

# РОССИЙСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ ДРУЖБЫ НАРОДОВ



## Вестник Российского университета дружбы народов. Серия: МЕДИЦИНА

2020 Том 24 № 2

DOI: 10.22363/2313-0245-2020-24-2

<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 Мухамьятович**, 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 био-химии, 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, академик 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, член-корреспондент РАН, 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

2020 Том 24 № 2

DOI: 10.22363/2313-0245-2020-24-2

<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, Academician 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, Corresponding Member of the Russian Academy of Sciences, 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.

## Цели, задачи и тематика журнала

Научно-практический рецензируемый медицинский журнал «Вестник Российского университета дружбы народов. Серия: Медицина» выходит ежеквартально с 1997 года.

Цель журнала – интегрировать результаты научных исследований и богатый опыт отечественных и зарубежных специалистов в области клинической медицины и медико-биологических проблем, в первую очередь в области онкологии, физиологии и нейробиологии, аллергологии и иммунологии, медицинской генетики и микробиологии, инфекционных болезней.

Каждый выпуск является тематическим. Тематика каждого выпуска объявляется заранее. Для публикаций принимаются оригинальные статьи, обзоры, а также описание клинических случаев и современных методов диагностики.

Публикации в журнале принимаются по отдельности как на русском или английском языках, так и на обоих языках.

Число публикаций не по теме ограничено.

Авторы должны гарантировать, что статья не была опубликована раньше, в том числе частично и на других языках, и не находится на рассмотрении в других научных журналах.

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.

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.

Электронный адрес: [svgur@mail.ru](mailto:svgur@mail.ru).

---

**Литературный редактор:** *К.В. Зенкин*

**Компьютерная верстка:** *М.В. Рогова*

### Адрес издательства:

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

Подписано в печать 30.04.2020 Выход в свет 23.05.2020. Формат 70×100/16.

Бумага офсетная. Печать офсетная. Гарнитура «Times, Roboto».

Усл. печ. л. 31,62. Тираж 500 экз. Заказ № 447. Цена свободная.

Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования

«Российский университет дружбы народов» (РУДН)

117198, Москва, Россия, ул. Миклухо-Маклая, д. 6

Отпечатано в типографии ИПК РУДН

115419, Москва, Россия, ул. Орджоникидзе, д. 3,

тел. (495) 952-04-41; [publishing@rudn.ru](mailto: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, tasks and topics of the journal

The “RUDN JOURNAL OF MEDICINE” is a quarterly journal that publishes peer-reviewed medical research papers since 1997.

A major goal of the journal is to integrate the results of basic and clinical research and rich experience of domestic and foreign experts in the field of clinical medicine and biomedical problems. Primary areas covered range from oncology, physiology and neurobiology, allergology and immunology, to medical genetics and microbiology, as well as infectious diseases.

Each issue is devoted to a specific medical topic that is announced in advance. We accept original research including important new tools and techniques, reviews, and clinical cases.

Papers may be submitted in Russian and/or English.

The number of off-topic articles is limited.

Authors must ensure that the article was not published elsewhere before, either as a whole or in part, in Russian or other languages. They should also guarantee that the paper submitted is not under consideration in other scientific journals.

The journal is intended for researchers and medical university lecturers and teachers, graduate students and young scientists, practitioners who do research to develop new and improve existing preventive, diagnostic, therapeutic and rehabilitation methods.

By the decision of the Higher Attestation Commission of the Ministry of Science and Higher Education of the Russian Federation, the journal is included in the “List of periodicals in which it is recommended to publish the main results of master’s and doctoral theses”. The Editorial Board of the journal encourages individual researches and research teams to collaborate in preparing issues devoted to specific topics.

Contact e-mail: [svgur@mail.ru](mailto:svgur@mail.ru).

---

**Review editor** *K.V. Zenkin*  
**Computer design** *M.V. Rogova*

**Address of the Editorial Board:**  
3 Ordzhonikidze str., 115419 Moscow, Russian Federation  
Ph. +7 (495) 952-04-41  
e-mail: [publishing@rudn.ru](mailto:publishing@rudn.ru)

**Postal Address of the Editorial Board:**  
Miklukho-Maklaya str., 8, Moscow, Russia, 117198  
Ph. +7 (495) 434-70-07; e-mail: [svgur@mail.ru](mailto:svgur@mail.ru)

Printing run 500 copies. Open price.

Peoples’ Friendship University of Russia (RUDN University)  
6 Miklukho-Maklaya str., 117198 Moscow, Russian Federation

**Printed at RUDN Publishing House:**  
3 Ordzhonikidze str., 115419 Moscow, Russian Federation,  
Ph. +7 (495) 952-04-41; e-mail: [publishing@rudn.ru](mailto:publishing@rudn.ru)

## СОДЕРЖАНИЕ

### **ВНУТРЕННИЕ БОЛЕЗНИ**

Кобалава Ж.Д., Галочкин С.А., Толкачева В.В., Багманова Н.Х. Эффекты и клинические исходы ранней инициации сакубитрил/валсартана у пациентов с хронической сердечной недостаточностью с низкой фракцией выброса ..... 125

Фус А.В., Подолинный Г.И. Полипатии: в поиске факторов этиопатогенетических рисков ..... 135

### **ОНКОЛОГИЯ**

Кудрявцев Г.Ю., Кудрявцева Л.В., Михалева Л.М., Кудрявцева Я.Ю., Соловьева Н.А., Осипов В.А., Бабиченко И.И. Иммуногистохимическое исследование экспрессии белка P53 в аденокарциномах предстательной железы различной степени злокачественности ..... 145

### **ОФТАЛЬМОЛОГИЯ**

Ильюхин О.Е., Фролов М.А., Игнатенко К.В. Функциональные результаты хирургического лечения отслойки сетчатки ..... 156

### **ИММУНОЛОГИЯ**

Абрамшвили Ю.Г., Колесникова Н.В., Борисова О.Ю., Гурьянова С.В. Оптимизация низкомолекулярным биорегулятором бактериального происхождения терапии кондиломатоза ..... 163

Гизингер О.А., Левкова Е.А., Савин С.З. Использование модуляционной интерференционной микроскопии в задачах прикладной иммунологии ..... 168

### **ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ФИЗИОЛОГИЯ**

Комиссарова О.В., Дорохов Е.В. Опыт использования спелеоклиматотерапии в оздоровлении и повышении адаптационных возможностей детей ..... 176

Михайлова С.В. Физиологическое обоснование применения показателей для оценки фитнес-здоровья студенческой молодежи ..... 183

**CONTENTS****INTERNAL DISEASES**

- Kobalava Z.D., Galochkin S.A., Tolkacheva V.V., Bagmanova N.Kh.** Effects and clinical outcomes of early initiation of sacubitril/valsartan in patients with chronic heart failure with a low ejection fraction ..... 125
- Fus A.V., Podolinny G.I.** Polypathy: searching for etiopathogenetic risks factors ..... 135

**ONCOLOGY**

- Kudryavtsev G.Y., Kudryavtseva L.V., Mikhaleva L.M., Kudryavtseva Y.Y., Solovyeva N.A., Osipov V.A., Babichenko I.I.** Immunohistochemical study of P53 protein expression in different prostate cancer Gleason grading groups ..... 145

**OPHTHALMOLOGY**

- Ilyukhin O.E., Frolov M.A., IgnatenkoThe K.V.** Functional results of surgical treatment of retinal detachment ..... 156

**IMMUNOLOGY**

- Abramashvili Yu.G., Kolesnikova N.V., Borisova O.Yu., Guryanova S.V.** Optimization of condylomatosis therapy with a low molecular weight bioregulator of bacterial origin ..... 163
- Gizinger O A., Levkova E.A., Savin S.Z.** Use of modulation interference microscopy in applied immunology ..... 168

**EXPERIMENTAL PHYSIOLOGY**

- Komissarova O.V., Dorohov E.V.** Applying of speleoclimatotherapy for improving children's health and adaptational possibilities ..... 176
- Mikhaylova S.V.** Physiological substantiation for indicators application to evaluate the young student's fitness health ..... 183

**ВНУТРЕННИЕ БОЛЕЗНИ. НАУЧНАЯ СТАТЬЯ**  
**INTERNAL DISEASES. RESEARCH ARTICLE**

DOI: 10.22363/2313-0245-2020-24-2-125-134

## **Эффекты и клинические исходы ранней инициации сакубитрил/валсартана у пациентов с хронической сердечной недостаточностью с низкой фракцией выброса**

**Ж.Д. Кобалава, С.А. Галочкин, В.В. Толкачева, Н.Х. Багманова**

Российский университет дружбы народов, Москва, Российская Федерация

**Аннотация.** *Актуальность.* Хроническая сердечная недостаточность – одна из наиболее значимых проблем медицины. Целью исследования является оценка эффектов и клинических исходов ранней инициации сакубитрил/валсартана у пациентов с хронической сердечной недостаточностью с низкой фракцией выброса. *Материалы и методы.* В открытое исследование включены 30 пациентов, госпитализированных в стационар по поводу эпизода острой декомпенсированной сердечной недостаточности II–IV класса по NYHA и сниженной, на момент госпитализации, фракцией выброса  $\leq 40\%$  (ХСНнФВ) (83,3% мужчин, средний возраст 66,0 [58,0–76,0] лет). Пациенты получали первую дозу исследуемого препарата не позднее, чем за 6 часов до выписки из стационара. Период активного лечения составил 26 недель. На 12 и 26 неделе оценивали количество пациентов, достигших целевого уровня дозы препарата в 400 мг/сут., а также динамику симптомов и биомаркеров сердечной недостаточности (СН). В течение всего периода исследования регистрировали нежелательные явления. *Результаты.* Целевую дозу исследуемого препарата к 12 неделе получали 70% пациентов (n=21), к 26 неделе – 77,8% (n=21). При оценке клинического статуса в ходе исследования у подавляющего большинства пациентов было достигнуто значительное снижение выраженности основных симптомов и активности биомаркеров СН. К моменту завершения исследования три пациента выбыли по причине развития нежелательных явлений. Остальные 27 (90%) пациентов завершили программу в соответствии с протоколом. *Заключение.* Сакубитрил/валсартан является хорошо переносимым и эффективным препаратом, обладающим высоким профилем безопасности при назначении пациентам с острой декомпенсацией ХСН с низкой фракцией выброса.

**Ключевые слова:** сердечная недостаточность, сакубитрил/вальсартан, юперлио, терапия

**Вклад авторов.** Кобалава Ж.Д. – концепция и дизайн исследования; Галочкин С.А. – сбор и обработка материалов; Толкачева В.В. – анализ полученных данных, написание текста; Багманова Н.Х. – анализ полученных данных, написание текста.

**Заявление о конфликте интересов.** Авторы заявляют об отсутствии потенциального конфликта интересов, требующего раскрытия в данной статье.

Поступила 22.02.2020. Принята 06.04.2020.



This work is licensed under a Creative Commons Attribution 4.0 International License  
<https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>

**Для цитирования:** Кобалава Ж.Д., Галочкин С.А., Толкачева В.В., Багманова Н.Х. Эффекты и клинические исходы ранней инициации сакубитрил/валсартана у пациентов с хронической сердечной недостаточностью с низкой фракцией выброса // Вестник Российского университета дружбы народов. Серия: Медицина. 2020. Т. 24. № 2. С. 117–134. DOI: 10.22363/2313-0245-2020-24-2-125-134

## Effects and clinical outcomes of early initiation of sacubitril/valsartan in patients with chronic heart failure with a low ejection fraction

Z.D. Kobalava, S.A. Galochkin, V.V. Tolkacheva, N. Kh. Bagmanova

Peoples' Friendship University of Russia (RUDN University), Moscow, Russian Federation

**Abstract.** *Aim:* to evaluate effects and clinical outcomes of early initiation of sacubitril/valsartan in patients with chronic heart failure with a low ejection fraction. *Methods:* 30 patients admitted to the clinic for an episode of acute heart failure (AHF) II–IV class NYHA and decreased ejection fraction  $\leq 40\%$  (83.3% of men, mean age 66.0 [58.0–76.0] years) were included into the open study. Patients received the first dose of the study drug no later than 6 hours before discharge from the hospital. The period of active treatment was 26 weeks. At week 12 and 26, the number of patients receiving the target dose of 400 mg/day, as well as the dynamics of symptoms and severity of heart failure (HF) were evaluated. During the entire period of the study, safety parameters were investigated in all patients. *Results.* 70% of patients (n=21) received the target dose by week 2 77,8% (n=21) received the target dose of 200 mg 2 times a day at week 26. The positive effect in the dynamics of symptoms, as well as the severity of HF in the vast majority of patients were observed, a significant reduction in the severity of the main symptoms of HF was achieved, patients moved to a lower class of HF. 3 patients dropped out due to adverse events (1) and serious adverse events (2). 27 (90%) patients completed the program in accordance with the Protocol. *Conclusion.* Sacubitril/valsartan is well tolerated, effective and safety drug in patients with CHF and a low ejection fraction.

**Key words:** heart failure, sacubitril/valsartan, uperio, therapy

**Author Contributions.** Kobalava Zh. D – concept and design of the study; Galochkin S.A. – collection and processing of materials; Tolkacheva V.V. – analysis of the received data, writing the text; Bagmanova N.H. – analysis of the received data, writing the text.

**Conflict of Interest Statement.** The authors declare no conflict of interest.

Received 22.02.2020. Accepted 06.04.2020.

**For citation:** Kobalava Z.D., Galochkin S.A., Tolkacheva V.V., Bagmanova N. Kh. Effects and clinical outcomes of early initiation of sacubitril/valsartan in patients with chronic heart failure with a low ejection fraction. RUDN Journal of Medicine. 2020 May; 24(2): 125–134. DOI: 10.22363/2313-0245-2020-24-2-125-134

### Введение

Хроническая сердечная недостаточность (ХСН) – патофизиологический синдром, развивающийся в исходе сердечно-сосудистого континуума, который характеризуется прогрессирующей неспособностью сердца обеспечивать адекватное кровоснабжение органов и тканей. СН является ведущей причиной для госпитализаций лиц старше 65 лет в развитых странах, при этом ожидается

дальнейшее увеличение распространенности ХСН в мире [1].

Острая декомпенсированная сердечная недостаточность (ОДСН) является наиболее частой причиной госпитализации пациентов с ХСН, а также случаев повторных госпитализаций пациентов в течение 12 месяцев после выписки из стационара [2, 3]. Частота повторных госпитализаций в течение 30 дней после выписки из стационара может дости-

гать 25%, а смертность 10% [4]. Именно поэтому пациенты с ХСН нуждаются в современной, высокоэффективной лекарственной терапии, а также в обеспечении преемственности между госпитальным и амбулаторным этапами ведения [5]. Текущая госпитализация предоставляет врачу возможность не только провести тщательное всестороннее обследование с оценкой рисков, но также оптимизировать или инициировать терапию ХСН препаратами с доказанной эффективностью, тем самым улучшив прогноз.

**Сакубитрил/валсартан (Юперо®)** – первый представитель комбинированного препарата ингибитора неприлизина и блокатора рецепторов к ангиотензину II 1-го типа (АТ1) (АРНИ).

В ходе исследования PARADIGM-HF (n=8442) Юперо® достоверно снижал риск смерти от сердечно-сосудистых причин и повторной госпитализаций на 20%, в сравнении с эналаприлом. Однако результаты были получены преимущественно среди стабильных амбулаторных больных ХСН, что могло служить причиной недостаточно активного внедрения препарата в клиническую практику, несмотря на включение в клинические рекомендации по лечению острой и хронической сердечной недостаточности [6–9].

По данным регистра сердечной недостаточности (Get With The Guidelines-Heart Failure (GWTG-HF) registry), только 2,3% госпитализированным пациентам был назначен данный препарат до выписки из стационара, хотя 70% пациентов имели показания для его назначения [10]. Одной из возможных причин послужило отсутствие данных о переносимости и безопасности сакубитрил/валсартана при его раннем назначении. В недавно проведенном исследовании PIONEER-HF (n=887) среди больных хронической сердечной недостаточностью с низкой фракцией выброса (ХСНнФВ), госпитализированных с ОДСН инициация Юперо после стабилизации гемодинамики ассоциировалась с более выраженным снижением уровня NT-proBNP в сравнении с эналаприлом [11,12]. В исследовании TRANSITION (n=1002) 90% пациентов получали Юперо в дозах от 100 до 400 мг/сут., при этом 50% достигли целевого уровня дозы на 10 неделе.

В обоих исследованиях препарат обладал хорошим профилем безопасности и низкой частотой отмены [13]. Результаты исследования TRANSITION показывают, что сакубитрил/валсартан может быть рекомендован пациентам в ранние сроки после эпизода ОДСН, что дает врачу дополнительную уверенность в оптимизации лечения с помощью инновационных препаратов.

*Цель работы:* оценить эффекты и клинические исходы ранней инициации сакубитрил/валсартана у пациентов с хронической сердечной недостаточностью с низкой фракцией выброса.

### Материалы и методы исследования

В исследование включали пациентов обоих полов  $\geq 18$  лет, госпитализированных в городской стационар с ОДСН (de novo или декомпенсацией ХСН) и снижением фракции выброса  $\leq 40\%$  на скрининге. Пациенты не получали внутривенные диуретики и инотропные средства на протяжении не менее 24 часов до инициации Юперо®, а также вазодилататоры, за исключением нитроглицерина. Уровень систолического АД (САД) составлял  $\geq 110$  мм рт.ст. на протяжении не менее 6 часов до инициации Юперо по данным неоднократных измерений.

Не включали пациентов с гиперчувствительностью на сакубитрил, валсартан или любые блокаторы ангиотензиновых рецепторов; симптоматической гипотензией и/или САД  $< 110$  мм рт. ст. или  $> 180$  мм рт. ст.; с рСКФ (СКД-ЕП1)  $< 15$  мл/мин/1,73 м<sup>2</sup>, гиперкалиемией  $> 5,4$  ммоль/л; наличием ангионевротического отека (наследственный, идиопатический), либо связанного с предшествующей терапией ингибиторами АПФ, АРА; с тяжелым нарушением функции печени, биллиарным циррозом и холестазом.

Всеми пациентами перед проведением процедур исследования подписывались информированные согласия. Исследование было выполнено в соответствии со стандартами надлежащей клинической практики (Good Clinical Practice) и принципами Хельсинской Декларации. Протокол исследования был одобрен локальным этическим комитетом.

Начальный уровень дозы Юперо® выбирался врачом-исследователем в соответствии с инструк-

цией к препарату. В случае приема иАПФ, перед первым приемом Юперии® соблюдался 36-часовой период отмытки. Период активного лечения составил 26 недель. Титрация дозы осуществлялась с интервалом 2–4 недели на основании оценки клинического статуса и лабораторных данных. При необходимости доза могла быть снижена или проведена временная отмена препарата. На 12 и 26 неделе оценивали количество пациентов, получающих целевую дозу препарата 400 мг/сут. В течение всего периода исследования оценивали параметры безопасности у всех пациентов – проводили физический осмотр, оценку жизненно-важных показателей, лабораторные данные, ЭКГ и частоту развития нежелательных явлений. Контроль АД производился

посредством самоконтроля АД (СКАД). Показатели АД, ЧСС и нежелательные явления фиксировались пациентами в индивидуальном дневнике самоконтроля. Всем пациентам была доступна обратная связь с врачом по телефону или E-mail.

Результаты анализировали с использованием пакета программ SPSS Statistics 22.0. Результаты считали статистически значимыми при значениях  $p < 0,05$ . Средние величины представлены в виде Med (IQR),  $M \pm SD$ .

### Результаты исследования

В период с января по июнь 2019 года в исследование были рандомизированы 30 пациентов: 25 мужчин, 5 женщин (табл. 1).

Таблица 1 / Table 1

Клинико-демографическая характеристика групп  
Clinical-demographic characteristics of the groups

Параметр/ Parameter	Общая группа (n=30) Total group (n=30)
Пол муж/жен, n (%) / Gender male/female, n (%)	25 (83,3)/5 (16,7)
Возраст, Me (IQR), лет / Age, Me (IQR), years	66,0[58,0; 76,0]
ИМТ, кг/м <sup>2</sup> / BMI, kg/m <sup>2</sup>	28,16 ± 4,2
Курение, n (%) / Smoking, n (%)	11 (36,7)
Причина ХСН, n (%) / AHF cause: ИБС / ischemic heart disease АГ / Arterial hypertension ДКМП / Dilated cardiomyopathy	20 (66,7) 7 (23,3) 3 (10,0)
Длительность ХСН, Me [IQR], лет / AHF duration, Me [IQR], years	3,8 [2,0; 4,1]
Артериальная гипертензия, n (%) / Arterial hypertension, n (%)	27 (90,0)
ИБС, n (%) / Ischemic heart disease, n (%)	21 (70,0)
Инфаркт миокарда, n (%) / Myocardial infarction, n (%)	20 (66,7)
Фибрилляция/трепетание предсердий, n (%) / Atrial fibrillation/flutter, n (%)	17 (56,7)
ОНМК, n (%) / Stroke, n (%)	7 (23,3)
Сахарный диабет, n (%) / Diabetes mellitus, n (%)	15 (50,0)
Хроническая болезнь почек 1–3 стадии, n (%) / Chronic kidney disease 1–3 stage, n (%)	11 (36,7)
ХОБЛ, n (%) / Chronic obstructive pulmonary disease, n (%)	4 (13,3)
АКШ, n (%) / Coronary artery bypass grafting, n (%)	3 (10,0)
ЧКВ, n (%) / Percutaneous coronary intervention, n (%)	5 (16,7)
ЭКС/ИКД/СРТ, n (%) / Pacemaker, n (%)	1 (3,3)
ХСН, de novo n (%) / CHF, de novo, n (%)	5 (16,7)
Госпитализации с ОДЧН за 12 мес., n (%) / Hospitalization due to AHF within 12 month, n (%)	21 (70,0)

По направлению из поликлиники поступили 14 (46,7%) пациентов, остальные доставлены бригадами скорой помощи. Десять пациентов (33,3%)

исходно были госпитализированы в отделение реанимации и интенсивной терапии. Основные классы рекомендованных при ХСН групп лекарственных

препаратов принимали чуть более половины пациентов в дозах значительно ниже целевого уровня. Средняя продолжительность пребывания пациентов в отделение реанимации и интенсивной терапии до перевода в отделение кардиологии составила  $67,7 \pm 11,6$  часов.

В стационаре пациенты получали лечение в соответствии со стандартами. Введение вазодилаторов (во всех случаях нитроглицерина) проводилось у 12 (40%) пациентов. В качестве петлевого диуретика применялся фуросемид. Внутривенный путь введения фуросемида при поступлении был выбран у 25 (83,3%) больных в средней дозе 60,0 [50,0; 80,0] мг. Среднее время перехода с внутривенной на пероральную форму введения составило 5,0 [4,0; 7,8] дней.

Рекомендуемая начальная доза Юпериио 200 мг/сут. в сутки была назначена 15 пациентам, доза 100 мг/сут – 15 пациентам в связи с тем, что они до включения в исследование получали небольшие дозы иАПФ/АРА. Препарат был назначен в среднем на 9,5 [8,0; 10,0] сутки при общей продолжительности госпитализации  $10,2 \pm 1,9$  суток.

К 12 неделе 70% пациентов (n=21) получали целевую дозу исследуемого препарата, к 26 неделе – 77,8% (n=21) (табл. 2). В одном случае титрация дозы не проводилась по причине развития симптоматической артериальной гипотензии. Пять пациентов к 26 неделе получали исследуемый препарат в дозе 100 мг 2 раза в день. У 4-х из них наблюдалось снижение рСКФ. У одного пациента к 26 неделе препарат был отменен в связи с развитием гиперкалиемии, двое пациентов выбыли из исследования по причине летального исхода.

Таблица 2 / Table 2

Динамика титрации дозы (n=30)  
Dynamics of dose titration (n=30)

Доза, мг в сут., (%) Dose, mg/day, n (%)	Исходно (n=30) At baseline (n=30)	Неделя 12 (n=30) Week 12 (n=30)	Неделя 26 (n=27*) Week 26 (n=27*)
100	15 (50,0)	2 (6,7)	1 (3,7)
200	15 (50,0)	7 (23,3)	5 (18,5)
400	0	21 (70,0)	21 (77,8)

\*Примечание: в 2 случаях отмена вследствие смерти, в 1 случае из-за гиперкалиемии

Динамика АД при СКАД представлена в таблице 3.

Таблица 3 / Table 3

Динамика АД по данным СКАД на фоне терапии сакубитрил/валсартаном в течение 26 недель (n=30)  
Home BP with sacubitril/valsartan treatment for 26 weeks (n=30)

Параметры/ Parameter	Исходно/At baseline	Неделя 26/Week 26
САД, Ме [IQR] мм рт.ст. SBP, Me [IQR] mm Hg	113,3 [101,0; 124,4]	117,9 [110,6; 120,7]
ДАД, Ме [IQR] мм рт.ст. DBP, Me [IQR] mm Hg	70,1 [68,4; 74,1]	70,7 [68,8; 75,0]

### Клинические эффекты

При оценке динамики симптомов, а также тяжести сердечной недостаточности у подавляющего большинства пациентов было достигнуто значительное снижение выраженности основных симптомов

сердечной недостаточности, с переходом пациентов в более низкий класс СН (табл. 4). Выявлено достоверное снижение NT-proBNP с 1938,0 [753,0; 5201,0] пг/мл исходно до 792,0 [260,7; 1468,2] пг/мл через 26 недель лечения ( $p < 0,05$ ).

Таблица 4 / Table 4

**Динамика клинико-функциональных характеристик пациентов на фоне терапии сакубитрил/валсартаном в течение 26 недель (n=30)**  
**Clinical-functional characteristics of patients treated with sacubitril / valsartan for 26 weeks (n=30)**

Параметр / Parameter	Исходно (n=30) / At baseline (n=30)	Неделя 26 (n=27) / Week 26 (n=27)
ФК/Functional class (NYHA), n (%)		
I	0	6 (22,2)
II	9 (30,0)	21 (77,8)
III	14 (46,7)	0
IV	7 (23,3)	0
Одышка при нагрузке, Shortness of breath, n (%)		
Нет/No	0	6 (22,2)
Легкая/Mild	5 (16,7)	19 (70,3)
Умеренная/Moderate	20 (66,6)	2 (7,5)
Тяжелая/Severe	5 (16,7)	0
Слабость, Weakness, n (%)		
Нет/No	3 (10,1)	14 (51,9)
Легкая/Mild	7 (23,3)	13 (48,1)
Умеренная/Moderate	20 (66,6)	0
Ортопноэ, Orthopnea, n (%)		
Нет/No	17 (56,7)	27 (100,0)
1 подушка/pillow	11 (36,6)	0
2 подушки/ pillows	2 (6,7)	0
Отеки, oedema, n (%)		
Нет/No	4 (13,4)	16 (59,2)
Следы/Trace	8 (26,6)	7 (25,9)
1+	12 (40,0)	4 (14,9)
2+	4 (13,3)	0
3+	2 (6,7)	0
Хрипы, rales, n (%)		
Нет/No	22 (73,3)	27 (100,0)
< 1/3 площади легких/ < 1/3 of the lung area	8 (26,7)	0
Гепатомегалия, hepatomegaly, n (%)	12 (40,0)	0

### Безопасность и переносимость

Терапия сакубитрил/валсартаном хорошо переносилась пациентами. Из 30 пациентов, которым был назначен препарат, 3 пациента выбыло по причине развития нежелательных (1) и серьезных нежела-

тельных явлений (2). Остальные 27 (90%) пациентов завершили программу в соответствии с протоколом.

Нежелательные явления были зарегистрированы у 3 пациентов (10%). Отмечено 2 (6,6%) серьезных нежелательных явления (СНЯ) – смерть

вследствие ОСН (1), внезапная коронарная смерть (1). Из несерьезных НЯ наиболее значимым был случай гиперкалиемии, который потребовал отмены исследуемого препарата (табл. 5). Наиболее частыми НЯ были случаи снижения расчетной СКФ (n=5), артериальной гипотензии (n=4), госпитализации

по поводу декомпенсации СН (n=2), фибрилляции предсердий (n=1), пневмонии (n=1).

Назначение сакубитрил/валсартана сопровождалось достоверным улучшением функционального состояния печени (табл. 6).

Таблица 5 / Table 5

**Частота нежелательных явлений на фоне терапии сакубитрил/валсартаном в течение 26 недель (n=30)**  
**Adverse events during treatment with sacubitril/valsartan for 26 weeks (n=30)**

Нежелательное явление / Adverse event	Все (n=30) / All (n=30)
Гиперкалиемия / hyperkalemia, n (%)	1 (3,3)
Снижение рСКФ ( $\geq 25\%$ ), мл/мин/1,73м <sup>2</sup> n(%) / Decreasing of eGFR ( $\geq 25\%$ ), ml/min, 1.73 m <sup>2</sup> n(%)	5 (16,6)
Артериальная гипотензия, n (%) / Arterial hypotension, n (%)	4 (13,3)
Фибрилляция предсердий, n (%) / Atrial fibrillation, n (%)	1 (3,3)
Декомпенсация сердечной недостаточности, n (%) / Decompensation of heart failure, n (%)	2 (6,6)
Пневмония / pneumonia n (%)	1 (3,3)
Смерть / death, n (%)	2 (6,6)
Внезапная / Sudden	1
Вследствие ОСН*/ due to AHF	1

\*-острая сердечная недостаточность/ AHF-acute heart failure

Таблица 6 / Table 6

**Динамика лабораторных показателей на фоне терапии сакубитрил/валсартаном в течение 26 недель (n=27)**  
**Laboratory results during treatment with sacubitril / valsartan for 26 weeks (n=27)**

Параметр/Parameter	Исходно/At baseline	Неделя 26/ Week 26	p
СКФ, мл/мин/1,73 м <sup>2</sup> GFR, ml/min/1,73m <sup>2</sup>	62,9 [50,7; 83,5]	62,7 [37,1; 82,5]	0,837
Креатинин, мкмоль/л Creatinine, mkmol/l	103,0 [86,0; 120,0]	101,0 [82,5; 135,8]	0,614
Глюкоза, ммоль/л Glucose, mmol/l	6,4 [4,7; 7,7]	6,4 [5,4; 8,7]	0,386
Калий, ммоль/л Potassium, mmol/l	4,8 [4,3; 4,8]	4,6 [4,3; 4,9]	0,920
Мочевина, ммоль/л Urea, mmol/l	8,6 [7,3; 13,6]	6,9 [6,1; 13,9]	0,247
Общ. билирубин, мкмоль/л Total bilirubin, mkmol/l	17,0 [11,5; 32,8]	17,5 [8,3; 21,8]	0,731
АСТ, Е/л AST, U/l	25,0 [16,0; 33,4]	17,5 [14,0; 20,8]	0,001
АЛТ, Е/л ALT, U/l	24,0 [14,0; 34,7]	13,5 [9,3; 21,3]	0,001
Щ. фосфатаза, Е/л Alkaline phosphatase, U/l	88,5 [76,3; 101,5]	75,0 [67,0; 108,0]	0,702
О. холестерин, ммоль/л Total cholesterol, mmol/l	3,5 [2,9; 4,6]	3,8 [2,9; 4,3]	0,658
Кальций, ммоль/л Calcium, mmol/l	2,4 [2,3; 2,4]	2,4 [2,3; 2,4]	0,778
Микроальбумин мочи, мг/л Urine microalbumin, mg/l	10,7 [1,0; 24,0]	14,3 [3,8; 102,9]	0,148

## Обсуждение результатов

ХСН с низкой фракцией выброса остается одной из самых серьезных проблем ведения пациентов, страдающих сердечно-сосудистыми заболеваниями. Она является частой причиной госпитализаций, ведет к увеличению расходов и преждевременной смерти пациентов. На сегодняшний день большинство врачей используют алгоритм лечения ХСН, рекомендованный Европейским обществом кардиологов в 2016 г. [8]. Данный алгоритм можно разделить на две части. Первая – это классическая нейрогуморальная тройная блокада, включающая бета-блокаторы, ингибиторы АПФ и антагонисты минералокортикоидных рецепторов. Вторая часть включает новый препарат – ингибитор неприлизина сакубитрил/валсартан (Юперлио®).

Неприлизин – один из ферментов, участвующих в метаболизме амилоида Р головного мозга и спинномозговой жидкости, нейтрализующий систему натрийуретических пептидов. Сакубитрил/валсартан (Юперлио®) одновременно подавляет активность неприлизина и блокирует рецепторы к ангиотензину II 1-го типа.

Как известно, блокаторы рецепторов АТ II, первого типа являются альтернативой ингибиторам АПФ по данным результатов крупномасштабных исследований [13–16]. Блокаторы рецепторов ангиотензина II не влияя на метаболизм кининов, в отличие от ингибиторов АПФ потенциально имеют меньший риск развития ангионевротических осложнений на фоне их приема.

Такой подход привел к впечатляющим результатам, полученным в клиническом испытании PARADIGM-HF. Это наиболее масштабное многоцентровое рандомизированное двойное слепое исследование по СН, в ходе которого сравнивали Юперлио® и эналаприл, как дополнение к другим препаратам, назначаемым при СН. Согласно полученным данным Юперлио® по сравнению с эналаприлом статистически более достоверно снижал риск летального исхода по причине ССЗ. На фоне приема Юперлио® было достигнуто уменьшение случаев госпитализации с ХСН на 21,8% в группе исследуемого препарата и на 26,5% – в группе эналаприла. Наиболее убедительным результатом стало

снижение относительного риска общей смертности на 16% по сравнению с эналаприлом [6, 12, 16–18].

