

РОССИЙСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ ДРУЖБЫ НАРОДОВ



Вестник Российского университета дружбы народов. Серия: МЕДИЦИНА

2020 Том 24 № 3

DOI: 10.22363/2313-0245-2020-24-3

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

Научный журнал

Издается с 1997 г.

Издание зарегистрировано Федеральной службой по надзору в сфере связи, информационных технологий и массовых коммуникаций (Роскомнадзор)
Свидетельство о регистрации ПИ № ФС 77-61206 от 30.03.2015 г.
Учредитель: Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Российский университет дружбы народов»

РЕДАКЦИОННАЯ КОЛЛЕГИЯ

Главный редактор

СЕПИАШВИЛИ Реваз Исмаилович, член-корреспондент РАН, академик Академии наук Грузии, д.м.н., профессор, заведующий кафедрой иммунологии и аллергологии РУДН, Москва, Россия.

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

Заместители главного редактора

СЕМЯТОВ Саид 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 биохимии, Кубанский государственный медицинский университет, Краснодар;

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

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

ДЕЕВ Сергей Михайлович, д.б.н., профессор, 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 № 3

DOI: 10.22363/2313-0245-2020-24-3

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

Founded in 1997

Founder: Peoples' Friendship University of Russia

EDITORIAL BOARD

Editor-in-Chief

SEPIASHVILI Revaz I., Corresponding Member of the Russian Academy of Sciences, Academician of the Georgian Academy of Sciences, MD, Professor, Head of the Department of Immunology and Allergology, Peoples' Friendship University of Russia (RUDN University), Moscow. *E-mail:* wipocis@gmail.com *ORCID ID:* orcid.org/0000-0001-6091-1381

Deputy Chief Editor

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

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

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

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

Executive Secretary

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

Members of Editorial Board

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

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

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

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

CIECHANOVER 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.

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

Почтовый адрес редакции

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

Подписано в печать 01.07.2020 Выход в свет 27.07.2020. Формат 70×100/16.

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

Усл. печ. л. 00,00. Тираж 500 экз. Заказ № 615. 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

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.

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

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

СОДЕРЖАНИЕ

ИММУНОЛОГИЯ

- Сатьянатх Р. Кодидала, Дж. Сороут, С. Джаячандра, А. Ганди, С. Кэкер Физиологические и клинические аспекты COVID-19.....201
- Иванов М.Ф., Балмасова И.П., Жестков А.В. Иммунопатогенетические особенности и прогностические критерии тяжелого течения геморрагической лихорадки с почечным синдромом.....207
- Чудилова Г.А., Нестерова И.В., Русинова Т.В., Ковалева С.В., Павленко В.Н., Тараканов В.А., Барова Н.К. Системная и локальная эффекторная функция нейтрофильных гранулоцитов, ассоциированная с трансформацией фенотипа их функционально-значимых субпопуляций у детей с малой гнойной инфекцией мягких тканей.....218

ТРАВМАТОЛОГИЯ И ОРТОПЕДИЯ

- Абакиров М.Д., Аль Баварид О.А., Мамырбаев С.Т., Панин М.А., Нурмухаметов Р.М., Абдрахманов Р.Р., Алавайда В., Рамулгон К., Аленизи А.А. Трансфораминальное эндоскопическое удаление грыжи межпозвонковых дисков пояснично-крестцового отдела позвоночника с пункционной нуклеопластикой.....227
- Ван Цзюнь, Харченко Н.В. Сравнительный анализ хирургических вмешательств в лечении пациентов с метастатическим поражением бедренной кости в сочетании с патологическими переломами.....237

ФИЗИОЛОГИЯ

- Шевелев О.А., Ходорович Н.А., Привалова И.Л., Шевелева Е.О., Бобровский Е.А., Пушкина В.В., Тагланов А.А. Исследование активности и функциональных взаимоотношений мышц нижних конечностей у футболистов с помощью поверхностной электромиографии.....245
- Меркулова М.А., Лапкин М.М. Физиологическая стоимость как фактор, определяющий результативность деятельности у человека при воспроизведении зрительных образов.....253

ПСИХИАТРИЯ

- Мунин А.О., Акулова А.А., Белокрылов И.В. Основные методы психотерапии негативных симптомов при шизофрении.....262

МИКРОБИОЛОГИЯ

- Конорев М.Р., Гурьянова С.В., Тышевич Е.Н., Павлюков Р.А., Борисова О.Ю. Целесообразность включения глюкозаминилмурамилдипептида в терапию *Helicobacter pylori*: опыт десятилетнего наблюдения.....269

CONTENTS

IMMUNOLOGY

- Satyanath R. Kodidala J., Sorout S., Jayachandra A., Gandhi S. Kacker** Physiological and clinical aspects in COVID-19.....201
- Ivanov M.F., Balmasova I.P., Zhestkov A.V.** Immunopathogenetic features and prognostic criteria for severe hemorrhagic fever with renal syndrome.....207
- Chudilova G.A., Nesterova I.V. , Rusinova T.V., Kovaleva S.V., Pavlenko V.N., Tarakanov V.A., Barova N.K.** Systemic and local effective function of neutrophilic granulocytes associated with transformation of the phenotype of their functionally significant subset in children with small purulent infection.....218

TRAUMATOLOGY AND ORTHOPEDICS

- Abakirov M.D., Al-Bawareed O.A., Mamyrbayev S.T., Panin M.A., Nurmukhametov R.M., Abdrakhmanov R.R., Alawaida W., Ramulgon K., Alenizi A.A.** Clinical evaluation for the transforaminal endoscopic hernia of the intervertebral disc of the lumbosacral spine with puncture nucleoplasty.....227
- Wang Jun, Kharchenko N.V.** Comparative analysis of surgical interventions in the treatment of patients with metastatic lesions of the femur in combination with pathological fractures.....237

PHYSIOLOGY

- Shevelev O.A., Khodorovich N.A., Privalova I.L., Sheveleva E.O., E.A. Bobrovskii, Pushkina V.V., Taglanov A.A.** Function test of the activity and interrelations of lower extremity muscles of football players with the use of surface electromyography method.....245
- Merkulova M.A., Lapkin M.M.** Physiological cost as a factor determining the effectiveness of human activity in the visual images reproduction.....253

PSYCHIATRY

- Munin A.O., Akulova A.A., Belokrylov I.V.** Main methods of psychotherapy for negative schizophrenia symptoms.....262

MICROBIOLOGY

- Konorev M.R., Guryanova S.V., Tyshevich E.N., Pavlyukov R.A., Borisova O.Yu.** Advisable including glucosaminylmuramyl dipeptide in *Helicobacter pylori* therapy: experience of ten-year investigation..... 269



DOI: 10.22363/2313-0245-2020-24-3-201-206

Physiological and clinical aspects in COVID-19

Satyanath R. Kodidala¹, J. Sorout¹, S. Jayachandra², A. Gandhi³, S. Kacker⁴

¹ Kanti Devi Medical College, Hospital and Research Centre, Mathura, India.

² Zydus Medical College and Hospital. Dahod, Gujarat, India.

³ Faculty of Medicine and Health Science. S.G.T University, Budhera, Gurgram, India.

⁴ RUHS College Of Medical Science, Jaipur, India.

Abstract. There is a new public health crises threatening globally with the emergence and spread of 2019 novel corona virus (COVID-19) or the severe acute respiratory syndrome corona virus 2 (SARS-CoV-2). In very recent decade we have seen endemic outbreaks in the form of Middle East respiratory syndrome coronavirus (MERS CoV) and severe acute respiratory syndrome related coronavirus (SARS-CoV). Now we again see the emergence of another serious outbreak due to a new strain called the SARS-CoV-2 virus. This SARS-CoV-2 initially presented as pneumonia of unknown etiology with group of symptoms including fever, dry cough and shortness of breath in a cluster of patients in December 2019 Wuhan, China. COVID-19 now has quickly became a health emergency now across worldwide. SARS-CoV-2 is a newly emerging human infectious corona virus that causes COVID-19, now this has been recognized as a pandemic by the World Health Organization (WHO) on 11th March, 2020. Because of the pathogenesis and proliferation pathways of COVID-19 are still unknown the development of vaccine was not developed yet and definitive treatment was not implemented. Therefore, in this article, new potential COVID-19 therapies are briefly reviewed. The world is in emergent need for searching of possible medications for COVID-19.

Keywords: Corona virus, COVID-19, MERS CoV, SARS-CoV, Therapies

Contribution of the authors. Dr. Satyanath Reddy Kodidala, Dr. Jitender Sorout and Dr. Srinivasa Jayachandra contributed the study concept, design and drafting of manuscript. Dr. Asha Gandhi and Dr. Sudhanshu Kacker have done the critical revision and final approval of manuscript.

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

Received 11.05.2020. Accepted 06.06.2020

For citation: Satyanath R. Kodidala, J. Sorout, S. Jayachandra, A. Gandhi, S. Kacker. Physiological and clinical aspects in COVID-19. RUDN Journal of Medicine. 2020; 24 (3): 201—206. DOI: 10.22363/2313-0245-2020-24-3-201-206

© Satyanath R. Kodidala, J. Sorout, S. Jayachandra, A. Gandhi, S. Kacker, 2020



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

Физиологические и клинические аспекты COVID-19

Сатьянатх Р. Кодидала¹, Дж. Сороут¹, С. Джаячандра², А. Ганди³, С. Кэкер⁴

¹ К.Д. Медицинский колледж, клиника и исследовательский центр, г. Матхура, Индия

² Медицинский колледж Зидус, г. Даход, Гуджарат, Индия

³ Университет Шри Гуру Гобинд Сингх, г. Будера, Гурграм, Индия

⁴ Медицинский колледж Рухс, г. Джайпур, Индия

Аннотация. В мире возник новый кризис в области общественного здравоохранения, угрожающий появлением и распространением нового коронавируса 2019 г. (COVID–19), или коронавирусного тяжелого острого респираторного синдрома 2 (SARS-CoV-2). В последнее десятилетие мы наблюдали эндемические вспышки в виде коронавируса ближневосточного респираторного синдрома (MERS CoV) и коронавируса тяжелого острого респираторного синдрома (SARS-CoV). Теперь мы снова видим появление еще одной серьезной вспышки из-за нового штамма под названием вирус SARS-CoV-2. Этот вирус SARS-CoV-2 первоначально был представлен как пневмония неизвестной этиологии с симптомами, включающими жар, сухой кашель и одышку в группе пациентов в декабре 2019 в г. Ухань, Китай. COVID–19 быстро стал причиной чрезвычайной ситуации в области здравоохранения во всем мире. SARS-CoV-2 — это недавно появившийся коронавирус, вызывающий инфекцию человека, COVID–19, которую Всемирная организация здравоохранения (ВОЗ) 11 марта 2020 года признала пандемией. Патогенез и пути распространения COVID–19 до сих пор неизвестны, разработка вакцины еще не завершена, и способ лечения не найден. Таким образом, в этой статье кратко рассматриваются новые потенциальные способы терапии COVID–19. Мир остро нуждается в поиске возможных лекарств от COVID–19.

