этот результат лежит в основе концепции общего иммунитета, согласно которой профилактика эпидемии может быть достигнута, если вакцинируется достаточно большая часть населения. Если уровень охвата вакцинацией недостаточно высок, то можно только уменьшить масштабы эпидемии, но не предотвратить ее.

Есть много моментов, неявных в моделях SIR, которые не являются реалистичными, например, хорошо смешанная популяция предполагает, что каждый человек с равной вероятностью вступит в контакт с любым другим человеком в популяции. Это игнорирует тот факт, что контакты между людьми, которые географически и социально ближе, гораздо более вероятны. Эта модель не учитывает тот факт, что отдельные

лица могут отличаться друг от друга способами, которые имеют отношение к передаче инфекции. Есть люди, которые более восприимчивы к инфекции или более заразны, чем другие; и есть люди, которые контактируют с большим количеством людей, чем другие. Экспоненциально распределенная продолжительность заражения — это относится к тому факту, что в модели предполагается, что человек заражается сразу после контакта и что вероятность выздоровления за единицу времени не зависит от времени, прошедшего с момента заражения. Оба предположения нереалистичны [11]. Кроме того, большая популяция — сама форма модели, сформулированная в терминах непрерывных величин (доли населения), неявно предполагает, что популяция большая (строго говоря, бесконечная). В небольшой популяции (например, в деревне или в школе) стохастические эффекты гораздо важнее, и моделирование с использованием приближений среднего поля (т.е. с помощью дифференциальных уравнений) становится проблематичным [12].

Основной подход, с помощью которого разработчики моделей могут решить этот вопрос, заключается в построении более сложных моделей, которые заменяют некоторые нереалистичные предположения более представительными. Те прогнозы, которые остаются неизменными или незначительно измененными даже для более реалистичной модели, считаются надежными, и можно быть уверенными в том, что они могут быть применены к реальному миру. Большая часть литературы по математическому моделированию передачи инфекционных заболеваний состоит именно из ослабления вышеупомянутых предположений и некоторых других, путем построения соответствующих моделей и изучения того, как поведение моделей изменяется по мере изменения предположений модели [12—14].

Возвращаясь к прогнозам, сделанным с помощью простой модели SIR выше, мы можем отметить, что пороговое свойство, прогнозируемое этой моделью, выполняется почти для всех эпидемиологических моделей. Для каждой конкретной модели такой анализ дает нам информа-

цию о том, как можно устранить патоген в контексте конкретной модели. Что еще более важно, — это тот факт, что концепция порога является «универсальной» и встречается почти в каждой модели (интересным исключением является случай моделей передачи инфекции в сетях без масштабов) [15]. Однако следует отметить, что необходимо настороженно относиться к применению количественных прогнозов, полученных из модели SIR, к реальному миру. Например, хотя оценка охвата вакцинацией, необходимая для предотвращения распространения патогена, может быть получена из модели SIR после оценки параметров этой модели по имеющимся медицинским и эпидемиологическим данным, не следует доверять такому количественному прогнозу, если он не был подтвержден другими более подробными моделями. Таким образом, даже очень простые модели, такие как описанная выше, обеспечивают некоторые допустимые предсказания, но в случае такой простой модели необходимо ограничить область применения предсказания. Чтобы получить количественные прогнозы, необходимо делать модели более реалистичными и следовательно, более сложными.

В России в 1889 году врач-эпидемиолог П.Д. Енько разработал и опубликовал модель распространения инфекционного заболевания в дискретном времени, уравнения которой описывают средние значения численностей групп, получаемых в модели Рида—Фроста. Об этом стало известно только благодаря обзору Клауса Дитца и Дитера Шенцле, посвященному истории применения математических моделей в эпидемиологии. Ученые в своих работах обсуждали способы обобщения модели Енько на основе использования различных законов распределений для числа контактов. Работа П.Д. Енько в 1989 году была переиздана на английском языке, а сам русский ученый признан первым в истории специалистом по моделированию эпидемий [16—18].