В исследовании TRANSITION оценивали безопасность и переносимость препарата сакубитрил/валсартан у пациентов с ХСН и низкой фракцией выброса после эпизода ОДСН и последующей стабилизацией состояния. Через 10 недель более 86% пациентов получали исследуемый препарат в дозе 200 мг 2 раза в день [19]. В нашем исследовании к 12 неделе 70% (n=21) пациентов получали целевую дозу 200 мг 2 раза в день исследуемого препарата, к 26 неделе – 77,8% (n=21). Частота возникновения нежелательных явлений была схожей между группами пациентов, получавших препарат во время госпитализации и сразу после выписки. Такие же данные получены в исследовании TRANSITION [19].

## Выводы

Сакубитрил/валсартан (Юперлио®) является хорошо переносимым, эффективным препаратом, обладающим высоким профилем безопасности при назначении пациентам с острой декомпенсацией ХСН с низкой фракцией выброса.

## Список литературы

1. McMurray JJ, Adamopoulos S, Anker SD, et al. ESC Committee for Practice Guidelines. ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2012: The Task Force for the Diagnosis and Treatment of Acute and Chronic Heart Failure 2012 of the European Society of Cardiology. Developed in collaboration with the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. *Eur Heart J*. 2012. V 33. P 1787–1847.
2. Christ M, Stork S, Dorr M, Heppner HJ, Muller C, Wachter R, Riemer U, Trend HF Germany Project. Heart failure epidemiology 2000–2013: insights from the German Federal Health Monitoring System. *Eur J Heart Fail* 2016. V 18. P 1009–1018.
3. Maggioni AP, Anker SD, Dahlstrom U, et al. Heart Failure Association of the ESC. Are hospitalized or ambulatory patients with heart failure treated in accordance with European Society of Cardiology guidelines? Evidence from 12,440 patients of the ESC Heart Failure Long-Term Registry. *Eur J Heart Fail*. 2013. V 15. P 1173–1184.
4. Greene SJ, Fonarow GC, Vaduganathan M, Khan SS, Butler J, Gheorghiadu M. The vulnerable phase after hospitalisation for heart failure. *Nat Rev Cardiol*. 2015. V 12. P 220–229.
5. Мареев В.Ю., Фомин И.В., Агеев Ф.Т. и др. Клинические рекомендации ОССН – РКО – РНМОТ. Сердечная недостаточность: хроническая (ХСН) и острая декомпенсированная (ОДСН). Диагностика, профилактика и лечение. Кардиология. 2018. Т. 58(6S). С. 8–158.

6. McMurray JJ., Packer M., Desai A.S. et al. Angiotensin-neprilysin inhibition versus enalapril in heart failure. *N Engl J Med*. 2014. Vol. 371. P. 993–1004.
7. EMA, New medicine to treat heart failure recommended for approval. Available at: [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/EPAR\\_-\\_Public\\_assessment\\_report/human/004062/WC500197538.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Public_assessment_report/human/004062/WC500197538.pdf).
8. ESC GUIDELINES. 2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure: The Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur J Heart Fail*. 2016. Vol. 18 (8). P. 891–975.
9. FDA. FDA approves new drug to treat heart failure. Available at: [www.fda.gov/NewsEvents/Newsroom/PressAnnouncements/ucm453845.htm](http://www.fda.gov/NewsEvents/Newsroom/PressAnnouncements/ucm453845.htm)
10. Ambrosy AP, Mentz RJ, Fiuzat M, Cleland JGF, Greene SJ, O'Connor CM, Teerlink JR, Zannad F, Solomon SD. The role of angiotensin receptor-neprilysin inhibitors in cardiovascular disease-existing evidence, knowledge gaps, and future directions. *Eur J Heart Fail*. 2018. V 20. P 963–972.
11. Velazquez EJ, Morrow DA, DeVore AD, Duffy CI, Ambrosy AP, McCague K, Rocha R, Braunwald E. PIONEER-HF Investigators. Angiotensin-neprilysin inhibition in acute decompensated heart failure. *N Engl J Med*. 2019. V380. P. 539–548.
12. Кобалава Ж.Д., Виллевальде С.В., Лукина О.И. Прорыв в лечении больных с сердечной недостаточностью с низкой фракцией выброса: клиническое значение исследования PARADIGM-HF. *Кардиология*. 2017. № 2. С. 76–82
13. Cohn JN, Tognoni G. Valsartan Heart Failure Trial Investigators. A randomized trial of the angiotensin-receptor blocker valsartan in chronic heart failure. *N Engl J Med*. 2001. V 345. P. 1667–1675.
14. Pfeffer MA, Swedberg K, Granger CB. CHARM Investigators and Committees. Effects of candesartan on mortality and morbidity in patients with chronic heart failure: the CHARM-Overall programme. *Lancet*. 2003. V 362. P. 759–66.
15. McMurray JJ, Ostergren J, Swedberg K. CHARM Investigators and Committees. Effects of candesartan in patients with chronic heart failure and reduced left-ventricular systolic function taking angiotensin-converting-enzyme inhibitors: CHARM-Added trial. *Lancet*. 2003. V 362. P 767–771.
16. Кобалава Ж.Д., Виллевальде С.В., Мерай И.А., Лукина О.И. Влияние сакубитрил/валсартана на натрийурез, диурез и уровень артериального давления у пациентов с артериальной гипертензией. *Рациональная фармакотерапия в кардиологии*. 2017. Т13. № 3. С 370–377.
17. Кобалава Ж.Д., Виллевальде С.В., Мерай И.А., Школьников Е.Э., Лукина О.И. Эффекты сакубитрил/валсартана на параметры артериальной ригидности и левожелудочково-артериального сопряжения у пациентов с сердечной недостаточностью с низкой фракцией выброса. *Рациональная фармакотерапия в кардиологии*. 2018. Т14. № 2. С 210–216.
18. Галочкин С.А., Лукина О.И., Мерай И.А., Виллевальде С.В., Кобалава Ж.Д. Опыт госпитальной инициации сакубитрил/валсартана у пациентки после эпизода декомпенсации сердечной недостаточности. *Кардиология*. 2018. Т58. № 5. С.60–64.
19. Watcher R. et al. Initiation of sacubitril/valsartan in haemodynamically stabilized heart failure patients in hospital or early after discharge: primary results of the randomized TRANSITION study. *Eur J Heart Fail*. 2019. DOI: 10.1002/ejhf.1498–15.

## REFERENCES

1. McMurray JJ, Adamopoulos S, Anker SD, Auricchio A, et al. ESC Committee for Practice Guidelines. ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2012: The Task Force for the Diagnosis and Treatment of Acute and Chronic Heart Failure 2012 of the European Society of Cardiology. Developed in collaboration with the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. *Eur Heart J*. 2012;33:1787–1847.
2. Christ M, Stork S, Dorr M, Heppner HJ, Muller C, Wachter R, Riemer U, Trend HF Germany Project. Heart failure epidemiology 2000–2013: insights from the German Federal Health Monitoring System. *Eur J Heart Fail*. 2016;18:1009–18.
3. Maggioni AP, Anker SD, Dahlstrom U, et al. Heart Failure Association of the ESC. Are hospitalized or ambulatory patients with heart failure treated in accordance with European Society of Cardiology guidelines? Evidence from 12,440 patients of the ESC Heart Failure Long-Term Registry. *Eur J Heart Fail* 2013;15:1173–84.
4. Greene SJ, Fonarow GC, Vaduganathan M, Khan SS, Butler J, Gheorghiadu M. The vulnerable phase after hospitalisation for heart failure. *Nat Rev Cardiol*. 2015;12:220–9.
5. Mareev V.Y., Fomin I.V., Ageev F.T., et al. Russian Heart Failure Society, Russian Society of Cardiology. Russian Scientific Medical Society of Internal Medicine Guidelines for Heart failure: chronic (CHF) and acute decompensated (ADHF). Diagnosis, prevention and treatment. *Kardiologia*. 2018; 58(6S):8–158. (In Russ.) <https://doi.org/10.18087/cardio.2475> (In Russ.)]
6. McMurray J.J., Packer M., Desai A.S. et al. Angiotensin-neprilysin inhibition versus enalapril in heart failure. *N Engl J Med*. 2014;371: 993–1004.
7. EMA, New medicine to treat heart failure recommended for approval. Available at: [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/EPAR\\_-\\_Public\\_assessment\\_report/human/004062/WC500197538.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Public_assessment_report/human/004062/WC500197538.pdf).
8. ESC GUIDELINES. 2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure: The Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur J Heart Fail*. 2016; 18(8):891–975.
9. FDA. FDA approves new drug to treat heart failure. Available at: [www.fda.gov/NewsEvents/Newsroom/PressAnnouncements/ucm453845.htm](http://www.fda.gov/NewsEvents/Newsroom/PressAnnouncements/ucm453845.htm)
10. Ambrosy AP, Mentz RJ, Fiuzat M, Cleland JGF, Greene SJ, O'Connor CM, Teerlink JR, Zannad F, Solomon SD. The role of angiotensin receptor-neprilysin inhibitors in cardiovascular disease-existing evidence, knowledge gaps, and future directions. *Eur J Heart Fail* 2018;20:963–72.
11. Velazquez EJ, Morrow DA, DeVore AD, Duffy CI, Ambrosy AP, McCague K, Rocha R, Braunwald E. PIONEER-HF Investigators.

- Angiotensin-neprilysin inhibition in acute decompensated heart failure. *N Engl J Med.* 2019;380: 539–48.
12. Kobalava Z.D., Villevalde S.V., Lukina O.I. A Breakthrough in the Treatment of Patients With Heart Failure With Reduced Ejection Fraction: the Clinical Significance of the RARADIGM HF-Trial. *Cardiology.* 2017;2:76–82 (In Russ).
  13. Cohn JN, Tognoni G. Valsartan Heart Failure Trial Investigators. A randomized trial of the angiotensin-receptor blocker valsartan in chronic heart failure. *N Engl J Med.* 2001;345:1667–75.
  14. Pfeffer MA, Swedberg K, Granger CB. CHARM Investigators and Committees. Effects of candesartan on mortality and morbidity in patients with chronic heart failure: the CHARM-Overall programme. *Lancet.* 2003; 362:759–66.
  15. McMurray JJ, Ostergren J, Swedberg K, CHARM Investigators and Committees. Effects of candesartan in patients with chronic heart failure and reduced left-ventricular systolic function taking angiotensin-converting-enzyme inhibitors: CHARM-Added trial. *Lancet.* 2003; 362: 767–71.
  16. Kobalava Z.D., Villevalde S.V., Meray I.A., Lukina O.I. Effect of Sacubitril/Valsartan on Natriuresis, Diuresis and Blood Pressure in Hypertensive Patients. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology* 2017;13(3):370–377. DOI: 10.20996/1819–6446–2017–13–3–370–377 (In Russ).]
  17. Kobalava Z.D., Villevalde S.V., Meray I.A., Shkolnikova E.E., Lukina O.I. Effects of sacubitril/valsartan on the arterial stiffness and left ventricular-arterial coupling in patients with heart failure with reduced ejection fraction. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology.* 2018;14(2): 210–216
  18. Galochkin S.A., Lukina O.I., Meray I.A., Villevalde S.V., Kobalava Z.D. Experience of hospital initiation of sacubitril/valsartan in a female patient after acute decompensated heart failure. *Kardiologiia.* 2018; 58(5S):60–64. (In Russ.) <https://doi.org/10.18087/cardio.2477>
  19. Watcher R. et al. Initiation of sacubitril/valsartan in haemodynamically stabilized heart failure patients in hospital or early after discharge: primary results of the randomized TRANSITION study. *Eur J Heart Fail* 2019. DOI: 10.1002/ejhf.1498–15.

*Ответственный за переписку:* Толкачева Вероника Владимировна – д.м.н., доцент кафедры внутренних болезней с курсом кардиологии и функциональной диагностики МИ ФГАОУ РУДН, Москва, Больница РАН (г. Троицк). 108840, Октябрьский проспект, дом 3, г. Троицк, г. Москва, Россия. E-mail: [tolkachevav@mail.ru](mailto:tolkachevav@mail.ru)

Кобалава Ж.Д. SPIN-код 9828–5409, ORCID: 0000–0002–5873–1768

Толкачева В.В. SPIN-код 2282–2127, ORCID: 0000–0001–6847–8797

Багманова Н.Х. SPIN-код 5842–5634, ORCID: 0000–0003–2547–0802

Галочкин С.А. SPIN-код 9396–6834, ORCID: 0000–0001–7370–8606

*Corresponding Author:* Veronica Vladimirovna Tolkacheva – MD, Associate Professor of the Department of Internal diseases with the course of cardiology and functional diagnostics of Medical Institute of RUDN, Hospital RAS (Troitsk)108840, Oktybrskiy prospect, 3, Troitsk, Moscow, Russian Federation. E-mail: [tolkachevav@mail.ru](mailto:tolkachevav@mail.ru)

Kobalava Z.D. ORCID: 0000–0002–5873–1768

Tolkacheva V.V. ORCID: 0000–0001–6847–8797

Bagmanova N. Kh. ORCID: 0000–0003–2547–0802

Galochkin S.A. ORCID: 0000–0001–7370–8606



**ВНУТРЕННИЕ БОЛЕЗНИ. ОБЗОРНАЯ СТАТЬЯ**  
**INTERNAL DISEASES. REVIEW**

DOI: 10.22363/2313-0245-2020-24-2-135-144

## Полипатии: в поиске факторов этиопатогенетических рисков

**А.В. Фус<sup>1</sup>, Г.И. Подолинный<sup>2</sup>**

<sup>1</sup> Тираспольский клинический центр амбулаторно-поликлинической помощи № 1,  
г. Тирасполь, Приднестровская Молдавская Республика

<sup>2</sup> Приднестровский государственный университет им. Т.Г. Шевченко,  
г. Тирасполь, Приднестровская Молдавская Республика

**Аннотация.** В статье представлен обзор литературных данных по актуальной проблеме внутренних болезней – полипатиям. Рассмотрены проблемные аспекты коморбидных состояний, разброс их дефиниций, встречаемость в разных странах по данным международного научного сообщества, частота использования коморбидных индексов, влияние расово-этнической принадлежности при полипатиях, факторы риска развития сочетанных заболеваний как на уровне генов индивидуума, так и аспектов образа жизни человека и окружающей среды, варианты их патогенетического развития с примерами узловых цепей и воздействия на них (узлы), примеры стран с модификацией факторов риска для снижения смертности согласно утвержденному плану действий Всемирной организации здравоохранения по профилактике хронических неинфекционных заболеваний. В обзоре сделан акцент на факторы, способствующие развитию полипатий, в частности соединительнотканной дисплазии. Рассмотрены вопросы диагностики внешних признаков дисплазии соединительной ткани у коморбидных больных согласно принятым диагностическим критериям и частота их встречаемости за рубежом и в России. Проведена аналогия между концепцией сердечнососудистого континуума и развитием полипатий в организме пациента с дисплазией соединительной ткани различной степени выраженности. Проанализирован опыт лечения пациентов с коморбидной патологией как международного научного общества коморбидности (2010), так и российские рекомендации по коморбидности (2016). Затронут вопрос развития COVID-19 у пациентов с полипатиями в Китае и других странах.

**Ключевые слова:** полипатии, коморбидность, синтропии, дисплазия соединительной ткани, распространенность полипатий, валеология и факторы риска полипатий, молекулярные сети, межмолекулярные узлы, сердечнососудистый континуум

**Вклад авторов.** Фус А.В. – сбор и обработка материалов, обзор литературы, написание текста, статистическая обработка данных. Подолинный Г.И. – концепция и дизайн исследования.

**Заявление о конфликте интересов.** Авторы заявляют об отсутствии конфликтов интересов.

Поступила 14.03.2020. Принята 20.04.2020.

**Для цитирования:** Фус А.В., Подолинный Г.И. Полипатии: в поиске факторов этиопатогенетических рисков // Вестник Российского университета дружбы народов. Серия: Медицина. 2020. Т. 24. № 2. С. 135–144. DOI: 10.22363/2313-0245-2020-24-2-135-144

© Фус А. В., Подолинный Г.И., 2020



This work is licensed under a Creative Commons Attribution 4.0 International License  
<https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>

## Polypathy: searching for etiopathogenetic risks factors

A.V. Fus<sup>1</sup>, G.I. Podoliny<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Tiraspol Clinical Center for Outpatient Care № 1, Tiraspol, The Pridnestrovien Moldavian Republic

<sup>2</sup> Taras Shevchenko Transnistria State University, Tiraspol, The Pridnestrovien Moldavian Republic

**Abstract.** The article provides an overview of the literature on the actual problem of diseases – polypathy. The review focuses problematic aspects of comorbid states, the scatter of their definitions, the incidence in different countries according to the international scientific community, the frequency of use of comorbid indices, the influence of racial and ethnicity in polypathies, risk factors for the development of combined diseases both at the level of an individual’s genes and aspects of a person’s lifestyle and the environment, options for their pathogenetic development with examples of nodal chains and their effects (nodules), examples of countries with modified risk factors to reduce mortality according to the approved action plan World Health Organization for the Prevention of Chronic Noncommunicable Diseases. The review focuses on factors contributing to the development of polypathy, in particular connective tissue dysplasia. The problems of diagnosing the external signs of connective tissue dysplasia in comorbid patients according to accepted diagnostic criteria and the frequency of their occurrence abroad and in Russia. An analogy is drawn between the concept of cardiovascular continuum and the development of polypathy in the patient’s body with connective tissue dysplasia of varying severity. There is analyzed the experience of treating patients with comorbid pathology of both the international scientific society of comorbidity (2010) and the Russian recommendations on comorbidity (2016). There is raised the development of COVID-19 in different patients with polypathy in China and other countries.

**Key words:** polypathy, comorbidity, syntropy, connective tissue dysplasia, the prevalence of polypathy, valeology and risk factors for polypathy, molecular networks, intermolecular nodes, cardiovascular continuum

**Author Contributions.** Fus A.V. – collection and processing of materials, literature review, text writing, statistical data processing. Podoliny G.I. – research concept and design.

**Conflict of Interest Statement.** The authors declare no conflict of interest.

Received 14.03.2020. Accepted 20.04.2020.

**For citation:** Fus A.V., Podoliny G.I. Polypathy: searching for etiopathogenetic risks factors. *RUDN Journal of Medicine*. 2020 May; 24(2): 135–144. DOI: 10.22363/2313-0245-2020-24-2-135-144

### Введение

Благодаря высоким достижениям в сфере лечения многих хронических неинфекционных заболеваний и увеличения продолжительности жизни населения в двадцать первом веке отмечается в какой-то мере ожидаемая мировая тенденция увеличения числа коморбидных больных с полипатиями. Причем увеличение процентного

отношения больных с полипатиями регистрируется как в молодом возрасте, так и у пожилых людей и составляет от 45% до 72% в разных странах. Вероятнее всего, увеличение констатации коморбидных больных связано как с увеличением продолжительности жизни больных с ХНИЗ, так и с улучшением диагностических возможностей и доступности медицины на современном этапе. Медицинское сообщество все чаще сталкивается с пациентами, имеющими множество заболеваний,

которым необходимо оказание качественно новой медицинской помощи, отличающейся от лечения изолированного заболевания. Сформулированы основные проблемы коморбидности – это неопределенность факторов риска, механизмов развития коморбидных заболеваний, особенностей их патоморфоза, отсутствие классификации этих состояний и отсутствие руководств по ведению данной категории больных. Рассматривая факторы риска и предрасполагающие к развитию полипатий состояния, обращает на себя внимание дисплазия соединительной ткани как основа, на базе которой формируются полипатии. В 2010 году создано международное научное общество мультиморбидности (International Research Community on Multimorbidity – IRCMo). Медицинское научное сообщество, сталкиваясь все чаще с целым рядом аспектов проблемы коморбидности, увеличило объем публикаций (по базе данных Medline) по ключевому слову «мультиморбидность» с 2000 по 2012 годы в 4,5 раз [1]. В 2016 году российские ученые разработали клинические рекомендации «коморбидная патология в клинической практике» [2]. Во многих странах не смотря на прилагаемые усилия, проблема ведения коморбидных пациентов сохраняется нерешенной.

*Цель написания обзора.* Разработка идеи о полипатиях как об определенной форме временного проявления дисплазии соединительной ткани с пониманием механизмов преобразования дисплазии в полипатию на определенных этапах, для поиска эффективных способов профилактических мер по укреплению здоровья населения.

### **Анализ результатов исследования**

Для определения множественной патологии у больных медицинские ученые используют целый ряд дефиниций. Наряду с термином «полипатии» часто используют синонимы (синтропия, коморбидность, мультиморбидность, полиморбидность, плюрипатология). Ю.Ю. Шамурова характеризует полипатию как «болезненное состояние организма человека, обусловленное множеством патологических процессов, их проявлений, осложнений, последствий, которые могут квалифицироваться как

нозологические формы (единицы), синдромы, клинико-диагностические признаки и симптомы» [3]. Немецкие педиатры М. фон Пфаундлера и Л. фон Зехта обратили внимание на определенное сочетание болезней и назвали это синтропией, которую они расценивали как взаимную склонность и притяжение болезней. Они ввели понятие «синтропии», т.е. сочетания заболеваний со сходными патофизиологическими механизмами, и «дистропии», т.е. болезни, которые редко наблюдаются совместно у одного пациента. Альван Файнштэйн определил «коморбидность» (comorbidity) как обозначение «дополнительной клинической картины, которая уже существует, или может появиться самостоятельно, помимо текущего заболевания, и отличается от него» или «наличия любой дополнительной клинической сущности, отличающейся от исследуемого заболевания, которая уже существует или может появиться» [4]. Некоторые исследователи называют сочетание болезней «мультиморбидностью» при отсутствии какой-либо связи между болезнями, а в большинстве случаев «коморбидность», «плюрипатология» и «мультиморбидность» используются как синонимы. На современном этапе в отечественной медицине полипатиями или множественными заболеваниями считают наличие у пациента трех и более диагнозов одновременно (наряду с монопатиями и бипатиями). В зарубежной медицине полипатиями называют состояния наличия двух и более заболеваний одновременно. Анализируя дефиниции множественных заболеваний, я определенно считаю, что более целесообразно называть их полипатиями во всех случаях, когда речь идет о наличии у пациента трех и более заболеваний, классифицируемых по МКБ 10. По слову «полипатии» легко определить, что речь идет о множественности заболеваний у человека, не взирая на их склонность к притяжению друг друга или общности этиопатогенеза. Занимаясь проблемой множественной соматической патологии, ученые редко изучали распространенность мультиморбидности среди населения, чаще в литературе встречается информация о самих сочетающихся заболеваниях, их количестве, факторах риска их развития, индексах коморбидности. Систематический обзор, проведенный в 2009 году и анализирующий

17 методов оценки полиморбидности, показал, что наиболее часто используемыми зарубежными коллегами методиками являются индексы CDS, ACG, Charlson, CIRS и DUSOI. Huntley A.L. с соавторами пришли к выводу, что для количественной и прогностической оценки коморбидности, применимой в практической деятельности, необходима разработка методики, представляющей собой сочетание нескольких индексов [5]. С 2010 года после создания международного научного общества мультиморбидности (IRCMo) медицинские исследования стали анализировать частоту встречаемости полипатий в различных популяциях. А.С. Аведисова и соавторы в 2018 году в журнале неврологии и психиатрии указывают распространенность мультиморбидности среди населения старше 18 лет по странам следующим образом: Китай – 45%, Гана – 48%, Индия – 58%, Мексика – 64%, ЮАР – 64%, Финляндия – 68%, Польша – 69%, Испания – 69%, Россия – 72% [6]. J. Sauger и соавторы изучали мультиморбидность с позиции влияния расово-этнической принадлежности [7]. Проанализировав исследования, пришли к выводу, что показатель встречаемости полипатий на 1000 человек в США самый высокий у негроидной расы (мужчины – 38 и женщины – 48), затем у европеоидной расы (мужчины – 36 и женщины – 39) и самый низкий показатель у азиатской расы – (мужчины – 29 и женщины – 34). Схожие выводы выдала исследования А. Quinones и соавторов, где встречаемость полипатий на одного человека у негроидной расы составляет 2,34, у европеоидной расы – 2,04, у латиноамериканцев – 2,0 [8]. По данным немецкого доктора Wolfgang Kemmler [9], распространенность полипатий среди населения Германии в 2005 году в возрасте от 18 до 80 лет – 39,2% среди мужчин и 57,3% среди женщин. С увеличением возраста увеличивается и количество заболеваний. В возрастной группе от 60 до 80 лет каждый шестой мужчина и четвертая женщина имеют 5 и более заболеваний. Ежегодно распространенность полипатий увеличивается на 5,8% у мужчин и 6,9% у женщин. В то время, как у мужчин с увеличением возраста увеличивается количество заболеваний, у женщин наблюдается высокий процент полипатий изначально в 18 лет, и уменьшается прирост

количества заболеваний с увеличением возраста, исключением является возрастная группа женщин старше 85 лет, в которой распространенность полипатий экстремально высокая. При полипатиях чаще встречаются определенные нозологии у лиц разной расово-этнической принадлежности, любого возраста и в любой стране мира. По данным русского профессора А.А. Спасского, представленным на симпозиуме в рамках национального конгресса терапевтов в Санкт-Петербурге в 2016 г., распространенность нозологий при коморбидности следующая: артериальная гипертензия (77%), болезни мочеполовой системы (72%), болезни органов дыхания (69%), болезни ЖКТ (48%), сахарный диабет (20%), сосудистые болезни (5%), психические расстройства (3%), болезни щитовидной железы (2%). В США провели статистический анализ учета коморбидной патологии у больных с заболеваниями сердечно-сосудистой системы [10]. Куда были включены пациенты, пользующиеся федеральной программой медицинского страхования для населения старшего возраста после 65 лет (Medicare) с четырьмя основными ССЗ: ишемическая болезнь сердца (ИБС), сердечная недостаточность (СН), фибрилляция предсердий (ФП) и инсульт. Наличие сахарного диабета (СД) как сопутствующей патологии обнаружено у 41,7% пациентов; артрита у 40,6%; анемии у 38,7%. И у 25% пациентов встречались такие заболевания, как хроническая болезнь почек, катаракта, ХОБЛ, болезнь Альцгеймера (либо деменция и депрессия). Одно из исследований жителей, проводимое мною на базе городской поликлиники Тирасполя, показало, что число здоровых лиц среди осмотренных старше 15 лет составляет 7,1% (среднее значение здоровых лиц населения мира составляет 4,5%). При этом число лиц с выявленными тремя и более хроническими заболеваниями составляет 84,3% (среднее значение лиц населения мира с 3 более заболеваниями составляет 92%). Как видно из получившихся результатов, показатели несколько разнятся со среднемировыми, но все же главная проблема очевидна – огромное количество населения с полипатиями.

Быть здоровым – это искусство. Наука о здоровье является достаточно молодой, так как всерьез

задумываться о здоровье ученые стали лишь в конце двадцатого века, и в 1980 году российский ученый И.И. Брехман сформулировал определение науки «валеология». Профилактикой любых заболеваний является здоровый образ жизни (ЗОЖ) – это способ жизнедеятельности человека, соответствующий генетически обусловленным типологическим особенностям данного организма, конкретным условиям жизни и направленный на формирование, сохранение и укрепление здоровья, на полноценное выполнение человеком его социально-биологических функций. ЗОЖ является системой трех основных взаимосвязанных и взаимозаменяемых элементов, трех культур: культуры питания, культуры движения и культуры эмоций. По Э.Н. Вайнеру, структура здорового образа жизни должна включать следующие факторы: оптимальный двигательный режим, рациональное питание, рациональный режим жизни, психофизиологическую регуляцию, психосексуальную и половую культуру, тренировку иммунитета и закаливание, отсутствие вредных привычек и валеологическое образование. Высокая частота хронических неинфекционных заболеваний обусловлена чрезвычайно высокой распространенностью факторов риска, способствующих их развитию, однако их роль (конкретных факторов риска) в формировании полипатий до сих пор изучена недостаточно. Число факторов риска увеличивается с каждым годом: в 1960-е гг. ученые насчитывали их не более 1000, к 2015 г. – примерно 3000. Факторы риска могут относиться к внешней среде (экологические, экономические и др.), самому человеку (повышенный уровень холестерина в крови, артериальная гипертензия, наследственная предрасположенность и др.) и особенностям поведения (курение, гиподинамия и др.). Сочетание нескольких факторов суммирует их эффект. При этом нередко происходит потенцирование итогового результата, когда общее негативное влияние оказывается больше, чем просто сумма отдельных вкладов. Выделяют главные, так называемые большие, факторы риска, т.е. являющиеся общими для самых различных заболеваний: курение, гиподинамия, избыточная масса тела, несбалансированное питание, артериальная гипертензия, психо-эмоциональные стрессы. По данным ВОЗ, на протяжении 2000–2012 годов основными

глобальными факторами риска смертности в мире являются: повышенный уровень артериального давления (13% всех случаев смерти в мире), употребление табака (9%), повышенный уровень сахара крови (6%), недостаточная физическая активность (6%) и избыточный вес с ожирением (5%) [11]. Алексеев С.Н. по сфере влияния факторов на здоровье человека выделяет четыре категории факторов риска [12]. Это факторы риска:

- **связанные с образом жизни человека** (курение, употребление алкоголя, несбалансированное питание, стрессовые ситуации, вредные условия труда, гиподинамия, плохие материально-бытовые условия, потребление наркотиков, злоупотребление лекарствами, непрочность семей, одиночество, низкий культурный уровень, высокий уровень урбанизации);
- связанные с генетикой, биологией человека (наследственная предрасположенность к болезням);
- связанные с **внешней средой** (загрязненность канцерогенами и другими вредными веществами воздуха, почвы, воды; резкие смены атмосферных явлений, повышенные гелиокосмические, радиационные, магнитные и другие излучения);
- связанные с **здравоохранением** (низкое качество и несвоевременность медицинской помощи, неэффективность профилактических мероприятий).

Распределяя влияние данных факторов риска на развитие заболеваний в процентном отношении удельный вес образа жизни составляет 50%, генетика человека и внешняя среда занимают по 20% каждая, и оставшиеся 10% приходятся на уровень здравоохранения. Неуправляемыми и неизменяемыми факторами является генетика и биология человека (20%). Некоторые источники называют их немодифицированными факторами риска. Факторы внешней среды, образ жизни человека и уровень здравоохранения можно менять, они являются управляемыми или модифицируемыми факторами (80%). Среди управляемых факторов риска, способствующих развитию полипатий, выделяют наиболее значимые поведенческие: повышенный уровень артериального давления, неправильное питание и малоподвижный образ жизни с развитием ожирения, употребление никотина, алкоголя. Мировой опыт показывает, что основные неинфекционные

болезни в определенной степени могут быть предупреждены с помощью мероприятий, направленных на снижение данных факторов риска. Лидирующее положение как при коморбидных состояниях, так и в причинах смертности населения, по данным ВОЗ, занимают четыре группы неинфекционных заболеваний: сердечно-сосудистые болезни, рак, хронические обструктивные заболевания легких и диабет [13]. Все эти заболевания объединены общими управляемыми (поведенческими) факторами риска, связанными с образом жизни человека:

- курением,
- неправильным питанием,
- недостаточной физической активностью,
- психоэмоциональными перегрузками.

В перспективе, благодаря успехам современной медицины, увеличивается продолжительность жизни человека, и, естественно, доля людей пожилого возраста в структуре населения. Благодаря чему, по расчетам американских ученых, ожидается к 2030 году дальнейшее увеличение числа сердечнососудистых заболеваний (ИБС на 17%, ХСН и инсультов на 25%) [10]. Так как сердечнососудистые заболевания являются основной причиной смерти длительное время, под руководством ВОЗ в 2013 году все государства-члены (194 страны) утвердили “Глобальный план действий по профилактике НИЗ и борьбе с ними на 2013–2020 годы”. Его основной целью является сокращение числа случаев преждевременной смерти от НИЗ на 25% к 2025 г. при помощи 9 добровольных глобальных целей [14]. Большинство целей направлены на искоренение поведенческих факторов риска хронических неинфекционных заболеваний человека, о которых упоминалось выше. Анализируя сердечнососудистые заболевания, в 1991 г. V. Dzau и E. Braunwald выдвинули гипотезу последовательности развития ССЗ, обусловленных атеросклерозом сосудов, в виде цепи событий или сердечнососудистого континуума.

Эта концепция патофизиологических механизмов от наличия и реализации факторов риска до формирования хронической сердечной недостаточности, и, как исхода – смерти человека [15]. Прерывая цепь последовательных изменений на различных уровнях сердечнососудистого континуума, можно

приостановить прогрессирование заболеваний сердца и продлить жизнь пациенту. Ученые пытаются разработать способы воздействия на патогенетические аспекты коморбидных сердечнососудистых заболеваний на различных этапах континуума. Организаторы здравоохранения пропагандируют санитарно-просветительную работу, направленную на снижение пагубных модифицируемых факторов риска и соблюдение приверженности лечения. Впечатляющим примером может служить Финляндия, где смертность от ИБС за последние 20 лет снизилась на 75%. По мнению большинства исследователей, данная позитивная динамика в основном связана с успешной реализацией популяционных программ профилактики [16]. Часть исследований направлены на раскрытие способов влияния на патогенетические механизмы, происходящие в организме при полипатиях.