Ключевые слова: коронавирус, COVID–19, MERS CoV, SARS-CoV, терапия

Вклад авторов. Доктор Сатьянатх Редди Кодидала, доктор Джитендер Сороут и доктор Шриниваса Джаячандра внесли свой вклад в концепцию исследования, дизайн и составление рукописи. Доктор Аша Ганди и доктор Судханшу Кэкер сделали критический пересмотр и окончательное утверждение рукописи.

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

Поступила 11.05.2020. Принята 06.06.2020.

Для цитирования: Сатьянатх Р. Кодидала, Сороут Дж., Джаячандра С., Ганди А., Кэкер С. Физиологические и клинические аспекты COVID-19 // Вестник Российского университета дружбы народов. Серия: Медицина. 2020. Т. 24. № 3. С. 201—206. DOI: 10.22363/2313-0245-2020-24-3-201-206

Introduction

Novel coronavirus (2019-nCoV), officially known as severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2), the etiological agent (Corona Virus Disease 2019) COVID-19 was emerged in Wuhan city, Hubei province of China in December, 2020. On 11th March 2020, The World Health Organization (WHO) declared this disease as pandemic [1]. Despite with drastic containment measures, the COVID-19 outbreak has taken lives of people almost more than 1,20,437 number worldwide, with the number of those contracting

the virus surpassing 1,934,128 (as of April 14, 2020) [2]. India has reported 10,541 confirmed cases including 358 death cases till date (as of April 14, 2020) [3]. Fortunately so far, children was infrequently affected with almost very less or nil death rates. But the future course of this pandemic virus is still unknown to us. This review article gives a clear bird's eye view point about this new emerged pandemic virus as knowledge about this virus is rapidly evolving, readers who urges to update themselves regularly.

Methodology

Relevant studies were identified and extracted by irrespective of time and a comprehensive search in database search engines namely Pub Med, Scopus, Science Direct and Google Scholar. Irrelevant studies were excluded in this review article. Terms were typed and searched as “COVID-19”, “SARS-CoV-2” and “2019-nCoV” in titles, abstracts and keywords. After that, ongoing and completed clinical trials, clinical reports, case reports and suggestions for potential medications against treatment of COVID-19 were also briefly reviewed.

Aetiology

CoVs are positive-stranded RNA viruses with a crown-like appearance when looked under an electron microscope (*coronam* means crown in Latin) due to the presence of glycoprotein spikes on the envelope. The subfamily classifies into four genera of CoVs: Alphacoronavirus (alpha CoV), Betacoronavirus [(beta CoV) further the betaCoV genus divides into five subgenera or lineages], Deltacoronavirus (delta CoV) and Gammacoronavirus (gamma CoV) [4]. Genomic data when analysed shown that most probably bats and rodents are the gene sources of alpha CoVs and beta CoVs while the avian species seem to represent the gene sources of deltaCoVs and gammaCoVs. Members of this large group of viruses can cause mainly respiratory problems also intestinal, hepatocellular and neurological diseases in different animal species. Till date, seven humanCoVs (HCoVs) are capable of infecting human beings have been identified so far. Some of HCoVs were identified in the mid-era 1960s, while others were detected in the recent new era. In general, data suggests that 2 % of the human population are healthy carriers of a CoV and that these viruses are responsible for about 5 % to 10 % of acute respiratory infections in them [5]. Which is again dependent on the immunity of particular person. Ig M, the first antibody to be appear in the acute stage if SARS- CoV which can be detected within in three days which is recommended by diagnosis and treatment. Guidelines on Novel Corona virus Disease were formed for diagnosis.

The epidemiology of COVID-19: In December 2019, outbreak initially presented as pneumonia of

unknown etiologic in a cluster of patients in Wuhan, China and now has quickly become a health emergency across worldwide. The number of cases started increasing exponentially, those who did not have any kind of exposure to the live animal market which suggests the fact that person-to-person transmission was occurring [6]. The first fatal case was reported on 11th Jan 2020 in china while massive migration of Chinese during the Chinese New Year fuelled the cause of epidemic. The first case of covid-19 pandemic in India was reported on 30th January-2020 and kept gradually rising. Keeping this point of view Indian prime minister Mr. Narendra Modi announced a voluntary curfew for public on 22nd March 2020, further it was extended as lock down initially for 21 days from 24th march and extended up to 3rd May,2020. According to a study from Shiv Nadir University, India might have witnessed a massive spill of 31k cases of covid-19 victims between 24th march and 14th April without lockdown [7]. In India the spread of pandemic was under control due to lockdown by limiting person to person spread.

Pathophysiology of Covid-19: Glycoprotein spikes present on the envelope of covid-19 have the antigenic nature binds with the ACE-2 receptors present in respiratory system in humans [8, 9]. Some studies also suggested that the SARS- CoV2 uses the same pathway into cellular entry. After attaching with the ACE-2 receptors the viral genomic material RNA released into the cytoplasm of host cells. Then RNA translates the two proteins pp1a and pp1ab which forms replication transcription complex (RTC). Regularly RTC replicates and synthesise nested sub genomic RNAs which is responsible for production of accessory proteins and structured proteins components. Thus, formation of a new viral particle buds [10]. On the basis of previous studies done on other CoVs, especially SARS-CoV and MERS-CoV only the immunological responses can be explained. In general, at first after a virus enters into host either by exposed or cross contamination, it is first get recognized by the hosts innate immune system through pattern recognition receptors (PRRs) including C-type lectin-like receptors, Toll-like receptor (TLR), NOD-like receptor (NLR) and RIG-I like receptor (RLR) as well [11]. Then through different pathways,

the virus induces the expression of inflammatory factors, maturation of dendritic cells and production of type I interferons (IFNs) which accelerates macrophage phagocytosis of viral antigens by limiting their spreading [11]. However, the N protein present in SARS-CoV can help the virus escape from the exposure to immune responses in host as soon as adaptive immune response joins the fight against the viruses. While the CD4+ B and CD8+ T lymphocyte cells play an important role by stimulating CD4+ B cells produce virus-specific antibodies and CD8+ T cells directly kill virus-infected cells and produce pro inflammatory cytokines. However, CoV can inhibit functions of T cells by promoting apoptosis of T cells [12,13]. COVID-19 might affect only the human lungs because it is mainly a respiratory disease. The primary mode of infection is via spraying droplets from infected individual either by cough or sneeze from person-to-person transmission through close contact. COVID-19 most probably have asymptomatic incubation period between 2 and 14 days during which the virus can be highly transmitted [14]. With various clinical reports on SARS and MERS, the most common symptoms of COVID-19 are fever, severe fatigue, head ache, cough, diarrhoea and shortness of breath with other respiratory symptoms. In addition, when 41 hospitalized patients were analysed they founded with high-levels of pro inflammatory cytokines including IL-2, IL-7, IL-10, G-CSF, IP-10, MCP-1, MIP-1A and TNF α were observed in the COVID-19 severe cases [15]. This “cytokine burst” causing respiratory distress syndrome and may potentially leads to death. At present, the mortality rate of COVID-19 in India is approximately 3.4 % which are caused by multi-system failure especially in elderly people.

Present knowledge of treatment in COVID-19 patients

No doubt antiviral and supportive treatments are very important in the treatment of patients with COVID-19. As cytokine burst is relatively common in severe cases and often leads to the exacerbation, anti-inflammation therapy may help in preventing further injury in such case. As we already know, there are a variety of anti-inflammatory medications, including non-steroidal anti-inflammatory drugs, glucocorticoids,

chloroquine/ hydroxychloroquine, immunosuppressant's, inflammatory cytokines antagonists (such as IL-6R monoclonal antibodies, TNF inhibitors, IL-1 antagonists, Janus kinase inhibitors (JAKs) etc., Siddiqui and Mehra suggested that tailored therapy in stage III hinges on the use of immunomodulatory agents to reduce systemic inflammation primarily before it overwhelmingly results in multi-organ dysfunction. In this phase, use of corticosteroids may be justified in concern with the use of cytokine inhibitors such as tocilizumab (IL-6 inhibitor) or anakinra (IL-1 receptor antagonist). Intravenous immune globulin (IV Ig) may also play a role in modulating an immune system that is in a hyper inflammatory state. Overall, the prognosis and recovery from this critical stage of illness is poor, and prompt recognition and application of such therapy may have the greatest yield [16, 17].

At present, systemic glucocorticoids administration was empirically used for severe complications in order to suppress cytokine burst manifestations in patients with COVID-19, such as ARDS, acute heart injuries, acute kidney complication and also patients with higher D-dimer levels [18—20]. However, there is no evidence from randomized clinical trials to support the glucocorticoids treatment for COVID-19. Chen et al. reported 19 (19 %) patients were treated with glucocorticoids for 3—15 days (median 5 [18, 21—24]) and methyl prednisolone (1—2 mg/kg per day) are recommended for patients with ARDS, for as short as duration of treatment is possible [25].

Conclusion from physiological point of view:

Hence we conclude based on the available data that there was a strong binding between SARS-CoV-19 and ACE2 receptor causing respiratory distress in affected people. But as of now no specific antiviral treatment was recommended for COVID-19 and vaccine was not yet currently available. The treatment is completely symptomatic and oxygen therapy has major treatment intervention for patients with those having severe infection. We recommend as best of our knowledge ACE2 inhibitors in small doses can be given in infected and healthy population and drugs that inhibit S-protein ACE2 interaction. If this is followed the cytokine burst will be decreased and less chances of respiratory distress syndrome. So this would be definitely a precautionary step.

As on the basis of previous studies on COVID-19 there was cytokine burst in people who affected with covid-19 pathogen. This was responsible for causing various respiratory breathing complications especially in elderly people and children due to low immunity levels and even causing morbidity.