Работы M.S. Bartlett по исследованию стохастической SIR — модели в непрерывном времени, опубликованные им в 1949 году, дали старт развитию стохастических моделей эпидемиологиче-

ских процессов [19]. Кроме того, большой вклад в развитие приложений теории случайных процессов к моделированию эпидемий внесли работы N. Baily (1970) [20]. Одна из первых пространственных моделей распространения эпидемий была описана D.G. Kendall в 1957 году на основе уравнений в частных производных [21]. В это же время M.S. Bartlett моделирует распространение эпидемий на узлах пространственной структуры на основе имитационного моделирования. Это было новое направление в науке, основанное на компьютерном моделировании. J. Fox и L. Elveback в 1971 году описали имитационную, индивидуум-ориентированную модель распространения инфекции, которая не сразу была признана мировым научным сообществом из-за недостаточного количества данных для настройки индивидуум-ориентированных моделей и невысокой производительности ЭВМ того времени [22].

С 80-х годов прошлого века начали появляться математические модели оценки эффективности различных методов диагностики и лечения различных заболеваний, в том числе и онкологических. Эти модели разрабатывались как на основе детерминированного, так и на основе вероятностного подходов [16—18].

Выводы. Таким образом, математическое представление биологических процессов обеспечивает прозрачность и точность в отношении эпидемиологических допущений, позволяя проверить понимание эпидемиологии заболевания путем сравнения результатов модели и наблюдаемых закономерностей [23]. Модель также может помочь в принятии решений, делая прогнозы относительно важных вопросов, таких как изменения в распространении заболевания. Факт, который заслуживает особого внимания, заключается в том, что модели передачи основаны на современном понимании инфекционного процесса иммунологических реакций. В случаях, когда такие знания отсутствуют, можно сделать предположения относительно этих процессов. Однако в таких случаях может быть несколько возможных механизмов и, следовательно, несколько разных моделей, которые могут привести к сходным

наблюдаемым закономерностям, так что не всегда возможно узнать о базовых механизмах путем сравнения результатов модели. Но разные модели, приводящие к сходным результатам в одном контексте, могут не достигать этого в другом.

В таких случаях лучше проводить дальнейшие эпидемиологические и экспериментальные исследования, чтобы найти различные возможные механизмы. В заключение следует отметить, что немаловажная роль математических моделей заключается в том, что они могут предупредить нас о недостатках в нашем нынешнем понимании эпидемиологии различных инфекционных заболеваний и поставить цели и задачи для дальнейших исследований.

Информация о финансировании: научная работа финансируется авторами.

Участие авторов: Е.Ю. Янчевская — концепция и дизайн исследования, сбор материала, обработка материала; О.А. Меснянкина — обработка материала, анализ полученных данных, написание текста.

Библиографический список

1. *Улыбин А.В.* Математическая модель распространения инфекции // *Вестник ТГУ*. 2011. Т. 16. № 1. С. 184—187.
2. *Мезенцева Л.В., Перцов С.С.* Математическое моделирование в биомедицине // *Вестник новых медицинских технологий*. 2013. Т. XX. № 1. С. 11.
3. *Huppert G., Katriel.* Mathematical modelling and prediction in infectious disease epidemiology // *Clinical Microbiology and Infection*. 2013. Vol. 19. N 11. P. 999—1005.
4. *Балантер Б.И., Ханин М.А., Чернавский Д.С.* Введение в математическое моделирование патологических процессов. М.: Медицина, 1980. 262 с.
5. *Merler S., Ajelli M., Pugliese A., Ferguson N.M.* Determinants of the spatiotemporal dynamics of the 2009 H1N1 pandemic in Europe: implications for real-time modelling // *PLoS Comput Biol*. 2011. Vol. 7. N 9: e1002205.
6. *Pitzer V.E., Atkins K.E., de Blasio B.F. et al.* Direct and indirect effects of rotavirus vaccination: comparing predictions from transmission dynamic models // *PLoS ONE*. 2012. Vol. 7. N 8: 42320.
7. *Yaari R., Katriel G., Huppert A., Axelsen J.B., Stone L.* Modelling seasonal influenza: the role of weather and punctuated antigenic drift // *J R Soc Interface* 2013. N. 10: 20130298.
8. *Bernoulli D.* Essai d'une nouvelle analyse de la mortalité causée par la petite verole // *Mem Math Phy AcadRoy Sci Paris*, 1766.
9. *Brownlee J.* Statistical studies in immunity: the theory of an epidemic // *Proceedings of the Royal Society of Edinburgh* 26.1, 1906. P. 484—521.
10. *Kermack W.O., McKendrick A.G.* A contribution to the mathematical theory of epidemics // *Proc R Soc Lond*. 1927. N. 115. P. 700—721.
11. *Lloyd A.L.* Realistic distributions of infectious periods in epidemic models: changing patterns of persistence and dynamics // *Theor Popul Biol*. 2001. N. 60. P. 59—71.
12. *Keeling M.J., Rohani P.* Modeling infectious diseases in humans and animals // *Princeton University Press*. Princeton, 2008.
13. *Diekmann O., Heesterbeek H., Britton T.* Mathematical tools for understanding infectious disease dynamics 2013. Princeton: Princeton University Press, 2013.
14. *Anderson R.M., May R.M.* Infectious diseases of humans: dynamics and control. Oxford: Oxford University Press, 1992.
15. *Satorras R., Vespignani A.* Epidemic spreading on scale-free networks // *Phys Rev Lett*. 2001. N 86. P. 3200—3203.
16. *Белоцерковский О.М., Холодов А.С.* Компьютерные модели и прогресс медицины. М.: Наука, 2001. 300 с.
17. *Леоненко В.Н.* Математическая эпидемиология: учебно-методическое пособие по выполнению лабораторных работ. СПб.: Университет ИТМО, 2018. 38 с.
18. *Енько П.Д.* О ходе эпидемий некоторых заразных болезней // *Врач*. 1889. 46—48.
19. *Bartlett M.S.* An Introduction to Stochastic Processes, with special reference to methods and applications. Third edition. Cambridge University Press, 1978: 388.
20. *Бейли Н.* Математика в биологии и медицине. М.: Мир, 1970. 327 с.
21. *Kendall D.G.* Discussion of 'Measles periodicity and community size' by M.S. Bartlett // *J Roy Stat Soc. Ser. A*. 1957. N. 120. P. 64—76.
22. *Elveback L., Ackerman E., Gatewood L., Fox J.* Stochastic two-agent epidemic simulation models for a community of families // *American Journal of Epidemiology*. 1971. N. 93. P. 267—280.
23. *May R.M.* Uses and abuses of mathematics in biology // *Science*. 2004. N. 303. P. 790—793.