Пузырев В.П. высказал предположение, что однотипный патогенез, запускающий синтропные коморбидные заболевания, обусловлен участием общих генов подверженности развития отдельных патологических составляющих и формированием конкретной синтропии [17]. Becker K.G. с соавторами в 1998 году и Zhernakova A. с соавторами в 2009 году проводили полногеномный скрининг ряда аутоиммунных заболеваний человека (рассеянный склероз, болезнь Крона, псориаз, диабет 1-го типа) в сравнении с неаутоиммунными заболеваниями (диабет 2-го типа, шизофрения, лептинзависимое ожирение, гипертония) [18, 19]. Результаты анализа показали, что 65% положительно ассоциированных локусов группируются неслучайным образом в 18 кластеров, и существует перекрытие локусов подверженности различным аутоиммунным заболеваниям. Схожие закономерности наблюдались при экспериментальных аутоиммунных заболеваниях, это позволило авторам сделать предположение, что в некоторых случаях клинически различные аутоиммунные заболевания контролируются общими генами предрасположенности. Наряду с генами предрасположенности к коморбидным заболеваниям исследователи анализируют единые эпигенетические изменения, которые способствуют развитию полипатий, в частности, нарушение метилирования

ДНК. Так, Puenpatom R.A. показал наличие диабета 2-го типа, сочетающегося с остеоартритом [20]. Roach H.I. с соавторами возникновения сочетания объясняют с гипометилированием ДНК в CpG сайтах промоторов ряда белков, играющих важную роль в развитии как диабета, так и остеоартрита [21]. Глазко В.И. считает фундаментальной основой патогенеза коморбидности наличие универсальных сетевых процессов, происходящих на геномном и молекулярном уровнях, изменение которых может приводить к поражению различных органов мишеней [22]. Евин И.А. выделяет метаболические (комплексные) сети как группы физически взаимодействующих белков, углеводов, липидов, которые действуют совместно и координировано, регулируя определенно взаимосвязанные процессы в организме [23]. Графики сетей изображают как совокупность узлов (hub), взаимосвязанных ориентированными (фермент – субстрат, ген – белок и др.) и неориентированными ребрами. Ширинский И.В. выделяет центральные, с большим числом связей, и периферические сетевые узлы [24]. Его исследования доказали, что блокировка или ликвидация 5% узлов способствует распаду сети.

Исследователи анализируют результаты вмешательств на такие узловые сети с использованием агонистов или антагонистов [25, 26], получая в итоге плейотропное действие (множественное: противовоспалительное, иммуностимулирующее, противоангиогенное, антиостеопоретическое и др.), оказывающее влияние на клинической эффект не только основного, но и сопутствующих заболеваний. Ширинский В.С. дал определение узловой (hub) терапии. Он рассматривает узловую терапию синтропных коморбидных заболеваний как лечение, направленное на модуляцию измененной активности мишени (определенного рецептора, фермента и др.), которая будет одновременно выполнять регуляцию различных путей метаболизма, воспаления, иммунной, свертывающей и противосвертывающей систем и пр. и обеспечивающей многоцелевые фармакологические эффекты [27]. Использование «узловой терапии» при синтропных заболеваниях расценивается как возможная альтернатива полипрагмазии. Эффективность, многоцелевое действие, безопас-

ность, фармако-экономическое преимущество такого подхода доказаны при использовании ингибиторов ГМГ – КоА редуктазы статинов у коморбидных больных РА, псориазом с высоким риском развития атеросклероза [28, 29]; агонистов PPAR у больных эрозивным остеоартритом [30]. Немецкие ученые Schramm A., Franke H. расценивают коморбидность как «совместное проявление нескольких недугов, связанных со старением» [31].

Выше упомянутые триггерные воздействия на организм здорового человека, факторы риска полипатий, эпигенетические изменения генома способствуют развитию коморбидных заболеваний не у всех пациентов одинаково. Скорее всего, для реализации данных воздействий необходимо наличие предрасполагающего к возникновению полипатий особого состояния организма. Возможно, основой для появления полипатий является дисплазия соединительной ткани. Количественные и качественные характеристики полипатий у каждого в отдельности потенциально будут зависеть от глубины и степени дисплазии соединительной ткани.

**Дисплазии соединительной ткани (ДСТ)** – это генетически детерминированные состояния, характеризующиеся дефектами волокнистых структур и основного вещества соединительной ткани, приводящие к нарушению формообразования органов и систем, имеющие прогрессирующее течение, определяющие особенности ассоциированной патологии, а также фармакокинетики и фармакодинамики лекарственных средств [32]. Выделяют дифференцированную (наследственную) и недифференцированную формы ДСТ. Частота встречаемости наследственных форм (синдромы Марфана, Элерса-Данло, Стиклера, Альпорта, несовершенный остеогенез) невысока: 1:10000–1:15000. А распространенность недифференцированной дисплазии соединительной ткани среди населения является достаточно частой в России и составляет 1:5 (Нечаева Г.И., 1986), 8.5% в выборке из 400 человек (Головский Б.В., 2002). Аналогичных исследований статистических данных других стран в литературе пока нет. Процесс развития недифференцированных (несиндромных) ДСТ заключается в реализации мутации генов, отвечающих за синтез структурных белков и экстрацеллюлярного матрикса

соединительной ткани или ферментов этих процессов под воздействием внешних условий. Причем реализация генетических изменений в наибольшей степени зависит от внешних воздействий на организм, в отличие от синдромных ДСТ, где доказана абсолютная этиологическая и патогенетическая доминанта генетического дефекта, проявляющаяся у всех пациентов, независимо от влияния внешних факторов. Российские специалисты РНМОТ выделяют 30 клинико-функциональных синдромов ДСТ, их диагностические критерии и указывают временные особенности их формирования, определяют стратификацию риска развития осложнений (или преждевременной смерти) [32]. При прогрессировании признаков ДСТ происходит трансформация клинико-функционального синдрома в соответствующее заболевание, имеющих место в 16 классах международной классификации болезней 10 пересмотра. В большинстве случаев это хронические неинфекционные заболевания (ХНИЗ), которые и являются составляющими полипатий. Вероятно, именно дисплазия соединительной ткани является основополагающим матриксом в организме человека, на базе которой развиваются сочетанные заболевания, а не изолированно одна патология. Возможно, по аналогии с сердечнососудистым континуумом необходимо изучить континуум трансформации фенотипических проявлений недифференцированной дисплазии соединительной ткани во множественность хронических неинфекционных заболеваний. Важно проследить появление неспецифических биомаркеров соединительнотканной дисплазии (С-реактивного белка и др.) на ранних этапах диагностики здоровья и контролировать прогрессирование их качественных характеристик, влияя на них своевременно. Ввиду наличия неблагоприятного воздействия полипатий на организм больного и недостаточной эффективности терапии российские эксперты разработали клинические рекомендации «коморбидная патология в клинической практике» [32]. Все больше исследователей приходят к выводу, что фрагментация оказания медицинской помощи противостоит множественности хронических состояний большинства людей современного общества [33]. Отдельное лечение каждого

заболевания— морально устаревшая и неактуальная форма терапии.

Двенадцатого марта 2020 года ВОЗ объявила о начале пандемии COVID-19. Новой коронавирусной инфекции присущ высокий уровень заболеваемости среди пожилого населения и летальности (от 1 до 15 процентов в разных странах мира). Ученые, выделяя группы риска тяжелого течения заболевания и риска летального исхода, утверждают все чаще, что это не совсем возраст, сколько наличие одного или нескольких хронических заболеваний у пациента. Китайские исследования показали, что наличие одного хронического заболевания увеличивает в 1,8 раз шанс тяжелой инфекции или смертельного исхода заболевания [34], к таким же выводам приходят исследователи и других стран (Германия, Россия, Италия, Израиль, США). Таким образом, наличие именно полипатий как у молодого человека, так и у пожилого является отягощающим фактором при оценке восприимчивости к коронавирусной инфекции и степени тяжести ее проявлений и исхода заболевания.

Завершая обзор, следует подчеркнуть, что полипатии стали одной из самых серьезных проблем медицины 21 века всех стран мира. Для понимания закономерностей их развития необходимо подробно изучить роль дисплазии соединительной ткани в формировании полипатий.

### Список литературы

1. Haddon C., Fortin M., Lapointe L. et al. Multimorbidity in medical literature: is it commonly researched? *Can. Fam. Physician*. 2005. Vol. 51. P. 244–245.
2. Клинические рекомендации. Коморбидная патология в клинической практике. Кардиоваскулярная терапия и профилактика, 2017; 16(6). С. 1–152.
3. Шамурова Ю.Ю. Факторы риска множественных заболеваний. *Казанский медицинский журнал*. 2008. Т. 89. № 3. С. 286–290.
4. Feinstein A.R. Pre-therapeutic classification of comorbidity in chronic diseases. *Journal Chronic Diseases*, 1970; 23(7): 68–455.
5. Huntley A.L., et al. Measures of Multimorbidity and Morbidity Burden for Use in Primary Care and Community Settings: A Systematic Review and Guide. *Annals of Family Medicine*. 2012; 10 (2): 41–134.
6. Garin N, Koyanagi A, Chatterji S. Global Multimorbidity Patterns. A Cross – Sectional, Population – Based, Multi – Country Study. *Journals of Gerontology: Medical Sciences*. 2015; 1:1–10.

7. *Sauver J.L., St, Boyd C.M., Grossardt B.R., et al.* Risk of developing multimorbidity across all ages in an historical cohort study: differences by sex and ethnicity. *BMJ Open*. 2015;5(2):1136–1150.
8. *Quinones A.R., Liang J., Bennett J.M., Xu X., Ye W.* How Does the Trajectory of Multimorbidity Vary Across Black, White, and Mexican Americans in Middle and Old Age? *The Journals of Gerontology*. 2011;66(6):739–749.
9. *Kemmler W., Von Stengel S., Engelke K., Kalender WA.* Exercise decreases the risk of metabolic syndrome in elderly females. *Med Sci Sports Exerc*. 2009 Feb;41(2):297–305.
10. Guiding principles for the care of older adults with multimorbidity: an approach for clinicians: American geriatrics society expert panel on the care of older adults with multimorbidity. *J Am Geriatr Soc*. 2012; 60(10): 1–25.
11. Risk factors. <http://www.who.int/risk-factors/> (access date 5.01.2020)
12. *Алексеев С.Н., Дробот Е.В.* Профилактика заболеваний. Учебное пособие. Издательство «Российская Академия Естественных наук», 2015. С. 123.
13. *Калев О.Ф., Калева Н.Г., Яшин Д.А.* Единая интегрированная классификация групп качества здоровья детей и взрослых в профилактическом контингенте неинфекционных заболеваний. Челябинск. 2015. г.
14. Всемирная организация здравоохранения. <http://www.who.int/ncd/> (дата обращения 11.09.2019).
15. *Dzau V., Braunwald E.* Resolved and unresolved issues in the prevention and treatment of coronary artery disease: a workshop consensus statement. *Am Heart J*. 1991; 121: 63–1244.
16. Global status report on noncommunicable diseases 2014. Attaining the nine global noncommunicable diseases targets; a shared responsibility” WHO, 2014.
17. *Пузырев В.П.* Генетический взгляд на феномен сочетанной патологии человека. *Медицинская генетика*. 2008. № 9. С. 3–9.
18. *Becker K.G., Simon R.M., Baiely’Wilson J.E., et al.* Clustering of non-major histocompatibility complex susceptibility candidate loci in human autoimmune diseases. *Proceedings of the National Academy of Sciences*. 1998. Vol. 95. P. 9979–9984.
19. *Zhernakova A., van Diemen C.C., Wymenga C.* Detecting shared pathogenesis from the shared genetics of immune related diseases. *Nat. Rev. Genetic*. 2009. Vol. 10. P. 43–55.
20. *Puenpatom R.A., Victor T.W.* Increased prevalence of metabolic syndrome in individuals with osteoarthritis: an analyses of NHANES111 data. *Postgrad. Med*. 2009. Vol. 121. P. 9–20.
21. *Roach H.I., Aigner T.* DNA methylation in osteoarthritic chondrocytes: a new molecular target. *Osteoarthritis Cartilage*. 2007. Vol. 15. P. 128–137.
22. *Глазко В.И.* Структурная организация генома и теория сетей. *Известия Тимирязевской сельхозакадемии*. 2010. № 2. С. 59–65.
23. *Евин И.А.* Сложные сети – новый инструмент изучения сложных систем. *Сложные системы*. 2012. № 2. С. 66–74.
24. *Ширинский И.В., Козлов В.А., Ширинский В.С.* Использование статинов – новый подход к терапии аутоиммунных заболеваний. *Вестник РАМН*. 2009. № 2. С. 26–32.
25. *De Bosscher K., Vanden Berghe W.* Mechanisms of antiinflammatory action and immunosuppression by glucocorticoids: negative interference of activated glucocorticoid receptor with transcription factors. *J. Neuroimmunol*. 2000. Vol. 109. P. 16–22.
26. *Shirinsky I.V., Shirinsky V.S.* Targeting Nuclear Hormone receptors: PPARalpha agonists as Potential Disease-Modifying Drugs for Rheumatoid Arthritis. *Int. J. Rheumatol*. 2011. Vol. 2011. Article ID937843, 8 p.
27. *Ширинский В.С., Ширинский И.В.* Коморбидные заболевания – актуальная проблема клинической медицины. *Сибирский медицинский журнал*. 2014. Т. 29, № 1. С. 7–12.
28. *Shirinsky I.V., Shirinsky V.S.* Efficacy of simvastatin in plaque psoriasis: a pilot study. *J. Amer. Academ. Dermatol*. 2007. Vol. 57. P. 529–531.
29. *Shirinsky I.V., Zheltova O.I., Solovyeova N.Y., et al.* Changes in disease activity, cytokine production and proliferation of peripheral blood mononuclear cells in patients with rheumatoid arthritis after simvastatin treatment. *Scand. J. Reumatol*. 2009. Vol. 38. P. 23–27.
30. *Shirinsky I.V., Shirinsky V.S.* Treatment of erosive osteoarthritis with peroxisome proliferator activated receptor alpha agonist fenofibrate: a pilot study. *Rheumatol. Int*. 2013. Apr. 26
31. *Schramm A., Franke H., Chohanetz W.* Multimorbiditat im Alter. *Z Allg Med*. 1992;58:234–237.
32. Национальные рекомендации российского научного медицинского общества терапевтов по диагностике, лечению и реабилитации пациентов с дисплазиями соединительной ткани. *Медицинский вестник Северного Кавказа*. 2016; 11(1): 2–76.
33. *А.С. Аведисова, М.О. Жабин, Р.Г. Акжигитов, А.А. Гудкова.* Проблема множественной соматической и психической патологии. *Журнал неврологии и психиатрии*. 2018. № 5. С. 5–13.
34. Coronavirus (Covid-19). <http://health/medicine/koronavirus/> (дата обращения 14.03.2020).

## References

1. Huddon C., Fortin M., Lapointe L. et al. Multimorbidity in medical literature: is it commonly researched? *Can. Fam. Physician*. 2005; 51: 244–5.
2. Clinical recommendations. Comorbid pathology in clinical practice. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2017; 16 (6). S. 1–152.
3. Shamurova Yu. Yu. Risk factors for multiple diseases. *Kazan medical journal*. 2008; 89(3): 286–290.
4. Feinstein A.R. Pre-therapeutic classification of comorbidity in chronic diseases. *Journal Chronic Diseases*. 1970; 23(7): 68–455.
5. Huntley A.L., et al. Measures of Multimorbidity and Morbidity Burden for Use in Primary Care and Community Settings: A Systematic Review and Guide. *Annals of Family Medicine*. 2012; 10 (2): 41–134.
6. Garin N, Koyanagi A, Chatterji S. Global Multimorbidity Patterns. A Cross – Sectional, Population – Based, Multi – Country Study. *Journals of Gerontology: Medical Sciences*. 2015; 1:1–10.
7. *Sauver J.L., St, Boyd C.M., Grossardt B.R., et al.* Risk of developing multimorbidity across all ages in an historical cohort study: differences by sex and ethnicity. *BMJ Open*. 2015;5(2):1136–1150.
8. *Quinones A.R., Liang J., Bennett J.M., Xu X., Ye W.* How Does the Trajectory of Multimorbidity Vary Across Black, White, and Mexican Americans in Middle and Old Age? *The journals of gerontology*. 2011;66(6):739–749.
9. *Kemmler W., Von Stengel S., Engelke K., Kalender WA.* Exercise decreases the risk of metabolic syndrome in elderly females. *Med Sci Sports Exerc*. 2009 Feb;41(2):297–305.

10. Guiding principles for the care of older adults with multimorbidity: an approach for clinicians: American geriatrics society expert panel on the care of older adults with multimorbidity. *J Am Geriatr Soc.* 2012; 60(10): 1–25.
11. Risk factors. <http://www.who.int/risk-factors/> (access date 5.01.2020).
12. Alekseenko S.N., Drobot E.V. Disease Prevention Tutorial. *Publishing House Russian Academy of Natural Sciences*, 2015. S. 123.
13. Kalev O.F., Kaleva N.G., Yashin D.A. A single integrated classification of the quality groups of the health of children and adults in the preventive continuum of noncommunicable diseases. 2015. Chelyabinsk.
14. World Health Organization. <http://www.who.int/ncd/>(address of September 11, 2019).
15. Dzau V, Braunwald E. Resolved and unresolved issues in the prevention and treatment of coronary artery disease: a workshop consensus statement. *Am Heart J.* 1991; 121: 63–1244.
16. Global status report on noncommunicable diseases 2014. *Attaining the nine global noncommunicable diseases targets; a shared responsibility* WHO, 2014.
17. Puzyrev V.P. A genetic look at the phenomenon of combined human pathology. *Medical Genetics.* 2008; 9: 3–9.
18. Becker K.G., Simon R.M., Baiely Wilson J.E. et al. Clustering of non-major histocompatibility complex susceptibility candidate loci in human autoimmune diseases. *Proceedings of the National Academy of Sciences.* 1998; 95: 9979–84.
19. Zhernakova A., van Diemen C.C., Wiyemga C. Detecting shared pathogenesis from the shared genetics of immune related diseases. *Nat. Rev. Genetic.* 2009; 10: 43–55.
20. Puenpatom R.A., Victor T.W. Increased prevalence of metabolic syndrome in individuals with osteoarthritis: an analyses of NHANES111 data. *Postgard. Med.* 2009; 121: 9–20.
21. Roach H.I., Aigner T. DNA methylation in osteoarthritic chondrocytes: a new molecular target. *Osteoarthritis Cartilage.* 2007; 15: 128–37.
22. Glazko V.I. Structural organization of the genome and network theory. *News of the Timiryazev Agricultural Academy.* 2010; 2: 59–65.
23. Evin I.A. Complex networks – a new tool for the study of complex systems. *Complex systems.* 2012; 2: 66–74.
24. Shirinsky I.V., Kozlov V.A., Shirinsky V.S. The use of statins is a new approach to the treatment of autoimmune diseases. *Vestnik RAMS.* 2009; 2:26–32.
25. De Bosscher K. Vanden Berghe W. Mechanisms of antiinflammatory action and immunosuppression by glucocorticoids: negative interference of activated glucocorticoid receptor with transcription factors. *J. Neuroimmunol.* 2000;109:16–22.
26. Shirinsky I.V., Shirinsky V.S. Targeting Nuclear Hormone receptors: PPARalpha agonists as Potential Disease-Modifying Drugs for Rheumatoid Arthritis. *Int. J. Rheumatol.* 2011. Vol. 2011. Article ID937843, 8 p.
27. Shirinsky V.S., Shirinsky I.V. Comorbid diseases are an urgent problem of clinical medicine. *Siberian Medical Journal.* 2014; 29(1):7–12.
28. Shirinsky I.V., Shirinsky V.S. Efficacy of simvastatin in plaque psoriasis: a pilot study. *J. Amer. Academ. Dermatol.* 2007; 57: 529–31.
29. Shirinsky I.V., Zheltova O.I., Solovyeova N.Y. et al. Changes in disease activity, cytokine production and proliferation of peripheral blood mononuclear cells in patients with rheumatoid arthritis after simvastatin treatment. *Scand. J. Reumatol.* 2009; 38: 23–7.
30. Shirinsky I.V., Shirinsky V.S. Treatment of erosive osteoarthritis with peroxisome proliferator activated receptor alpha agonist fenofibrate: a pilot study. *Rheumatol. Int.* 2013. Apr. 26
31. Schramm A., Franke H., Chowanetz W. Multimorbiditat im Alter. *Z Allg Med.* 1992;58:234–237.
32. National recommendations of the Russian Scientific Medical Society of Therapists on the diagnosis, treatment and rehabilitation of patients with connective tissue dysplasia. *Medical Bulletin of the North Caucasus.* 2016; 11 (1): 2–76.
33. A.S. Avedisova, M.O. Zhabin, R.G. Akzhigitov, A.A. Gudkova. The problem of multiple somatic and mental pathology. *Journal of Neurology and Psychiatry.* 2018; 5: 5–13.
34. Coronavirus (Covid-19). <http://health/medicine/koronavirus> (дата обращения 14.03.2020).

Ответственный за переписку: Фус Алла Викторовна, заведующая отделением общей врачебной практики Тираспольского клинического центра амбулаторно-поликлинической помощи № 1, ул. Краснодонская д. 68, г. Тирасполь, Приднестровская Молдавская Республика. E-mail: fusalla@mail.ru

Фус А.В. – SPIN-код: 5197–6925; ORCID ID: 0000–0002–1524–605X

Corresponding Author: Fus Alla Viktorovna, Head of the Department of General Medical Practice, State Institution “ГУТКЦАПП”, st. Krasnodonskaya 68, Tiraspol, The Pridnestrovien Moldavian Republic. E-mail: fusalla@mail.ru

A.V. Fus – ORCID ID: 0000–0002–1524–605X

DOI: 10.22363/2313-0245-2020-24-2-145-155

## Иммуногистохимическое исследование экспрессии белка P53 в аденокарциномах предстательной железы различной степени злокачественности

Г.Ю. Кудрявцев<sup>1,2</sup>, Л.В. Кудрявцева<sup>1</sup>, Л.М. Михалева<sup>3</sup>, Я.Ю. Кудрявцева<sup>1</sup>,  
Н.А. Соловьева<sup>1</sup>, В.А. Осипов<sup>2</sup>, И.И. Бабиченко<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Российский университет дружбы народов, Москва, Российская Федерация

<sup>2</sup>Госпиталь для ветеранов войн № 2 Департамента здравоохранения города Москвы,  
Москва, Российская Федерация

<sup>3</sup>Научно-исследовательский институт морфологии человека, Москва, Российская Федерация

**Актуальность.** Рак предстательной железы (РПЖ) остается актуальной проблемой в сфере здравоохранения, в особенности в развитых странах. Использование иммуногистохимических методов исследования в дополнение к морфологической классификации аденокарцином предстательной железы позволяет точнее поставить диагноз и определить прогноз заболевания. Целью исследования является выявление изоформ P53 с помощью клонов мышинных антител (D-07 и Y5; Epitomics, США) в РПЖ с различной пролиферативной активностью и степенью злокачественности. Материалы и методы: В работу вошел операционный материал резекции предстательной железы и простатэктомии, а также биоптаты (всего 56 случаев). Проведено иммуногистохимическое исследование с маркером Ki-67, а также с мышинными моноклональными антителами (D-07 и Y5) к белку P53, взаимодействующими с его «дикой» и мутантной изоформами. Достоверность различия выборок определяли с помощью U-критерия Манна-Уитни, корреляционные взаимоотношения определяли с помощью коэффициента Спирмена. Результаты: Экспрессия P53 при взаимодействии с антителами D-07 и Y5 определена в 56,3% и 39,6% соответственно. Обнаружена статистически значимая прямая корреляционная связь между выраженностью экспрессии P53 при взаимодействии с антителами Y5 и степенью дифференцировки опухоли ( $r_s=0,567$ ,  $p<0,05$ ), а также между уровнем экспрессии этого белка и пролиферативной активностью опухоли ( $r_s=0,698$ ,  $p<0,05$ ). Заключение: Антитела клона D-07, взаимодействуя как с «дикой», так и мутантной изоформой белка P53, показывают положительную экспрессию в аденокарциномах всех степеней злокачественности. Экспрессия мутантного белка P53, наиболее выражена в низкодифференцированных карциномах и коррелирует с высокой пролиферативной активностью опухолевых клеток, что может быть связано с утратой индукции P53-зависимого апоптоза.

**Ключевые слова:** рак предстательной железы, аденокарцинома простаты, Ki-67, P53, индекс Глисона

**Вклад авторов.** Кудрявцев Г.Ю., Кудрявцева Я.Ю., Соловьева Н.А. – обзор литературы, написание текста; Кудрявцева Л.В., Осипов В.А. – статистическая обработка данных; Михалева Л.М. – сбор и обработка материалов; Бабиченко И.И. – концепция и дизайн исследования.

**Заявление о конфликте интересов.** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Поступила 28.01.2020. Принята 06.04.2020.

© Кудрявцев Г.Ю., Кудрявцева Л.В., Михалева Л.М., Кудрявцева Я.Ю., Соловьева Н.А., Осипов В.А., Бабиченко И.И., 2020



This work is licensed under a Creative Commons Attribution 4.0 International License  
<https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>

**Для цитирования:** Кудрявцев Г.Ю., Кудрявцева Л.В., Михалева Л.М., Кудрявцева Я.Ю., Соловьева Н.А., Осипов В.А., Бабиченко И.И. Иммуногистохимическое исследование экспрессии белка P53 в аденокарциномах предстательной железы различной степени злокачественности // Вестник Российского университета дружбы народов. Серия: Медицина. 2020. Т. 24. № 2. С. 145–155. DOI:10.22363/2313–0245-2020-24-2-145-155

## Immunohistochemical study of P53 protein expression in different prostate cancer Gleason grading groups

G.Y. Kudryavtsev<sup>1,2</sup>, L.V. Kudryavtseva<sup>1</sup>, L.M. Mikhaleva<sup>3</sup>, Y.Y. Kudryavtseva<sup>1</sup>, N.A. Solovyeva<sup>1</sup>, V.A. Osipov<sup>2</sup>, I.I. Babichenko<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Peoples' Friendship University of Russia (RUDN University), Moscow, Russian Federation

<sup>2</sup>War Veteran Hospital № 2, Moscow, Russian Federation

<sup>3</sup>Research Institute of Human Morphology Moscow, Russian Federation

**Abstract.** Prostate cancer (PC) remains an urgent public health problem, especially in developed countries. The use of immunohistochemical research methods in addition to the morphological classification of prostate adenocarcinomas allows a more accurate diagnosis and prognosis of the disease. The aim of the study is to identify isoforms of P53 using clones of mouse antibodies (D-07 and Y5; Epitomics, USA) in prostate cancer with different proliferative activity and the degree of malignancy. Materials and Methods: The work included surgical material for prostate resection and prostatectomy, as well as biopsy specimens (56 cases in total). An immunohistochemical study was carried out with the Ki-67 marker, as well as with mouse monoclonal antibodies (D-07 and Y5) to the P53 protein, interacting with its “wild” and mutant isoforms. The significance of the difference in the samples was determined using the Mann-Whitney U-test, correlation relationships were determined using the Spearman coefficient. Results: Expression of P53 upon interaction with antibodies D-07 and Y5 was determined in 56.3% and 39.6%, respectively. A statistically significant direct correlation was found between the severity of P53 expression when interacting with Y5 antibodies and the degree of tumor differentiation ( $r_s = 0.567$ ,  $p < 0.05$ ), as well as between the expression level of this protein and tumor proliferative activity ( $r_s = 0.698$ ,  $p < 0.05$ ). Conclusion: Antibodies of clone D-07, interacting with both wild and mutant isoforms of P53 protein, show positive expression in adenocarcinomas of all degrees. Expression of the mutant P53 protein is most pronounced in low-differentiated carcinomas and correlates with high proliferative activity of tumor cells, which may be associated with a loss in the induction of P53-dependent apoptosis.

**Keywords:** prostate cancer, adenocarcinoma, Ki-67, P53, Gleason index

**Author Contributions.** Kudryavtsev G.Y., Kudryavtseva Y.Y., Solovyeva N.A.– literature review, writing a text; Kudryavtseva L.V., Osipov V.A.– statistical data processing; Mikhaleva L.M.– collection and processing of materials; Babichenko I.I.– research concept and design.

**Conflict of Interest Statement.** The authors declare no conflict of interest.

Received 28.01.2020. Accepted 06.04.2020.

**For citation:** Kudryavtsev G.Y., Kudryavtseva L.V., Mikhaleva L.M., Kudryavtseva Y.Y., Solovyeva N.A., Osipov V.A., Babichenko I.I. Immunohistochemical study of P53 protein expression in different prostate cancer Gleason grading groups. *RUDN Journal of Medicine*. 2020 May; 24(2): 145–155. DOI: 10.22363/2313–0245-2020-24-2-145-155

## Введение

По данным Всемирной организации здравоохранения, в 2018 году рак предстательной железы (РПЖ) находится на четвертом месте в мире: всего было зарегистрировано 1 276 106 новых случаев [1]. Общая смертность от рака простаты продолжает снижаться, что во многом обусловлено ранней диагностикой и высокой эффективностью лечения локализованных форм. Заболеваемость и смертность во всем мире коррелируют с увеличением возраста, при этом средний возраст на момент постановки диагноза составляет 66 лет [2]. В 2018 году в России было выявлено 42518 новых случаев данного вида онкологии [3].

РПЖ является полиэтиологичным заболеванием, немаловажную роль в развитии которого играет мутация различных генов, в том числе генов-супрессоров [4]. Одним из таких генов является TP53, расположенный на коротком плече хромосомы 17p13, продуктом экспрессии которого является белок P53. Данный белок построен из 393 аминокислот, истинный молекулярный вес белка составляет 43 кД, однако за счет множественных остатков пролина белок имеет электрофоретическую подвижность, соответствующую массе 53 кД [5]. Белок P53 является относительно кратко живущим, его деградация при помощи убиквитин-зависимых механизмов наступает менее чем через 30 минут после синтеза, этим обусловлены крайне низкие концентрации белка вне стрессовых воздействий на ДНК. Еще в начале 90-х годов были открыты основные функции данного белка: он регулирует процессы пролиферации, останавливая клеточный цикл в фазе G1 за счет активации гена ингибитора циклин-зависимой киназы p21, а в случае критических мутаций запускает процессы апоптоза. Последнее становится возможным благодаря активации проапоптотических членов семейства BCL-2, действие которых способствует активации каспазы и гибели клеток [6, 7].

Роль белка P53 в качестве антионкогенного фактора прослеживается на примере синдрома Ли-Фраумени, редкого наследственного заболевания с мутацией гена TP53, в результате которой нарушается синтез белка P53. Характерной чертой этого заболевания является развитие широкого

спектра злокачественных новообразований у детей и взрослых, включая мягкотканые и остеогенные саркомы, рак молочной железы, опухоли головного мозга, лимфоидную и миелоидную лейкемию, миелодиспластический синдром [8].

Большинство мутаций TP53 представляют собой миссенс-замены, которые приводят к образованию полноразмерных мутантных белков. Многие из вновь образованных белков приобретают новые свойства, например, усиление передачи сигналов через рецепторы, такие как трансформирующий рецептор фактора роста, рецептор эпидермального фактора роста [9]. Отдельные проявляют признаки онкогенной активности, включая повышенную пролиферацию клеток, миграцию и инвазию клеток, а также устойчивость к циторедуктивным воздействиям [10].

Ki-67 представляет собой белок, экспрессируемый в ядре пролиферирующих клеток во время интерфазы. Он является маркером клеточной пролиферации и широко используются в исследованиях, учитывая его высокую воспроизводимость [11]. Многим исследователям удалось связать повышенную экспрессию данного маркера с неблагоприятным течением РПЖ: Chevrier и др. установили положительную корреляцию между выраженностью экспрессии Ki-67 и градацией Глисона [12], Zellweger и соавт. показали, что высокие показатели Ki-67 чаще связаны с экстрапростатическим распространением РПЖ и инвазией в семенные пузырьки [13].

Целью исследования является выявление изоформ белка P53 с помощью клона мышинных антител (D-07 Epitomics, США) и кроличьих антител (Y5 Epitomics, США) в аденокарциномах предстательной железы с различной пролиферативной активностью и степенью злокачественности.

## Материалы и методы

Клинико-морфологическое исследование было проведено на биопсийном и операционном (операции простатэктомии, трансуретральной резекции железы) материале патологоанатомических отделений ГБУЗ ДЗМ «Городская клиническая больница № 31» и «Госпиталь для ветеранов войн № 2» за 2018–2019 гг. В работу вошел материал, полученный от 56 пациентов, средний возраст кото-

рых составил 65,1 года (от 47 до 94 лет). Характер исследуемого материала был распределен следующим образом: 19 случаев тонкоигольной биопсии, в 20 наблюдениях изучению подвергался материал после операции простатэктомии, в 17 – после трансуретральной резекций предстательной железы. В 8 случаях основным диагнозом являлась доброкачественная гиперплазия предстательной железы (ДГПЖ), в оставшихся 48 был диагностирован РПЖ различной степени злокачественности. 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. Исследование одобрено комитетом по этике Медицинского института РУДН.