From the available knowledge regarding the treatment of COVID-19 many studies suggested to boost up immune system while on other hand studies suggest glucocorticoids treatment to suppress cytokine activity to escape from these complications, antiviral drugs remdesivir and chloroquine are highly effective with safety track record and Lopinavir/ Ritonavir, Neuraminidase inhibitors, peptide (EK1), RNA synthesis inhibitors acting at cellular level in the control of COVID-19 pandemic infection which also leads to deterioration of other systems in patients. Keeping in mind the guidelines implemented for treatment of COVID-19, we think that use of chloroquine and hydroxychloroquine along with immunity boosters will be a positive outcome in people affected with COVID-19 with minimal complications. These suggestions can be viewed and might be useful in the effective treatment of COVID-19 infection.

References/

Библиографический список

- Zhou P., Yang X.L., Wang X.G., Hu B., Zhang L., Zhang W., et al. Discovery of a novel coronavirus associated with the recent pneumonia outbreak in humans and its potential bat origin. *BioRxiv*. 2020.
- Coronavirus Outbreak. Available at: <https://www.worldometers.info/coronavirus> Accessed 14, April 2020.
- <https://www.worldometers.info/coronavirus/#countries>. Accessed 14, April 2020.
- Chan J.F., To K.K., Tse H., Jin D.Y., Yuen K.Y. Interspecies transmission and emergence of novel viruses: lessons from bats and birds. *Trends Microbiol.* 2013 Oct; 21(10):544—55.
- Chen Y., Liu Q., Guo D. Emerging coronaviruses: Genome structure, replication, and pathogenesis. *J. Med. Virol.* 2020 Apr;92(4):418—423.
- World Health Organization. Situation reports. Available at: <https://www.who.int/emergencies/diseases/novel-coronavirus-2019/situation-reports/>. Accessed 22 Feb 2020.
- Sagar Kulkarni (3 April 2020). «India would have seen 31,000 coronavirus cases without lockdown: Researches». *Deccan Herald*. Retrieved 4 April 2020.
- Wan Y., Shang J., Graham R., Baric R.S., Li F. Receptor recognition by novel coronavirus from Wuhan: an analysis based on decade-long structural studies of SARS. *J Virol.* 2020. <https://doi.org/10.1128/JVI.00127-20>
- Tortorici M.A., Veeler D. Structural insights into coronavirus entry. *Adv Virus Res.* 2019;105:93—116.
- Perrier A., Bonnin A., Desmarests L., Danneels A., Goffard A., Rouille Y., et al. The C-terminal domain of the MERS coronavirus M protein contains a trans- Golgi network localization signal. *J Biol Chem.* 2019; 294(39):14406—21.
- Ben Addi A., Lefort A., Hua X., Libert F., Communi D., Ledet C., et al. Modulation of murine dendritic cell function by adenine nucleotides and adenosine: involvement of the A(2B) receptor. *European journal of immunology.* 2008; 38: 1610—20.
- Mathern D.R., Heeger P.S. Molecules Great and Small: The Complement System. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2015; 10: 1636—50.
- Traggiai E., Becker S., Subbarao K., Kolesnikova L., Uematsu Y., Gismondo M.R., et al. An efficient method to make human monoclonal antibodies from memory B cells: potent neutralization of SARS coronavirus. *Nat Med.* 2004; 10:871—5.
- Center for Disease Control and Prevention [Internet]. Atlanta: CDC; c2020 [cited 2020 April, 14]. Symptoms of Novel Coronavirus (2019-nCoV); [about 1 screen]. Available from: <https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/about/symptoms.html>.
- Huang C., Wang Y., Li X., Ren L., Zhao J., Hu Y., et al. Clinical features of patients infected with 2019 novel corona virus in Wuhan, China. *Lancet.* 2020; 395:497—506.
- Siddiqi H.K., Mehra M.R. COVID-19 illness in native and immune suppressed states: a clinical-therapeutic staging proposal. *J. Heart Lung Transplant.* 2020. 39(5): 405—407.
- Chen C., Zhang X.R., Ju Z.Y., He W.F. Advances in the research of cytokine storm mechanism induced by Corona virus disease 2019 and the corresponding immunotherapies. *Chin. J. Burns.* 2020 Mar 01; 36(0): E005.
- Huang C., Wang Y., Li X., Ren L., Zhao J., Hu Y. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *Lancet.* 2020; 395:497—506.
- Sun P., Lu X., Xu C., Sun W., Pan B. Understanding of COVID-19 based on current evidence. *J. Med. Virol.* 2020 Mar 5: 10.1002/jmv.25722.
- Chan K.W., Wong V.T., Tang S.C.W. COVID-19: an update on the epidemiological, clinical, preventive and therapeutic evidence and guidelines of integrative Chinese-Western medicine for the management of 2019 novel coronavirus disease. *Am.J. Chin. Med.* 2020:1—26.
- Conti P., Ronconi G, Caraffa A, Gallenga C.E, Ross R, Frydas I. Induction of pro-inflammatory cytokines (IL-1 and IL-6) and lung inflammation by Coronavirus-19 (COVI-19 or SARS-CoV-2): anti-inflammatory strategies. *J. Biol. Regul. Homeost. Agents.* 2020 Mar 14;34(2):1. doi: 10.23812/CONTI-E.
- Zhou F., Yu T., Du R., Fan G., Liu Y., Liu Z. Clinical course and risk factors for mortality of adult in patients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study. *Lancet.* 2020 Mar 28;395(10229):1054—1062. doi: 10.1016/S0140—6736(20)30566—3.
- Ruan Q., Yang K., Wang W., Jiang L., Song J. Clinical predictors of mortality due to COVID-19 based on an analysis of data of 150 patients from Wuhan, China. *Intensive Care Med.* 2020;

46:846—848.

24. Chen N., Zhou M., Dong X., Qu J., Gong F., Han Y. Epidemiological and clinical characteristics of 99 cases of 2019 novel coronavirus pneumonia in Wuhan, China: a descriptive study. *Lancet*. 2020;395:507—513.

25. Chen N., Zhou M., Dong X., Qu J., Gong F., Han Y. Epidemiological and clinical characteristics of 99 cases of 2019 novel coronavirus pneumonia in Wuhan, China: a descriptive study. *Lancet*. 2020;395:507—513.

Corresponding author: Satyanath R. Kodidala — Assistant Professor, Department Of Physiology, K.D Meical College, Hospital And Research Centre. Mathura, 281406, India, Email: ksatyanath1989@gmail.com

Satyanath R. Kodidala ORCID: 0000—0001—7830—7211

Sorout J. ORCID: 0000—0002—1510—0982

Jayachandra S. ORCID: 0000—0001—9473—8011

Gandhi A. ORCID: 0000—0001—7461—3318

Kacker S. ORCID: 0000—0001—7830—7211

Ответственный за переписку: Сатьянатх Р. Кодидала — доцент кафедры физиологии, К.Д. Медицинский колледж, Больница и исследовательский центр. Матхура, 281406, Индия, электронная почта: ksatyanath1989@gmail.com

Сатьянатх Р. Кодидала ORCID: /0000—0001—7830—7211

Сороут Дж. ORCID: 0000—0002—1510—0982

Джаячандра С. ORCID: 0000—0001—9473—8011

Ганди А. ORCID: 0000—0001—7461—3318

Кэкер С. ORCID: /0000—0001—7830—7211



DOI: 10.22363/2313-0245-2020-24-3-207-217

Иммунопатогенетические особенности и прогностические критерии тяжелого течения геморрагической лихорадки с почечным синдромом

М.Ф. Иванов¹, И.П. Балмасова², А.В. Жестков¹

¹ Самарский государственный медицинский университет, г. Самара, Российская Федерация
² Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова,
г. Москва, Российская Федерация

Аннотация. *Актуальность.* Геморрагическая лихорадка с почечным синдромом — острое вирусное природноочаговое заболевание, проявляющееся геморрагическим синдромом и острой почечной недостаточностью, имеющее сложный иммунопатогенез и склонность к тяжелому течению. *Цель.* Оценка особенностей клеточно-иммунологических механизмов на ранних этапах ГЛПС разной степени тяжести и разработка на этой основе прогностических критериев риска тяжелого течения инфекционного процесса. *Материалы и методы.* Проведено иммунологическое исследование крови (метод проточной цитофлуориметрии) 12 больных с тяжелым течением ГЛПС и 53 пациентов со среднетяжелым течением в динамике заболевания. Статистическая обработка данных проведена на основе пакета программ SPSS. *Результаты.* На начальных этапах ГЛПС установлены иммунологические особенности тяжелого течения заболевания в виде более высокого содержания в крови Т-хелперов и регуляторных Т-клеток и сниженного количества ЦТЛ, включая их активированный пул. На основе отмеченных сдвигов разработан иммунологический прогностический коэффициент ГЛПС, позволяющий с высокой прогностической точностью определять риск тяжелого течения в первые дни (лихорадочный период) заболевания. *Заключение.* Полученные результаты позволили выявить неизвестные ранее особенности иммунного процесса на начальных этапах развития ГЛПС, что позволило предложить новый подход к прогнозированию тяжелого течения заболевания.

Ключевые слова: геморрагическая лихорадка с почечным синдромом (ГЛПС), прогноз тяжелого течения, иммунопатогенез, фенотипы лимфоцитов

Вклад авторов: авторы внесли равный вклад в исследование и написание рукописи.

Конфликт интересов. Авторы заявляют, что исследование проводилось в отсутствие каких-либо коммерческих или финансовых отношений, которые могли бы быть истолкованы как потенциальный конфликт интересов

Финансирование. Источником финансирования научной работы служили государственные учреждения.

© Иванов М.Ф., Балмасова И.П., Жестков А.В. 2020



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

Благодарности. Авторы выражают большую благодарность сотрудникам кафедры инфекционных болезней Самарского государственного медицинского университета за помощь в сборе клинического материала.

Поступила 22.05.2020. Принята 08.06.2020

Для цитирования: Иванов М.Ф., Балмасова И.П., Жестков А.В. Иммунопатогенетические особенности и прогностические критерии тяжелого течения геморрагической лихорадки с почечным синдромом // Вестник Российского университета дружбы народов. Серия: Медицина. 2020. Т. 24. № 3. С. 207—217. DOI: 10.22363/2313-0245-2020-24-3-207-217

Immunopathogenetic features and prognostic criteria for severe hemorrhagic fever with renal syndrome

M.F. Ivanov¹, I.P. Balmasova², A.V. Zhestkov¹

¹Samara State Medical University, Samara, Russia;

²A.I. Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry, Moscow, Russia

Abstract. *Aim.* Assessment of the features of cellular immunological mechanisms at the early stage of HFRS of varying severity and development of prognostic criteria for the risk of a severe course of the infectious process. *Materials and methods.* An immunological blood test (flow cytometry method) was performed in 12 patients with severe HFRS and 53 patients with moderate course in the dynamics of the disease. Statistical data processing was performed based on the SPSS software package. *Results.* At the initial stages of HFRS, immunological features of the severe course of the disease were established in the form of a higher content of T-helper and regulatory T-cells in the blood and a reduced number of CTL, including their activated pool. Based on these changes, an immunological prognostic coefficient of HFRS was developed, which allows determining the risk of severe course in the early days (febrile period) of the disease with high prognostic accuracy. *Conclusion.* The results obtained allowed us to identify previously unknown features of the immune process at the initial stages of HFRS development, which allowed us to propose a new approach to predicting the severe course of the disease.