© Янчевская Е.Ю., Меснянкина О.А., 2019
This work is licensed under a Creative Commons Attribution 4.0 International License

Поступила 11.07.2019
Принята 27.09.2019

Mathematical Modelling and Prediction in Infectious Disease Epidemiology

E.Ya.Yanchevskaya, O.A.Mesnyankina

Astrakhan State Medical University, Astrakhan, Russia

Abstract. Mathematical modeling of diseases is an urgent problem in the modern world. More and more researchers are turning to mathematical models to predict a particular disease, as they help the most correct and accurate study of changes in certain processes occurring in society. Mathematical modeling is indispensable in certain areas of medicine, where real experiments are impossible or difficult, for example, in epidemiology. The article is devoted to the historical aspects of studying the possibilities of mathematical modeling in medicine. The review demonstrates the main stages of development, achievements and prospects of this direction.

Key words: mathematical modeling, forecasting, epidemiology, infectious diseases

Corresponding author: Yanchevskaya E.Yu. — Astrakhan State Medical University, Russia, 414000, Astrakhan, Maksakova, 6.
e-mail: apteca-111a@mail.ru

Yanchevskaya E.Ya., <http://orcid.org/0000-0002-3741-4528>; SPIN: 8004-3847

Mesnyankina O.A. <http://orcid.org/0000-0003-1599-301X>; SPIN: 7703-4137

Funding information: the research work is funded by the authors.

Participation of authors: Yanchevskaya E.Yu. — concept and design of research, collection of material, processing of material; Mesnyankina O.A. — processing of material, analysis of the received data, writing of the text.