Гистологическое и иммуногистохимическое исследования материала проводили в соответствии со стандартным протоколом, в качестве первичных антител использовали моноклональные мышинные антитела к белку P53 (Clone D-07, Epitomics, США). Данное антитело вступает в реакцию как с «диким», так и с мутантной изоформой белка P53. Были использованы также моноклональные кроличьи антитела, клон Y5 (Epitomics, США). Пролиферативную активность клеток изучали при помощи моноклональных кроличьих антител к белку Ki-67 (Clone SP6, Cell Marque). ИГХ-реакцию проводили с использованием системы детекции QUANTO на Autostainer 360 (Thermo Fisher Scientific, США). Докрашивание срезов осуществляли гематоксилином Майера. Препараты исследовали под микроскопом (AxioPlan 2 imaging, Karl Zeiss, Германия) с фотофиксацией (AxioCam ERc 5s, Karl Zeiss, Германия).

Для количественной оценки пролиферативной активности проводились морфометрические исследования, осуществлялся подсчет соотношения окрашенных ядер в «горячих» точках на 300 клеток при увеличении  $\times 400$ . Экспрессию белка P53 оценивали аналогичным способом и условно была принята следующая градация: отсутствие

экспрессии, слабая экспрессия – менее 10% ядер опухолевых клеток окрашены, умеренная экспрессия – более 10%, но менее 33%, сильная экспрессия – более 33% ядер клеток в опухолевой ткани были положительными.

Статистический анализ осуществляли при помощи программы STATISTICA 10.0 в среде Windows 10. С помощью W-критерия Шапиро–Уилка установлено ненормальное распределение полученных показателей, при этом указывались медианы (Me), 25-й и 75-й процентиля признаков (Q1; Q3). Достоверность различия отдельных выборок определяли с помощью U-критерия Манна–Уитни, различия считали статистически значимыми при  $p < 0,05$ . Корреляционные взаимоотношения оценивали с помощью коэффициента корреляции Спирмена. Для оценки взаимосвязи между уровнем экспрессией P53 и степенью дифференцировки опухоли дополнительно применялся критерий хи-квадрат с использованием точного критерия Фишера.

## Результаты

Среди всех исследованных случаев рака предстательной железы преобладали низкодифференцированные формы – 21 случай, умеренно дифференцированная и высокодифференцированная формы встречались в 16 и 11 наблюдениях соответственно. Все наблюдения высокодифференцированной карциномы характеризовались наличием относительно мноморфных атипичных желез, что соответствовало 6 баллам по градации Глисона, аналогично все 16 случаев РПЖ умеренной степени дифференцировки показали морфологическую картину, соответствующую оценке в 7 баллов по Глисона. В когорте наиболее злокачественных форм превалировала оценка 8 баллов по Глисона, которая встречалась в 12 наблюдениях, морфологическая картина, соответствовавшая 9 баллам, наблюдалась в 7 случаях, а наиболее низкодифференцированные формы (10 баллов) встретились лишь дважды.

Таблица 1

## Частота встречаемости экспрессии белков Ki-67 и P53 различных изоформ среди пациентов с РПЖ

	Ki-67 позитивное окрашивание, кол-во случаев, (%)	P53-позитивное окрашивание, кол-во случаев		Всего, кол-во случаев
		Clone D-07, (%)	Clone Y5, (%)	
Высоко дифференцированная карцинома (G1)	8 (72,7%)	7 (63,6%)	0 (0%)	11
Умеренно дифференцированная карцинома (G2)	12 (75%)	9 (56,2%)	7 (43,8%)	16
Низко дифференцированная карцинома (G3)	20 (95,2%)	11 (52,4%)	12 (57,1%)	21

Table 1

## Frequency of expression of Ki-67 and P53 proteins of various isoforms among patients with prostate cancer

	Ki-67 positive staining, number of cases, (%)	P53-positive staining, number of cases		Total number of cases
		Clone D-07, (%)	Clone Y5, (%)	
Well differentiated carcinoma (G1)	8 (72,7%)	7 (63,6%)	0 (0%)	11
Moderately differentiated carcinoma (G2)	12 (75%)	9 (56,2%)	7 (43,8%)	16
Poorly differentiated carcinoma (G3)	20 (95,2%)	11 (52,4%)	12 (57,1%)	21

Положительная реакция с Ki-67 была отмечена в 40 случаях (83,3%) рака предстательной железы. 8 из 11 высокодифференцированных карцином (72,7%) давали положительную реакцию с Ki-67, 75% умереннодифференцированных опухолей показали положительную экспрессию, и практически все случаи высоко злокачественных аденокарцином

оказались Ki-67-позитивными (Табл. 1). Медианы пролиферирующих клеток в различных градациях РПЖ представлены в табл. 2, различия достоверны при сравнении групп с диагнозом доброкачественная гиперплазия предстательной железы и высокодифференцированная карцинома ( $p < 0,01$ ), групп карцином G1 и G2 ( $p < 0,05$ ), а также групп G2 и G3 ( $p < 0,05$ ).

Таблица 2

## Распределение показателей пролиферативной активности железистых клеток при доброкачественной гиперплазии и различных градациях рака предстательной железы

Вид опухоли	Ki-67, % Me (25;75)
Доброкачественная гиперплазия простаты	5,4 (2,2;6,4)
Высокодифференцированная карцинома (G1)	8,9 (6,1;12,3)
Умереннодифференцированная карцинома (G2)	22,0 (14,8;35,6)
Низкодифференцированная карцинома (G3)	31,2 (22,5;43,8)

Table 2

Distribution of indicators of proliferative activity of glandular cells at benign prostatic hyperplasia and various gradations of prostate cancer

Type of tumor	Ki-67,% Me (25;75)
Benign prostatic hyperplasia	5,4 (2,2;6,4)
Well differentiated carcinoma (G1)	8,9 (6,1;12,3)
Moderately differentiated carcinoma (G2)	22,0 (14,8;35,6)
Poorly differentiated carcinoma (G3)	31,2 (22,5;43,8)

Наиболее низкие показатели распределения пролиферирующих клеток были характерны для доброкачественной гиперплазии предстательной железы, среди случаев РПЖ минимальный показатель (8,9%) медианы встречался среди высокодифференцированных аденокарцином, в то время как максимальное значение (31,2%) было характерно для низкодифференцированных опухолей.

Слабая экспрессия белка P53 (Clone D-07) была выявлена в 12,5% случаев ДГПЖ (1 из 8) в то время как среди всех наблюдений РПЖ этот показатель составил 56,3% (27 из 48). В группе высокодифференцированных опухолей в 7 на-

блюдениях (63,6%) была выявлена положительная реакция, причем все они характеризовались слабой и умеренной выраженностью экспрессии. Среди случаев РПЖ с промежуточной степенью злокачественности позитивная реакция к белку P53 (Clone D-07) была отмечена в 9 наблюдениях из 16 (56,3%), большая часть характеризуется высоким (31,3%) и умеренным (18,8%) уровнем экспрессии. Более половины (52,4%) случаев низкодифференцированных аденокарцином были P53 позитивны, большая часть наблюдений (28,6%) демонстрировала умеренную выраженность экспрессии.

Таблица 3

Частота встречаемости экспрессии P53 (Clone D-07) среди пациентов с раком предстательной железы различной степени дифференцировки

Выраженность экспрессии	Степень дифференцировки опухоли		
	Высокодифференцированная карцинома (G1)	Умереннодифференцированная карцинома (G2)	Низкодифференцированная карцинома (G3)
Высокая	0	5 (31,25%)	4 (19,0%)
Умеренная	3 (27,2%)	3 (18,75%)	6 (28,6%)
Низкая	4 (36,4%)	1 (6,25%)	1 (4,8%)
Нет экспрессии	4 (36,4%)	7 (43,75%)	10 (47,6%)
Всего	11 (100%)	16 (100%)	21 (100%)

Table 3

Frequency of expression of P53 (Clone D-07) among patients with prostate cancer of different degrees of differentiation

Expression	Tumor grading		
	Well differentiated carcinoma (G1)	Moderately differentiated carcinoma (G2)	Poorly differentiated carcinoma (G3)
High	0	5 (31,25%)	4 (19,0%)
Moderate	3 (27,2%)	3 (18,75%)	6 (28,6%)
Low	4 (36,4%)	1 (6,25%)	1 (4,8%)
No expression	4 (36,4%)	7 (43,75%)	10 (47,6%)
Total	11 (100%)	16 (100%)	21 (100%)

Общее количество случаев с положительной реакцией к белку P53 (Clone Y5) в целом меньше по сравнению с частотой встречаемости экспрессии P53 (Clone D-07): в группе больных с ДГПЖ иммунопозитивных клеток выявлено не было, а среди всех случаев РПЖ только 19 из 48 (39,6%) продемонстрировали положительную реакцию (табл. 4). Все наблюдения наименее злокачественных опухолей (G1) характеризовались отсутствием экспрессии дан-

ной изоформы белка P53. Менее половины (43,75%) наблюдений умереннодифференцированных карцином показали положительную экспрессию P53 (три случая умеренную выраженность, один – низкую). В группе низкодифференцированных карцином данный вариант белка был обнаружен в 12 наблюдениях из 21, что составило 57,1%, причем наиболее часто отмечалась умеренная выраженность экспрессии (рис. 1).

Таблица 4

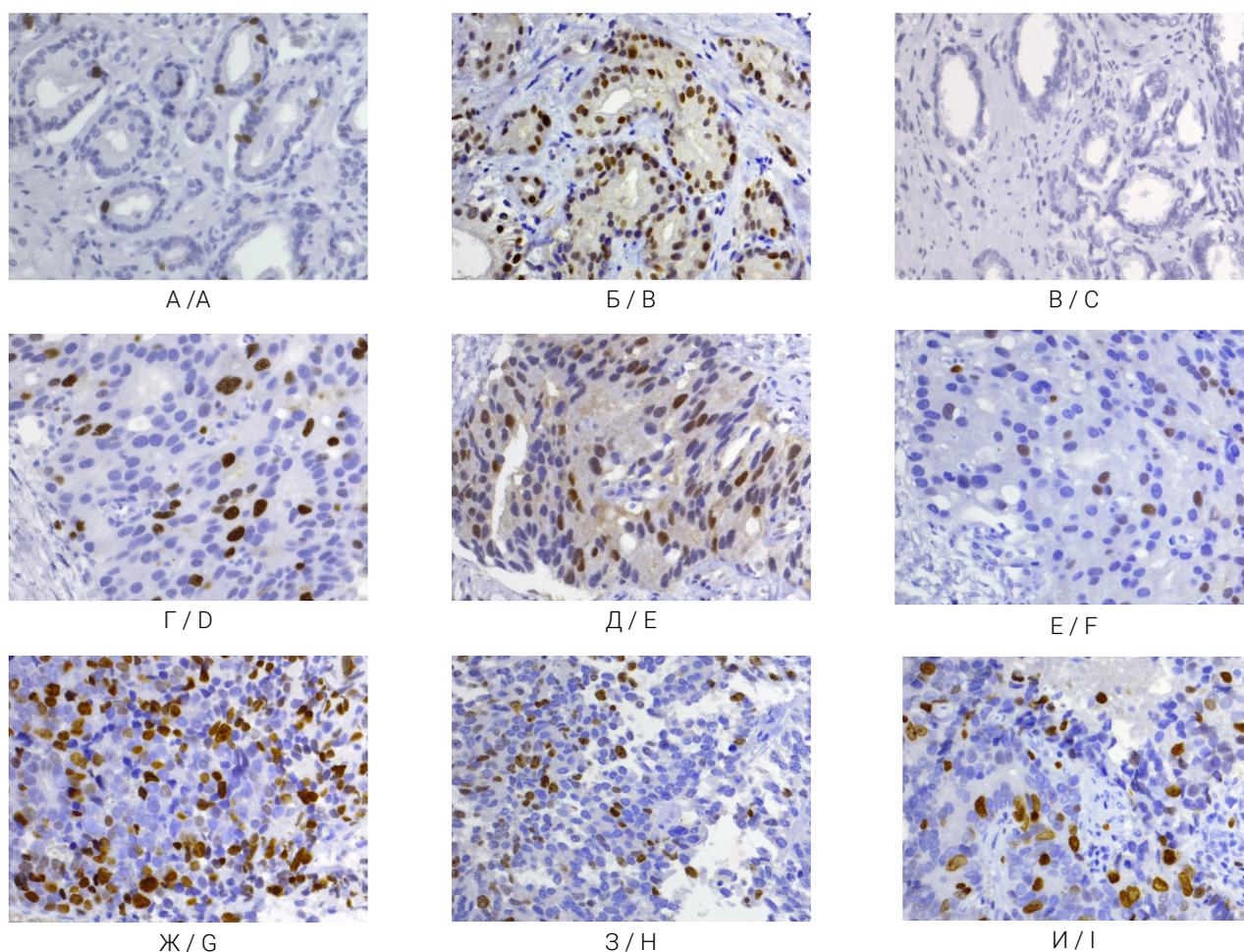
Частота встречаемости экспрессии P53 (Clone Y5) среди пациентов с раком предстательной железы различной степени дифференцировки

Выраженность экспрессии	Степень дифференцировки опухоли		
	Высокодифференцированная карцинома (G1)	Умереннодифференцированная карцинома (G2)	Низкодифференцированная карцинома (G3)
Высокая	0	0	4 (19,0%)
Умеренная	0	1 (6,25%)	5 (23,8%)
Низкая	0	6 (37,5%)	3 (14,3%)
Нет экспрессии	11 (100%)	9 (56,25%)	9 (42,9%)
Всего	11 (100%)	16(100%)	21 (100%)

Table 4

Frequency of expression of P53 (Clone Y5) among patients with prostate cancer of different degrees of differentiation

Expression	Tumor grading		
	Well differentiated carcinoma (G1)	Moderately differentiated carcinoma (G2)	Poorly differentiated carcinoma (G3)
High	0	0	4 (19,0%)
Moderate	0	1 (6,25%)	5 (23,8%)
Low	0	6 (37,5%)	3 (14,3%)
No expression	11 (100%)	9 (56,25%)	9 (42,9%)
Total	11 (100%)	16(100%)	21 (100%)



**Рис. 1.** Распределение экспрессии белков Ki-67 и различных изоформ белка P53 в аденокарциномах предстательной железы различной степени дифференцировки

А, Б, В – высокодифференцированная аденокарцинома, х200;  
Г, Д, Е – умереннодифференцированная аденокарцинома, х200;  
Ж, З, И – низкодифференцированная аденокарцинома, х200;  
А, Г, Ж – иммуногистохимическая реакция с антителами к белку Ki-67;  
Б, Д, З – иммуногистохимическая реакция с антителами к белку P53, Clone D-07;  
В, Е, И – иммуногистохимическая реакция с антителами к белку P53, Clone Y5.

**Fig. 1.** Distribution of expression of Ki-67 proteins and various isoforms of P53 protein in prostate adenocarcinomas of varying degrees of differentiation

A, B, C – well differentiated carcinoma, x200;  
D, E, F – moderately differentiated carcinoma, x200;  
G, H, I – poorly differentiated carcinoma, x200;  
A, D, G – immunohistochemical reaction with antibodies to protein Ki-67;  
D, E, F – immunohistochemical reaction with antibodies to protein P53, Clone D-07;  
C, F, I – immunohistochemical reaction with antibodies to protein P53, Clone Y5.

## Обсуждение

В настоящем исследовании установлено, что наиболее высокие показатели пролиферативной активности были характерны для низкодифференцированных аденокарцином, причем выявлена статистически значимая прямая корреляция ( $r_s=0,609$ ,  $p<0,01$ ) между возрастанием степени злокачественности опухоли и количеством атипичных клеток в стадии деления. Несмотря на существование работ, в которых отсутствует статистически значимая взаимосвязь между показателями экспрессии белка Ki-67 и степенью дифференцировки опухоли [14], данные настоящего исследования согласуются как с результатами зарубежных авторов [15,16], так и с собственными наблюдениями [17]. Большинство авторов сходятся во мнении, что Ki-67 может служить достоверным прогностическим маркером течения РПЖ и влиять на показатели выживаемости.

По данным Harjot Kaur и др., экспрессия P53 встречалась в 58% исследованных случаев РПЖ, что сопоставимо с полученными нами данными экспрессии белка P53 (Clone D-07) типа [18]. Несмотря на то что в целом для умеренно- и низкодифференцированных форм аденокарциномы более характерной является умеренная и выраженная степень экспрессии белка P53 (Clone D-07), статистически значимых корреляционных зависимостей между этими показателями в настоящем исследовании выявлено не было ( $p>0,05$ ).

При сравнении различных показателей уровня экспрессии другой изоформы белка P53 (Clone Y5) в группах аденокарцином, различных по степени дифференцировки, было выявлено, что наиболее часто экспрессия данной формы белка встречалась в группе низкодифференцированных карцином, а последующий анализ подтвердил наличие статистически значимой прямой корреляционной взаимосвязи ( $r_s=0,567$ ,  $p<0,05$ ).

Отдельными авторами было выявлено, что высокие показатели экспрессии Ki-67 гораздо чаще встречались именно в P53-позитивных образцах, и в целом наблюдалась статистически значимая корреляция между экспрессией P53 и Ki-67 [13]. В настоящем исследовании удалось установить наличие статистически значимой корреляционной зависи-

мости при сравнении показателей экспрессии Ki-67 и P53 (Clone D-07) ( $r_s=0,302$ ,  $p<0,05$ ), более того, при сопоставлении экспрессии Ki-67 и P53 (Clone Y5) сила прямой корреляционной зависимости оказалась выше ( $r_s=0,698$ ,  $p<0,05$ ). Подобные результаты могут являться следствием утраты ингибирующей функции нативного белка P53 на клеточный цикл и появлением среди популяции опухолевых клеток пула с высокими показателями пролиферативной активности, что в целом характерно для низкодифференцированных карцином. При сравнении показателей экспрессии обеих изоформ белка P53, выявляемых при помощи антител клонами D-07 и Y5, статистически значимых корреляционных взаимосвязей между группами выявлено не было.

Полученные результаты свидетельствуют о том, что моноклональные антитела клона D-07 взаимодействуют как с «дикой», так и мутантной изоформой белка P53 в аденокарциномах всех степеней злокачественности, в то время как антитела клона Y5 преимущественно реагируют с мутантной изоформой белка P53 низкодифференцированных аденокарцином. Основываясь на полученных результатах, можно предположить, что мутации в геноме, приводящие к опухолевой трансформации ацинарного эпителия и появлению менее злокачественных форм аденокарциномы, предшествуют компенсаторному повышению экспрессии антионкогенного белка P53 («дикого» типа) для инициирования механизмов противоопухолевой защиты. Низкодифференцированные карциномы характеризуются более выраженным полиморфизмом мутаций, которые зачастую затрагивают локус TP53, что к инактивации клеточной гибели путем апоптоза за счет появления мутантного белка P53.

## Выводы

В высокодифференцированных аденокарциномах преобладает «дикий» тип изоформы белка P53 (Clone D-07), а формирование опухолей, скорее всего, связано с частичным блокированием его функций антиапоптозными белками, что приводит к слабой пролиферативной активности опухолевых клеток. В умеренно- и низкодифференцированных опухолях предстательной железы преобладает му-

тантная изоформа белка P53 (Clone Y5), неспособная активировать процессы запрограммированной клеточной гибели и блокировать пролиферативную активность раковых клеток.

### Список литературы

1. Bray F, Ferlay J, Soerjomataram I, Siegel RL, Torre LA, Jemal A. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *Cancer J Clin*. 2018;68:394–424.
2. Ferlay EM, Lam F, Colombet M, Mery L, Piñeros M, Znaor A, Soerjomataram I, Bray F. *Global Cancer Observatory: Cancer Today*. Lyon, France: International Agency for Research on Cancer. Published 2018. Accessed 14 September, 2018.
3. Каприн А.Д., Старинский В.В., Петрова Г.В., редакторы. Злокачественные новообразования в России в 2018 году (заболеваемость и смертность). М.: МНИОИ им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, 2019. 250 с.
4. Negoita S, Feuer EJ, Mariotto A, Cronin KA, Petkov VI, Hussey SK, et al. Annual Report to the Nation on the Status of Cancer, part II: Recent changes in prostate cancer trends and disease characteristics. *Cancer*. 2018;124(13):2801–2814.
5. Lu Y, Liu Y, Zeng J, He Y, Peng Q, Deng Y et al. Association of p53 codon 72 polymorphism with prostate cancer: An update meta-analysis. *Tumour Biol*. 2014;35: 3997–4005.
6. Kasthuber ER, Lowe SW. Putting p 53 in Context. *Cell*. 2017; 170(6):1062–1078.
7. Lozano G, Levine AJ, editors. The p 53 Protein: From Cell Regulation to Cancer. Cold Spring Harbor, NY: Cold Spring Harb. Lab; 2016.
8. Valdez JM, Nichols KE, Kesserwan C. Li-Fraumeni syndrome: a paradigm for the understanding of hereditary cancer predisposition. *British Journal of Haematology*, 2016; 176(4), 539–552.
9. Muller PA, Vousden KH. Mutant p53 in cancer: new functions and therapeutic opportunities. *Cancer Cell*. 2014;25(3):304–317.
10. Kruiswijk F, Labuschagne CF, Vousden KH. p53 in survival, death and metabolic health: a lifeguard with a licence to kill. *Nat Rev Mol Cell Biol*. 2015;16:393–405.
11. Missaoui N, Abdelkarim SB, Mokni M, Hmissa S. Prognostic factors of prostate cancer in Tunisian men: immunohistochemical study. *Asian Pac J Cancer Prev*. 2016;17:2655.
12. Chevrier M, Bobbala D, Villalobos-Hernandez A, Khan MG, Ramanathan S, Saucier C, et al. Expression of SOCS1 and the downstream targets of its putative tumor suppressor functions in prostate cancer. *BMC Cancer*. 2017;17:157.
13. Zellweger T, Gunther S, Zlobec I, Savic S, Sauter G, Moch H, et al. Tumour growth fraction measured by immunohistochemical staining of Ki67 is an independent prognostic factor in preoperative prostate biopsies with small-volume or low-grade prostate cancer. *Int J Cancer*. 2009;124:2116–23.
14. Kaur H, Paul M, Manjari M, Sharma S, Bhasin TS, Mannan R. Ki-67 and p53 immunohistochemical expression in prostate carcinoma: An experience from a tertiary care centre of

- North India. *Annals of Path and Lab Med*. 2016;3(6):509–16.
15. Fantony JJ, Howard LE, Csizmadi I, et al. Is Ki67 prognostic for aggressive prostate cancer? A multicenter real-world study. *Biomark Med*. 2018;12(7):727–736.
16. Berlin A, Castro-Mesta JF, Rodriguez-Romo L, Hernandez-Barajas D, González-Guerrero JF, Rodríguez-Fernández IA. Prognostic role of Ki-67 score in localized prostate cancer: A systematic review and meta-analysis. *Ur Onco*. 2017; 35(8): 499–506.
17. Кудрявцев Г.Ю., Кудрявцева Л.В., Михалева Л.М., Бабиченко И.И. Иммуногистохимическое исследование пролиферативной активности опухолевых клеток при различных градациях аденокарциномы предстательной железы. Вестник РУДН. Серия: Медицина. 2019;23(4): 364–372.
18. Verma R, Gupta V, Singh J, et al. Significance of p53 and ki-67 expression in prostate cancer. *Urol Ann*. 2015;7(4):488–493.

### References

1. Bray F, Ferlay J, Soerjomataram I, Siegel RL, Torre LA, Jemal A. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *Cancer J Clin*. 2018;68:394–424.
2. Ferlay J EM, Lam F, Colombet M, Mery L, Piñeros M, Znaor A, Soerjomataram I, Bray F. *Global Cancer Observatory: Cancer Today*. Lyon, France: International Agency for Research on Cancer. Published 2018. Accessed 14 September, 2018.
3. Каприн А.Д., Старинский В.В., Петрова Г.В., редакторы. Злокачественные новообразования в России в 2018 году (заболеваемость и смертность). М.: МНИОИ им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, 2019. 250 с.
4. Negoita S, Feuer EJ, Mariotto A, Cronin KA, Petkov VI, Hussey SK, et al. Annual Report to the Nation on the Status of Cancer, part II: Recent changes in prostate cancer trends and disease characteristics. *Cancer*. 2018;124(13):2801–14.
5. Lu Y, Liu Y, Zeng J, He Y, Peng Q, Deng Y, et al. Association of p53 codon 72 polymorphism with prostate cancer: An update meta-analysis. *Tumour Biol*. 2014;35: 3997–4005.
6. Kasthuber ER, Lowe SW. Putting p53 in Context. *Cell*. 2017; 170(6):1062–78.
7. Lozano G, Levine AJ, editors. The p53 Protein: From Cell Regulation to Cancer. Cold Spring Harbor, NY: Cold Spring Harb. Lab; 2016. 245 p.
8. Valdez JM, Nichols KE, Kesserwan C. Li-Fraumeni syndrome: a paradigm for the understanding of hereditary cancer predisposition. *British Journal of Haematology*, 2016; 176(4), 539–52.
9. Muller PA, Vousden KH. Mutant p53 in cancer: new functions and therapeutic opportunities. *Cancer Cell*. 2014;25(3):304–17.
10. Kruiswijk F, Labuschagne CF, Vousden KH. p53 in survival, death and metabolic health: a lifeguard with a licence to kill. *Nat Rev Mol Cell Biol*. 2015;16:393–405.
11. Missaoui N, Abdelkarim SB, Mokni M, Hmissa S. Prognostic factors of prostate cancer in Tunisian men: immunohistochemical study. *Asian Pac J Cancer Prev*. 2016;17:2655–62.
12. Chevrier M, Bobbala D, Villalobos-Hernandez A, Khan MG, Ramanathan S, Saucier C, et al. Expression of SOCS1 and the downstream targets of its putative tumor suppressor functions in prostate cancer. *BMC Cancer*. 2017;17:157–61.

13. Zellweger T, Gunther S, Zlobec I, Savic S, Sauter G, Moch H, et al. Tumour growth fraction measured by immunohistochemical staining of Ki67 is an independent prognostic factor in preoperative prostate biopsies with small-volume or low-grade prostate cancer. *Int J Cancer*. 2009;124:2116–23.
14. Kaur H, Paul M, Manjari M, Sharma S, Bhasin TS, Mannan R. Ki-67 and p53 immunohistochemical expression in prostate carcinoma: An experience from a tertiary care centre of North India. *Annals of Path and Lab Med*. 2016;3(6):509–16.
15. Fantony JJ, Howard LE, Csizmadi I, et al. Is Ki67 prognostic for aggressive prostate cancer? A multicenter real-world study. *Biomark Med*. 2018;12(7):727–36.
16. Berlin A, Castro-Mesta JF, Rodriguez-Romo L, Hernandez-Barajas D, González-Guerrero J F, Rodríguez-Fernández IA. Prognostic role of Ki-67 score in localized prostate cancer: A systematic review and meta-analysis. *Ur Onco*. 2017; 35(8): 499–506.
17. Kudryavtsev GY, Kudryavtseva LV, Mikhaleva LM, Babichenko II. Immunohistochemical Study of Tumor Cells Proliferative Activity at Different Graduations. *RUDN Journal of Medicine*. 2019 Dec; 23 (4): 364–72.
18. Verma R, Gupta V, Singh J, et al. Significance of p53 and Ki-67 expression in prostate cancer. *Urol Ann*. 2015;7(4):488–93.

*Ответственный за переписку:* Кудрявцев Георгий Юрьевич – ассистент кафедры патологической анатомии Медицинского института ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов» МЗ РФ, врач-патологоанатом патологоанатомического отделения ГБУЗ «Госпиталь для ветеранов войн № 2 ДЗМ г. Москвы» Волгоградский проспект, д. 168 с5, 109472, г. Москва, Россия. E-mail: kgosha@mail.ru.

Кудрявцев Г.Ю. – ORCID ID: 0000–0001–7921–9758, SPIN-код: 4292–9108;  
Кудрявцева Л.В. – ORCID ID: 0000–0002–4085–3919, SPIN-код: 8115–3460;  
Михалева Л.М. – ORCID ID: 0000–0003–2052–914X, SPIN-код: 2086–7513;  
Кудрявцева Я.Ю. – ORCID ID: 0000–0002–7218–0798, SPIN-код: 6798–7289;  
Соловьева Н.А. – ORCID ID: 0000–0002–0757–6796, SPIN-код: 9338–6933;  
Бабиченко И.И. – ORCID ID: 0000–0001–5512–6813, SPIN-код: 2651–8409.

*Corresponding Author:* Kudryavtsev Georgy Yuryevich – Assistant of the Department of Pathological Anatomy of the Medical Institute of the Federal University of Peoples’ Friendship University of Russia, pathologist of the pathological department of “War Veteran Hospital No. 2”, Volgogradsky Prospekt, 168 с5, 109472, Moscow, Russia. E-mail: kgosha@mail.ru.

G.Y. Kudryavtsev – ORCID ID: 0000–0001–7921–9758,  
L.V. Kudryavtseva – ORCID ID: 0000–0002–4085–3919,  
L.M. Mikhaleva – ORCID ID: 0000–0003–2052–914X,  
Y.Y. Kudryavtseva – ORCID ID: 0000–0002–7218–0798,  
N.A. Solovyeva – ORCID ID: 0000–0002–0757–6796,  
I.I. Babichenko – ORCID ID: 0000–0001–5512–6813.

ОФТАЛЬМОЛОГИЯ. ОБЗОРНАЯ СТАТЬЯ  
OPHTHALMOLOGY. REVIEW

DOI: 10.22363/2313-0245-2020-24-2-156-162

## Функциональные результаты хирургического лечения отслойки сетчатки

О.Е. Ильяхин, М.А. Фролов, К.В. Игнатенко

Российский университет дружбы народов, Москва, Российская Федерация

**Аннотация.** В статье анализируется состояние остроты зрения у пациентов после успешного хирургического лечения отслойки сетчатки. На основании литературных данных показано, что в случае отслойки макулы лишь в 50% случаев удается повысить остроту зрения до 0.4 и выше. Восстановление зрительных функций продолжается в течение не менее 6 мес. после операции и обусловлено восстановлением структуры наружных сегментов фоторецепторных клеток. В течение этого времени целесообразно проведение медикаментозной терапии, направленной на нормализацию кровотока и функциональной активности сетчатки. Важными прогностическими факторами восстановления центрального зрения в послеоперационном периоде являются острота зрения до операции, длительность существования и высота отслойки макулы. Данные о том, какой из методов хирургического лечения отслойки сетчатки позволяет добиться более высокой остроты зрения, противоречивы. Практически отсутствуют данные о сравнении влияния на остроту зрения экстрасклерального пломбирования и витрэктомии в отдаленном периоде, у пациентов с факичными глазами и с артификацией. На остроту зрения после прилегания отслойки макулы могут влиять кистовидный макулярный отек, формирование эпиретинальных мембран и складок сетчатки, а также перипапиллярный отек ДЗН, нарастающее ухудшение кровотока в бассейне центральной артерии сетчатки, задних коротких цилиарных артерий и глазничной артерии. Считается, что эти факторы значительно более выражены после экстрасклерального пломбирования, чем после витрэктомии. С остротой зрения после оперативного лечения отслойки сетчатки коррелируют также некоторые показатели оптической когерентной томографии: состояние линии сочленения наружных и внутренних сегментов фоторецепторов, а также состояние наружной пограничной мембраны.

**Ключевые слова:** отслойка сетчатки, острота зрения, экстрасклеральное пломбирование, витрэктомия, кровотоков, оптическая когерентная томография, фоторецепторы

**Вклад авторов.** Авторы в равной степени были вовлечены в написание обзора.

**Источники финансирования.** Поисково-аналитическая работа не имела спонсорской поддержки.

**Заявление о конфликте интересов.** Авторы заявляют об отсутствии конфликтов интересов.  
Поступила 18.02.2020. Принята 06.04.2020.

**Для цитирования:** Ильяхин О.Е., Фролов М.А., Игнатенко К.В. Функциональные результаты хирургического лечения отслойки сетчатки // Вестник Российского университета дружбы народов. Серия: Медицина. 2020. Т. 24. № 2. С. 156–162. DOI:10.22363/2313-0245-2020-24-2-156-162

© Ильяхин О.Е., Фролов М.А., Игнатенко К.В., 2020



This work is licensed under a Creative Commons Attribution 4.0 International License  
<https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>

## Functional results of surgical treatment of retinal detachment

O.E. Ilyukhin, M.A Frolov, K.V. Ignatenko

Peoples' Friendship University of Russia (RUDN University), Moscow, Russian Federation

**Abstract.** The article analyzes the state of patients' visual acuity after successful surgical treatment of retinal detachment. On the basis of gathered data, it was concluded that in case of detachment of the macula only in 50% of cases it is possible to increase visual acuity to 0.4 and higher. Restoration of visual functions continues for at least 6 months after the operation and is determined by the restoration of the structure of the outer segments of the photoreceptor cells. During this time, it is advisable to conduct drug therapy aimed at normalizing blood flow and functional activity of the retina. Visual functions recovery continues for at least 6 months after the operation and is connected with the restored structure of the outer segments of the photoreceptor cells. Important prognostic factors of central vision restoration in the postoperative period are visual acuity before surgery, duration of existence and height of macular detachment. Data on which of the methods of surgical treatment of retinal detachment allows to achieve higher visual acuity are contradictory. There is practically no data on the comparison of the effect on visual acuity of scleral buckling and vitrectomy in the long-term period, in patients with phakic eyes and with artiphakia. On visual acuity after fitting detachment of the macula may affect macular edema, epiretinal membrane formation and retinal folds, and edema of the peripapillary optic nerve head, progressive deterioration of blood flow in the basin of the central retinal artery, short posterior ciliary arteries and ophthalmic artery. It is believed that these factors are significantly more pronounced after scleral buckling than after vitrectomy. Some indicators of optical coherence tomography correlate with visual acuity after surgical treatment of retinal detachment: the state of the articulation line of the external and internal segments of the photoreceptors, as well as the state of the external limiting membrane.