Keywords: hemorrhagic fever with renal syndrome (HFRS), severe prognosis, immunopathogenesis, lymphocyte phenotypes

Author contributions: the authors made an equal contribution to the study and writing of the manuscript.

Conflict of interest statement. The authors declare that the research was conducted in the absence of any commercial or financial relationships that could be construed as a potential conflict of interest.

Financing. The source of funding for scientific work was government agencies.

Acknowledgments. The authors express great gratitude to the staff of the Department of Infectious Diseases of the Samara State Medical University for their help in recruiting clinical materials.

Received 22.05.2020. Accepted 08.06.2020

For citation: Ivanov M.F., Balmasova I.P., Zhestkov A.V. Immunopathogenetic features and prognostic criteria for severe hemorrhagic fever with renal syndrome. *RUDN Journal of Medicine*. 2020; 24 (3): 207—217. DOI: 10.22363/2313-0245-2020-24-3-207-217

Введение

Геморрагическая лихорадка с почечным синдромом (ГЛПС) — острое вирусное природно-очаговое заболевание, проявляющееся геморрагическим синдромом, гемодинамическими расстройствами и поражением почек с развитием острой почечной недостаточности [1].

Возбудитель ГЛПС в соответствии с последней классификацией относится к семейству *Hantaviridae*, род *Orthohantavirus* [2]. В настоящее время известно более 80 серологически и генетически отличающихся друг от друга типов хантавирусов, из них около 25 обладают патогенностью для человека [1, 3]. Распространение отдельных типов хантавирусов в мире носит природно-очаговый характер. На территории России этиология ГЛПС связана с 5 типами хантавирусов, патогенных для человека. Наиболее активная очаговая территория расположена в широколиственных и хвойно-широколиственных лесах Приуралья и Среднего Поволжья [4], где возбудителем заболевания в подавляющем большинстве случаев является тип *Puumala* [5], а природным резервуаром служит европейская рыжая полевка [6]. Основными путями заражения человека от грызунов являются воздушно-пылевой и контактный через поврежденную кожу. Случаев заражения и передачи возбудителя ГЛПС от человека к человеку не зафиксировано [7].

Клинически заболевание характеризуется выраженной цикличностью течения, при этом выделяют следующие периоды болезни: инкубационный (от 1 до 5 недель, в среднем 2—3 недели), лихорадочный, продолжающийся в среднем от 3-х до 7-и дней, олигурический (в среднем 6—12 дней), полиурический (в среднем 6—14 дней), период реконвалесценции (ранний — до 2 месяцев и поздний — до 2—3 лет) [8, 9].

Наибольшую чувствительность к хантавирусам проявляет эндотелий венул при отсутствии прямого цитопатического воздействия на них самого вируса [10]. Кроме того, под влиянием вируса нарушается экспрессия белка ZO-1, определяющего плотные межклеточные контакты клеток почечных клубочков, в результате чего эти клетки при инфицировании хантавирусами теряют связь друг с другом. В настоящее время это признается исследовате-

лями как основной механизм повреждения почек при ГЛПС [11]. В число клеток, чувствительных к хантавирусам, входят не только эндотелиальные и эпителиальные клетки, но и макрофаги, дендритные клетки, лимфоциты, нейтрофилы, тромбоциты [12].

В связи с этим, характеризуя патогенез ГЛПС в целом, следует подчеркнуть, что данное заболевание служит одним из классических проявлений синдрома системного воспаления [13] на фоне дисфункции сосудистого эндотелия и нарушения почечных функций [14]. При анализе сложных патогенетических механизмов данного заболевания исследователи считают целесообразным особо выделять вирусные факторы, иммунные факторы, генетические особенности организма-хозяина [13].

В рекомендации по лабораторной диагностике ГЛПС входят клинический анализ крови, общий анализ мочи, биохимический анализ крови: мочевины, креатинин, аланинаминотрансфераза (АлАТ), аспаргатаминотрансфераза (АсАТ), исследование электролитов крови (калий, натрий, хлор) [1]. Помимо отдельных тестов для прогнозирования тяжелого течения создаются комплексы тестов и шкалы для их оценки: например, SAPS II, SOFA, H-SOFA, что повышает эффективность прогноза [15]. Однако, несмотря на многочисленные указания на роль иммунных факторов в патогенезе ГЛПС, иммунологические тесты пока не нашли своего места при осуществлении прогнозирования тяжести течения ГЛПС.

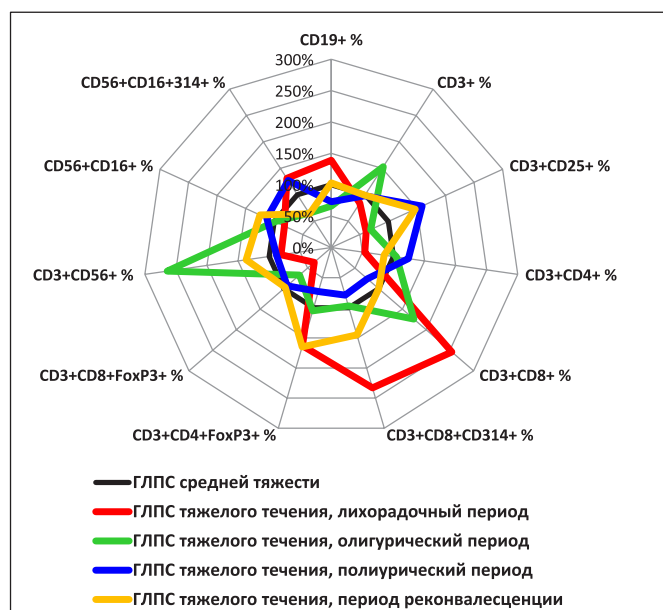
В связи с этим целью данного исследования послужили оценка особенностей клеточно-иммунологических механизмов на ранних этапах ГЛПС разной степени тяжести и разработка на этой основе прогностических критериев риска тяжелого течения инфекционного процесса.

Материалы и методы

Основным объектом данного исследования служила венозная кровь 65 больных ГЛПС в возрасте от 20 до 70 лет (28 мужчин, 37 женщин), находившихся на стационарном лечении в клинике инфекционных болезней Самарского государственного медицинского университета. Диагноз ГЛПС подтверждался серологически в реакции непрямой иммунофлуоресценции с парными сыворотками. У 12 больных клинически

было зарегистрировано тяжелое течение ГЛПС, а у остальных пациентов — заболевание средней тяжести. 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.

Иммунологическое исследование крови проводилось в динамике в соответствии с основными периодами заболевания (лихорадочный, олигурический, полиурический, реконвалесценции) методом проточной цитофлуориметрии. Изучению подвергались следующие фенотипы лимфоцитов: CD19+ (В-лимфоциты); CD3+ (Т-лимфоциты); CD3+CD4+ (Т-хелперы); CD3+CD8+ (цитотоксические Т-лимфоциты, или ЦТЛ), в том числе ЦТЛ, экспрессирующие активирующий лектиновый рецептор NKG2D — CD3+CD8+CD314+; CD3+CD4+FoxP3+ и CD3+CD8+FoxP3+ (регуляторные Т-клетки); CD3+CD56+ (естественные киллерные Т-лимфоциты, или ЕКТ); CD16+CD56+ (естественные киллеры, или ЕК), в том числе ЕК, экспрессирующие активирующий лектиновый рецептор NKG2D -CD16+CD56+CD314+. Параллельно с иммунологическими исследованиями больным проводились: клинический анализ крови, общий анализ мочи, биохимический анализ крови, исследование электролитов крови.



Статистически анализ проводился на основе пакета статистических программ SPSS (версия 21) и включал использование описательной статистики, непараметрической сравнительной статистики (критерий Манна-Уитни), регрессионного анализа, определение 95 %-ных доверительных интервалов показателей, построение ROC-кривых.

Результаты

На первом этапе исследований решался вопрос о том, каким образом динамика инфекционного процесса влияет на характер сдвигов со стороны числа лимфоцитов различных фенотипов у больных ГЛПС среднетяжелого и тяжелого течения. Результаты такого исследования представлены на рисунке 1, на котором показан процент отклонения относительных величин определяемых показателей у больных с тяжелым течением заболевания от аналогичных показателей при среднетяжелом течении в различные периоды ГЛПС.

Как показывают полученные результаты, на разных стадиях заболевания иммунологические показатели при тяжелом и среднетяжелом течении ГЛПС в значительной степени отличаются друг от друга, а спектр наблюдаемых различий максимален в дебюте заболевания, то есть в лихорадочный период, значительно сокращается в олигурический период, увеличивается в полиурический период

Рис. 1. Проценты отклонения иммунологических показателей пациентов с ГЛПС тяжелого течения от показателей среднетяжелого течения в динамике заболевания

Fig. 1. Percentage of deviation of immunological parameters of patients with severe HFRS from moderate course in the dynamics of the disease

и полностью исчезает в период реконвалесценции, хотя некоторые тенденции в развитии иммунного процесса при разной степени тяжести ГЛПС на этой стадии инфекции еще остаются.

Не вдаваясь в детали выявленных изменений, следует лишний раз подчеркнуть, что уже в начальный период ГЛПС иммунный ответ в случае неблагоприятного развития клинических проявлений заболевания приобретает довольно специфические черты, позволяющие предполагать возможность

использования наблюдаемых отклонений для прогнозирования тяжелого течения инфекционного процесса.

В связи с этим далее был проведен детальный сравнительный по тяжести заболевания анализ профилей фенотипических особенностей лимфоцитов в лихорадочный период ГЛПС. Результаты такого анализа на статистическом уровне представлены в таблице 1.