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

References

1. Uly'bin AV. A mathematical model of the spread of infection. *Vestnik TGU*. 2011. 16 (1): 184—187. (In Russ)
2. Mezentseva LV, Pertsov SS. Mathematical modeling in Biomedicine. *Vestnik novykh meditsinskikh tekhnologij*. 2013. XX (1): 11. (In Russ).
3. Huppert G, Katriel Mathematical modelling and prediction in infectious disease epidemiology. *Clinical Microbiology and Infection*. 2013. 19 (11): 999—1005.
4. Balanter BI, KHanin MA, CHernavskij DS. *Introduction to mathematical modeling of pathological processes M.: Meditsina*, 1980: 262 s. (In Russ)
5. Merler S, Ajelli M, Pugliese A, Ferguson NM. Determinants of the spatiotemporal dynamics of the 2009 H1N1 pandemic in Europe: implications for real-time modelling. *PLoS Comput Biol*. 2011. 7 (9): e1002205.
6. Pitzer VE, Atkins KE, de Blasio BF et al. Direct and indirect effects of rotavirus vaccination: comparing predictions from transmission dynamic models. *PLoS ONE*. 2012. 7 (8): 42320.
7. Yaari R, Katriel G, Huppert A, Axelsen J.B., Stone L. Modelling seasonal influenza: the role of weather and punctuated antigenic drift. *J R Soc Interface* 2013. 10: 20130298.
8. Bernoulli D. Essai d'une nouvelle analyse de la mortalite causee par la petite verole. *Mem Math Phy AcadRoy Sci Paris*, 1766.
9. Brownlee J. Statistical studies in immunity: the theory of an epidemic. *Proceedings of the Royal Society of Edinburgh* 26.1, 1906, 484—521.
10. Kermack WO, McKendrick AG. A contribution to the mathematical theory of epidemics. *Proc R Soc Lond*. 1927. 115:700—721.
11. Lloyd AL. Realistic distributions of infectious periods in epidemic models: changing patterns of persistence and dynamics. *Theor Popul Biol*. 2001. 60:59—71.
12. Keeling MJ, Rohani P. *Modeling infectious diseases in humans and animals*. Princeton, Princeton University Press, 2008.
13. Diekmann O, Heesterbeek H, Britton T. *Mathematical tools for understanding infectious disease dynamics* 2013. Princeton, Princeton University Press, 2013.
14. Anderson RM, May RM. *Infectious diseases of humans: dynamics and control*. Oxford, Oxford University Press, 1992.

15. Satorras R, Vespignani A. Epidemic spreading on scale-free networks. *Phys Rev Lett*. 2001. 86: 3200—3203.
16. Belotserkovskij OM, Kholodov AS. *Computer models and medical progress* M.: Nauka, 2001. 300 s. (In Russ)
17. Leonenko VN. *Mathematical epidemiology: teaching manual for laboratory work*. SPb.: Universitet ITMO, 2018: 38 s. (In Russ)
18. En'ko PD. On the course of epidemics of some infectious diseases. *Vrach*. 1889. 46—48. (In Russ)
19. Bartlett MS. *An Introduction to Stochastic Processes, with special reference to methods and applications*. Third edition. Cambridge University Press, 1978: 388.
20. Bejli N. *Mathematics in biology and medicine*. M.: Mir, 1970: 327 s. (In Russ)
21. Kendall DG. Discussion of 'Measles periodicity and community size' by M.S. Bartlett. *J Roy Stat Soc. Ser. A*. 1957. 120: 64—76.
22. Elveback L., Ackerman E., Gatewood L., Fox J. Stochastic two-agent epidemic simulation models for a community of families. *American Journal of Epidemiology*. 1971. 93: 267—280.
23. May R.M. Uses and abuses of mathematics in biology. *Science*. 2004. 303: 790—793.

© Yanchevskaya E.Ya., Mesnyankina O.A., 2019

This work is licensed under a Creative Commons Attribution 4.0 International License



Received 11.07.2019

Accepted 27.09.2019

ТРЕБОВАНИЯ К ОФОРМЛЕНИЮ СТАТЕЙ

Оригинальные статьи должны содержать следующие разделы: резюме, введение, материалы и методы, результаты исследований, обсуждение результатов, выводы.

Используется редактор Microsoft Word. Шрифт Times New Roman. Печать — через один интервал. Название статьи — шрифт 14, жирный, **ПРОПИСНЫЕ** буквы. Далее через интервал по центру строки указываются инициалы и фамилии автора (авторов) шрифтом 14, жирным (например, **А.В. Иванов**^{1,2}), строкой ниже — полные названия места работы каждого автора (университет, институт), города и страны шрифтом 14, прямым, простым (например, ¹Российский университет дружбы народов, Москва, Россия; ²Институт водных проблем РАН, Москва, Россия).

Перед текстом статьи помещается резюме на русском языке шрифтом 14, прямым. В нем должны быть кратко отражены суть проблемы (чему посвящена работа), используемые материалы и методы, основные полученные результаты. Объем аннотации — около 200—250 слов. В конце аннотации приводятся ключевые слова (словосочетания). Здесь же приводится информация автора, ответственного за переписку: Фамилия Имя Отчество, ученая степень, ученое звание, название и адрес организации, телефон, e-mail.