**Key words:** retinal detachment, visual acuity, scleral buckling, vitrectomy, blood flow, optical coherence tomography, photoreceptors

**Author Contributions.** All authors were equally involved in writing the review.

**Funding information.** The study did not have sponsorship.

**Conflict of Interest Statement.** The authors declare no conflict of interest.

Received 18.02.2020. Accepted 06.04.2020

**For citation:** Ilyukhin O.E., Frolov M.A, IgnatenkoThe K.V. Functional results of surgical treatment of retinal detachment. *RUDN Journal of Medicine*. 2020 May; 24(2): 156–162. DOI:10.22363/2313-0245-2020-24-2-156-162

В настоящее время хирургическое лечение отслойки сетчатки позволяет достичь полного ее прилегания примерно у 90–95% пациентов. Следует отметить, что даже в тех случаях, когда удается достичь полного прилегания отслойки сетчатки, отслойка макулярной зоны существенно ухудшает прогноз в отношении восстановления центрального зрения. Так, при условии полного прилегания сетчатки в 90% случаев острота зрения составляет 0.5

и выше. Однако в случае отслойки макулы лишь в 50% случаев удается повысить остроту зрения до 0.4 и выше. Еще реже этого удастся добиться, если отслойка макулы продолжалась неделю и более [1]. Это привело к тому, что обычно выделяют отслойку сетчатки с распространением на макулярную зону и без таковой.

По данным литературы, анатомическое прилегание сетчатки после экстрасклеральных вмешательств

может быть достигнуто в 63.6%–87.5% случаев [2]. В то же время восстановление зрительных функций происходит намного реже – всего лишь в 55%–74% случаев [3].

Восстановление зрительных функций после хирургического лечения регматогенной отслойки сетчатки с помощью методов экстрасклерального пломбирования продолжается в течение не менее 6 мес. и обусловлено восстановлением структуры наружных сегментов фоторецепторных клеток, которое, по данным литературы, идет особенно интенсивно в течение первого месяца после операции [4]. В течение этого времени целесообразно проведение медикаментозной терапии, направленной на нормализацию кровотока и функциональной активности сетчатки.

Причины сохранения сниженной остроты зрения, несмотря на успешное проведение оперативного лечения отслойки сетчатки, остаются до конца неизученными.

В ранние сроки после операции в качестве возможных причин низкой остроты зрения называют перипапиллярный отек ДЗН, нарастающее ухудшение кровотока в бассейне центральной артерии сетчатки, задних коротких цилиарных артерий и глазничной артерии, зарегистрированное Зайка В.А. с соавт. [5]. По мнению Tornambe P.E. [6], эти изменения могли быть индуцированы наложением круговой пломбы во время операции. В позднем послеоперационном периоде низкие функциональные результаты регистрировались у тех пациентов, у которых отмечались атрофические изменения в макулярной и перипапиллярных зонах сетчатки со снижением их толщины по данным ОКТ. Это сопровождалось снижением показателей регионарного кровотока, прежде всего повышением периферического сосудистого сопротивления в задних коротких цилиарных артериях, центральной артерии и вены сетчатки [7]. Зайка В.А. считает, что низкая острота зрения в раннем послеоперационном периоде у данного контингента пациентов связана с ишемией наружных слоев сетчатки, а в отдаленные сроки после операции – с ишемией внутренних слоев сетчатки и развитием в центральных отделах глазного дна атрофических изменений.

Данные о том, какой из основных 3-х методов хирургического лечения отслойки сетчатки позволяет добиться более высокой остроты зрения, противоречивы. Так, по данным Soni C. et al [8], пневморетинопексия позволяет добиться остроты зрения 0.4 и выше в 80% случаев, а экстрасклеральное пломбирование – только в 56%. По мнению ряда авторов, разница в остроте зрения с коррекцией при использовании у пациентов с отслойкой сетчатки первичной витрэктомии и экстрасклерального пломбирования оказалась несущественной. Остроту зрения удалось повысить или сохранить на прежнем уровне в 87% случаев с помощью экстрасклерального пломбирования и в 91% случаев – при проведении первичной витрэктомии. Надо отметить, что эти данные носят единичный характер, их результаты сложно сравнивать между собой вследствие различного дизайна работ. Практически отсутствуют данные о сравнении влияния на остроту зрения экстрасклерального пломбирования и витрэктомии в отдаленном периоде, у пациентов с фактическими глазами и с артифакцией.

Поиск причин неполного восстановления остроты зрения после успешного хирургического лечения отслойки сетчатки является уже много десятилетий предметом интенсивного обсуждения. Так, еще в работах Machemer R с соавт. [9] по экспериментальному моделированию отслойки сетчатки было установлено, что при отслойке сетчатки первыми на отделение от РПЭ реагируют фоторецепторные клетки, при этом развиваются кистовидные изменения в зоне сочленения наружных и внутренних сегментов фоторецепторов, наблюдалась также атрофия наружных их сегментов. Были выявлены кистовидные изменения в сетчатке во внутренних ядерном и плексиформном слоях сетчатки. Клетки РПЭ не подвергались дегенеративным изменениям, но меняли свою форму и теряли микроворсинки на апикальном крае. Было показано, что уже в первые сутки после развития отслойки сетчатки клетки РПЭ начинают пролиферировать, что ухудшает условия для функционального восстановления макулы [10]. После прилегания отслойки сетчатки абсорбция ретинального отека происходит в эксперименте уже в первые сутки, но восстановление

структуры наружных сегментов фоторецепторов и клеток РПЭ является более длительным процессом, что и объясняет замедленное восстановление остроты зрения у пациентов с отслойкой сетчатки после успешного хирургического лечения.

Гибель фоторецепторов, по данным Machemer R., происходит начиная с 14 недели после возникновения отслойки сетчатки. В то же время, по данным Berglin L. et al. [11], 90% фоторецепторов гибнут уже через 4 недели от начала отслойки. Было постулировано, что, если отслойка макулы обладает незначительной высотой и распространенностью, это замедляет гибель фоторецепторов, поскольку в этих случаях до какой-то степени сохраняется диффузия кислорода и питательных веществ из хориокапилляров. Точный механизм гибели клеток сетчатки при ее отслойке неизвестен до сих пор, хотя ряд данных указывают, что это скорее запрограммированная клеточная гибель (апоптоз), нежели процесс дегенерации, завершающийся некрозом [12].

В ряде работ было показано, что после успешных операций у пациентов с отслойкой сетчатки с отслоенной макулой острота зрения более 0.4 наблюдается лишь в 39% случаев [13]. Восстановление зрения в этих случаях зависит от целого ряда пре- и послеоперационных факторов.

В течение длительного времени отек считается причиной ограниченного восстановления зрения при отслойке макулярной зоны [14]. Еще в 1937 г. Reese A., используя прямую офтальмоскопию, описал кистовидные изменения в сетчатке на уровне наружного сетчатого слоя [15]. Эти изменения автор считал ответственными за сохранение низкой остроты зрения после прилегания отслойки сетчатки. Однако Wolfensberger и Gonvers в 2002 г. [16] не обнаружили статистически значимой корреляции между макулярным отеком, выявляемым при ОКТ, и остротой зрения в послеоперационном периоде.

Острота зрения до операции является важным прогностическим фактором восстановления центрального зрения в послеоперационном периоде [17]. В одной из работ, в которой анализировались результаты 473 случаев регматогенной отслойки сетчатки, в которой анатомическое прилегание макулы было достигнуто в 90% случаев была выявлена достовер-

ная положительная корреляция между этими двумя показателями. Так, если острота зрения до операции составляла 0.4 и более, то в 75% случаев она и после операции сохранялась в пределах этих же значений [18].

Длительность существования отслойки макулы является еще одним важным прогностическим фактором функционального восстановления сетчатки [19], однако нет единого мнения, в каких случаях прогноз становится неблагоприятным. Различными авторами называются сроки в 1, 2 недели и до 6 мес. Burton T.C. et al, 1982 [20], показал, что остроты зрения 1.0 не удается достичь ни в одном случае, если длительность отслойки сетчатки превышает 5 дней. Если отслойка сетчатки существует больше 5 дней, то прогноз в отношении остроты зрения ухудшается на 0.1 каждую неделю в течение 1-го месяца. Если длительность существования отслойки сетчатки превышает 1 мес., то дальше прогноз ухудшается по экспоненте. При этом теряется примерно по 1 строчке каждые 11 дней. Эти данные противоречат более поздним результатам Ross W.H. и Kozy D.W. [21], которые показали, что нет различий в остроте зрения у пациентов с отслоенной макулой, которым хирургическое лечение проводили на 1–2, 3–4 и 5–7 день от начала заболевания. Длительность периода наблюдения составила в этой работе 10.5 мес.

Высота отслойки макулы также, по данным ряда клинических исследований, оказывает негативное влияние на прогноз в отношении восстановления зрительных функций [22]. Эти данные подтверждаются результатами количественного определения высоты отслоенной сетчатки с помощью ОКТ. Более того, у пациентов с высокой отслойкой чаще наблюдается расслоение и складчатость сетчатки [23]. С помощью ОКТ были выявлены 4 типа изменений макулы в предоперационном периоде. При первом типе структура сетчатки не менялась, отмечалась нормальная толщина сетчатки и инверсия центральной ямки. При втором отмечалось исчезновение центральной ямки, а толщина сетчатки не менялась. При третьем типе наблюдается распространенный отек в области наружного сетчатого слоя при сохранении центральной ямки. При 4-м типе изменений наблюдается распространенный отек в области на-

ружного сетчатого слоя при отсутствии фовеального контура. При этом отек сетчатки не коррелировал с низкой остротой зрения после операции. Lecleire-Collet et al. [24] выявили отрицательную корреляцию между распространенностью структурных изменений сетчатки, высотой отслойки сетчатки и распространенностью структурных нарушений в отслоенной сетчатке.

Данные о влиянии возраста и степени миопии на восстановление зрения после операции также противоречивы. В ряде работ говорится о зависимости остроты зрения после операции от возраста пациента [22], а авторы других такую закономерность не подтверждают [25]. В работах Kreissig I [22] указывается, что степень миопии может быть важным фактором, определяющим остроту зрения в послеоперационном периоде при отслойке макулы. Наконец, витреомакулярный тракционный синдром также может значительно ухудшать прогноз после полного прилегания макулы у этой категории пациентов [26].

На остроту зрения после прилегания отслойки макулы может влиять целый ряд факторов в послеоперационном периоде. Это, прежде всего, кистовидный макулярный отек, формирование ЭРМ, складки сетчатки и миграция клеток РПЭ.

Кистовидный макулярный отек является наиболее частым осложнением, приводящим к неполному восстановлению остроты зрения после оперативного лечения отслойки сетчатки [25]. По результатам ФАГ, послеоперационный кистовидный отек отмечен в 14–43% случаев [27]. Послеоперационный кистовидный отек встречается чаще в артефактичных глазах и с течением времени уменьшается, полностью исчезая в 76% случаев в течение 2-х лет [28].

Формирование эпиретинальных мембран является второй по частоте причиной снижения остроты зрения у этой группы пациентов в послеоперационном периоде [25]. Складчатость сетчатки и грубое перераспределение пигмента в макулярной зоне также приводят к снижению зрительных функций у пациентов с отслойкой макулы, но наблюдаются реже [33].

В некоторых случаях при осмотре макулы видимые изменения отсутствуют, а сниженную остроту зрения объяснить не удается. С помощью ОКТ

удалось показать, что в этих случаях имеет место отслойка нейроэпителлия в области фовеолы с резидуальной субретинальной жидкостью. Причем эти изменения могут сохраняться от 6 до 12 мес. [16]. По данным Соляниковой О.В., отслойка нейроэпителлия высотой 100 мкм и более рассасывается от нескольких дней до 6 месяцев, свыше 100 мкм – от 6 до 12 месяцев [29]. Wolfensberger T. с соавт. [30] показали, что данный тип осложнения характерен только для эписклерального пломбирования и не встречается после трансцилиарной витректоми. Причина подобной закономерности неизвестна.

С появлением спектральной оптической когерентной томографии стало возможным более детальное изучение микроструктуры макулярной зоны после прилегания отслойки сетчатки. Wakabayashi et al. доказали, что состояние линии сочленения наружных и внутренних сегментов фоторецепторов, а также наружной пограничной мембраны коррелируют с остротой зрения после операции [31].

Показано, что в случае выявления волнообразного хода наружных слоев сетчатки и разделения слоев сетчатки до операции восстановление фоторецепторного слоя встречается достоверно реже. При этом признаками восстановления фоторецепторного слоя считали появление линии сочленения наружных и внутренних сегментов фоторецепторов и непрерывной наружной пограничной мембраны [32]. Считается, что эти признаки могут быть связаны с неполным восстановлением остроты зрения после прилегания отслойки сетчатки [24]. Так, Nakanishi H. et al. [33] показали, что нарушение контакта между наружными внутренними сегментами фоторецепторов существенно ухудшает прогноз в отношении зрения после операции.

Фоторецепторы в зоне отслойки сетчатки подвергаются апоптозу. У человека их гибель начинается уже в первые 24 часа после отделения от слоя РПЭ, нарастает на 2-й день и понижается к 7 дню. Экспериментальные модели отслойки сетчатки показали, что у животных апоптоз фоторецепторов достигает пика несколько медленнее – на 2–3 день и значительно снижается только к 7–28 дню. Было показано, что восстановление целостности слоя фоторецепторов после прилегания отслойки сетчатки

в значительной степени зависит от длительности отслойки макулы [34]. В исследовании Shimoda Y. et al. [35] восстановление нормальной морфологии слоя фоторецепторов продолжалось в течение 6 мес. после операции и соответствовало динамике зрительных функций.

С помощью ОКТ Аванесовой с соавт. удалось показать, что дефекты линии наружной пограничной мембраны и линии соединения наружных и внутренних сегментов фоторецепторов чаще возникают в послеоперационном периоде при использовании силиконовой тампонады по сравнению с тампонадой газо-воздушной смесью [36].

Таким образом, в ряде исследований изучена взаимосвязь между ОКТ-картиной до и после прилегания отслойки сетчатки и остротой зрения к концу периода наблюдения, данные о динамике показателей ОКТ при оперативном лечении отслойки сетчатки в литературе носят единичный характер.

### Заключение

Анализ данных литературы показывает, что в значительной части случаев, несмотря на полное прилегание отслойки сетчатки, острота зрения восстанавливается не полностью, а факторы, определяющие этот процесс, изучены недостаточно. Практически отсутствуют данные о сравнении влияния на остроту зрения экстрасклерального пломбирования и витректомии в отдаленном периоде, у пациентов с факичными глазами и с артрафакцией. Представляется также актуальным изучение взаимосвязи этих факторов с локальными гемодинамическими параметрами и показателями ОКТ в пред- и послеоперационном периоде.

### Список литературы / References

1. Wilkinson C.P., Rice T.A. Michel's retinal detachment. 2nd ed. St. Louis, MO: Mosby. 1997. P. 935–977.
2. Aznabaev M.T. Causes of low visual function and rehabilitation methods in patients after successfully operated retinal detachment. *Vestn. Ophthalmol.* 2005; 5:50–2.
3. Азнабаев М.Т. Причины низких зрительных функций и методы реабилитации у больных после успешно оперированной отслойки сетчатки // Вестник Офтальмология. 2005. № 5. С. 50–52.
4. Nesterov S.A. Functional studies of the organ of vision during retinal detachment, their significance for the prognosis and assessment of the results of scleroplastic operations. *PhD Thesis. MD. M.*, 1969. 29 p.
5. Нестеров С.А. Функциональные исследования органа зрения при отслойке сетчатки, их значение для прогноза и оценки результатов склеропластических операций // Автореф. дисс. канд. мед. наук. М., 1969. 29 с.
6. Neroev V.V., Kiseleva T.N., Sarygina O.I. et al. Hemodynamics of the eye during surgical treatment of idiopathic macular ruptures using various types of vitreous endotamponade. *Russian Ophthalmological Journal.* 2014;7(2):57–61.
7. Нероев В.В., Киселева Т.Н., Сарыгина О.И. и др. Гемодинамика глаза при хирургическом лечении идиопатических макулярных разрывов с применением различных видов эндотампонады витреальной полости // Российский офтальмологический журнал. 2014. Т.7. № 2. С. 57–61.
8. Zaika V.A., Yakimov A.P., Yuryeva T.N. Causes and mechanisms of non-restoration of visual functions in the late postoperative period in patients operated on for regmatogenous retinal detachment. *Modern technologies in ophthalmology.* 2016;1:79–91.
9. Зайка В.А., Якимов А.П., Юрьева Т.Н. Причины и механизмы невосстановления зрительных функций в позднем послеоперационном периоде у пациентов, прооперированных по поводу регматогенной отслойки сетчатки // Современные технологии в офтальмологии. 2016. № 1. С. 79–91.
10. Tornambe P.E., Hilton G.F. Pneumatic retinopexy. A multicenter randomized controlled clinical trial comparing pneumatic retinopexy with scleral buckling. The Retinal Detachment Study Group. *Ophthalmology.* 1989;96:772–83.
11. Zaika V.A. Pathogenetic and sanogenetic mechanisms determining the outcome of surgical treatment of retinal detachment. *PhD Thesis. Irkutsk*, 2015. 155 с.
12. Зайка В.А. Пато- и саногенетические механизмы, определяющие исход хирургического лечения отслойки сетчатки // Дисс. канд. мед. наук. Иркутск, 2015. 155 с.
13. Soni C., Hainsworth D.P., Almony A. Surgical management of rhegmatogenous retinal detachment: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Ophthalmology.* 2013;120:1440–7.
14. Machemer R. Experimental RD in the owl monkey. 3. Electron microscopy of retina and pigment epithelium. *Am.J. Ophthalmol.* 1968;66:410–27.
15. Anderson D.H., Stern W.H., Fisher S.K., et al. RD in the cat: the pigment epithelial–photoreceptor interface. *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.* 1983;24:906–26.
16. Berglin L., Algvare P.V., Seregard S. Photoreceptor decay over time and apoptosis in experimental retinal detachment. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol.* 1997;235:306–12.
17. Chang C.J., Lai W.W., Edward D.P. et al. Apoptotic photoreceptor cell death after traumatic RD in humans. *Arch. Ophthalmol.* 1995;113:880–6.
18. Burton T.C. Preoperative factors influencing anatomic success rates following retinal detachment surgery. *Trans. Sect. Ophthalmol. Am. Acad. Ophthalmol. Otolaryngol.* 1977;83:499–505.
19. Kosarev S.N., Denisova I.P., Oleinichenko O.A. Extrac scleral surgery of retinal detachment: failure analysis. *Modern technologies for the treatment of vitreoretinal pathology. M.*, 2009. С. 110–111.

20. Косарев С.Н., Денисова И.П., Олейниченко О.А. Экстрасклеральная хирургия отслойки сетчатки: анализ неудач // Современные технологии лечения витреоретинальной патологии. М., 2009. С. 110–111.
21. Reese A.V. Defective central vision following successful operations for detachment of the retina. *Am.J. Ophthalmol.* 1937;20:591–8.
22. Wolfensberger T.J., Gonvers M. Optical coherence tomography in the evaluation of incomplete visual acuity recovery after macula-off retinal detachments. *Graefes Arch. Clin. Exp. Ophthalmol.* 2002;240:85–9.
23. Friberg T.R., Eller A.W. Prediction of visual recovery after scleral buckling of macula-off retinal detachments. *Am.J. Ophthalmol.* 1992;114:715–22.
24. Tani P., Robertson D.M., Langworthy A. Prognosis for central vision and anatomic reattachment in rhegmatogenous RD with macula detached. *Am.J. Ophthalmol.* 1981;92:611–20.
25. Zhigulin A.V., Lebedev Ya.B., Mashchenko N.V., Khudyakov A. Yu. Comparative efficacy of surgical treatment of idiopathic surgical treatment of macular rupture depending on its size using various methods of endovitreous tamponade. *Cataract and refractive surgery.* 2011; 11(1):41–3.
26. Жигулин А.В., Лебедев Я.Б., Мащенко Н.В., Худяков А.Ю. Сравнительная эффективность хирургического лечения идиопатического хирургического лечения макулярного разрыва в зависимости от его размеров с помощью различных методов эндовитреальной тампонады // Катарактальная и рефракционная хирургия. 2011. Т. 11. № 1. С. 41–43.
27. Burton T.C. Recovery of visual acuity after RD involving the macula. *Trans. Am. Ophthalmol. Soc.* 1982;80:475–97.
28. Ross W.H., Kozy D.W. Visual recovery in macula-off rhegmatogenous retinal detachments. *Ophthalmology.* 1998;105:2149–53.
29. Kreissig I. Prognosis of return of macular function after retinal reattachment. *Mod. Probl. Ophthalmol.* 1977;18:415–29.
30. Hagimura N., Iida T., Suto K. et al. Persistent foveal retinal detachment after successful rhegmatogenous retinal detachment surgery. *Am.J. Ophthalmol.* 2002;133:516–20.
31. Lecleire-Collet A. Muraine M., Menard J.F. et al. Predictive visual outcome after macula-off retinal detachment surgery using optical coherence tomography. *Retina.* 2005;25:44–53.
32. Gundry M.F., Davies E.W.G. Recovery of visual acuity after retinal detachment surgery. *Am.J. Ophthalmol.* 1974;77:310–4.
33. Wilkinson C.P., Bradford R.H. Complications of draining subretinal fluid. *Retina.* 1984;4:1–4.
34. Sabates N.R., Sabates F.N., Sabates R., et al. Macular changes after RD surgery. *Am.J. Ophthalmol.* 1989;108:22–9.
35. Bonnet M, Bievez B, Noel A, et al Fluorescein angiography after retinal detachment microsurgery. *Graefes Arch. Clin. Exp. Ophthalmol.* 1983;221:35–40.
36. Solyannikova O.V. Rhegmatogenous retinal detachment: clinical and instrumental studies and prognosis of treatment results. *PhD Thesis.* Chelyabinsk. 2001. 157 p.
37. Соляникова О.В. Ретмагенная отслойка сетчатки: клинико-инструментальные исследования и прогнозирование результатов лечения. Дис. канд. мед. наук. Челябинск, 2001. 157 с.
38. Wolfensberger T.J. Foveal reattachment after macula-off retinal detachment occurs faster after vitrectomy than after buckle surgery. *Ophthalmology.* 2004;111:1340–3.
39. Wakabayashi T, Oshima Y, Fujimoto H, et al. Foveal microstructure and visual acuity after retinal detachment repair: imaging analysis by Fourier-domain optical coherence tomography. *Ophthalmology.* 2009;116:519–28.
40. Kiernan D.F., Mieler W.F., Hariprasad S.M. Spectral-domain optical coherence tomography: a comparison of modern high-resolution retinal imaging systems. *Am.J. Ophthalmol.* 2010;149:18–31.
41. Nakanishi H., Hangai M., Unoki N., et al. Spectral-domain optical coherence tomography imaging of the detached macula in rhegmatogenous retinal detachment. *Retina.* 2009;29:232–2.
42. Joe S.G., Kim Y.J., Chae J.B., et al. Structural recovery of the detached macula after retinal detachment repair as assessed by optical coherence tomography. *Kor. J. Ophthalmol.* 2013;27:178–85.
43. Shimoda Y., Sano M., Hashimoto H., et al. Restoration of photoreceptor outer segment after vitrectomy for retinal detachment. *Am.J. Ophthalmol.* 2010;149:284–90.
44. Аванесова Т.А. Improving the clinical effectiveness of endovitreous treatment of rhegmatogenous retinal detachment based on the assessment of anatomical and morphological and microcirculatory parameters. *PhD Thesis MD.* Moscow. 2015. 139 с.
45. Аванесова Т.А. Повышение клинической эффективности эндовитреального лечения ретмагенной отслойки сетчатки на основе оценки анатомо-морфологических и микроциркуляторных показателей. Дисс. канд. мед. наук. Москва. 2015. 139 с.

Ответственный за переписку: Игнатенко Карина Владиславовна, врач офтальмолог – ГКБ им Буянова. 115516, ул. Буянова, 26, г. Москва, Россия. E-mail: isw75@mail.ru.

Игнатенко К.В. ORCID: 0000-0002-8163-6080

Ильяхин О.Е. ORCID: 0000-0001-5990-212X

Фролов М.А. SPIN-код: 1697-6960, ORCID: 0000-0002-9833-6236

Corresponding Author: Ignatenko Karina Vladislavovna ophthalmologist, Buyanov`s State Clinical Hospital. 115516, Buyanova st., 26, Moscow, Russia. E-mail: isw75@mail.ru.

Ignatenko K.V. ORCID: 0000-0002-8163-6080

Ilyukhin O.E. ORCID: 0000-0001-5990-212X

Frolov M.A. ORCID: 0000-0002-9833-6236

DOI: 10.22363/2313-0245-2020-24-2-163-167

## Low molecular weight bioregulator of bacterial origin in condylomatosis therapy optimization

Yu.G. Abramashvili<sup>1</sup>, N.V. Kolesnikova<sup>1</sup>, O. Yu. Borisova<sup>2,3</sup>, S.V. Guryanova<sup>3,4</sup>

<sup>1</sup>Kuban State Medical University of the Ministry of Health of Russia, Krasnodar, Russian Federation

<sup>2</sup>Moscow Research Institute of Epidemiology and Microbiology named after G.N. Gabrichevsky, Moscow, Russian Federation

<sup>3</sup>Shemyakin and Ovchinnikov Institute of Bioorganic Chemistry RAS, Moscow, Russian Federation

<sup>4</sup>Peoples' Friendship University of Russia, Medical Institute, Moscow, Russian Federation

**Annotation.** Condylomatosis is a disease characterized by the formation on the surface epithelium of the skin and mucous outgrowths, which can reach significant sizes. The cause of the disease is DNA-containing human papillomavirus (HPV), which have a high affinity for epithelial tissues of the genital organs, esophagus, anal canal and respiratory tract. Clinicians have described various patterns of use of the drug Licopid in the treatment of condylomatosis. Of interest is the development and further implementation of condylomatosis therapy using a drug based on glucosaminyl muramyl dipeptide in order to correct immunodeficiency states and treat papillomavirus infection. Clinical condylomatosis of the external genitalia is presented. In the study of PCR on HPV, 33 types with a high viral load were detected. Diagnosis: Papillomavirus infection. Condylomas of the external genitalia. The goals of therapy and the treatment regimen: prescribing the drug Licopid (AO Peptek, Moscow) to activate innate immunity, which allows to get an adequately high immune response at the level of both cellular and humoral local immunity. After the therapy, condylomas of the external genital organs were not found at the examination. The patient notes an improvement, the disappearance of itching. Thus, condylomatosis therapy according to the standard 10 mg Licopid regimen for 10 days was effective, it contributed to the disappearance of genital warts, the clinical effect persisted for the entire observation period – 3 months. The clinical effectiveness of the drug can be explained by its systemic effect on the correction of immunity through NOD2 receptors.

**Keywords:** condylomatosis, glucosaminylmuramyl dipeptide, GMDP, Licopid, cervical cancer, HPV 33, NOD2 receptors

**Contribution of the authors.** N.V. Kolesnikova, O. Yu. Borisova, S.V. Guryanova – collecting and processing materials, analysis of the data obtained, writing the text. Yu.G. Abramashvili – obstetrician-gynecologist, doctor of the first category, dynamic observation of the patient.

**Conflict of Interest Statement.** The authors declare no conflict of interest.

Received 19.02.2020. Accepted 06.04.2020

**For citation:** Abramashvili Yu. G., Kolesnikova N.V., Borisova O. Yu., Guryanova S.V. Low molecular weight bioregulator of bacterial origin in condylomatosis therapy optimization. RUDN Journal of Medicine. 2020 Mar; 24 (2): 163–167. DOI:10.22363/2313-0245-2020-24-2-163-167

© Abramashvili Yu. G., Kolesnikova N.V., Borisova O. Yu., Guryanova S.V., 2020



This work is licensed under a Creative Commons Attribution 4.0 International License  
<https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>

## Оптимизация низкомолекулярным биорегулятором бактериального происхождения терапии кондиломатоза

Ю.Г. Абрамашвили<sup>1</sup>, Н.В. Колесникова<sup>1</sup>, О.Ю. Борисова<sup>2,3</sup>, С.В. Гурьянова<sup>3,4</sup>

<sup>1</sup>Кубанский государственный медицинский университет Минздрава России, Краснодар, Российская Федерация

<sup>2</sup>Московский НИИ эпидемиологии и микробиологии им. Г.Н. Габричевского Роспотребнадзора, Москва, Российская Федерация

<sup>3</sup>Институт биоорганической химии им. Шенякина и Овчинникова РАН, Москва, Российская Федерация

<sup>4</sup>Российский университет дружбы народов, Медицинский институт, Москва, Российская Федерация

**Аннотация.** Кондиломатоз – заболевание, характеризующееся образованием на поверхностном эпителии кожи и слизистых выростов, которые могут достигать значительных размеров. Причиной заболевания являются ДНК-содержащие вирусы папилломы человека (ВПЧ), обладающие высоким сродством к эпителиальным тканям половых органов, пищевода, анального канала и дыхательных путей. Клиницистами описаны различные схемы применения препарата Ликопид при терапии кондиломатозе. Представляет интерес развитие и дальнейшее внедрение терапии кондиломатоза с применением лекарственного средства на основе глюкозаминилмурамилдипептида с целью коррекции иммунодефицитных состояний и терапии папилломавирусной инфекции. Представлен клинический кондиломатоза наружных половых органов. При исследовании ПЦР на ВПЧ обнаружен 33 тип с высокой вирусной нагрузкой. Диагноз: папилломавирусная инфекция, кондиломы наружных половых органов. Цели терапии и схема лечения: назначение лекарственного препарата Ликопид (АО Пептек, Москва) для активации врожденного иммунитета, который позволяет получать адекватно высокий иммунный ответ на уровне как клеточного, так и гуморального местного иммунитета. После проведенной терапии на осмотре не были обнаружены кондиломы наружных половых органов. Пациентка отмечает улучшение состояния, исчезновение зуда. Таким образом, терапия кондиломатоза по стандартной схеме 10 мг препарата Ликопид в течение 10 дней оказалась эффективной, она способствовала исчезновению кондилом, клинический эффект сохранялся в течение всего срока наблюдения – 3 месяца. Клиническая эффективность препарата может быть объяснена его системным действием на коррекцию местного иммунитета через NOD2 рецепторы.

**Ключевые слова:** кондиломатоз, глюкозаминилмурамилдипептид, ГМДП, Ликопид, рак шейки матки, ВПЧ 33, NOD2 рецепторы

**Вклад авторов.** Н.В. Колесникова, О.Ю. Борисова, С.В. Гурьянова – сбор и обработка материалов, анализ полученных данных, написание текста. Ю.Г. Абрамашвили – акушер-гинеколог, врач первой категории, динамическое наблюдение пациента.

**Заявление о конфликте интересов.** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Поступила 19.02.2020. Принята 06.04.2020.

**Для цитирования:** Абрамашвили Ю.Г., Колесникова Н.В., Борисова О.Ю., Гурьянова С.В. Оптимизация низкомолекулярным биорегулятором бактериального происхождения терапии кондиломатоза // Вестник Российского университета дружбы народов. Серия: Медицина. 2020. Т. 24. No 2. С. 163–167. DOI:10.22363/2313-0245-2020-24-2-163-167

Condylomatosis is a disease characterized by the formation on the surface epithelium of the skin and mucous outgrowths, which can reach significant sizes. The cause of the disease is DNA-containing human papillomavirus (HPV), which have a high affinity for epithelial tissues of the genital organs, esophagus, anal canal and respiratory tract [1]. More than 200 highly and low oncogenic types of human papillomavirus have been characterized, 13 of which are highly oncogenic, causing intraepithelial lesions of the cervix uteri or cancer, as well as squamous skin cancer in men and women [2].

Most human papillomavirus infections are asymptomatic. The incubation period of cervical cancer is diagnosed on average 20 years after infection, but more recent malignancy is often noted. Infection with one type of HPV does not prevent infection with other types of virus. In 5–30% of women, several types of HPV are detected simultaneously. The leading role of human papillomavirus (HPV) in the pathogenesis of cervical cancer determines the relevance of timely diagnosis and effective treatment of papillomavirus infection of the anogenital area.