Таблица 1

Показатели содержания в крови больных ГЛПС лимфоцитов адаптивного и врожденного иммунного ответа в лихорадочный период

Table 1

The lymphocytes levels of the adaptive and innate immune response in blood of patients with HFRS in the febrile period

Иммунологические показатели		Медиана [минимум; максимум]		p
		Пациенты с ГЛПС средней тяжести	Пациенты с ГЛПС тяжелого течения	
В-лимфоциты CD19+	%	12,5 [9; 12,5]	9 [8,5; 15,7]	0,653
	10 ⁹ клеток/л	0,2 [0,11; 0,29]	0,14 [0,05; 0,19]	0,275
Т-лимфоциты CD3+	%	62 [62; 73,7]	73,7 [62; 87]	0,346
	10 ⁹ клеток/л	1,40 [0,66; 1,43]	1,04 [0,66; 1,05]	0,376
Активированные Т-лимфоциты CD3+CD25+	%	5,9 [3,7; 18,7]	9,6 [9,4; 27]	0,275
	10 ⁹ клеток/л	0,14 [0,08; 0,17]	0,16 [0,09; 0,32]	0,513
Т-хелперы CD3+CD4+	%	32 [23,6; 35]	58,7 [46; 67]	0,046
	10 ⁹ клеток/л	0,53 [0,32; 0,74]	0,78 [0,53; 0,8]	0,184
ЦТЛ CD3+CD8+	%	32 [25,9; 46]	12,6 [10,6; 17,8]	0,041
	10 ⁹ клеток/л	0,58 [0,41; 0,74]	0,18 [0,11; 0,22]	0,022
NKG2D+ ЦТЛ CD3+CD8+CD314+	%	27,7 [13,6; 42,3]	11,9 [8,3; 24,3]	0,035
	10 ⁹ клеток/л	0,38 [0,22; 0,64]	0,14 [0,14; 0,22]	0,042
CD4+ регуляторные Т-клетки CD3+CD4+FoxP3+	%	15 [6,8; 15,5]	9,2 [4,9; 9,5]	0,278
	10 ⁹ клеток/л	0,15 [0,14; 0,34]	0,11 [0,07; 0,11]	0,083
CD8+ регуляторные Т-клетки CD3+CD8+FoxP3+	%	3,8 [2,5; 4,1]	10,4 [8,3; 12,5]	0,017
	10 ⁹ клеток/л	0,06 [0,04; 0,09]	0,12 [0,11; 0,14]	0,024
ЕКТ CD3+CD56+	%	2,5 [1,1; 12,8]	3,1 [1,5; 11,7]	0,827
	10 ⁹ клеток/л	0,03 [0,02; 0,12]	0,06 [0,03; 0,14]	0,827

Иммунологические показатели		Медиана [минимум; максимум]		P
		Пациенты с ГЛПС средней тяжести	Пациенты с ГЛПС тяжелого течения	
ЕК CD16+CD56+	%	11 [8,6; 19,4]	17,8 [7,7; 21,6]	0,827
	10 ⁹ клеток/л	0,19 [0,17; 0,25]	0,16 [0,13; 0,26]	0,513
NKG2D+ ЕК CD16+CD56+CD314+	%	3,4[3,9; 12,7]	2,6 [1,8; 7,2]	0,181
	10 ⁹ клеток/л	0,05 [0,04; 0,19]	0,04 [0,02; 0,09]	0,124

Примечание: p – вероятность различий в группе больных ГЛПС разной степени тяжести, серым цветом обозначена достоверность различий по критерию Манна-Уитни при $p < 0,05$.

Note: p is the probability of differences in the group of patients with HFPS of varying severity, gray indicates the significance of differences according to the Mann-Whitney criterion at $p < 0.05$.

Как следует из таблицы, достоверность различий по иммунологическим показателям между среднетяжелым и тяжелым течением ГЛПС в лихорадочный период выявлялась по следующим фенотипам лимфоцитов крови: более высокое (в 1,8 раза) относительное число Т-хелперов (CD3+CD4+), а также относительное и абсолютное число CD8+ регуляторных Т-клеток (в среднем в 2,3 раза), на фоне резкого снижения (в среднем в 4,4 раза) относительного и абсолютного числа ЦТЛ (CD3+CD8+), в том числе активированных CD3+CD8+CD314+ (в среднем в 2,5 раза ниже).

Для понимания функциональных взаимосвязей между указанными категориями лимфоцитов и понимания их активационных процессов нами определялись корреляционные взаимосвязи между ними в лихорадочный период с включением показателя числа Т-лимфоцитов, несущих маркер ранней активации CD25, являющийся субъединицей α -цепи рецептора фактора роста Т-лимфоцитов — интерлейкина-2 [16]. Результаты корреляционного анализа с указанием достоверно значимых коэффициентов корреляции Спирмена представлены на рисунке 2.

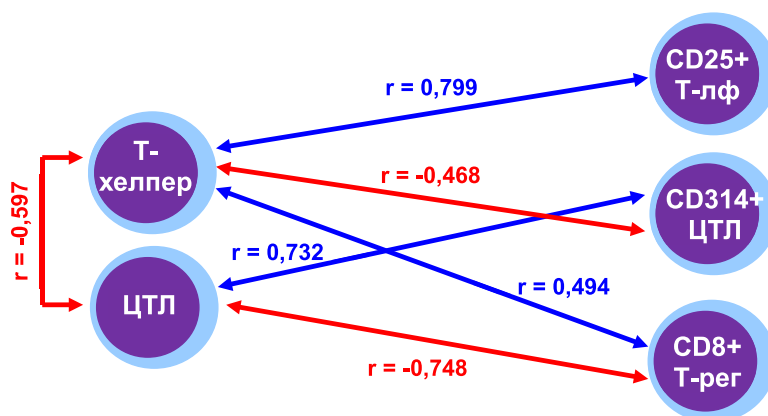


Рис. 2. Достоверные корреляционные связи между различными фенотипами Т-лимфоцитов у больных ГЛПС в лихорадочный период (— отрицательные корреляции, — положительные корреляции)

Fig. 2. Reliable correlation between various phenotypes of T-lymphocytes in patients with HFPS in the febrile period (— negative correlations, — positive correlations)

Представленная схема показывает, что между числом Т-хелперов и ЦТЛ существует умеренная отрицательная корреляционная связь. В то же время Т-хелпер проявляет выраженную положительную корреляцию с числом CD25+Т-лимфоцитов и умеренную связь с CD8+ регуляторными Т-клетками, а также, что естественно, умеренную отрицательную корреляцию с числом CD314+ ЦТЛ. ЦТЛ входят в состав корреляционных пар с CD314+ лимфоцитами через выраженную положительную связь и с CD8+ регуляторными Т-клетками — через столь же выраженную отрицательную связь. Иными словами, по характеру корреляционных связей можно предположить, что пути активации Т-хелперов и ЦТЛ при ГЛПС различны, в случае Т-хелперов — это усиление экспрессии рецепторов для интерлейкина-2, а в случае ЦТЛ — через рост экспрессии рецепторов к стресс-индуцированным молекулам. При этом раннее накопление в крови CD8+ регуляторных Т-клеток приводит к подавлению цитотоксических Т-лимфоцитов, но не Т-хелперов.

Далее указанные показатели были подвергнуты регрессионному анализу с целью получения интегрального иммунологического прогностического коэффициента ГЛПС (ИПК ГЛПС), который позволял бы еще на начальных этапах заболевания количественно характеризовать риск развития тяжелого течения заболевания. В результате было получено уравнение линейной регрессии следующего вида: $\text{ИПК ГЛПС} = 0,405 + 0,046 \times [\text{Th}] + 0,053 \times [\text{CTL}] + 0,178 \times [\text{NKG2D} + \text{CTL}] + 0,039 \times [\text{CD8} + \text{Treg}]$, где ИПК ГЛПС — иммунологический прогностический коэффициент ГЛПС, [Th] — процент Т-хелперов среди лимфоцитов крови, [CTL] — процент цитотоксических Т-лимфоцитов среди лимфоцитов крови, [NKG2D + CTL] — процент ЦТЛ, экспрессирующих NKG2D-рецептор, среди лимфоцитов крови, [CD8 + Treg] — процент регуляторных Т-клеток, экспрессирующих CD8 + маркер, среди лимфоцитов крови.

Подставляя в формулу значения показателей конкретного пациента, можно вычислить величину ИПК ГЛПС любого больного человека в первые 3—5 дней от появления первых симптомов заболевания до развития признаков почечной недостаточности, то есть в лихорадочный период.

Чтобы получить критериальные значения ИПК ГЛПС, при которых тяжелое течение заболевания становится наиболее вероятным, проводилось срав-

нение 95 %-ных доверительных интервалов этого коэффициента при среднетяжелом и тяжелом течении. Прогностическая значимость такого сравнения устанавливалась путем построения ROC-кривой, отражающей в форме линейной регрессии соотношение чувствительности и специфичности теста. Количественным выражением прогностической значимости служила площадь под ROC-кривой (AUROC), рассчитываемая статистической программой. При значениях $\text{AUROC} \leq 0,5$ тест как прогностически значимый не рассматривается, при значениях $\text{AUROC} 0,6—0,7$ прогностическая значимость теста считается умеренной, при величинах $0,71—0,8$ — тест высокозначим, а выше $0,8$ — его прогностическая значимость оценивается как очень высокая при максимальных значениях $\text{AUROC} = 1,0$ [17].

95 %-ные доверительные интервалы ИПК ГЛПС при среднетяжелом и тяжелом течении заболевания с обозначением величины прогностического критерия и ROC-кривая прогностической значимости теста представлены на рисунке 3.

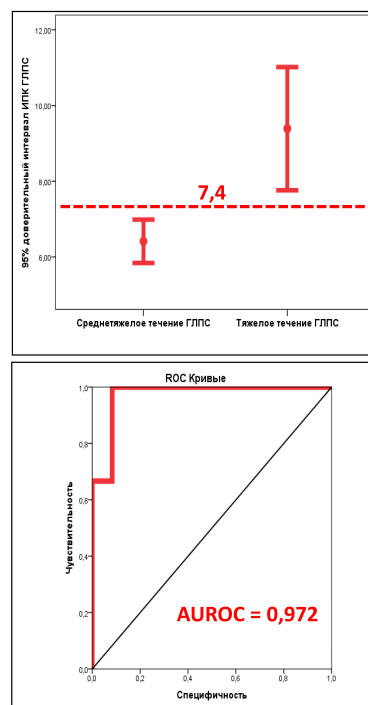


Рис. 3. 95 % доверительные интервалы ИПК у больных ГЛПС разной степени тяжести и ROC-кривая прогностической значимости коэффициента

Fig. 3. 95 % confidence intervals IPC in patients with HFRS different severity and ROC-curve of prognostic coefficient significance

Как следует из графика, разграничительная величина для 95 % доверительных интервалов ИПК у больных со среднетяжелым и тяжелым течением ГЛПС составляет 7,4. Иными словами, при ИПК ГЛПС $\geq 7,4$ у больного можно констатировать риск развития тяжелого течения заболевания. Прогностическая значимость ИПК ГЛПС очень велика, поскольку при построении ROC-кривой AUROC составляла 0,972, то есть была близка к максимальному значению площади под ROC-кривой.