Укажите, пожалуйста, идентификатор ORCID каждого автора (подробнее тут: <http://orcid.org/>), и SPIN-код eLibrary (подробнее тут: http://elibrary.ru/projects/science_index/author_tutorial.asp).

Далее — текст статьи кеглем 14 прямым шрифтом через 1 интервал.

Если исследование проводилось при поддержке грантов, то это обязательно указывается

на первой странице статьи внизу после горизонтальной черты.

Ссылки на цитируемую литературу заключаются в квадратные скобки и размещаются в конце предложения до знака препинания.

Введение содержит обоснование цели и задач, а также актуальность проведенного исследования.

Материалы и методы могут содержать подзаголовки. Для всех используемых в работе реактивов, животных, клеточных культур и т.д. необходимо точно указывать производителей и/или источники получения (с названиями страны, фирмы, института). В медицинских исследованиях обязательно указывается учреждение, в котором проводилось исследование, а также что исследование одобрено этическим комитетом соответствующего учреждения и у всех пациентов получено информированное согласие на обработку персональных данных. В экспериментальных исследованиях с использованием животных указывается, что исследования проводили с соблюдением всех принципов, изложенных в Конвенции по защите позвоночных животных, используемых для экспериментальных и других целей (г. Страсбург, Франция, 1986). Обязательно указываются способы статистической обработки данных.

Результаты могут содержать подзаголовки, излагают суть проведенных исследований.

В **обсуждении** проводится анализ полученных данных в сопоставлении с данными литературы, на основании которого делаются выводы и заключения авторов.

После текста статьи через 1 интервал по центру страницы под заголовком «**БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК**» приводится список

цитируемых в работе литературных источников в порядке их цитирования. Фамилии и инициалы авторов цитируемых работ, названия статей, книг, издательство, выходные данные — кеглем 14 прямым шрифтом, форматирование — по ширине страницы.

Литературные источники на русском языке представляются следующим образом:

Для статей. *Фамилии и инициалы авторов курсивом.* Название статьи // Название журнала. Год. Номер (том) выпуска. Номер журнала. Страницы начала — конца статьи. Если нет номера (тома) выпуска, то указывается только номер журнала (прямым шрифтом).

Для книг. *Фамилии и инициалы авторов курсивом.* Название книги. Место издания: Название издательства (без кавычек). Год издания. Число страниц в книге (прямой шрифт).

Примеры:

1. *Рябыкша Г.В., Соболев А.В., Пушкина Э.А.* Влияние различных факторов на вариабельность ритма сердца у больных артериальной гипертензией // *Терапевтический архив.* 2007. № 3. С. 55—58.
2. *Guzzetti S., Piccaluga E., Casati R.* Sympathetic predominance in essential hypertension: a study employing spectral analysis of heart rate variability // *J Hypertens.* 2008. V. 6. № 9. P. 711—717.
3. *Сениашвили Р.И.* Физиология иммунной системы. М.: Медицина-Здоровье. 2015. 328 с.

Далее приводится **на английском языке** полный перевод названия статьи (кеглем 14, жирным шрифтом, по центру страницы, прописными буквами), через интервал — фамилия и инициалы автора (авторов), ниже — место работы, город и страна каждого автора, перевод аннотации и ключевых слов теми же шрифтами, что и на русском языке. При необходимости аннотация на английском языке может быть расширена. Идентификатор ORCID указывается для каждого автора. Затем по центру страницы под заголовком «**REFERENCES**» следует полный перевод

на английский язык всех цитируемых в статье литературных источников. Курсивом выделяется название журнала или книги:

1. Melero I., Gaudernack G., Gerritsen W., Huber C., Parmiani G., Scholl S. et al. Therapeutic vaccines for cancer: an overview of clinical trials. *Nat Rev Clin Oncol.* 2014. № 11. P. 509—24.

Таблицы размещаются в необходимом месте текста и печатаются шрифтом, позволяющим читать их без затруднения, при этом таблица не должна выходить на поля и переходить на следующую страницу. Большие таблицы могут быть размещены в тексте на отдельной странице в альбомной ориентации. Обязательно указывать номер таблицы и ее название над таблицей на русском и английском языках. Каждая таблица должна быть пронумерована. Заголовки столбцов и строк в каждой таблице пишутся на двух языках — русском и **английском**.