The most common treatment method is laser destruction, but its effectiveness is insufficient, since formations reappear after 6–12 months. One of the reasons for the failure of all methods of destruction is the lack of local immunity, secondary immunodeficiency states. In this regard, for the successful treatment of condylomatosis, it is necessary to include immunomodulators in the complex therapy. The immunomodulator of the first choice in this pathology is the drug Licopid (AO Peptek, Moscow) [3], which has been successfully used for more than 25 years in the treatment of diseases associated with secondary immunodeficiency states [4], psoriasis [5], allergic [6–8] and infectious diseases of bacterial [9–11] and viral etiology [12–13], involved in the regulation of hematopoiesis [14–15].

Clinicians have described various drug Licopid regimen in the treatment of condylomatosis [16–19].

In a placebo-controlled study of the complex treatment of 100 patients with local and common condylomatosis, along with the traditional 10 mg per day regimen for 10 days after laser destruction, therapy

with a dosage of 20 mg per day for 10 days after laser destruction is discussed [17].

In other studies, the traditional course of treatment with a dosage of 10 mg per day during for 10 days also showed high efficacy [18]. In this regard, the development and justification of various regimen and options for the use of the drug Licopid in the treatment of condylomatosis is of interest.

As an example illustrating the effectiveness of the use of the drug Licopid with condylomatosis according to the standard regimen, we present the following clinical case.

Patient A., 32 years old. One sexual partner for 1 year. Condom used protection. Anamnesis: The first lesions appeared about 6 months ago, the patient was cut with a razor during depilation. Formations reappeared after 2 weeks.

### Complaints

Lesions on the small and large labia, with periodic itching of the external genital organs, is disturbing.

### Objectively

On examination, single formations up to 2 mm in the region of the posterior commissure; on the right labia majora in the lower third – up to 3 mm.

### Examinations

In the study of PCR on HPV, 33 types with high viral load were detected.

### Diagnosis

Papillomavirus infection. Condylomas of the external genitalia. Purpose of the therapy and treatment regimen. Taking into account the patient's complaints and the reappearance of growths, it was decided to prescribe an immunomodulating drug to activate innate immunity, which allows you to get an adequately high immune response at the level of both cellular and humoral local immunity. This is a semi-synthetic glucosaminylmuramyl dipeptide (GMDP, Licopid).

Lycopid is prescribed at a dose of 10 mg orally, 1 tab once a day for 10 days; the dose was chosen by the research doctor in accordance with the instructions for the drug. Locally was recommended Epigen spray, which

has a complex effect, including immunostimulating, antiviral, anti-inflammatory, antipruritic and regenerative effects. Spray treatment was carried out 2–3 times a day externally to the area of formations. Turnout after 2 weeks was recommended to address the issue of possible coagulation of formations.

## Results

After the treatment, condylomas of the external genital organs were not found at the examination. The patient notes an improvement, the disappearance of itching. Thus, condylomatosis therapy according to the standard 10 mg Licopid regimen for 10 days was effective, it contributed to the disappearance of genital warts, the clinical effect persisted for the entire observation period – 3 months. The clinical effectiveness of the drug can be explained by its systemic effect on the correction of immunity through NOD2 receptors. It is well known, the substance of the drug Licopid is glucosaminyl muramyl dipeptide (GMDP), which is a ligand of innate immunity NOD2 receptors, involved in a huge amount of intercellular interactions [20]. The mechanism of action of the drug is well understood, there are no side effects, high efficiency and good tolerance that serve as the basis for its appointment.

## References

1. Adaskevich V.P. Sexually transmitted diseases. Vitebsk. 1997. 310 p.
2. Bouvard V, Baan R, Straif K, et al. WHO International Agency for Research on Cancer Monograph Working group. A review of human carcinogens-Part B: biological agents. *Lancet Oncol.* 2009;10:321–2.
3. Andronova T.M., Ivanov V.T. The structure and immunomodulating function of glucosaminylmuramyl peptides. *Sov. Medical Review J. Immunology.* 1991;4:1–63.
4. Pinegin B.V., Pashchenkov M.V. Muramyl peptide immunostimulants in the treatment and prevention of infectious and inflammatory processes. *Immunology.* 2019;3:65–71.
5. Guryanova S., Udzhukhu V., Kubylynsky A. Pathogenetic therapy of psoriasis by muramyl peptide. *Frontiers in Immunology.* 2019. T. 10. P. 1275–1283. doi: 10.3389/fimmu.2019.01275
6. Kolesnikova N.V., Kozlov I.G., Guryanova S.V., Kokov E.A., Andronova T.M. Clinical and immunological efficacy and prospects for the use of muramyl dipeptides in the treatment of atopic diseases. *Medical immunology.* 2016;18(1):15–20.
7. Guryanova S, Andronova T. Bacterial Cell Wall Fragment Glucosaminyl Muramyl Dipeptide In Treatment Of Allergic Disease. *Allergy: European Journal of Allergy and Clinical Immunology.* 2019.V.74.S.106. PD0590.
8. Guryanova SV, Kozlov I.G., Meshcheryakova E.A., Alekseeva L.G., Andronova T.M. Glucosaminylmuramyl dipeptide normalizes the Th1 / Th2 balance in atopic bronchial asthma. *Immunology.* 2009;5:305–8.
9. Pinegin B.V., Pashchenkov M.V. Muramyl peptide immunostimulants in the treatment and prevention of infectious and inflammatory processes. *Immunology.* 2019;3:65–71.
10. Yushchenko A.A. Comparative evaluation of the effect of leukiniferon and lycopid on phagocytic microbicidal factors in experimental leprosy. In: *Immunodiagnosis and immunorehabilitation in leprosy, tuberculosis and other chronic diseases.* M. 1998. 97 p.
11. Pynzar MA, Agikova LA, Minkina G.N. Clinical experience with the use of the Likopid immunomodulator in patients with bacterial vaginosis. *Immunology.* 1998;5:63–4.
12. Kharlova O.G. The use of the new immunomodulator GMDP in the treatment of patients with cervical papillomavirus infection. *Immunology.* 1997;1:49–51.
13. Balabolkin II, Kuznetsova NI, Kuznetsova O. Yu., Changes during treatment with lycopide in the immune status of children with recurrent herpetic stomatitis, suffering from allergic diseases. *Dentistry.* 2004;3:49–52.
14. Guryanova Svetlana, Andronova Tatyana M., Kozlov Ivan G. The Role of NOD2 Ligands Muramyl Peptides in Chemotherapy Induced Cytopenia. *European Journal of Immunology.* 2019. V. 49. S.3, P0951. <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/epdf/10.1002/eji.201970400>
15. Manapova E.R., Fazylov V. Kh., Guryanova S.V. cytopenia and their correction in antiviral therapy of chronic hepatitis C in patients with genotype 1. *Problems of Virology.* 2017; 62 (4):174–8.
16. Pinegin B.V., Minkina G.N., Manukhin I.B. The effect of glucosaminylmuramyl dipeptide on the immune status and clinical condition of patients with cervical lesions of the human papilloma virus. *Immunology.* 1994;3: 46–9.
17. Manukhin I.B., Minkina G.M., Vysotsky M.M., Kharlova O.G. Comprehensive treatment of patients with local and common condylomatosis of the cervix. *Questions of gynecology, obstetrics and perinatology.* 2005;4(1):20–4.
18. Megevitinova E.A., Prilepskaya V.N., Rogovskaya S.I. Genital warts caused by human papillomavirus infection. *Breast Cancer.* 1998; 5:309–11.
19. Rogovskaya S.I., V.N. Prilepskaya, E.A. Mezhevitinova, Kostava M.N. Papillomavirus infection of the genitals in women. *Bulletin of Dermatology and Venereology.* 1998;6:48–51.
20. Namasivayam A.A., Bobbili D.R., Androsova G., Biryukov M., Narayanasamy S., Arbas S.M., et al. Community-reviewed biological network models for toxicology and drug discovery applications. *Gene Regulation and Systems Biology.* 2016;10:51–66.
21. Hoeng J., Boue S., Peitsch M.C., Schlage W.K., Talikka M., Fields B., et al. Enhancement of COPD biological networks using a web-based collaboration interface. *F1000Research.* 2015. T. 4. C. 32.

### Список литературы

1. *Адаскевич В.П.* Заболевания, передаваемые половым путем. Витебск. 1997. С. 310.
2. *Bouvard V, Baan R, Straif K, et al.* WHO International Agency for Research on Cancer Monograph Working group. A review of human carcinogens-Part B: biological agents. *Lancet Oncol.* 2009.10. P. 321–2.
3. *Andronova T.M., Ivanov V.T.* The structure and immunomodulating function of glucosaminylmuramyl peptides. *Sov. Medical Review J. Immunology.* 1991. N4. P. 1–63.
4. *Пинегин Б.В., Пащенко М.В.* Иммуностимуляторы мурамилпептидной природы в лечении и профилактике инфекционно-воспалительных процессов. *Иммунология.* 2019. № 3. С. 65–71.
5. *Guryanova S., Udzhukhu V., Kubylin A.* Pathogenetic therapy of psoriasis by muramyl peptide. *Frontiers in Immunology.* 2019. T. 10: 1275–1283. doi: 10.3389/fimmu.2019.01275
6. *Колесникова Н.В., Козлов И.Г., Гурьянова С.В., Коков Е.А., Андронova Т.М.* Клинико-иммунологическая эффективность и перспективы использования мурамилдипептидов в лечении atopических заболеваний. *Медицинская иммунология.* 2016. T. 18. № 1. С. 15–20.
7. *Guryanova S, Andronova T.* Bacterial Cell Wall Fragment Glucosaminyl Muramyl Dipeptide In Treatment Of Allergic Disease. *Allergy: European Journal of Allergy and Clinical Immunology.* Volume 74. Supplement 106. August 2019. PD0590.
8. *Гурьянова С.В., Козлов И.Г., Мецрякова Е.А., Алексеева Л.Г., Андронova Т.М.* Глюкозаминилмурамилдипептид нормализует баланс Th1/Th2 при atopической бронхиальной астме. *Иммунология.* 2009. № 5. С. 305–308.
9. *Пинегин Б.В., Пащенко М.В.* Иммуностимуляторы мурамилпептидной природы в лечении и профилактике инфекционно-воспалительных процессов. *Иммунология.* 2019. № 3. С. 65–71.
10. *Ющенко А.А.* Сравнительная оценка влияния лейкинферона и ликопида на факторы микробицидности фагоцитов при экспериментальной лепре / *Иммунодиагностика и иммуно-реабилитация при лепре, туберкулезе и других хронических заболеваниях.* М. 1998. 97 с.
11. *Пынзарь М.А., Азикова Л.А., Минкина Г.Н.* Опыт клинического применения иммуномодулятора Ликопида у больных с бактериальным вагинозом. *Иммунология.* 1998. № 5. С. 63–64.
12. *Харлова О.Г.* Использование нового иммуномодулятора ГМДП при лечении больных папилломавирусной инфекцией шейки матки. *Иммунология.* 1997. № 1. С. 49–51.
13. *Балоболкин И.И., Кузнецова Н.И., Кузнецова О.Ю.* Изменения на фоне лечения ликопидом иммунного статуса детей с рецидивирующим герпетическим стоматитом, страдающих аллергическими заболеваниями. *Стоматология,* 2004. № 3. С. 49–52.
14. *Guryanova Svetlana, Andronova Tatyana M., Kozlov Ivan G.* The Role of NOD2 Ligands Muramyl Peptides in Chemotherapy Induced Cytopenia. *European Journal of Immunology.* 2019; 49(S.3), October, P0951. <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/epdf/10.1002/eji.201970400>
15. *Мананова Э.Р., Фазылов В.Х., Гурьянова С.В.* цитопении и их коррекция при противовирусной терапии хронического гепатита С у пациентов с генотипом 1. *Вопросы вирусологии.* 2017. T. 62. № 4. С. 174–178.
16. *Пинегин Б.В., Минкина Г.Н., Манухин И.Б.* Влияние глюкозаминилмурамилдипептида на иммунный статус и клиническое состояние больных с поражением шейки матки вирусом папилломы человека. *Иммунология.* 1994. № 3. С. 46–49.
17. *Манухин И.Б., Минкина Г.М., Высоцкий М.М., Харлова О.Г.* Комплексное лечение пациенток с локальным и распространенным кондиломатозом шейки матки. *Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии.* 2005. T. 4. № 1. С. 20–24.
18. *Межевитинова Е.А., Прилепская В.Н., Роговская С.И.* Кондилиты гениталий, обусловленные папилломавирусной инфекцией. *РМЖ.* 1998. № 5. С. 309–311.
19. *Роговская С.И., В.Н. Прилепская, Е.А. Межевитинова, Костава М.Н.* Папилломавирусная инфекция гениталий у женщин. *Вестник дерматологии и венерологии.* 1998. № 6. С. 48–51.
20. *Namasivayam A.A., Bobbili D.R., Androsova G., Biryukov M., Narayanasamy S., Arbas S.M., et al.* Community-reviewed biological network models for toxicology and drug discovery applications. *Gene Regulation and Systems Biology.* 2016;10:51–66.
21. *Hoeng J., Boue S., Peitsch M.C., Schlage W.K., Talikka M., Fields B., et al.* Enhancement of COPD biological networks using a web-based collaboration interface. *F1000Research.* 2015. T. 4. С. 32.

*Ответственный за переписку:* Гурьянова Светлана Владимировна – канд. биол. наук, доцент кафедры биологии и общей генетики Медицинского института Российский университет дружбы народов, 117998, ул. Миклухо-Маклая, 10, Москва, Россия. E-mail: [svgur@mail.ru](mailto:svgur@mail.ru)

SPIN-код:6722–8695, ORCID ID: [orcid.org/0000-0001-6186-2462](https://orcid.org/0000-0001-6186-2462)

*Corresponding Author:* Guryanova Svetlana V.– PhD, Associate Professor of the Department of Biology, Medical Institute of the Peoples' Friendship University of Russia, 117198, Miklukho-Maklaya str., 10, Moscow, Russia, E-mail: [svgur@mail.ru](mailto:svgur@mail.ru)

ORCID ID: [orcid.org/0000-0001-6186-2462](https://orcid.org/0000-0001-6186-2462)



IMMUNOLOGY. RESEARCH ARTICLE  
ИММУНОЛОГИЯ. НАУЧНАЯ СТАТЬЯ

DOI: 10.22363/2313-0245-2020-24-2-168-175  
УДК 616-092+681.7.069:636.934

## Использование модуляционной интерференционной микроскопии в задачах прикладной иммунологии

О.А. Гизингер<sup>1</sup>, Е.А. Левкова<sup>1</sup>, С.З. Савин<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Российский университет дружбы народов, Москва, Россия

<sup>2</sup>Тихоокеанский государственный университет дружбы, Хабаровск, Россия

**Аннотация.** *Цель исследований:* определить осмотическую резистентность эритроцитов с использованием технологий модуляционной интерференционной микроскопии в режиме световой микроскопии биологических объектов для выявления динамики и определения возможностей продолжения апитерапии у пациентов с аутоиммунными заболеваниями. *Методы.* Изложены методологические подходы к использованию модуляционной интерференционной микроскопии и компьютерной томографии для задач диагностической медицины и прикладной иммунологии. Использована технология витальной компьютерной динамической фазометрии, специальные способы пробоподготовки цитообъектов, а также система компьютерного автоматизированного анализа цитологических изображений; алгоритмы распознавания, измерения и идентификации микрообъектов; методы статистической обработки данных. *Результаты.* С помощью отечественного инновационного лазерного микроскопа МИМ340 выполнена оценка осмотической резистентности эритроцитов с использованием метода модуляционной интерференционной микроскопии для выявления динамики и определения возможностей продолжения апитерапии у больных с ревматоидным артритом и рассеянным склерозом. Используя компьютерные методы цитодиагностики, были выявлены новые аспекты функциональной морфологии живых клеток, установлены клинко-морфологические параллели. Удалось оценить диагностическое и прогностическое значение витальной морфометрии клеток при различных патологических процессах и оценке эффективности лечебных мероприятий. Создан банк данных графических изображений эритроцитов и лимфоцитов крови пациентов с заболеваниями иммунной системы. *Выводы.* Исследование структурных особенностей и функциональной полноценности циркулирующих клеток крови имеет большое значение при решении вопросов патогенеза, диагностики, оценки тяжести различных патологических состояний и эффективности проводимой терапии. Полагаем, что изучение живых цитообъектов с использованием нового метода когерентной фазовой микроскопии позволит получить максимально объективные данные и повысит информативность анализа, что, несомненно, является актуальной и перспективной задачей. В ближайшие планы входит доработка математического, алгоритмического и программного обеспечения для поддержки принятых решений в системах компьютерного автоматизированного анализа изображений эпидермиса и поверхностной части дермы при неопластических процессах – злокачественных заболеваниях кожи. Необходимо также создание алгоритмических и программных средств компьютеризации исследований клеточных моделей для количественной и качественной оценки селективного накопления ксенобиотиков методами лазерной микроскопии.

**Ключевые слова:** компьютерная микроскопия, модуляционная интерференционная микроскопия (МИМ), резистентность эритроцитов, ревматоидный артрит, рассеянный склероз

© Гизингер О.А., Левкова Е.А., Савин С.З., 2020



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

<https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>

**Вклад авторов.** Гизингер О.А. – концепция исследования, редактирование текста, подготовка библиографии; Левкова Е.А. – дизайн исследования, подготовка и отбор биоматериалов, редактирование текста; Савин С.З. – сбор, обработка и анализ полученных данных, написание текста, подготовка иллюстраций.

**Заявление о конфликте интересов.** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Поступила 19.03.2020. Принята 20.04.2020

**Для цитирования:** Гизингер О.А., Левкова Е.А., Савин С.З. Использование модуляционной интерференционной микроскопии в задачах прикладной иммунологии // Вестник Российского университета дружбы народов. Серия: Медицина. 2020. Т. 24. № 2. С. 168–175. DOI:10.22363/2313-0245-2020-24-2-168-175

---

## Use of modulation interference microscopy in applied immunology

O A. Gizinger<sup>1</sup>, E.A. Levkova<sup>1</sup>, S.Z. Savin<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Peoples' Friendship University, Moscow, Russia

<sup>2</sup>Pacific National University, Khabarovsk, Russia

**Abstract.** *Objective:* to determine the osmotic resistance of red blood cells using modulation interference microscopy technologies in the light microscopy mode of biological objects to identify the dynamics and determine the possibilities for continuing apitherapy in patients with autoimmune diseases. *Methods.* Methodological approaches to the use of modulation interference microscopy and computed tomography for the tasks of diagnostic medicine and applied immunology are described. The technology of vital computer dynamic phase metering, special methods for sample preparation of cytoobjects, as well as a computer-aided automated analysis of cytological images were used; recognition algorithms, measurement and identification of micro-objects; methods of statistical data processing. *Results.* Using the domestic innovative laser microscope MIM340, the osmotic resistance of erythrocytes was estimated using the method of modulation interference microscopy to identify the dynamics and determine the possibilities for continuing apitherapy in patients with rheumatoid arthritis and multiple sclerosis. Using computer methods of cytodiagnostics, new aspects of the functional morphology of living cells were revealed, clinical and morphological parallels were established. It was possible to evaluate the diagnostic and prognostic value of vital cell morphometry in various pathological processes and assess the effectiveness of therapeutic measures. A data bank of graphic images of red blood cells and blood lymphocytes of patients with diseases of the immune system has been created. *Findings.* The study of the structural features and functional usefulness of circulating blood cells is of great importance in addressing the pathogenesis, diagnosis, assessment of the severity of various pathological conditions and the effectiveness of the therapy. We believe that the study of living cytoobjects using the new method of coherent phase microscopy will provide the most objective data and increase the information content of the analysis, which is undoubtedly an urgent and promising task. The immediate plans include the refinement of mathematical, algorithmic, and software to support decision-making in computer-aided analysis of images of the epidermis and the surface of the dermis in neoplastic processes – malignant skin diseases. It is also necessary to create algorithmic and software tools for computerizing studies of cell models for quantitative and qualitative assessment of the selective accumulation of xenobiotics by laser microscopy.

**Keywords:** computer microscopy, modulation interference microscopy (MIM), erythrocyte resistance, rheumatoid arthritis, multiple sclerosis

**Author Contributions.** Gizinger O.A.-research concept, text editing, bibliography preparation; Levkova E.A.– research design, preparation and selection of biomaterials, text editing; Savin S.Z.– data collection, processing and analysis, text writing, illustrations preparation.

**Conflict of Interest Statement.** The authors declare no conflict of interest.

Received 19.03.2020. Accepted 20.04.2020

**For citation:** Gizinger O A., Levkova E.A., Savin S.Z. Use of modulation interference microscopy in applied immunology *RUDN Journal of Medicine*. 2020 May; 24(2): 168–175. DOI:10.22363/2313-0245-2020-24-2-168-175

## Введение

Стремительное развитие средств оптоэлектроники и информационно-вычислительных систем в медицине и биологии позволил внедрить инновационные технологии при исследовании микробиообъектов. Передовые достижения отечественной науки в сфере компьютерной томографии и компьютерной микроскопии, наряду с системами автоматизированного распознавания изображений, невидимых при непосредственной визуализации, все чаще применяются как исследовательские и диагностические инструменты в биомедицине [1–3]. Исследование динамики внутриклеточных процессов, таких как кинетика молекулярных моторов, кооперативные явления в мембранах и ферментных комплексах и т.п., стимулируют дальнейшее развитие инновационных методов т.н. «прижизненной» биомикроскопии [4–7]. Актуальной для иммунологии стала регистрация динамических микропроцессов в реальном времени. Не менее важными стали исследования корреляции между функциональным состоянием отдельной клетки и физическими параметрами ее органелл [8–13]. Решение этой фундаментальной проблемы станет значительным этапом в понимании процесса внутриклеточной динамики, создав новые методы диагностики в клинической диагностике и молекулярной биомедицине. Важнейшими приложениями этих методов являются скрининг биологически активных соединений и экспресс-диагностика ряда заболеваний на клеточном уровне [14–16].

На основе запатентованных технологий Модуляционно-интерференционной микроскопии и бесконтактного перемещения икробиообъектов с использованием магнитно-аэростатических узлов была

создана уникальная линейка лазерных микроскопов МИМ и комплекс прецизионных устройств «Наномеханика» для сверхточных измерений на уровне нанотехнологических систем [17].

*Цель исследования.* Изучение осмотической резистентности эритроцитов с использованием технологий модуляционно-интерференционной микроскопии в режиме светового микроскопирования биологических объектов (крови) для выявления динамики и определения возможностей продолжения апитерапии у пациентов с аутоиммунными заболеваниями.

## Материалы и методы исследования

Материалом для исследования служила гепаринизированная капиллярная кровь. Микрометод исследования реализован как забора крови из пальца в объеме от 200 мкл. На одного пациента пробаподготовка в количестве 3 стекл. На каждого пациента заполнялось форма информированного согласия и карта учета морфологической картины крови – эритроцитарного ростка (размеры, форма, наличие дефектов – гемолиза полного и/или частичного). Методом случайной выборки по нозологичному принципу и лечебно-терапевтическому принципу автоматически было отобрано 38 пациентов. Доминирующий вид патологии – ревматоидный артрит (n=36 чел), два пациента страдали рассеянным склерозом (n=2 чел). Гендерный и возрастной принципы ранжирования не использовались. Все пациенты имели длительные хронические заболевания аутоиммунного генеза более 5 лет, в течение одного и более лет получила апитерапию.

Зрелые эритроциты человека (нормоциты) – это клетки крови асимметричной дисковидной двояковогнутой формы с диаметром 6,2 до 8,2 микрометра (мкм), толщина тонкой части 0,81 мкм, толстой части – 2,61 мкм, площадь поверхности 135 мкм<sup>2</sup>, объем 90 мкм<sup>3</sup>. У женщин норма эритроцитов составляет около  $3,4\text{--}5,1 \times 10^{12}/\text{л}$ , у мужчин –  $4,1\text{--}5,7 \times 10^{12}/\text{л}$ , в пожилом возрасте –  $4,0 \times 10^{12}$  на литр (менее 4 млн в 1 мм<sup>3</sup>).

Измерения параметров эритроцитов проводились при помощи метода модуляционной интерференционной микроскопии – МИМ. Для статистической обработки значений характеристик эритроцитов использовалось программное обеспечение ППП SPSS-10. Достоверность различия показателей оценивалась по критериям Стьюдента, Пирсона при распределении по нормальному закону. При отклонении от нормального распределения использовались непараметрические критерии (критерий серий Вальда-Вольфовица, U-критерий Манна–Уитни, двухвыборочный критерий Колмогорова–Смирнова).

Принципиальная схема функционирования микроскопа МИМ340 представлена в [7]. В качестве источника когерентного излучения используется твердотельный лазер с длиной волны  $\lambda=532$ . В МИМ разрешение по вертикали в стандартных условиях достигает 0,3 нм, а с использованием системы активной виброзащиты – 0,1 нм. Латеральное (по координатам X, Y) разрешение объектнозависимо. В МИМ величина латерального разрешения меняется от 10 нм до 100 нм в зависимости от фазового контраста исследуемого объекта. Использована технология витальной компьютерной динамической фазометрии, специальные способы пробоподготовки цитообъектов, а также система компьютерного автоматизированного анализа цитологических изображений; алгоритмы распознавания, измерения и идентификации микрообъектов; методы статистической обработки данных.

У всех пациентов было получено информированное согласие на участие в исследовании и обработку персональных данных согласно Хельсинкской декларации Всемирной медицинской ассоциации (WMA Declaration of Helsinki – Ethical Principles for

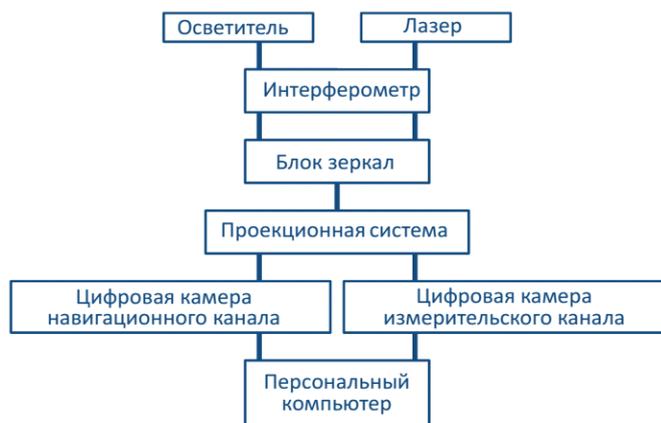
Medical Research Involving Human Subjects, 2013). Исследование одобрено комиссией по вопросам этики на клинической базе ОАО «Иммунореабилитационный центр».

### Результаты исследований и их обсуждение

Используя компьютерные методы цитодиагностики, были выявлены новые аспекты функциональной морфологии живых клеток, установлены клиничко-морфологические параллели. Удалось также оценить диагностическое и прогностическое значение витальной морфометрии клеток при различных патологических процессах и оценке эффективности лечебных мероприятий. В процессе апробации микробиологического варианта лазерного микроскопа МИМ340 были выявлены как некоторые преимущества и недостатки программно-технического комплекса, носящие некий диалектический характер. Прежде всего, в качестве положительных характеристик необходимо отметить простоту и низкую экономическую стоимость пробо-подготовок (расходные материалы для забора капиллярной крови). Реализована возможность сохранения клеточных паспортов в банке данных биомедицинских изображений с последующим динамическим сравнением цитологических образцов у индивида (например, при восстановлении эритроцитарного, тромбо- и лейкоцитарного профилей) – наличие базы данных.

На этапе световой микроскопии имеется возможность оценки дефицитности эритроцитарного роста (анемии), склонности к тромбообразованию (увеличение количества тромбоцитов). Аналогичных исследований в России пока нет. Но эти характеристики является субъективными по сравнению с данными современных гемоанализаторов. Для оценки клеток и длительности экспозиции необходимо добавление гепарина и/или приготовление лейко- или лимфовзвеси. Однако при переходе на высокие скорости захвата фазовых кадров возникает проблема недостаточной засветки матрицы камеры. В настоящей реализации МИМ чувствительность камеры позволяет уменьшить время экспозиции до 0,5 мс при мощности излучения лазера 5 мВт с сохранением линейности отклика камеры. Таким

образом, за счет увеличения пропускной способности интерфейса в ближайшее время скорость получения фазовых изображений МИМ может быть повышена до 6 полных фазовых изображений в секунду или до 500 фазовых изображений разрешением 128x128 точек. Это открывает перспективы применения МИМ в прижизненной регистрации морфологии клеток и ее органелл, а также создание на основе МИМ диагностических методов на клеточном уровне. Очень высока разрешающая способность на уровне световой микроскопии. Правда, без программ автоматического подсчета клеток, наличия окна по типу «стоп-кадр» практического применения данное свойство не находит. Принцип модуляционной интерференции позволяет создать фазовый профиль биологического объекта. Но этот процесс очень трудоемкий, настройка производится вручную и связана с применением существенных физических усилий. Возможна персонализированная оценка клеточного ряда с 3D-восстановлением (рис. 1). Но на обработку одного клеточного элемента (особенно лейкоцита) уходит до 7 мин. При этом уровень доказательности при воспроизведении до 50 клеток приближается к нулю.



**Рис. 1.** 3D-анализ эритроцита  
**Fig. 1.** 3D-Erythrocyte analysis

На уровне фазово-поляризационной микроскопии имеется возможность исследовать качество лейкоцитарной линии с изменением активности данной клеточной линии. Однако свойство мало-доказательное и не может конкурировать с другими

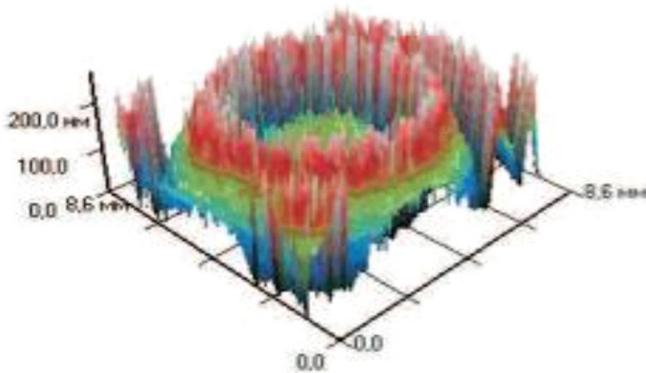
способами оценки активности лейкоцитов, например, реакцией торможения миграции лейкоцитов (РТМЛ). Тем не менее, необходимо констатировать, что с появлением в отечественной микроскопии инновационного продукта на основе модуляционной интерференционной микроскопии – МИМ340, наметился колоссальный прорыв. Этот вид лазерной микроскопии имеет возможности оптической микроскопии и электронной, позволяя работать с биологическими объектами в режиме реального времени. За очень короткий промежуток время, с минимальным набором для пробо-подготовки, можно оценить морфологический портрет клеток человека.

Одним из основных направлений исследований с помощью отечественного микроскопа МИМ340 была резистентность эритроцитов для решения вопроса о возможности продолжения апитерапии больных с ревматоидным артритом и рассеянным склерозом – световой вариант. Подчеркивая еще раз актуальность проводимых исследований, необходимо сделать акцент на практически полном отсутствии экспресс-диагностических исследований, имеющих максимально короткий срок выполнения – до 10 мин. Нами использована экспресс-диагностическая технология сопровождения тяжелых форм соматической патологии, с нарушением толерантности – аутоиммунные заболевания в виде ревматоидного артрита и рассеянного склероза. На настоящее время несмотря на прогресс в области лечения названных патолого-нозологических форм таргетные виды и резистентность к ним сохраняются на достаточно высоком уровне. Это обстоятельство вызывает необходимость поиска инновационных способов лечения и реабилитации.

Ключевым феноменом при проведении апитерапии у подобных пациентов является свойство резистентности эритроцитов: отсутствие гемолиза при проведении провокационной пробы. Для уточнения дальнейшей тактики в проведении апитерапии требуется оценка стойкости эритроцитов или отсутствие признаков гемолиза.

По плану рандомизированных исследований были проведены наблюдения за фазовым портретом эритроцитов среди 38 пациентов, у которых

диагностировалась полипатология. У 36 чел. доминирующим видом патологии были поражения опорно-двигательного аппарата, которые имели верифицированный ревматоидный артрит (ACR/EULAR2010), двое пациентов страдали рассеянным склерозом. Всем пациентам перед апитерапевтическим лечением была проведена проба на определение чувствительности к апитерапии (проба на переносимость). Дополнительная характеристика – 22 пациента находились на супрессорной иммунотерапии. В ходе исследования клеток крови были идентифицированы фазовые портреты различных форм эритроцитов (рис. 2).



**Рис. 2.** Фазовый портрет эритроцита  
**Fig. 2.** Erythrocyte phase portrait

Фазовый портрет эритроцита в норме отражает равномерное распределение гемоглобина по объему эритроцита. При различных патологиях распределение гемоглобина носит неравномерный характер. Традиционные методы оптической микроскопии не позволяют выявить подобные отличия. Из 38 человек у 2-х пациентов проба была сомнительная – наличие признаков гемолиза – нечеткая мембрана клетки, ее фрагментарная размытость (Рис. 2), при этом у одного пациента вероятность нестойкости эритроцитарной мембраны была вызвана анемией среднетяжелой степени, гормонально-индуцированной (получение иммуносупрессорной терапии). У 36 пациентов перед началом лечения количество лейкоцитов было более  $10 \cdot 10^9$ . У одного больного количество лейкоцитов было в норме,  $7,6 \cdot 10^9$  и еще у одного констатировалась лейкопения –  $3,3 \cdot 10^9$ .