Обсуждение

Полученные результаты заслуживают обсуждения как с теоретических, так и с прикладных позиций.

Судя по полученным нами данным, наиболее значимые отклонения в численном составе при тяжелом течении ГЛПС были отмечены в Т-клеточном звене иммунного ответа с участием Т-хелперов, ЦТЛ и регуляторных Т-клеток. По многим позициям эти факты совпадают с данными литературы.

В современной литературе подчеркивается, что Т-клеточный адаптивный иммунный ответ при вирусных инфекциях выполняет двойную роль. С одной стороны, он способствует элиминации вирусного возбудителя путем запуска гуморального и клеточного иммунного ответа с участием Т-хелперной субпопуляции (CD3+CD4+), а с другой стороны усугубляет повреждение органов и тканей через цитотоксическое повреждение клеток, инфицированных вирусом, цитотоксическими Т-лимфоцитами (ЦТЛ, CD3+CD8+) [18]. Обе эти роли в полной мере реализуются при хантавирусной инфекции [19], а Т-клеточный ответ коррелирует с тяжестью ГЛПС [20]. Наиболее выраженным при ГЛПС является рост числа CD8+ Т-лимфоцитов [21]. Этот показатель негативно коррелирует с уровнем креатинина и мочевины в крови [22], при этом была отмечена значительная инфильтрация ткани почек CD8+ Т-лимфоцитами [23]. В эксперименте показана роль этих клеток в развитии почечной гематурии [24].

Эти данные полностью совпадают с полученными нами результатами по лихорадочному периоду

заболевания. Новизна полученных нами данных связана зарегистрированным феноменом достоверного роста числа ЦТЛ, экспрессирующих активирующий рецептор NKG2D (CD314), специфичный для стресс-индуцированных белков (MICA, MICB) клеток-мишеней, что косвенно может свидетельствовать о нарастании активационных процессов у этой категории лимфоцитов [25] при этом иным механизмом, чем у остальных Т-клеток, как это показал корреляционный анализ. Активационные процессы CD8+ ЦТЛ связаны не с экспрессией маркера CD25 (одной из цепей рецептора к Т-клеточному ростовому фактору ИЛ-2), а с экспрессией активирующих молекул NKG2D (CD314), лигандом для которых служат стресс-индуцированные белки (MICA, MICB) клеток-мишеней [26]. Можно предположить, что в условиях системного воспаления и сопутствующего ему стресса на клеточном уровне начинают преобладать стресс-индуцированные реакции Т-клеточного цитолиза, направленного против инфицированных клеток эндотелия.

Однако несмотря на выраженность описанных механизмов активации ЦТЛ общее число этих клеток в лихорадочный период ГЛПС, особенно при тяжелом течении заболевания, не возрастало, а наоборот, снижалось. Это можно объяснить нарастанием процессов миграции этих клеток из кровотока в основной орган-мишень вирусной агрессии при ГЛПС — почки, а также проявлением в кровотоке механизмов иммунной супрессии.

Дело в том, что рост числа активированных ЦТЛ может способствовать формированию индуцибельных CD8+ регуляторных Т-клеток [27]. На примере других вирусов была показана возможность прямого участия вирусных возбудителей в формировании иммунологической толерантности к ним с участием регуляторных Т-клеток [28]. Как бы то ни было, но, как показывают результаты данной работы, уже на ранних этапах ГЛПС возрастает роль регуляторных Т-клеток, в том числе CD8+. Можно предполагать, что этот феномен выполняет защитную роль и направлен на уменьшение повреждающего действия ЦТЛ на сосудистую стенку, что приобретает особое значение в случае тяжелого течения ГЛПС.

Все эти механизмы, находящиеся в сложных взаимодействиях друг с другом, не позволяют при попытке прогнозирования тяжелого течения ГЛПС на какой-то один показатель, а требуют интегрального подхода с учетом состояния одновременно многих субпопуляций лимфоцитов. Такой подход, осуществленный с использованием регрессионного анализа, позволил нам разработать новый иммунологический прогностический критерий (ИПК ГЛПС) на базе нескольких показателей фенотипирования лимфоцитов крови, позволяющий с высокой прогностической точностью предсказывать риск развития тяжелого течения ГЛПС.

Выводы

1. В процессе развития геморрагической лихорадки с почечным синдромом функциональная активность лимфоцитов различного фенотипа достоверно изменяется в зависимости от стадии инфекционного процесса.

2. В дебюте заболевания (лихорадочный период) наиболее значимые сдвиги наблюдаются со стороны клеток адаптивного иммунного ответа, при этом характер изменения численного состава Т-хелперов (CD3+CD4+), цитотоксических Т-лимфоцитов (CD3+CD8+), в том числе активированных с участием стресс-индуцибельных молекул (CD3+CD8+CD314+), CD8+ регуляторных Т-клеток зависел от тяжести течения ГЛПС.

3. Для тяжелого течения ГЛПС были характерны: рост числа Т-хелперов, падение числа ЦТЛ, в том числе активированных, рост числа регуляторных Т-клеток с фенотипом CD8+.

4. Анализ корреляционных связей показал различие в активационных процессах у Т-хелперов (через экспрессию CD25) и у цитотоксических Т-лимфоцитов (через экспрессию CD314), а также направленность супрессорного действия CD8+ регуляторных Т-клеток на субпопуляцию ЦТЛ.

5. Разработка прогностических критериев риска тяжелого течения ГЛПС на основе иммунологических данных должна учитывать многофакторность иммунного процесса и носить интегральный характер.

6. Полученный с помощью регрессионного анализа иммунологический прогностический коэффициент (ИПК ГЛПС) позволяет с высокой прогностической точностью определять риск тяжелого течения ГЛПС в лихорадочный период (на 2—5-й день от появления клинических симптомов).

Библиографический список

1. Валишин Д.А., Мурзабаева Р.Т., Галимов Р.Р., Шестакова И.В. Геморрагическая лихорадка с почечным синдромом у взрослых: клинические рекомендации. Москва: Некоммерческое партнерство «Национальное научное общество инфекционистов». 2014.
2. Conner S.D., Schmid S.L. Regulated portals of entry into the cells. *Nature*. 2003. Vol. 422. N6927. P. 37—44. doi: 10.1038/nature01451
3. Guterres A., de Oliveira C.R., Fernandes J., de Lemos R.S.E. The mystery of the phylogeographic structural pattern in rodent-borne hantaviruses. *Phylogenetics and Molecular Evolution*. 2019. Vol. 146. P. 35—43. doi: 10.1016/j.ympev.2019.03.020
4. Хунафина Д.Х., Галиева А.Т., Шайхуллина Л.Р. Геморрагическая лихорадка с почечным синдромом. Современная эпидемиология. Медицинский альманах. 2009. № 2. С. 154—156.
5. Митрофанова Н.Н., Мельников В.Л., Золина Н.Ф., Скороходова Е.Д. Анализ клинико-эпидемиологических и эпизоотических особенностей заболеваемости геморрагической лихорадкой с почечным синдромом на территории Пензенской области. Известия высших учебных заведений. Поволжский регион. Медицинские науки. 2009. № 3 (11). С. 109—116.
6. Алехин Е.К., Камилев Ф.Х., Хунафина Д.Х. Геморрагическая лихорадка с почечным синдромом. Медицинский вестник Башкортостана. 2013. № 5. С. 24—31.
7. Морозов В.Г., Ишмухаметов А.А., Дзагурова Т.К., Ткаченко Е.А. Клинические особенности геморрагической лихорадки с почечным синдромом в России. *Инфекционные болезни*. 2017. № 5. С. 156—161.
8. Jonsson C.B., Figueiredo L.T., Vapalahti O. A global perspective on hantavirus ecology, epidemiology, and disease. *Clinical Microbiology Reviews*. 2010. Vol. 23. P. 412—441. doi: 10.1128/CMR.00062—09
9. Goeijenbier M., Wagenaar J., Goris M., Martina B. Rodent-borne hemorrhagic fevers: under-recognized, widely spread and preventable — epidemiology, diagnostics and treatment. *Critical Reviews in Microbiology*. 2013. Vol. 39, N1. P. 26—42. doi: 10.3109/1040841X.2012.686481
10. Pensiero M.N., Sharefkin J.B., Dieffenbach C.W., Hay J. Hantaan virus infection of human endothelial cells. *Journal of Virology*. 1992. Vol. 66. N10. P. 5929—5936. doi: 10.1128/jvi.66.10.5929—5936.1992
11. Krautkramer E., Grouls S., Stein N., Reiser J., Zeiler M. Pathogenic oldworld hantaviruses infect renal glomerular and tubular cells and induce disassembling of cell-to-cell contacts. *Journal of Virology*. 2011. Vol. 85. N 19. P. 9811—9823. doi:10.1128/JVI.00568—11