Рисунки должны быть вставлены в текст, используя только редакторы, надежно совместимые с редактором «Word» (номер рисунка, его название и необходимые пояснения указывать обязательно **шрифтом 10 под рисунком**). Названия рисунков, легенда и подписи к ним также пишутся на двух языках — русском и **английском**.

В тексте статьи необходимо проставить ссылки на все таблицы и рисунки (например, (табл. 1), (рис. 1)).

В списке литературы должны быть представлены только цитируемые в статье источники. Список литературы в оригинальной статье должен включать около 20 источников, в обзоре литературы — не лимитируется.

К рукописи, подаваемой в журнал, авторы в обязательном порядке прикладывают справку о результатах проверки на плагиат через систему «АНТИПЛАГИАТ». При выявлении неправомерных заимствований, а также при низком коэффициенте оригинальности текста (< 85%) рукопись отклоняется от публикации.

Выявление плагиата идей и плагиата данных проводится в рамках научного рецензирования, а также после публикации рукописей — по факту обращения читателей с соответствующими заявлениями. При установлении факта неправомерного заимствования данных (результатов научной работы) или идеи рукопись (статья) будет ото-

звана и отклонена от публикации, даже если она уже опубликована.

Рукописи, не соответствующие профилю или оформленные не в соответствии с требованиями журнала, возвращаются авторам на доработку без рассмотрения рецензентами.

Адрес редакции журнала:

117198 Москва. Ул. Миклухо-Маклая 8.

РУДН, Медицинский факультет

Редакция журнала «Вестник РУДН. Серия Медицина»

Телефон: +7 9104651537

E-mail: svgur@mail.ru



AUTHOR GUIDELINES

Original articles should contain the following sections: summary, introduction, materials and methods, research results, discussion of results, conclusions.

The title of the article is printed in font 14, bold, **CAPITAL** letters. Next, the interval in the center of the line indicates the initials and surnames of the author (s) in 14, bold (for example, **A.V. Ivanov**^{1,2}), the line below contains the full names of each author's affiliation (university, institute), city and country in 14, direct, simple (for example, ¹Peoples' Friendship University of Russia, Moscow, Russia; ²Institute of Water Problems of the Russian Academy of Sciences, Moscow, Russia).

Abstract is printed in font 14, direct. It should briefly reflect the essence of the problem (what the work is devoted to), the materials and methods used, the main results obtained. The volume of annotations should be about 200—250 words. Key words should contain 3—5 words (phrases). The information of the author responsible for the correspondence should contain: surname, name, academic degree, academic title, name and address of the organization, Telephone, e-mail.

Please indicate the author's ORCID of each author (for more, see here: <http://orcid.org/>).

The text of the article is printed in 14 size font in straight lines in 1 interval.

If the study was conducted with the support of grants, then this is necessarily indicated on the first page of the article below the horizontal line.

References to the cited literature are enclosed in square brackets and are placed at the end of the sentence before the punctuation mark.

The introduction contains the rationale for the goals and objectives, as well as the relevance of the study.

Materials and methods may contain subtitles. For all reagents, animals, cell cultures, etc. used in the work it is necessary to specify the producers

and/or sources of receipt (with the names of the country, company, institution). Medical research must indicate the institution/hospital in which the research was conducted, and also that the research was approved by the Ethical committee of the relevant institution and all patients received informed consent to the processing of personal data. In experimental studies using animals, it is indicated that the studies were carried out in compliance with all the principles set forth in the Convention for the Protection of Vertebrate Animals used for experimental and other purposes (Strasbourg, France, 1986). Be sure to specify the methods of statistical data processing.

The results may contain subtitles, set out the essence of the research.

The discussion analyzes the data obtained in comparison with the literature data, on the basis of author's conclusions.

After the text of the article after 1 interval in the center of the page under the heading **“REFERENCES”** the list of references cited in the work of literary sources is given in the order of their citation.

The name of the journal or book is given in italics:

1. Melero I., Gaudernack G., Gerritsen W., Huber C., Parmiani G., Scholl S. et al. Therapeutic vaccines for cancer: an overview of clinical trials. *Nat Rev Clin Oncol.* 2014. № 11. P. 509—24.

After **“REFERENCES”** it should be printed the full translation into Russian of the article's title (14, bold, in the center of the page, in capital letters), the name and initials of the author (s), below — affiliation, city and country of each author, translation of abstract and keynotes words. The ORCID and the eLibrary SPIN-code (for more, click here: http://elibrary.ru/projects/science_index/author_tutorial.asp) are specified for each author.