## Выводы

Таким образом, при помощи МИМ340 в варианте экспресс-диагностики может проводиться корректная оценка резистентности эритроцитов, их морфологических свойств, насыщение эритроцитов гемоглобинов, наличие дефектных форм, а также оценено количество лейкоцитов. Дальнейшие исследования возможно продолжить по изучению зависимости морфологии и характера динамических процессов в эритроцитах от степени их оксигенирования.

Исследование структурных особенностей и функциональной полноценности циркулирующих клеток крови имеет большое значение при решении вопросов патогенеза, диагностики, оценки тяжести различных патологических состояний и эффективности проводимой терапии. Полагаем, что изучение живых цитообъектов с использованием нового метода когерентной фазовой микроскопии (КФМ) позволит получить максимально объективные данные и повысит информативность анализа, что, несомненно, является актуальной и перспективной задачей. Перспективы дальнейшего использования МИМ-340 могут быть связаны прежде всего с разработкой оригинальной методологии электронно-микроскопической, морфометрической, текстурной и гистологической оценки повреждающего эффекта плазматических мембран клеток-мишеней.

Исследования с помощью МИМ340 также возможны для морфологии опухолевых клеток для определения новых методов скрининга лекарственных препаратов. Для продолжения испытаний оборудования линейки МИМ, основанной на принципах модуляционной интерференционной микроскопии, необходимо создать современное программное обеспечение для регистрации обработки и анализа динамических процессов в реальном времени. Предстоит доработать средства программно-технической реализации модуляционного метода воспроизведения низкочастотных флуктуаций фазовой толщины. Вероятна разработка специализированного математического, алгоритмического и программного обеспечения для МИМ-340 с целью поддержки принятых решений по результатам визуализации оптически анизотропных структур размером менее 100 нм и регистрации нанодинамики в режиме нановидео.

Таким образом, заложенный в МИМ потенциал открывает новые перспективы в изучении морфологии клетки и ее органелл, а также их метаболизма. В ближайшие планы входит также доработка математического, алгоритмического и программного обеспечения для поддержки принятых решений в системах компьютерного автоматизированного анализа (КАД-анализ) для анализа изображений эпидермиса и поверхностной части дермы при неопластических процессах – злокачественных заболеваниях кожи. Необходимо создание и адаптация алгоритмических и программных средств для компьютерных исследований клеточных моделей: количественная и качественная оценка селективного накопления ксенобиотиков методами лазерной микроскопии.

### Список литературы

1. Brazhe A.R., Brazhe N.A., Ignatyev P.S. Phase-modulation laser interference microscopy: an advance in cell imaging and dynamics study. *J. Biomed. Opt.* 2007. 3(13). P. 034004.
2. Brehm-Stecher B., Johnson E. Single-cell microbiology: Tools, technologies, and applications. *Microbiology and Molecular Biology Review.* 2004. № 68. P. 538–559.
3. Carl D., Kemper B., Wernicke G.B. Parameter-optimized digital holographic microscope for high-resolution living-cell analysis. *Appl. Opt.* 2004. 43. P. 6536–6544.
4. Дерюгина А.В., Игнатъев П.С., Иващенко М.Н. Эритроциты и интерференционная микроскопия. Нижний Новгород: Национальный исследовательский Нижегородский государственный университет им. Н.И. Лобачевского. 2019. 87 с.
5. Левин Г.Г., Булыгин Ф.В., Вишняков Г.Н. Когерентные осцилляции состояния молекул белка в живых клетках. *Цитология.* 2005. Т. 47. № 4. С. 348–356.
6. Lazebnik M., Marks D., Potgier K. Functional optical coherence tomography for detecting neural activity through scattering changes. *Opt. Lett.* 2003. 28(14) P. 1218–1220.
7. Vishnyakov G.N., Levin G.G., Minaev V.L. Tomographic interference microscopy of living cells. *Microscopy and Analysis.* 2004. 87. p. 19–21.
8. Лаборатория АМФОРА. Официальный сайт. [Электронный ресурс]. 2019.–Режим доступа: [http://www.amphoralabs.ru/projects/laser\\_interference\\_microscopy](http://www.amphoralabs.ru/projects/laser_interference_microscopy).–Дата обращения 05.04.2020.
9. Deryugina A.V., Ivashchenko M.N., Samodelkin A.G. Low-level laser therapy as a modifier of erythrocytes morphokinetic parameters in hyperadrenalinemia *Lasers in Medical Science.* 2019. Vol. 34. Iss. 8. pp. 1603–1612.
10. Huang Y., Karashima T., Yamamoto M. Raman spectroscopic signature of life in a living yeast cell. *J. Raman Spectrosc.* 2004. 35. P. 525–526.
11. LaPorta A., Kleinfeld D. Interferometric Detection of Action Potentials.–Spring Harbor Laboratory Press at SERIALS/ BIOMED

- LIB0175B, 2013. 6 p. Published by <http://cshprotocols.cshlp.org/>
12. Naito Y., Tohe A., Hamaguchi H. In vivo time-resolved Raman imaging of a spontaneous death process of a single budding yeast cell. *J. Raman Spectrosc.* 2005. 36. P. 837–839.
  13. Rappaz B., Marquet P., Cuche E. Measurement of the integral refractive index and dynamic cell morphometry of living cell with digital holographic microscopy. *Optics Express.* 2005. № 13 (23). P. 9361–9373.
  14. Дерюгина А.В., Иващенко М.Н., Игнатъев П.С. Изменение фазового портрета и электрофоретической подвижности эритроцитов при различных видах заболеваний. *Современные технологии в медицине.* 2019. Т. 11. № 2. С. 63–68.
  15. Кононенко В.И. Фликкер эритроцитов. 1. Обзор теории и методов регистрации. *Биологические мембраны.* 2009. Т. 26. № 5. С. 352–369.
  16. Игнатъев П.С., Тычинский В.П., Вышенская Т.В. Исследование активации лимфоцитов методом когерентно фазовой микроскопии. *Альманах клинической медицины.* 2008. № 17(2). С. 65–67.
  17. Лопарев А.В., Игнатъев П.С., Индукаев К.В. Высокоскоростной модуляционный интерференционный микроскоп для медико-биологических исследований. *Измерительная техника.* 2009. № 11. С. 60–64.

### References

1. Brazhe A.R., Brazhe N.A., Ignatyev P.S. Phase-modulation laser interference microscopy: an advance in cell imaging and dynamics study. *J. Biomed. Opt.* 2007; 3(13):034004.
2. Brehm-Stecher B., Johnson E. Single-cell microbiology: Tools, technologies, and applications. *Microbiology and Molecular Biology Review.* 2004;68: 538–59.
3. Carl D., Kemper B., Wernicke G.B. Parameter-optimized digital holographic microscope for high-resolution living-cell analysis. *Appl. Opt.* 2004;43: 6536–44.
4. Deryugina A.V., Ignatiev P.S., Ivashchenko M.N. Erythrocytes and interference microscopy. *Nizhny Novgorod: Lobachevsky national research Nizhny Novgorod state University.* 2019, 87 p.
5. Levin G.G., Bulygin F.V., Vishnyakov G.N. Coherent oscillations of the state of protein molecules in living cells. *Cytology.* 2005; 47(4):348–56.
6. Lazebnik M., Marks D., Potgier K. Functional optical coherence tomography for detecting neural activity through scattering changes. *Opt. Lett.* 2003;28(14):1218–20.
7. Vishnyakov G.N., Levin G.G., Minaev V.L. Tomographic interference microscopy of living cells. *Microscopy and Analysis.* 2004; 87:19–21.
8. Laboratory AMPHORA. Official site. [Electronic resource].– 2019.– access Mode: [http://www.amphoralabs.ru/projects/laser\\_interference\\_microscopy](http://www.amphoralabs.ru/projects/laser_interference_microscopy).
9. Deryugina A.V., Ivashchenko M.N., Samodelkin A.G. Low-level laser therapy as a modifier of erythrocytes morphokinetic parameters in hyperadrenalinemia *Lasers in Medical Science.* 2019;8:1603–12.
10. Huang Y., Karashima T., Yamamoto M. Raman spectroscopic signature of life in a living yeast cell. *J. Raman Spectrosc.* 2004;35:525–26.
11. LaPorta A., Kleinfeld D. Interferometric Detection of Action

- Potentials. Spring Harbor Laboratory Press at SERIALS/ *BIOMED LIB0175B*, 2013. 6 p. Published by <http://cshprotocols.cshlp.org/>
12. Naito Y., Tohe A., Hamaguchi H. In vivo time-resolved Raman imaging of a spontaneous death process of a single budding yeast cell. *J. Raman Spectrosc.* 2005;36: 837–39.
  13. Rappaz B., Marquet P., Cuche E. Measurement of the integral refractive index and dynamic cell morphometry of living cell with digital holographic microscopy. *Optics Express.* 2005;3(23):9361–73.
  14. Deryugina A.V., Ivashchenko M.N., Ignatiev P.S. Changes in the phase portrait and electrophoretic mobility of red blood cells in various types of diseases. *Modern technologies in medicine.* 2019. Vol. 11. No. 2. Pp. 63–68.
  15. Kononenko B. JI. Flicker of red blood cells. 1. Review of the theory and methods of registration. *Biological membranes.* 2009; 26 (5): 352–69.
  16. Ignatiev P.S., Tychinsky V.P., Vyshenskaya T.V. Investigation of lymphocyte activation by coherent phase microscopy. *Almanac of clinical medicine.* 2008;17(2):65–7.
  17. Loparev A.B., Ignatiev P.S., Indukaev K.B. high-Speed modulation interference microscope for biomedical research. *Measuring technology.* 2009;11:60–4.

*Ответственный за переписку:* Левкова Елена Анатольевна, д.м.н., профессор кафедры «Аллергология и иммунология» Факультета непрерывного медицинского образования медицинского института ФГАОУ ВО Российский университет дружбы народов, ул. Островитянова, д. 4, Москва, Россия. E-mail: [elenaalevkova@gmail.com](mailto:elenaalevkova@gmail.com)

Левкова Е.А. ORCID:0000–002–7633–4678, SPIN –код 6407–9880

Савин С.З. ORCID:0000–003–3051–0231, SPIN –код 8241–1541

Гизингер О.А. ORCID: 0000–0001–9302–0155, SPIN –код 7205–1836

*Corresponding Author:* Levkova Elena Anatolievna, Doctor of Medicine, professor, Peoples' Friendship University of Russia, 117513, Moscow, st. Ostrovityanova, 4, E-mail: [elenaalevkova@gmail.com](mailto:elenaalevkova@gmail.com)

Levkova E.A. ORCID: 0000–0002–7633–4678 SPIN – код: 6407–9880

Savin S.Z. ORCID: 0000–0003–3051–0231 SPIN – код: 8241–1541

Gizinger O.A. ORCID: 0000–0001–9302–0155, SPIN –код: 7205–1836

**ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ФИЗИОЛОГИЯ. НАУЧНАЯ СТАТЬЯ**  
**EXPERIMENTAL PHYSIOLOGY. RESEARCH ARTICLE**

DOI: 10.22363/2313-0245-2020-24-2-176-182  
УДК 616–053.3/.5–003.96+615.834

**Опыт использования спелеоклиматотерапии  
в оздоровлении и повышении  
адаптационных возможностей детей**

**О.В. Комиссарова, Е.В. Дорохов**

Воронежский государственный медицинский университет им. Н.Н. Бурденко, г. Воронеж, Российская Федерация

**Аннотация.** В статье приведены результаты применения спелеоклиматотерапии в оздоровительных мероприятиях у детей младшего школьного возраста в зависимости от их исходного вегетативного статуса. Механизм влияния спелеоклиматотерапии на адаптационные возможности детского организма обусловлен исходным вегетативным статусом ребенка. Стоит отметить, что неспецифические реакции организма ребенка на новый микроклимат – это так называемый эффект гормезиса, который обеспечивает уникальный механизм оздоровительно-восстановительного воздействия при формировании процессов адаптации. Целью настоящего исследования являлся анализ изменений адаптационного потенциала и вегетативной регуляции ритма сердца у детей младшего школьного возраста при использовании спелеоклиматотерапии в условиях санаторно-курортного лечения. В ходе работы были обследованы 175 детей обоего пола в возрасте 7–10 лет. Были проанализированы спектральные показатели variability сердечного ритма у детей в зависимости от их исходного вегетативного статуса. Дети были распределены на группы по величине вагосимпатического индекса: ваготоники, нормотоники и симпатотоники. Обследование проводилось дважды: до курса спелеоклиматотерапии и после него. Участие в исследовании являлось добровольным. У ваготоников и нормотоников отмечалось повышение активности симпатического отдела вегетативной нервной системы, а у симпатотоников отмечалось снижение параметров variability сердечного ритма в пределах возрастной нормы, характерных для повышенной активности симпатического отдела вегетативной нервной системы. Подобные изменения могут происходить при повышении адаптационных резервов детского организма. Однако при использовании спелеоклиматотерапии в ходе оздоровительных мероприятий необходимо учитывать исходный уровень вегетативной активности регуляции сердечного ритма у детей.

**Ключевые слова:** адаптация, младший школьный возраст, здоровье детей и подростков, variability сердечного ритма, вегетативный статус, спелеоклиматотерапия

**Вклад авторов.** Все авторы – разработка исследования, написание текста. О.В. Комиссарова – сбор и обработка материалов, анализ полученных данных.

**Финансирование.** Исследование проведено без спонсорской поддержки.

**Заявление о конфликте интересов.** Авторы заявляют, что исследование проводилось при отсутствии какого-либо конфликта интересов.

Поступила 24.02.2020. Принята 06.04.2020.

© Комиссарова О.В., Дорохов Е.В., 2020



This work is licensed under a Creative Commons Attribution 4.0 International License  
<https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>

**Для цитирования:** Комиссарова О.В., Дорохов Е.В. Опыт использования спелеоклиматотерапии в оздоровлении и повышении адаптационных возможностей детей // Вестник Российского университета дружбы народов. Серия: Медицина. 2020. Т. 24. № 2. С. 176–182. DOI:10.22363/2313-0245-2020-24-2-176-182

## Applying of speleoclimatotherapy for improving children's health and adaptational possibilities

O.V. Komissarova, E.V. Dorohov

Burdenko State Medical University, Voronezh, Russia

**Abstract.** The article presents the results of the use of speleoclimatotherapy in recreational activities in children of primary school age. In the course of the study, we analyzed indicators of heart rate variability in children depending on the initial vegetative status. In vagotonics and normotonics, there was an increase in the activity of the sympathetic division of the autonomic nervous system, and in sympatotonics, there was a decrease in HRV parameters within the age norm, characteristic of increased activity of the sympathetic division of the autonomic nervous system. Such changes can occur when the adaptive reserves of the child's body increase. However, when using speleoclimatotherapy during recreational activities, it is necessary to take into account the initial level of vegetative activity of heart rate regulation in children.

**Key words:** adaptation, primary school age, health of children and adolescents, heart rate variability, vegetative status, speleoclimatotherapy

**Author Contributions.** All authors – development of the study, writing the text, O.V. Komissarova – collection and processing of results, analysis of the obtained data.

**Financing.** The study was conducted without sponsorship

**Conflict of Interest Statement.** The authors declare no conflict of interest.

Received 24 .02.2020. Accepted 06.04.2020

**For citation:** Komissarova O.V., Dorohov E.V. Applying of speleoclimatotherapy for improving children's health and adaptational possibilities. *RUDN Journal of Medicine*. 2020 May; 24(2): 176–182. DOI: 10.22363/2313-0245-2020-24-2-176-182

К одному из показателей здоровья детей можно отнести способность детского организма быстро адаптироваться к изменяющимся условиям окружающей среды. Известно, что значительная напряженность адаптационных механизмов детей младшего школьного возраста может служить своеобразным фоном для развития психосоматических заболеваний. В настоящее время состояние здоровья детей имеет неблагоприятные тенденции, которые проявляются различными отклонениями в состоянии здоро-

вья детей с возрастающей частотой в раннем школьном возрасте, в результате чего резко снижается качество жизни ребенка и родителей [1]. Необходимо внимательно относиться к подбору корригирующих медикаментозных и немедикаментозных влияний в ходе оздоровительных мероприятий для предупреждения ухудшения состояния здоровья детей. В ряде исследований отмечаются положительные результаты использования спелеоклиматотерапии при реабилитации больных с сердечно-сосудистой

патологией, с заболеваниями верхних дыхательных путей (у 92–98% пациентов), при бронхиальной астме (у 85% пациентов с течением легкой и средней тяжести, 75% – с тяжелым течением), с поллинозами, с бронхоэктатической болезнью. У больных оториноларингологического профиля также наблюдается положительный эффект от применения спелеоклиматотерапии, которые отмечаются в 52% случаев у больных хроническим фарингитом, у 92% больных аллергическим ринитом и при вазомоторном рините в 76% случаях. У пациентов в послеоперационном периоде отмечалась положительная динамика в сокращении сроков реабилитации. Стоит отметить, что у 80% больных период ремиссии сохранялся в среднем до 9 месяцев в зависимости от нозологической формы [2–6]. Применение спелеоклиматотерапии в сочетании с традиционной медикаментозной терапией способствует повышению эффективности корригирующих оздоровительных мероприятий и снижению медикаментозной нагрузки, а также повышению адаптационных резервов организма [7].

Целью настоящего исследования являлся анализ изменений адаптационного потенциала и вегетативной регуляции ритма сердца у детей младшего школьного возраста при проведении спелеоклиматотерапии в условиях санаторно-курортного лечения.

### Материал и методы исследования

Работа была выполнена на базе БУЗ «Сомовский санаторий для детей» в период с 2013–2016 гг. Для выявления эффективности действия спелеоклиматотерапии нами обработаны результаты вариабельности сердечного ритма у 175 детей, получавших в ходе санаторно-курортного лечения курс спелеоклиматотерапии. Для решения задач исследования нами были сформированы группы детей по величине вагосимпатического индекса (ваготоники – 19 человек, нормотоники – 72 человека, симпатотоники – 84 человек). Участие в исследовании являлось добровольным. Родителями или законными представителями детей было предоставлено письменное информированное согласие на участие в исследовании и обработку персональных данных. Родителями или законными представителями детей был предоставлен план исследования, в кото-

рый была включена цель и методы исследования, противопоказания к участию и ожидаемый эффект воздействия спелеоклиматотерапии. Исключением из исследования служили общие критерии – это все заболевания в острой стадии, острые инфекционные заболевания, хронические заболевания в стадии обострения или осложненные острыми гнойными процессами, психические заболевания, болезни крови в острой стадии и стадии обострения, кахексия любого происхождения, злокачественные новообразования, все формы туберкулеза легких в активной стадии [8–10].

Для оценки исходного вегетативного статуса у детей применялась методика вариационной кардиоинтервалометрии (ВКМ) с использованием устройства психофизиологического тестирования УПФТ-1/30 – «ПСИХОФИЗИОЛОГ», на котором регистрировали сигнал электрокардиограммы (ЭКГ) в I-м стандартном отведении. Стандартное время регистрации ЭКГ составляло 5 минут [11]. Исследование проводилось дважды: на второй день пребывания детей в санатории и после 10-дневного курса спелеоклиматотерапии. Перед началом исследования нами устранялись факторы, которые могли бы привести к эмоциональному возбуждению. Запись ВКМ проводилась не ранее чем через 1,5–2 часа после приема пищи, в тишине, в затемненном помещении и при температуре воздуха в пределах 18–24°C. Исходный вегетативный статус оценивали по величине вагосимпатического индекса (LF/HF, усл.ед.). Детей распределяли на 3 подгруппы по величине LF/HF (данный коэффициент характеризует симпато-парасимпатический баланс). Дети с LF/HF >1,3 составили группу симпатотоников с преобладанием симпатических влияний на ритм сердца; дети с LF/HF в пределах 0,5–1,3 составили группу нормотоников, со сбалансированной регуляцией ритма сердца; дети с LF/HF <0,5 составили группу ваготоников с преобладанием парасимпатических влияний на ритм сердца [12–14]. Анализ вариабельности сердечного ритма проводился по показателям вариационной пульсометрии: амплитуда моды (АМо), вариационный размах (ВР), индекс напряжения регуляторных систем (ИН, SI), и по показателям спектрального анализа: общая мощность

волн (TP), мощность волн высокой частоты (HF), низкой частоты (LF), очень низкой частоты (VLF), вагосимпатический индекс LF/HF.

Курс спелеоклиматотерапии назначался детям в соответствии с методическими рекомендациями и составил десять сеансов продолжительностью один час в первой половине дня в одно и то же время [3, 4, 6].

Для статистической обработки результатов исследования нами использовалась программа IBM SPSS Statistics v.23. Оценку количественных данных на предмет соответствия нормальному распределению проводили с помощью критерия Колмогорова–Смирнова. Так как распределение было отличное от нормального, нами использовались методы непараметрической статистики. Количественные данные были представлены в виде: Me – медиана,  $Q_1$ – $Q_3$ –1–3 квартили, n – объем выборки. Анализ парных выборок осуществляли с помощью W-критерия Уилкоксона. Критический уровень значимости принимали за  $p < 0,05$ .

### Результаты

При анализе исходных данных (табл. 1) детей распределили по группам в зависимости от величины вагосимпатического индекса: группа ваготоников включала 19 человек (10,8%) с преобладанием парасимпатических влияний на ритм сердца (LF/HF < 0,5); группу-нормотоников составили 72 ребенка (41,2%) со сбалансированной регуляцией ритма сердца (LF/HF в пределах 0,5–1,3); группа симпатотоников включала 84 ребенка (48,0%) с преобладанием симпатических влияний на ритм сердца (LF/HF > 1,3).

При сравнении результатов ВСР до и после СКТ (табл. 1) нами были отмечены статистически значимые различия. Так, у ваготоников величина вагосимпатического индекса (до СКТ – 0,53;  $Q_1$ – $Q_3$

0,49–0,57; после СКТ – 1,41;  $Q_1$ – $Q_3$  0,91–1,41) увеличивалась по сравнению с исходным состоянием. У нормотоников (табл. 1) также отмечалось повышение вагосимпатического индекса (до СКТ – 1,05;  $Q_1$ – $Q_3$  0,85–1,25; после СКТ – 1,28;  $Q_1$ – $Q_3$  0,92–2,16). Умеренная активация симпатического отдела вегетативной нервной системы у детей этих возрастных групп после применения спелеоклиматотерапии может возрастать в пределах возрастных норм при так называемом эффекте гормезиса, при котором происходит мягкое воздействие природных физических факторов калийных солей, в результате чего увеличиваются адаптационные резервы организма [7].

У симпатотоников (табл. 1) отмечалось повышение показателей вариационного размаха (до СКТ – 295,50;  $Q_1$ – $Q_3$  224,00–375,75; после СКТ – 331,50;  $Q_1$ – $Q_3$  241,75–494,00), общей мощности волн (до СКТ – 4303,34;  $Q_1$ – $Q_3$  2571,59–6749,70; после СКТ – 5330,41;  $Q_1$ – $Q_3$  2490,37–10772,10). Этот показатель отражает суммарный эффект воздействия на ритм сердца всех уровней регуляции, чем выше его значение, тем лучше адаптационные резервы организма. Мощность волн высокой частоты (до СКТ – 635,68;  $Q_1$ – $Q_3$  332,00–950,71; после СКТ – 1164,24;  $Q_1$ – $Q_3$  605,55–3779,14). Также отмечалось снижение показателей амплитуды моды (до СКТ – 40,72;  $Q_1$ – $Q_3$  32,57–48,14; после СКТ – 36,66;  $Q_1$ – $Q_3$  26,83–46,14), индекса напряжения (до СКТ – 94,00;  $Q_1$ – $Q_3$  64,88–167,22; после СКТ – 74,27;  $Q_1$ – $Q_3$  38,04–141,47) и вагосимпатического индекса (до СКТ – 2,43;  $Q_1$ – $Q_3$  2,07–3,65; после СКТ – 1,27;  $Q_1$ – $Q_3$  0,74–2,20). Снижение показателей активности симпатических влияний на фоне исходно повышенных характерно для увеличения компенсаторных и адаптационных возможностей организма.

Таблица 1

Показатели вариабельности сердечного ритма у детей в зависимости от исходного вегетативного статуса до и после прохождения курса СКТ

Table 1

Indicators of heart rate variability in children depending on vegetative regulation by visiting speleoclimatotherapy

	Ваготония/ vagotonia, n= 19				P
	До СКТ		После СКТ		
	Me	Q <sub>1</sub> -Q <sub>3</sub>	Me	Q <sub>1</sub> -Q <sub>3</sub>	
Амо, %	30,23	27,31–35,30	36,59	26,25–51,02	
BP, мс	389,00	327,50–597,00	357,00	255,50–512,50	
ИИ, у.е.	46,27	29,99–62,27	79,87	35,73–150,17	
TP, мс	8449,81	5433,75–12565,67	4869,42	2978,31–12420,11	
VLF, мс	2146,18	937,24–4028,43	1825,08	737,36–2664,91	
LF, мс	1927,81	1221,67–2634,48	2095,54	1157,48–3447,84	
HF, мс	3998,93	2661,32–5576,69	1162,99	615,09–4220,31	
LF/HF, у.е.	0,53	0,49–0,57	1,41	0,91–1,41	0,001*
	Нормотония/ normotonia, n= 72				P
	До СКТ		До СКТ		
	Me	Q <sub>1</sub> -Q <sub>3</sub>	Me	Q <sub>1</sub> -Q <sub>3</sub>	
Амо, %	37,46	28,33–46,31	41,21	30,00–47,24	
BP, мс	350,50	254,75–484,00	349,00	255,50–442,50	
ИИ, у.е.	74,17	40,00–170,58	93,58	48,21–144,81	
TP, мс	4956,30	2375,55–9506,80	4497,21	2409,77–7828,19	
VLF, мс	1684,25	809,60–2634,59	1155,59	783,21–1810,42	
LF, мс	1825,10	848,07–3235,25	1763,22	885,50–2744,02	
HF, мс	1708,19	676,73–3915,30	1337,11	531,86–2560,45	
LF/HF, у.е.	1,05	0,85–1,25	1,28	0,92–2,16	0,00007*
	Симпатотония/ sympatonia, n= 84				P
	До СКТ		До СКТ		
	Me	Q <sub>1</sub> -Q <sub>3</sub>	Me	Q <sub>1</sub> -Q <sub>3</sub>	
Амо, %	40,72	32,57–48,14	36,66	26,83–46,14	0,012*
BP, мс	295,50	224,00–375,75	331,50	241,75–494,00	0,001*
ИИ, у.е.	94,00	64,88–167,22	74,27	38,04–141,47	0,015*
TP, мс	4303,34	2571,59–6749,70	5330,41	2490,37–10772,10	0,007*
VLF, мс	1737,96	888,47–3036,54	2240,25	901,40–3331,87	
LF, мс	1742,95	1004,13–2629,34	1742,09	840,29–3155,14	
HF, мс	635,68	332,00–950,71	1164,24	605,55–3779,14	0,32 <sup>-5*</sup>
LF/HF, у.е.	2,43	2,07–3,65	1,27	0,74–2,20	0,00001*

\* различия показателей до и после курса СКТ статистически значимы (p<0,05), n – количество детей в группе.

\* differences in indicators before and after the SKT course are statistically significant (p < 0.05), n – number of children in the group.

### Обсуждение результатов

Механизм влияния спелеоклиматотерапии на адаптационные возможности детского организма обусловлен исходным вегетативным статусом ребенка. При исходной ваго- и нормотонии отмечалась активация симпатического отдела ВНС, что

может быть связано с неспецифическими реакциями организма ребенка на новый микроклимат, так называемый эффект гормезиса, который обеспечивает уникальный механизм оздоровительно-восстановительного воздействия при формировании процессов адаптации [4, 6]. При исходной симпатотонии,

которая проявляется избыточной активностью деятельности стресс-реализующих систем, влияние спелеоклиматотерапии проявлялось в повышении активности парасимпатического отдела, что может свидетельствовать о нормализации вегетативного статуса и повышении адаптационных резервов детского организма вследствие адаптации к микроклимату сильвинитовых пещер. Таким образом, при использовании спелеоклиматотерапии в оздоровлении и повышении адаптационных возможностей детей необходимо учитывать их исходный вегетативный статус.

### Выводы

У ваготоников и нормотоников после прохождения курса спелеоклиматотерапии отмечалось повышение активности симпатического отдела вегетативной нервной системы в пределах возрастной нормы, что сопровождалось повышением вагосимпатического индекса (LF/HF).

У симпатотоников после прохождения курса спелеоклиматотерапии отмечалось снижение параметров ВСР, характерных для повышенной активности симпатического отдела вегетативной нервной системы. Отмечалось снижение показателей амплитуды моды (АМо), индекса напряжения (ИН) и вагосимпатического индекса (LF/HF), а показатели общей мощности волн (TP), вариационного размаха (BP) и волн высокой частоты HF повышались, это характеризует снижение активности симпатических и центральных механизмов регуляции деятельности сердца.

При использовании спелеоклиматотерапии в ходе оздоровительных мероприятий необходимо внимательно относиться к исходному уровню вегетативной регуляции для предупреждения ухудшения состояния здоровья детей, т.е. спелеоклиматотерапия может быть показана ваго- и нормотоникам, также детям с умеренной активацией симпатического отдела ВНС.

### Список литературы

1. Лучанинова В.Н., Транковская Е.А., Косницкая Е.А. Оценка уровня адаптационных возможностей детей с использованием современной автоматизированной технологии // Вопросы современной педиатрии. 2008. № 5. С. 6–10.
2. Николаева Е.А. Санитарно-гигиеническая оценка факторов спелеосреды наземных гало- и спелеоклиматических камер. В: Е.А. Николаева, Г.Е. Косяченко, Г.И. Тишкевич. Здоровье и окружающая среда: сб. науч. тр. М-во здравоохранения Респ. Беларусь, Науч.-практ. центр гигиены; гл. ред. С.И. Сычик. Минск: РНМБ, 2017. Вып. 27. С. 133–136.
3. Lăzărescu H., Simionca I., Hoteteu M., Mirescu L. Speleotherapy – modern bio-medical perspectives J Med Life. 2014; 7(Spec Iss 2): 76–79.
4. Fainburg, G. Salty Air Therapy: The new effective method for treatment and healing. G. Fainburg – Perm, Russia: The publishing house of the Perm National Research Polytechnic University, 2017. 274 p.
5. Щербинская Е.С., Синякова О.К., Семушина Е.А., Федорович С.В. Современные подходы в немедикаментозных методах коррекции состояний организма на примере спелеотерапии в профпатологической практике. Медицина труда и экология человека. 2017. № 2. С. 20–23.
6. Файнбург Г.З. Спелеотерапия в калийном руднике и спелеоклиматотерапия в сильвинитовых спелеокамерах. Теоретические основы и практические достижения. Пермский НИТУ, 2017. С. 12–100.
7. И.Э. Есауленко, Е.В. Дорохов, Н.П. Горбатенко, В.А. Семилетова, О.А. Жоголева Эффективность спелеоклиматотерапии у студентов в состоянии хронического стресса. Экология человека. 2015. № 7. С. 50–57.
8. Комиссарова О.В., Дорохов Е.В. Влияние спелеоклиматотерапии на вегетативный гомеостаз детей различных возрастных групп. Прикладные информационные аспекты медицины. 2015 Т. 18. № 1. С. 114–120.
9. Комиссарова О.В., Дорохов Е.В. Возрастные особенности variability сердечного ритма детей в условиях санаторно-курортного лечения с использованием спелеоклиматотерапии. Вестник новых медицинских технологий. Электронное издание. 2016. № 3. Публикация 2–13.
10. Комиссарова О.В., Дорохов Е.В. Особенности деятельности стресс-реализующих систем детей младшего школьного возраста. Вестник новых медицинских технологий. Электронное издание. 2019. № 4. Публикация 1–5. URL: <http://www.medtsu.tula.ru/VNMT/Bulletin/E2019-4/1-5.pdf> (дата обращения: 12.07.2019). DOI: 10.24411/2075-4094-2019-16479
11. Устройство психофизиологического тестирования УП-ФТ-1/30-«ПСИХОФИЗИОЛОГ»: Метод.справочник. Таганрог. 2014. 98 с.
12. Aziz W., Schindwein F.S., Wailoo M. et al. Heart rate variability analysis of normal and growth restricted children. Clin. Auton. Res. 2012. V. 22(2). P. 91.
13. Blood JD, Wu J, Chaplin TM et al. The variable heart: High frequency and very low frequency correlates of depressive symptoms in children and adolescents. J. Affect. Disord. 2015. V. 186. P. 119–126.