12. Manigold T., Vial P. Human hantavirus infections: epidemiology, clinical features, pathogenesis and immunology. *Schweizerische medizinische Wochenschrift*. 2014. Vol. 144. P. 13937—13955. doi: 10.4414/sm.w.2014.13937
13. Jiang H., Du H., Wang L.M., Wang P.Z. Hemorrhagic fever with renal syndrome: pathogenesis and clinical picture. *Frontiers in Cellular and Infection Microbiology*. 2016. Vol. 6. P. 1—14. doi: 10.3389/fcimb.2016.0000
14. Gorbunova, E.E., Gavrilovskaya I.N., Pepini T., Mackow E.R. VEGFR2 and Src kinase inhibitors suppress Andes Virus-induced endothelial cell permeability. *Journal of Virology*. 2011. Vol. 85. N 5. P. 2296—2303. doi: 10.1128/JVI.02319—10
15. Yu Z., Zhou N., Li A., Chen J., Chen H., He C., et al. Performance assessment of the SAPS II and SOFA scoring systems in Hanta virus Hemorrhagic Fever with Renal Syndrome. *International Journal of Infectious Diseases*. 2017. Vol. 63. P. 88—94. doi: 10.1016/j.ijid.2017.08.003
16. Murphy K., Travers P., Walport M., editors. *Janeway's Immunobiology*. 7nd ed. New York: Garland Science, 2011.
17. Zhou X., Obuchowski N., McClish D. *Statistical Methods in Diagnostic Medicine*. New York: John Wiley & Sons, 2002.
18. Ярулин А.А. Иммунология. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2010.
19. Rouse B.T., Sehrawat S. Immunity and immunopathology to viruses: what decides the outcome? *Nature Reviews Immunology*. 2010. Vol. 10. N 7. P. 514—526. doi: 10.1038/nri2802
20. Terajima M., Ennis F.A. T cells and pathogenesis of hantavirus cardiopulmonary syndrome and hemorrhagic fever renal syndrome. *Viruses*. 2011. Vol. 3. N 7. P. 1059—1073. doi: 10.3390/v3071059
21. Lindgren T., Ahlm C., Mohamed N., Evander N., Ljunggren H.-G., Bjorkstrom N.K. Longitudinal analysis of the human T cell response during acute hantavirus infection. *Journal of Virology*. 2011. Vol. 85. N 19. P. 10252—10260. doi: 10.1128/JVI.05548—11
22. Xie M., Dong Y., Zhou Y., Ren X. Levels of HTNV-specific CD8+T lymphocytes in PBMC from the patients with hemorrhagic fever with renal syndrome. *Internal and Emergency Medicine*. 2013. Vol. 8. N 6. P. 503—508. doi: 10.1007/s11739—011—0633—4
23. Mustonen J., Helin H., Pietila K., Brummer-Korvenkontio M., Hedman K., Vaeheri A. et al. Renal biopsy findings and clinicopathologic correlations in nephropathia epidemica. *Clinical Nephrology*. 1994. Vol. 41. N 3. P. 121—126.
24. Shimizu K., Yoshimatsu K., Taruishi M., Tsuda Y., Arikawa J. Involvement of CD8+ T cells in the development of renal hemorrhage in a mouse model of hemorrhagic fever with renal syndrome. *Archives of Virology*. 2018. Vol. 163. N 6. P. 1577—1584. doi: 10.1007/s00705—018—3786-x
25. Walsh K.B., Lanier L.L., Lane T.E. NKG2Dreceptor signaling enhances cytolytic activity by virus-specific CD8+ T cells: evidence for a protective role in virus-induced encephalitis. *Journal of Virology*. 2008. Vol. 82. N 6. P. 3031—3044. doi: 10.1128/JVI.02033—07
26. Сепиашвили Р.И., Балмасова И.П. Естественные киллеры и их рецепторы, специфичные к МНС—I. *Иммунология*. 2007. Т. 27. № 1. С. 46—51.
27. Lee H.M., Bautista J.L., Hsieh C.S. Thymic and peripheral differentiation of regulatory T cells. *Advances of Immunology*. 2011. Vol. 112. P. 25—71. doi: 10.1016/B978—0—12—387827—4.00002—4
28. Gernoux G., Wilson J.M., Mueller C. Regulatory and Exhausted T Cell Responses to AAV Capsid. *Human Gene Therapy*. 2017. Vol. 28. N4. P. 338—349. doi: 10.1089/hum.2017.022

References

1. Valishin D.A., Murzabayeva R.T., Galimov R.R., Shestakova I.V. Hemorrhagic fever with renal syndrome in adults: clinical recommendations. Moscow: The non-profit partnership “National Scientific Society of Infectious Disease”; 2014. (in Russ).
2. Conner SD, Schmid SL. Regulated portals of entry into the cells. *Nature*. 2003;422(6927):37—44. doi: 10.1038/nature01451
3. Guterres A., de Oliveira C.R., Fernandes J., de Lemos R.S.E. The mystery of the phylogeographic structural pattern in rodent-borne hantaviruses. *Phylogenetics and Molecular Evolution*. 2019;146:35—43. doi: 10.1016/j.ympev.2019.03.020
4. Hunafina D.H., Galieva A.T, Shaykhullin A.R. Hemorrhagic fever with renal syndrome. *Modern Epidemiology. Medical Almanac*. 2009;(2):154—156. (In Russ).
5. Mitrofanova N.N., Melnikov V.L., Zolina N.F., Skorokhodova E.D. Analysis of clinical and epidemiological and epizootic features of the incidence of hemorrhagic fever with renal syndrome in the Penza region. *Izvestia of higher education institutions. Volga region. Medical science*. 2009;3(11):109—116. (in Russ).
6. Alekhin E.K., Kamilov F.H, Hunifina D.H. Hemorrhagic fever with renal syndrome. *Bashkortostan Medical Gazette*. 2013;(5):24—31. (in Russ).
7. Morozov V.G., Ishmukhametov A.A., Dzagurova T.K., Tkachenko E.A. Clinical features of hemorrhagic fever with renal syndrome in Russia. *Infectious diseases*. 2017;(5):156—161. (in Russ).
8. Jonsson C.B., Figueiredo L.T., Vapalahti O. A global perspective on hantavirus ecology, epidemiology, and disease. *Clinical Microbiology Reviews*. 2010;23:412—441. doi: 10.1128/CMR.00062—09
9. Goeijenbier M., Wagenaar J., Goris M., Martina B. Rodent-borne hemorrhagic fevers: under-recognized, widely spread and preventable — epidemiology, diagnostics and treatment. *Critical Reviews in Microbiology*. 2013;39(1):26—42. doi: 10.3109/1040841X.2012.686481
10. Pensiero M.N., Sharefkin J.B., Dieffenbach C.W., Hay J. Hantaan virus infection of human endothelial cells. *Journal of Virology*. 1992;66(10):5929—5936. doi: 10.1128/jvi.66.10.5929—5936.1992
11. Krautkramer E., Grouls S., Stein N., Reiser J., Zeiler M. Pathogenic old world hantaviruses infect renal glomerular and tubular cells and induce disassembling of cell-to-cell contacts. *Journal of Virology*. 2011;85(19):9811—9823. doi:10.1128/JVI.00568—11
12. Manigold T., Vial P. Human hantavirus infections: epidemiology, clinical features, pathogenesis and immunology. *Schweizerische medizinische Wochenschrift*. 2014;144:13937—13955. doi: 10.4414/sm.w.2014.13937
13. Jiang H., Du H., Wang L.M., Wang P.Z. Hemorrhagic fever with renal syndrome: pathogenesis and clinical picture. *Frontiers in Cellular and Infection Microbiology*. 2016;6:1—14. doi: 10.3389/fcimb.2016.0000

14. Gorbunova, E.E., Gavrilovskaya I.N., Pepini T., Mackow E.R. VEGFR2 and Src kinase inhibitors suppress Andes Virus-induced endothelial cell permeability. *Journal of Virology*. 2011;85(5):2296—2303. doi: 10.1128/JVI.02319—10
15. Yu Z., Zhou N., Li A., Chen J., Chen H., He C., et al. Performance assessment of the SAPS II and SOFA scoring systems in Hanta virus Hemorrhagic Fever with Renal Syndrome. *International Journal of Infectious Diseases*. 2017;63:88—94. doi: 10.1016/j.ijid.2017.08.003
16. Murphy K., Travers P., Walport M., editors. Janeway's Immunobiology. 7nd ed. New York: Garland Science, 2011.
17. Zhou X., Obuchowski N., McClish D. *Statistical Methods in Diagnostic Medicine*. New York: John Wiley & Sons, 2002.
18. Yarin A.A. *Immunology*. Moscow: GEOTAR Media. 2910. (in Russ).
19. Rouse B.T., Sehrawat S. Immunity and immunopathology to viruses: what decides the outcome? *Nature Reviews Immunology*. 2010;10(7):514—526. doi: 10.1038/nri2802
20. Terajima M., Ennis F.A. T cells and pathogenesis of hantavirus cardiopulmonary syndrome and hemorrhagic fever renal syndrome. *Viruses*. 2011;3(7):1059—1073. doi: 10.3390/v3071059
21. Lindgren T., Ahlm C., Mohamed N., Evander N., Ljunggren H-G., Bjorkstrom N.K. Longitudinal analysis of the human T cell response during acute hantavirus infection. *Journal of Virology*. 2011;85(19):10252—10260. doi: 10.1128/JVI.05548—11
22. Xie M., Dong Y., Zhou Y., Ren X. Levels of HTNV-specific CD8+T lymphocytes in PBMC from the patients with hemorrhagic fever with renal syndrome. *Internal and Emergency Medicine*. 2013;8(6):503—508. doi: 10.1007/s11739—011—0633—4
23. Mustonen J., Helin H., Pietila K., Brummer-Korvenkontio M., Hedman K., Vaheri A., et al. Renal biopsy findings and clinicopathologic correlations in nephropathia epidemica. *Clinical Nephrology*. 1994;41(3):121—126.
24. Shimizu K., Yoshimatsu K., Taruishi M., Tsuda Y., Arikawa J. Involvement of CD8+ T cells in the development of renal hemorrhage in a mouse model of hemorrhagic fever with renal syndrome. *Archives of Virology*. 2018;163(6):1577—1584. doi: 10.1007/s00705—018—3786-x
25. Walsh K.B., Lanier L.L., Lane T.E. NKG2D receptor signaling enhances cytolytic activity by virus-specific CD8+ T cells: evidence for a protective role in virus-induced encephalitis. *Journal of Virology*. 2008;82(6):3031—3044. doi: 10.1128/JVI.02033—07
26. Sepiashvili R.I., Balmasova I.P. Natural killer cells and their receptors specific to MHC—I. *Immunology*. 2007;27(1):46—51. (in Russ).
27. Lee H.M., Bautista J.L., Hsieh C.S. Thymic and peripheral differentiation of regulatory T cells. *Advances of Immunology*. 2011;112:25—71. doi: 10.1016/B978—0—12—387827—4.00002—4
28. Gernoux G., Wilson J.M., Mueller C. Regulatory and Exhausted T Cell Responses to AAV Capsid. *Human Gene Therapy*. 2017;28(4):338—349. doi: 10.1089/hum.2017.022

Ответственный за переписку: Балмасова Ирина Петровна — д.м.н., профессор, зав. лабораторией патогенеза и методов лечения инфекционных заболеваний НИМСИ ФГБОУ ВО Московского государственного медико-стоматологического университета им. А.И. Евдокимова, 105275, 8-я ул. Соколиной Горы, д. 15, г. Москва, Россия. E-mail: iri.balm@mail.ru