Tables are placed in the necessary place of the text and printed in a font that allows to read them without difficulty, and the table should not go out to the fields and go to the next page. Large tables

can be placed in the text on a separate page in landscape orientation. It is necessary to indicate the number of the table and its name above the table in English and Russian. Each table must be numbered. The headings of columns and rows in each table are written in two languages — English and Russian.

Figures should be inserted into the text (the number of the picture, its name and the necessary explanations must be indicated with the font 10 under the picture). The names of the drawings and the legend are also written in two languages — English and Russian.

Only references cited in the article should be presented in the list of references. References in the original article should include about 20 sources, in the literature review — not limited.

To the manuscript submitted to the journal, the authors necessarily attach a certificate of the

results of the plagiarism test through the ANTIPLAGIAT system. If unauthorized borrowings are detected, as well as with a low coefficient of originality of the text ($< 85\%$), the manuscript deviates from the publication.

The detection of plagiarism of ideas and plagiarism of data is carried out as part of a scientific review, as well as after the publication of manuscripts, upon the fact that the readers have appealed with relevant statements. When establishing the fact of unauthorized borrowing of data (results of scientific work) or the idea, the manuscript (article) will be withdrawn and rejected from publication even if it has already been published.

Manuscripts that do not correspond to the profile or are not designed in accordance with the requirements of the journal are returned to the authors for revision without review by reviewers.

Address of the journal:

117198 Moscow. St. Miklukho-Maklaya 8,

“Peoples’ Friendship University of Russia” (RUDN University), Faculty of Medicine

The editorial board of the journal “RUDN JOURNAL OF MEDICINE”

Phone: +7 9104651537

E-mail: svgur@mail.ru



II МЕЖДУНАРОДНАЯ ОЛИМПИАДА ПО АЛЛЕРГОЛОГИИ И ИММУНОЛОГИИ



Санкт-Петербург

2–5 июля 2020

Уважаемые коллеги!

Всемирная организация по иммунопатологии проводит ВТОРУЮ МЕЖДУНАРОДНУЮ ОЛИМПИАДУ ПО АЛЛЕРГОЛОГИИ И ИММУНОЛОГИИ для студентов и молодых ученых до 33 лет.

Целью проведения данного мероприятия является выявление наиболее талантливых студентов и молодых ученых, стимулирование их индивидуальной научно-практической деятельности в области аллергологии и иммунологии.

Победителей Олимпиады будет определять жюри, в состав которого войдут ведущие зарубежные и отечественные ученые, представляющие вузы и ведущие научные учреждения мира.

Официальные языки Олимпиады – английский и русский.

Олимпиада проводится в два этапа: заочный этап и очный этап.

- На первом (заочном) этапе участники Олимпиады вместе с заявкой подают в Оргкомитет свои материалы до 15 апреля 2020 года.
- Второй (очный) заключительный этап Олимпиады будет проводиться 2–5 июля 2020 года в дни работы представительного научного форума, включающего Всемирный конгресс по астме, аллергии и ХОБЛ, а также Всемирную школу по аллергии под эгидой World Allergy Organization (WAO), в которой примут участие ведущие ученые мира. Участники второго заключительного этапа Олимпиады получат право бесплатного участия как во Всемирном конгрессе, так и во Всемирной школе по аллергии.

Победители Олимпиады будут награждены медалями и почетными сертификатами.

Кроме того, они получат возможность:

- бесплатно участвовать во всех научных форумах 2020 года, проводимых под эгидой Всемирной организации по иммунопатологии;
- представить доклад (устный или стендовый) на Всемирном форуме по иммунопатологии и респираторной аллергии;
- бесплатно опубликовать статью либо тезисы в международном журнале, индексируемом в Web of Science.

Полная информация о первой Международной олимпиаде по аллергологии и иммунологии будет опубликована на сайтах www.wipocis.org и www.isir.ru после 10 января 2020 года.

**Заявку и материалы для участия в Олимпиаде необходимо прислать
до 15 апреля 2020 года в адрес Оргкомитета:**

**Всемирная организация по иммунопатологии, Институт иммунофизиологии
117513 Москва, улица Островитянова 4.**

Справки по телефону: + 7 495 735 1414, e-mail: info@wipocis.org

www.isir.ru