14. Sacha J. Interaction between heart rate and heart rate variability. *Ann. Noninvasive Electrocardiol.* 2014.19. P. 207–216. doi: 10.1111/anec.12148

## References

1. Luchaninova V.N., Trankovskaya E.A., Kosnickaya E.A. Ocenka urovnya adaptacionnyh vozmozhnostej detej s ispol'zovaniem sovremennoj avtomatizirovannoj tekhnologii. *Voprosy sovremennoj pediatrii.* 2008;5: S.6–10. (In Russ.)
2. Nikolaeva, E.A. Sanitarno-gigienicheskaya ocenka faktorov speleosredy nazemnyh galo- i speleoklimaticheskikh kamer. In: E.A. Nikolaeva, G.E. Kosyachenko, G I. Tishkevich. *Zdorov'e i okruzhayushchaya sreda: sb. nauch. tr. M-vo zdravoohraneniya Resp. Belarus', Nauch.-prakt. centr gigieny; gl. red. S.I. Sychik.* Minsk: RNMB. 2017;27:133–36. (In Russ.)
3. Speleotherapy – modern bio-medical perspectives H. Lăzărescu, I. Simionca, M. Hoteteu, L. Mirescu *J Med Life.* 2014; 7(Spec Iss 2): 76–79. PMID: PMC4391363
4. Fainburg, G. *Salty Air Therapy: The new effective method for treatment and healing.* Perm, Russia: The publishing house of the Perm National Research Polytechnic University. 2017. 274 p.
5. Shcherbinskaya E.S., Sinyakova O.K., Semushina E.A., Fedorovich S.V. Sovremennye podhody v nemedikamentoznyh metodah korrektsii sostoyaniy organizma na primere speleoterapii v profpatologicheskoy praktike. *Medicina truda i ekologiya cheloveka.* 2017. № 2. S. 20–23. (In Russ.)
6. Fajnburg G.Z. Speleoterapiya v kalijnom rudnike i speleoklimatoterapiya v sil'vinitovyh speleokamerah. *Teoreticheskie osnovy i prakticheskie dostizheniya.* Perm NITU, 2017. S.12–100. (In Russ.)
7. I.E. Esaulenko, E.V. Dorohov, N.P. Gorbatenko, V.A. Semiletova, O. A. Zhogoleva *Effektivnost' speleoklimatoterapii u studentov v sostoyanii hronicheskogo stressa. Ekologiya cheloveka.* 2015. № 7. S. 50–57. (In Russ.)
8. Komissarova O.V., Dorohov E.V. Vliyanie speleoklimatoterapii na vegetativnyj gomeostaz detej razlichnyh vozrastnyh grupp. *Prikladnye informacionnye aspekty mediciny.* 2015 T.18, № 1.S. 114–120. (In Russ.)
9. Komissarova O.V., Dorohov E.V. Vozrastnye osobennosti variabel'nosti serdechnogo ritma detej v usloviyah sanatorno-kurortnogo lecheniya s ispol'zovaniem speleoklimatoterapii. *Vestnik novykh medicinskih tekhnologij.* Elektronnoe izdanie. 2016. № 3. Publikaciya 2–13. (In Russ.)
10. Komissarova O.V., Dorokhov E.V. Features of the activities of stress-implementing systems of children of younger school age. *Journal of New Medical Technologies, e-edition.* 2019 [cited 2019 July 12];1 [about 8 p.]. Russian. Available from: <http://www.medtsu.tula.ru/VNMT/Bulletin/E2019-4/1-5.pdf>. DOI: 10.24411/2075-4094-2019-16479. (In Russ.)
11. Ustrojstvo psihofiziologicheskogo testirovaniya UPFT-1/30-«PSIHOFIZIOLOG»: metod.spravochnik. Taganrog, 2014. 98 s. (In Russ.)
12. Aziz W., Schindwein F.S., Wailoo M. et al. Heart rate variability analysis of normal and growth restricted children. *Clin. Auton. Res.* 2012; 22(2):91.
13. Blood JD, Wu J, Chaplin TM et al. The variable heart: High frequency and very low frequency correlates of depressive symptoms in children and adolescents. *J. Affect. Disord.* 2015;186:119–26.
14. Sacha, J. Interaction between heart rate and heart rate variability. *Ann. Noninvasive Electrocardiol.* 2014;19:207–16. doi: 10.1111/anec.12148

*Ответственный за переписку:* Комиссарова Ольга Валерьевна, ассистент кафедры нормальной физиологии ФГБОУ ВО Воронежский государственный медицинский университет им. Н.Н. Бурденко, 394036, ул. Студенческая, д. 10, г. Воронеж, Россия. E-mail: [ov-komissarova@yandex.ru](mailto:ov-komissarova@yandex.ru)

Комиссарова О.В. <https://orcid.org/0000-0002-8801-0347>, SPIN-код: 2088-1242

Дорохов Е.В. <https://orcid.org/0000-0002-2096-411X>, SPIN-код: 7464-1264

*Corresponding Author:* Komissarova O.V., assistant of the Department of normal physiology, Burdenko State Medical University, 394036, Studencheskaya street, 10, Voronezh, Russia. E-mail: [ov-komissarova@yandex.ru](mailto:ov-komissarova@yandex.ru)

Komissarova O.V. <https://orcid.org/0000-0002-8801-0347>

Dorohov E.V. <https://orcid.org/0000-0002-2096-411X>

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ФИЗИОЛОГИЯ. НАУЧНАЯ СТАТЬЯ  
EXPERIMENTAL PHYSIOLOGY. RESEARCH ARTICLE

DOI: 10.22363/2313-0245-2020-24-2-183-190

## Физиологическое обоснование применения показателей для оценки фитнес-здоровья студенческой молодежи

С.В. Михайлова

Национальный исследовательский Нижегородский государственный университет им. Н.И. Лобачевского, Арзамасский филиал, Арзамас, Российская Федерация

**Аннотация.** Для характеристики фитнес-здоровья, определяемого как состояние физического благополучия организма, обусловленного функциональным состоянием, физическими качествами и компонентным составом тела, нужны методы оценки. *Цель исследования.* Физиологическое обоснование выбора показателей для оценки фитнес-здоровья студенческой молодежи. *Методы:* исследование проведено по результатам профилактических обследований 303 студентов 18–24 лет в Центре здоровья, включающих: антропометрию, биоимпедансное исследование и оценку физической подготовленности. *Результаты.* Для оценки фитнес-здоровья использовали индекс компонентного состава тела, характеризующий соотношение компонент (жировой и активной клеточной массы, содержания воды и основного обмена), которое обеспечивает протекание обменных процессов, поддержание нутритивного статуса, формирование характера работоспособности и адаптационного потенциала организма. Индекс компонентного состава тела имеет наибольшую корреляцию с уровнем фитнес-здоровья. Оценку физической подготовленности, необходимую при выборе адекватного режима силовой и аэробной нагрузки, провели по двигательным тестам, входящим в комплекс ГТО. С помощью метода индексов (силового индекса, индекса Скибинской, коэффициента выносливости) охарактеризовали функциональное состояние основных систем жизнеобеспечения организма, участвующих в осуществлении двигательной деятельности. *Выводы.* Применение исследуемых показателей для оценки фитнес-здоровья имеет физиологическое обоснование и подтверждается данными корреляционного анализа.

**Ключевые слова:** фитнес-здоровье, компонентный состав тела, функциональное состояние, метод индексов, физическая подготовленность

**Заявление о конфликте интересов.** Автор заявляет об отсутствии конфликта интересов.

Поступила 28.03.2020. Принята 20.04.2020.

**Для цитирования:** Михайлова С.В. Физиологическое обоснование применения показателей для оценки фитнес-здоровья студенческой молодежи // Вестник Российского университета дружбы народов. Серия: Медицина. 2020. Т. 24. № 2. С. 183–190. DOI:10.22363/2313-0245-2020-24-2-183-190

© Михайлова С.В., 2020



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

<https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>

## Physiological substantiation for indicators application to evaluate the young students fitness health

S.V. Mikhaylova

Lobachevsky State University of Nizhni Novgorod  
Arzamas branch, Arzamas, Russian Federation

**Abstract.** To characterize fitness health, defined as the state of the physical well-being of the body, due to the functional state, physical qualities and component composition of the body, assessment methods are needed. *The purpose of the study:* physiological justification of the choice of indicators for assessing the fitness of students' health. *Methods:* the study was conducted according to the results of preventive examinations of 303 students 18–24 years old at the Health Center, including: anthropometry, bio-impedance research and assessment of physical fitness. *Results.* To assess fitness health, we used an index of the component composition of the body, which characterizes the ratio of components (fat and active cell mass, water content and basic metabolism), which ensures the flow of metabolic processes, maintaining nutritional status, shaping the nature of working capacity and the adaptive potential of the body. The body composition index has the greatest correlation with the level of fitness health. Assessment of physical fitness, necessary when choosing an adequate regime of power and aerobic load, was carried out according to motor tests included in the RWD complex. Using the index method (power index, Skibinskaya index, endurance coefficient), the functional state of the basic life support systems of the body involved in the implementation of motor activity was characterized. *Conclusions.* The application of the studied indicators for assessing fitness health has a physiological justification and is confirmed by the correlation analysis.

**Keywords:** fitness health, component composition of the body, functional state, index method, physical fitness

**Conflict of Interest Statement.** The author declares no conflict of interest.

Received 28.03.2020. Accepted 20.04.2020.

**For citation:** Mikhaylova S.V. Physiological substantiation for indicators application to evaluate the young students fitness health. *RUDN Journal of Medicine*. 2020 May; 24(2): 183–190. DOI:10.22363/2313-0245-2020-24-2-183-190

Понятие фитнес, по определению Е.Г. Сайкиной (2013), представляет собой направление оздоровительной физической культуры, включающее совокупность передовых технологий, средств, методов, форм и современного оборудования, способствующих оздоровлению и повышению физической работоспособности и подготовленности [1].

Pate R.R. (1983) в фитнесе выделяет компоненты: оздоровительный фитнес, приносящий непосредственную пользу здоровью (например, снижающий риск развития хронических неинфекционных заболеваний, в том числе некоторых видов

злокачественных новообразований); двигательный фитнес, несвязанный непосредственно со здоровьем, но необходимый для решения различных двигательных задач, выполнения технических аспектов движений. Оздоровительный фитнес необходим для любого человека, а двигательный фитнес – для людей, занимающихся спортом, но оба имеют важное значение для обеспечения оптимального качества жизни [2].

По мнению авторов, фитнес-здоровье определяется как состояние физического благополучия организма, обусловленное функциональным состоянием

и физическими качествами (кардиореспираторная выносливость, гибкость, координация, ловкость, мышечная сила и силовая выносливость), а также компонентным составом тела, которые оказывают непосредственное научно-обоснованное влияние на здоровье. Для характеристики фитнес-здоровья нужны методы исследования и оценки. По данным исследователей, для оценки уровня физической тренированности и эффективности тренировочного процесса необходимо использовать современные методы, включающие в себя оценку компонентного состава тела [3–5].

В течение длительного времени для оценки функционального состояния используется метод индексов, представляющий собой соотношение отдельных антропометрических показателей, выраженные в априорных математических формулах. Довольно широко используются индексы Скибинской, Руфье и др., характеризующие функциональное состояние легочной и сердечно-сосудистой систем. Они просты в исполнении и до сих пор не потеряли своего значения как скрининг-тесты [6].

Целью проведенного исследования является физиологическое обоснование применения выбранных показателей для оценки фитнес-здоровья.

## Материалы и методы

Исследование проведено по результатам профилактических медицинских обследований 303 студентов (110 юношей и 193 девушки) 18–24 лет на базе Центра здоровья, включающих:

- антропометрию (измерение длины и массы тела (ДТ, МТ), систолического и диастолического артериального давления (САД, ДАД), частоты сердечных сокращений (ЧСС), жизненной емкости легких (ЖЕЛ), динамометрии правой кисти (ДПК)), пробы Штанге (прШ);

- изучение биоимпедансных показателей (процентное содержание жировой массы тела (ЖМТ), общей воды (ОВ), активной клеточной массы (АКМ), основного обмена веществ (ОсОб, ккал) с применением биоимпедансного анализатора «Диамант».

Расчет индекса компонентного состава тела (ИКСТ) проводился поэтапно:

1. У показателей компонентного состава тела (ЖМТ, АКМ, ОВ, ОсОб) были определены центильные интервалы (ЦИ) по таблицам «Центильные шкалы для оценки показателей компонентного состава тела мужчин и женщин 18–70 лет» [7].

2. Для уравнивания значимости определенных ЦИ, у них определили коэффициенты в соответствии с таблицей 1.

3. Индекс компонентного состава тела рассчитали как среднее суммы определенных коэффициентов.

Таблица 1

Соотношение у показателей их центильных интервалов и коэффициентов

Table 1

The ratio of the indicators of their centile intervals and coefficients

№	Показатели компонентного состава тела Body composition indicators	Соотношение центильных интервалов (ЦИ) и коэффициентов (k) The ratio of centile intervals (CI) and coefficients (c)			
		k=5 c=5	k=4 c=4	k=3 c=3	k=2 c=2
1	ЖМТ,% BFM,%	2,3 ЦИ 2,3 CI	4,5 ЦИ 4,5 CI	1,6 ЦИ 1,6 CI	7,8 ЦИ 7,8 CI
2	АКМ,% ACM,%	7, 8 ЦИ 7,8 CI	5,6 ЦИ 5,6 CI	3,4 ЦИ 3,4 CI	1,2 ЦИ 1,2 CI
3	ОВ,% TW,%	5,6 ЦИ 5,6 CI	4,7 ЦИ 4,7 CI	2,3 ЦИ 2,3 CI	1,8 ЦИ 1,8 CI
4	Основной обмен, ккал The main exchange, kcal	2,3 ЦИ 2,3 CI	1,4 ЦИ 2,3 CI	5,6 ЦИ 2,3 CI	7,8 ЦИ 2,3 CI

Силовой индекс (СИ) рассчитали как ДПК/МТх100%. Индекс Скибинской (ИС) определяли по формуле  $ИС=(ЖЕЛхпрШ)/ЧСС.$ , коэффициент выносливости (КВ) рассчитали по формуле  $КВ=(ЧС-Сх10)/ПАД$  [6, 8]. Оценка физической подготовленности (ФП) проводилась на занятиях по физической культуре по результатам выполнения четырех двигательных тестов, характеризующих степень развития основных физических качеств и входящих в обязательные упражнения ВФСК ГТО для мужчин и женщин 6 ступени (18–24 лет) [9].

Исследование проведено в рамках совместной научно-исследовательской деятельности Арзамасского филиала ННГУ с Центром здоровья (договор № 3то/2016 от 27.01.2016 г.); после получения положительного решения локального этического комитета Арзамасского филиала ННГУ; на сертифицированном и регулярно поверяемом оборудовании, включенным в перечень оснащения Центра здоровья; при информированном согласии обследованных и с соблюдением четких критериев исключения (наличие на момент обследования острых или обострения хронических заболеваний, беременности, а также отказ от обследования).

По результатам исследования создана персонализированная база данных, статистическая обработка проводилась с использованием программ офисного пакета «EXCEL v8.00» и «Version 4.03 Primer of Biostatistics». Для выполнения задач исследования применяли методы вариационной статистики (ранговый коэффициент корреляции Спирмена ( $r$ )), методы оценки достоверности результатов (критерий хи-квадрат –  $\chi^2$ ). Различия считались статистически значимыми при  $p < 0,05$ .

### Результаты исследования

Учитывая, что фитнес-здоровье включает показатели физической подготовленности, функционального состояния и компонентного состава

тела, для его оценки использовали 5 показателей: КВ, представляющий собой интегральную величину, объединяющую основные параметры сердечно-сосудистой системы и характеризующий ее функциональное состояние; СИ, определяющий степень развития мышечной силы кисти; ИС, характеризующий состояние кардиореспираторной системы; средний балл физической подготовленности, индекс компонентного состава тела. Значения этих показателей унифицировали, переводя в баллы (от 2 до 5). В таблице 2 представлено распределение оценок показателей ИКСТ, СИ, КВ, ИС и ФП, являющихся составляющими и определяющими уровень фитнес-здоровья. У девушек хороших и отличных оценок больше чем у юношей только по показателям СИ, по другим индексам лучшие показатели определены у юношей (табл. 2).

Оценки КВ, основанного на совокупности трех параметров сердечно-сосудистой системы, свидетельствуют об удовлетворительном и хорошем функциональном состоянии сердечно-сосудистой системы студентов исследуемой выборки. При этом крайних вариантов функционального состояния, особенно неудовлетворительных, выявлено мало. Кардиореспираторная выносливость, определенная по показателям ИС, также имеет у студентов хорошие показатели, особенно у юношей. СИ, характеризующий мышечную силу правой руки, показывает неудовлетворительные и удовлетворительные силовые возможности у большинства современной молодежи, более выраженные среди юношей. Но показатели ФП, где оцениваются все физические качества, несколько лучше, чем СИ. Результаты определения ИКСТ свидетельствуют об удовлетворительном и хорошем его состоянии у большинства современной молодежи. При этом каждая 10-я девушка имеет отличный ИКСТ (табл. 2).

## Распределение оценок показателей, выбранных для исследования фитнес-здоровья,%

Table 2

## Distribution of estimates of indicators selected for the study fitness health,%

Оценки Grades	Показатели фитнес-здоровья Fitness Health Indicators									
	ИКСТ ICCB		КВ EC		ИС IS		СИ PI		ФП PHF	
	Ю B	Д G	Ю B	Д G	Ю B	Д G	Ю B	Д G	Ю B	Д G
Неудовлетворительно (2 балла) Poor (2 points)	6,4	6,7	0,9	3,6	1,8	3,5	16,5	10,4	13,7	9,0
Удовлетворительно (3 балла) Satisfactory (3 points)	32,7	46,7	41,8	57,5	21,1	33,2	47,7	46,6	33,0	47,3
Хорошо (4 балла) Good (4 points)	54,5	35,8	46,4	34,2	56,9	56,0	23,9	32,1	42,3	30,5
Отлично (5 баллов) Excellent (5 points)	6,4	10,8	10,9	4,7	20,2	7,3	11,9	10,9	11,0	13,2
Статистика	$\chi^2=10,67$ ; $P<0,05$		$\chi^2=11,92$ ; $P<0,01$		$\chi^2=14,05$ ; $P<0,01$		$\chi^2=3,81$ ; $P>0,05$		$\chi^2=14,92$ ; $P<0,01$	

Примечание: Ю- юноши, Д – девушки;

ИКСТ – индекс компонентного состава тела, КВ – коэффициент выносливости, ИС – индекс Скибинской, СИ – силовой индекс, ФП – физическая подготовленность

Note: B – boys; G – girls;

ICCB – index of the component composition of the body, EC – endurance coefficient, IS – index Skibinsky, PI – power index, PHF – physical fitness

Для определения уровня фитнес-здоровья суммировали баллы за каждый показатель и вычислили средний балл, который интерпретировали как:

- низкий уровень фитнес-здоровья (2–2,4 балла);
- средний уровень фитнес-здоровья (2,5–3,4 балла);
- хороший уровень фитнес-здоровья (3,5–4,4 балла);
- высокий уровень фитнес-здоровья (4,5–5 баллов).

В результате получили характеристику фитнес-здоровья студенческой молодежи. Среди девушек на 1,5% больше с высоким уровнем фитнес-здоровья и на 9,1% меньше с низким уровнем, чем среди юношей. Но среди последних на 36,2% больше с хорошим уровнем фитнес-здоровья и на 16,5% меньше со средним уровнем (рис. 1)

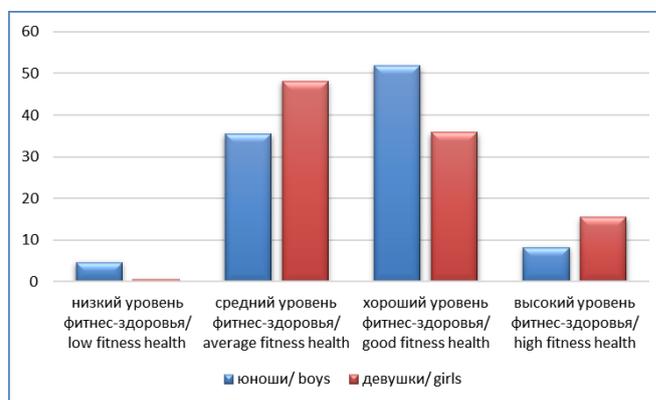


Рис. 1. Оценка фитнес-здоровья студентов,%  
( $\chi^2=15,65$ ;  $P<0,05$ )

Fig. 1. Assessment of students' fitness health,%  
( $\chi^2=15,65$ ;  $P<0,05$ )

**Корреляционный анализ** выявил у юношей и девушек большую взаимосвязь фитнес-здоровья с ИКСТ ( $r=0,83$  и  $0,72$  соответственно пола), чем с физической подготовленностью ( $r=0,78$  и  $0,70$  соответственно пола). Корреляция у юношей по всем

показателям сильнее, чем у девушек (табл. 3). Все коэффициенты имеют высокие значения, что подтверждает правильность выбора исследуемых критериев для оценки фитнес-здоровья.

Таблица 3

**Корреляция показателей фитнес-здоровья**

Table 3

Пол / Gender		Показатели фитнес-здоровья / Fitness Health Indicators				
		ИКСТ / ICCB	КВ / EC	ИС / IS	СИ / PI	ФП / PHF
r	Юноши / Boys	0,83***	0,54***	0,68***	0,55***	0,78***
	Девушки / Girls	0,72***	0,43***	0,62***	0,51***	0,70***

Примечание: значения коэффициента корреляции (r) достоверны для: \*\*\* $p < 0,001$ . / Note: the values of the correlation coefficient (r) are reliable for: \*\*\*  $p < 0,001$ .

**Обсуждение результатов**

В связи с тем, что в настоящее время на фоне популяризации здорового образа жизни и массового посещения населением современных оздоровительных центров стала актуальной объективная оценка функционального состояния занимающихся и эффективности оздоровительных мероприятий, возникает задача создания комплексного способа оценки, который сочетал бы в себе оценки физической подготовленности, функционального состояния, а также показатели компонентного состава тела [12].

Большинство предлагаемых способов не учитывает компонентный состав тела, в некоторых случаях учитывается только доля жировой и мышечной массы. Хотя многими исследователями доказано, что диагностика избыточного веса по ИМТ менее эффективна, чем при использовании данных о компонентном составе тела, что подтверждает важность биоимпедансного анализа [3, 11, 12].

По мнению Смирновой Г.А. с соавтор. (2019), физическая работоспособность имеет тесную зависимость с показателями функционального состояния и компонентным составом организма [3]. Динамика и уровень развития мышечного, жирового и водного компонента дают возможность правильно оценивать

реальные изменения в организме, происходящие под воздействием физических нагрузок. Снижение мышечного компонента указывает на недостаток энергетических ресурсов в организме спортсмена, угнетение процессов синтеза белка. Увеличение жирового компонента косвенно указывает на снижение активности процессов липолиза (распада жировой субстанции), что снижает суммарный объем энергетики в организме и также ведет к снижению работоспособности и восстановления [11]. Вода опосредует процессы газообмена, переноса питательных веществ и вывода конечных продуктов метаболизма и др. Снижение уровня ОВ ниже нормы ведет к нарушению указанных механизмов жизнеобеспечения организма. Определение основного обмена может использоваться для характеристики скорости обменных процессов. Причиной отклонений от нормы могут быть переходные состояния, связанные с большим объемом физической нагрузки, и другие факторы [13]. Каждый компонент имеет важное значение в жизнеобеспечении организма, а их оптимальное соотношение определяет качественное функционирование органов и систем и всего организма в целом [10, 11].

## Выводы

1. Для оценки фитнес-здоровья использовали ИКСТ, характеризующий соотношение компонент состава тела, которое обеспечивает протекание обменных процессов, поддержание нутритивного статуса, формирование характера работоспособности и адаптационного потенциала организма. Соотношение ЖМТ, АКМ, ОВ и ОсОб позволило определить в группе обследованных большинство удовлетворительных и хороших показателей. ИКСТ имеет наибольшую взаимосвязь с уровнем фитнес-здоровья.

2. Оценку физической подготовленности, необходимую при подборе адекватного режима силового и аэробного нагружения спортсмена, а также для прогноза результатов тренировок и при уточнении стратегии проведения тренировок провели по двигательным тестам, входящим в комплекс ГТО и характеризующим степень развития основных физических качеств. Тестирование выявило большинство хороших и удовлетворительных оценок, при этом отличных больше, чем неудовлетворительных.

3. С помощью метода индексов (СИ, ИС, ИР, КВ) охарактеризовали функциональное состояние основных систем жизнеобеспечения организма, участвующих в осуществлении двигательной деятельности. Данный метод позволяет по совокупности признаков в их взаимосвязи получить характеристику общего состояния организма, при этом чем большее количество функциональных показателей подвергается оценке, тем достовернее интегральная характеристика физического и функционального состояния испытуемого.

4. Применение исследуемых показателей для оценки фитнес-здоровья имеет физиологическое обоснование и подтверждается корреляционным анализом.

## Список литературы

1. Сайкина, Е.Г. Фитнес в системе физической культуры. Известия Российского государственного педагогического университета им. А.И. Герцена. 2008. № 68. С. 182–190.
2. Pate R.R. A new definition of youth fitness. *Physician Sports Med.* 1983.11:77–83.

3. Смирнова Г.А. Влияние компонентного состава тела на показатели физической работоспособности. *Известия Российской Военно-медицинской академии.* 2019. Т. 38. № S3. С. 243–244.
4. Синдеева Л.В., Замкова Е.В., Казакова Г.Н. Характеристика компонентного состава тела студентов различных этнических групп в контексте доктрины здоровья. *The Newman in Foreign Policy.* 2019. № 48 (92). С. 13–15.
5. Nie F.F. Study on the incentive mechanism of college students' physical health test. *International symposium 2016 – common development of sports and modern society.* 2016. P. 305–311.
6. Богомолова Е.С., Кузмичев Ю.Г., Матвеева Н.А. Методы изучения и оценки физического развития детей и подростков: учебное пособие. Н. Новгород: Издательство НГМА, 2015. 92 с.
7. Михайлова С.В., Кузмичев Ю.Г., Красникова Л.И., Хрычева Т.В., Сабурцев С.А., Крылов В.Н., Ошевенский Л.В. Физиологические особенности адаптивных реакций организма. *Журнал фундаментальной медицины и биологии.* 2018. Т. 7. № 3. С. 24–38.
8. Джурунский П.Б., Мельникова А.А. Аэробные упражнения в системе оздоровительного физического воспитания студентов высших учебных заведений. Одесса: ЮГПУ им. К.Д. Ушинского, 2008. 91 с.
9. Погодин В.В. Методические рекомендации по подготовке и сдаче нормативов комплекса ГТО. Ульяновск: УлГУ, 2016. 224 с.
10. Руднев С.Г., Соболева Н.П., Стерликов С.А. и др. Биоимпедансное исследование состава тела населения России. М.: РИО ЦНИИОИЗ, 2014. 493 с.
11. Абрамова Т.Ф., Никитина Т.М., Кочеткова Н.И. Лабильные компоненты массы тела – критерии общей физической подготовленности и контроля текущей и долговременной адаптации к тренировочным нагрузкам. Методические рекомендации. М.: ООО «Скайпринт», 2013. 132 с.
12. Патент № 2313274 «Способ оценки эффективности оздоровительно-тренировочной программы». Руденко С.Д. 2006.
13. Price A.A., Whitt-Glover M.C., Kraus C.L., McKenzie M.J. Body Composition, Fitness Status, and Health Behaviors Upon Entering College: An Examination of Female College Students From Diverse Populations. *CLINICAL MEDICINE Insights-womens health.* 2016. Vol. 9. № 1. P. 23–29. DOI: 10.4137/CMWH.S34697

## References

1. Sajkina, E.G. Fitnes v sisteme fizicheskoj kul'tury. *Izvestiya Rossijskogo gosudarstvennogo pedagogicheskogo universiteta im. A.I. Gercena.* 2008;68:182–190. (in Rus)
2. Pate R.R. A new definition of youth fitness. *Physician Sports Med.* 1983.11: 77–83.
3. Smirnova G.A. Vliyanie komponentnogo sostava tela na pokazateli fizicheskoj rabotosposobnosti. *Izvestiya Rossijskoj Voенno-medicinskoj akademii.* 2019; 3(S3):243–4.
4. Sindeeva L.V., Zamkova E.V., Kazakova G.N. Harakteristika komponentnogo sostava tela studentov razlichnyh etnicheskikh grupp v kontekste doktriny

- zdorov'ya. *The Newman in Foreign Policy*. 2019. № 48 (92). S.13–15. (in Rus)
5. Nie F.F. Study on the incentive mechanism of college students' physical health test. International symposium 2016. Common development of sports and modern society. 2016. P. 305–311.
  6. Bogomolova E.S., Kuzmichev Yu.G., Matveeva N.A. et al. Metody izucheniya i ocenki fizicheskogo razvitiya detej i podrostkov: uchebnoe posobie. N. Novgorod: Izdatel'stvo NGMA, 2015. 92 p. (in Rus)
  7. Mikhailova S.V., Kuzmichev Yu.G., Krasnikova L.I., Khrycheva T.V., Saburtsev S.A., Krylov V.N., Oshevsky L.V. Fiziologicheskie osobennosti adaptivnyh reakcij organizma. *Zhurnal fundamental'noj mediciny i biologii*. 2018;7(3):24–38. (in Rus)
  8. Dzhurinskij P.B., Mel'nikova A.A. Aerobnye uprazhneniya v sisteme ozdorovitel'nogo fizicheskogo vospitaniya studentov vysshih uchebnyh zavedenij. Odessa: YUGPU im. K.D. Ushinskogo, 2008. 91p. (in Rus)
  9. Pogodin V.V. Metodicheskie rekomendacii po podgotovke i sdache normativov komplek-sa GTO. Ul'yanovsk: UIGU, 2016. 224 p. (in Rus)
  10. Rudnev S.G., Soboleva N.P., Sterlikov S.A. i dr. Bioimpedansnoe issledovanie sostava tela naseleniya Rossii. M.: RIO CNIIOIZ, 2014. 493 p. (in Rus).
  11. Abramova T.F., Nikitina T.M., Kochetkova N.I. Labil'nye komponenty massy tela – kriterii obshchej fizicheskoy podgotovlennosti i kontrolya tekushchej i dolgovremennoj adaptacii k trenirovochnym nagruzkam. Metodicheskie rekomendacii. M.: OOO «Skaj-print», 2013. 132 p. (in Rus)
  12. Patent № 2313274 «Sposob ocenki effektivnosti ozdorovitel'no-trenirovochnoj programmy». Rudenko S.D. 2006. (in Rus).
  13. Price A.A., Whitt-Glover M.C., Kraus C.L., McKenzie M.J. Body Composition, Fitness Status, and Health Behaviors Upon Entering College: An Examination of Female College Students From Diverse Populations. *CLINICAL MEDICINE Insights-womens health*. 2016; 9(1):23–9. DOI: 10.4137/CMWH.S34697

*Ответственный за переписку:* Михайлова Светлана Владимировна – кандидат биологических наук, доцент кафедры физической культуры, Арзамасский филиал ННГУ им.Н.И. Лобачевского, 607220, Нижегородская обл., г. Арзамас, ул. К. Маркса, д. 36, Россия. E-mail: fatinia\_m@mail.ru SPIN-код: 3485–3095 ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-3842-0994>

*Corresponding Author:* Mikhaylova Svetlana – PhD, Associate Professor of the Department of physical training, Lobachevsky State University of Nizhni Novgorod,

Arzamas branch, Arzamas, Russian Federation. E-mail: fatinia\_m@mail.ru ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-3842-0994>

## ТРЕБОВАНИЯ К ОФОРМЛЕНИЮ СТАТЕЙ

Оригинальные статьи должны содержать следующие разделы: резюме, введение, материалы и методы, результаты исследований, обсуждение результатов, выводы, финансирование, вклад авторов, список литературы.

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<sup>1,2</sup>**), строкой ниже — полные названия места работы каждого автора (университет, институт), города и страны шрифтом 14, прямым, простым (например<sup>1</sup>, Российский университет дружбы народов, Москва, Россия<sup>2</sup>; Институт 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 5–8 ключевых слов (словосочетаний). Здесь же приводится информация автора, ответственного за переписку: фамилия, имя, отчество, ученая степень, ученое звание. Название и адрес организации, 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](http://elibrary.ru/projects/science_index/author_tutorial.asp))

Далее — текст статьи 14 шрифтом прямым через 1 интервал.

Ссылки на цитируемую литературу приводятся в порядке их цитирования, 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 разделе **Обсуждение** проводится анализ полученных данных в сопоставлении с данными литературы, на основании которого делаются выводы и заключения авторов.

Если исследование проводилось при поддержке грантов, то это обязательно указывается в разделе Финансирование.

В разделе **Вклад авторов** разъясняется характер участия каждого из авторов.

В разделе **Конфликт интересов** авторы заявляют об отсутствии/наличии конфликта интересов.

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, 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., Пушина 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. *Сениашивили Р.И.* Физиология иммунной системы. М.: Медицина-Здоровье. 2015. 328 с.

Далее приводится **на английском языке** полный перевод **названия статьи** (кглем 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. Разделы **Финансирование (Study financing)** и **Вклад авторов (Author Contributions)**, **Конфликт интересов (Conflict of Interest Statement)** также должны быть представлены на английском языке.

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 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 отозвана и отклонена от публикации, даже если она уже опубликована.

Рукописи, не соответствующие профилю или оформленные не по правилам, 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: +7 910 465 1537

E-mail: [svgur@mail.ru](mailto:svgur@mail.ru)

E-mail: [svgur@mail.ru](mailto:svgur@mail.ru)