Балмасова И.П. SPIN: 8025—8611; ORCID: 0000—0001—8194—2419

Иванов М.Ф. SPIN: 2195—3768; ORCID: 0000—0002—2528—0091

Жестков А.В. SPIN: 2765—9617; ORCID: 0000—0002—3960—830X

Corresponding author: Balmasova Irina — MD., Professor, Head of the laboratory of pathogenesis and methods of treatment of infectious diseases of A.I. Evdokimov Moscow State University of Medicine & Dentistry, 105275, 8th Street of Sokolinaya Gora, 15, Moscow, Russia. E-mail: iri.balm@mail.ru

Balmasova I.P. ORCID: 0000—0001—8194—2419

Ivanov M.F. ORCID: 0000—0002—2528—0091

Zhestkov A.V. ORCID: 0000—0002—3960—830X

DOI: 10.22363/2313-0245-2020-24-3-218-226

Системная и локальная эффекторная функция нейтрофильных гранулоцитов, ассоциированная с трансформацией фенотипа их функционально-значимых субпопуляций у детей с малой гнойной инфекцией мягких тканей

Г.А. Чудилова¹, И.В. Нестерова^{1,2}, Т.В. Русинова¹, С.В. Ковалева¹,
В.Н. Павленко¹, В.А. Тараканов¹, Н.К. Барова¹

¹Кубанский государственный медицинский университет, г. Краснодар, Российская Федерация

²Российский университет дружбы народов, г. Москва, Российская Федерация

Аннотация. *Актуальность.* Дефекты функционирования нейтрофильных гранулоцитов (НГ) сопровождаются гнойно-воспалительными заболеваниями, имеющими упорно-рецидивирующее течение. Бактерицидная активность НГ, процессы внутри- и внеклеточного киллинга бактерий находятся в непосредственной зависимости от их фенотипических особенностей: уровня экспрессии функционально-значимых мембранных рецепторов CD64, CD16, CD32, CD11b, запускающих эффекторные процессы. Известно, что существуют субпопуляции НГ с разными фенотипами, от полноценности которых напрямую зависит течение и исход инфекционно-воспалительных заболеваний. Малоизученным остается вопрос трансформации фенотипа субпопуляций НГ при формировании ответа со стороны НГ у детей с гнойными инфекциями мягких тканей (МГИ). *Цель:* оценить локальную и системную эффекторную функцию НГ (фагоцитоз, NETos) с уточнением особенностей фенотипа функционально-значимых субпопуляций CD64⁻CD16⁺CD32⁺CD11b⁺, CD64⁺CD16⁺CD32⁺CD11b⁺ и CD64⁻CD16⁺CD32⁻CD11b⁺ в периферической крови у детей с МГИ. *Материалы и методы.* В образцах периферической крови (ПК) детей 5—9 лет с МГИ и в мазках-отпечатках, взятых из локального очага гнойного воспаления, в образцах ПК условно-здоровых детей проведена оценка фагоцитарной функции НГ. В мазках-отпечатках также определена способность формирования NET. Параллельно, в ПК оценивали: % НГ, одновременно несущих CD64, CD16, CD32, CD11b рецепторы и плотность их экспрессии (MFI). Статистическую обработку проводили в программном пакете Microsoft Excel 2016 и Stat Plus 2010. Использовали непараметрические критерии: Me (Q₁; Q₃), U-критерий Манна-Уитни и критерий Вилкоксона. *Результаты.* Установлено значительное увеличение содержания субпопуляции НГ с негативно трансформированным фенотипом CD64⁻CD16⁺CD32⁻CD11b⁺ с дефектами экспрессии CD64 и CD32, что является причиной неадекватного включения НГ в реализацию процессов воспаления, нарушению фагоцитарной активности на системном и локальном уровне и способствует возникновению МГИ у детей. Образование NET на первом этапе необходимо для восполнения эффекторной функции НГ с целью компенсации нарушений фагоцитоза

Ключевые слова: нейтрофильные гранулоциты, фенотип, субпопуляции, гнойные инфекции

© Чудилова Г.А., Нестерова И.В., Русинова Т.В., Ковалева С.В., Павленко В.Н., Тараканов В.А., Барова Н.К., 2020



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

Вклад авторов: Чудилова Г.А. — разработка методологии, проведение исследования, подготовка текста; Нестерова И.В. — разработка концепции, редактирование текста, утверждение окончательного варианта статьи; Русинова Т.В. — проведение исследования, проведение статистического анализа; Ковалева С.В. — проведение исследования, Павленко В.Н. — проведение исследования; Тараканов В.А. — ресурсное обеспечение исследования, предоставление исследуемых образцов; Барова Н.К. — ресурсное обеспечение исследования, предоставление исследуемых образцов.

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

Финансирование: Исследование выполнено в рамках государственного задания Министерства здравоохранения Российской Федерации (проект № АААА-А18—118122690053—0).

Поступила 19.05.2020. Принята 08.06.2020

Для цитирования: Чудилова Г.А., Нестерова И.В., Русинова Т.В., Ковалева С.В., Павленко В.Н., Тараканов В.А., Барова Н.К. Системная и локальная эффекторная функция нейтрофильных гранулоцитов, ассоциированная с трансформацией фенотипа их функционально-значимых субпопуляций у детей с малой гнойной инфекцией мягких тканей // Вестник Российского университета дружбы народов. Серия: Медицина. 2020. Т. 24. № 3. С. 218—226. DOI: 10.22363/2313-0245-2020-24-3-218-226

Systemic and local effective function of neutrophilic granulocytes associated with transformation of the phenotype of their functionally significant subset in children with small purulent infection

G.A. Chudilova¹, I.V. Nesterova^{1,2}, T.V. Rusinova¹, S.V. Kovaleva¹,
V.N. Pavlenko¹, V.A. Tarakanov¹, N.K. Barova¹

¹Kuban State Medical University, Krasnodar, Russian Federation

²The Peoples' Friendship University of Russia (RUDN University), Moscow, Russian Federation

Abstract. Defects in the functioning of neutrophilic granulocytes (NG) are accompanied by various purulent-inflammatory diseases that have a persistent-relapsing course. The bactericidal activity of NG, the processes of intracellular and extracellular killing of bacteria, is directly dependent on their phenotypic features: the expression level of functionally significant membrane receptors CD64, CD16, CD32, CD11b triggering effector processes. It was shown that there are subsets of NG with different phenotypic characteristics and the course and outcome of infectious and inflammatory diseases directly depends on their usefulness. Despite the large amount of accumulated information, the question of the transformation of NG subpopulations phenotype during NG response formation in children with local purulent processes of soft tissues — a small purulent infection (SPI) remains poorly understood. *Purpose:* to evaluate the local and systemic effector function of neutrophilic granulocytes (phagocytosis, NET formation) with clarification of the phenotype of functionally significant CD64⁺CD16⁺CD32⁺CD11b⁺, CD64⁺CD16⁺CD32⁺CD11b⁺ and CD64⁺CD16⁺CD32⁺CD11b⁺ NG subpopulations in peripheral blood (PB) in children with SPI. *Materials and methods.* We evaluated the phagocytic function of NG in 60 PB samples of children 5—9 years old, on the 2—3rd day of acute purulent process, before surgery, in smears — prints taken from the local focus of purulent inflammation and 17 PB samples of conditionally healthy children. Also the ability to form NET was additionally determined in smears-prints in children with SPI. In parallel, in PB we evaluated: % NG simultaneously carrying CD64, CD16, CD32, CD11b receptors and their expression density (MFI) by flow cytometry (CYTOMICS FC500, Beckman Coulter, USA). Statistical data processing was performed in the Microsoft Exel 2016 and Stat Plus 2010 software packages. Nonparametric criteria were used: median (Me) and interquartile range (Q₁; Q₃), Mann-Whitney U-test and Wilcoxon test. *Results.* We found a significant increase in

the content of the NG subpopulation with a negatively transformed phenotype CD64⁻CD16⁺CD32⁻CD11b⁺ with defects in the expression of CD64 and CD32 receptors, which is the cause of inadequate inclusion of NG in inflammatory processes, disruption of phagocytic activity at the systemic and local levels and the occurrence of SPI in children. The formation of NET in the first stage is necessary to supplement the effector function of NG in order to compensate for disorders of phagocytosis.

Key words: neutrophilic granulocyte, phenotype, subset, purulent infection

Author contributions. Chudilova G.A. — development of methodology, research, preparation of the text; Nesterova I.V. — concept development, text editing, approval of the final version of the article; Rusinova T.V. — conducting research, conducting statistical analysis; Kovaleva S.V. — research, Pavlenko V.N. — research; Tarakanov V.A. — resource support for research, provision of test samples; Barova N.K. — resource support research, the provision of test samples.

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

Acknowledgments. The study was funded by the Ministry of health of the Russian Federation (project no. АААА-А18—118122690053—0).

Received 19.05.2020. Accepted 08.06.2020

For citation: Chudilova G.A., Nesterova I.V., Rusinova T.V., Kovaleva S.V., Pavlenko V.N., Tarakanov V.A., Barova N.K. Systemic and local effective function of neutrophilic granulocytes associated with transformation of the phenotype of their functionally significant subset in children with small purulent infection. *RUDN Journal of Medicine*. 2020; 24 (3): С. 218—226. DOI: 10.22363/2313-0245-2020-24-3-218-226

Нейтрофильные гранулоциты (НГ) — самая мобильная и многочисленная популяция клеток врожденного иммунитета, молниеносно реагирующая на любую агрессию. Эффекторные внутри- и внеклеточные бактерицидные механизмы НГ — фагоцитарная функция и формирование нейтрофильных внеклеточных ловушек-сетей (neutrophilic extracellular traps (NET)), осуществляют мощную защиту против бактериальных антигенов различной природы и локализации и участвуют в развитии и реализации воспаления [1—5]. Показано, что некоторые нетипично протекающие гнойно-воспалительные заболевания могут быть ассоциированы с различными дефектами функционирования НГ [1, 3, 6, 7]. Известно, что различные фенотипические профили и уровень оснащенности НГ поверхностными рецепторами тесно связаны с морфологическими особенностями клеток и определяют их функциональный потенциал: цитокинопродукцию, трансэндотелиальную миграцию, внутриклеточный и внеклеточный киллинг, образование NET [6—12]. НГ экспрессируют на поверхностной мембране одновременно несколько классов FcR с различными структурными и функциональными свойствами [13]. Высокоаффинный FcγRI (CD64) — рецептор, способный связывать IgG1, IgG3 и IgG4

человека в мономерной форме, повышенная экспрессия которого имеет значительную диагностическую ценность при инфекционно-воспалительных заболеваниях [14, 15]. FcγRII (CD32), FcγRIII (CD16) — низкоаффинные рецепторы для IgG, которые связывают IgG1 и IgG3 в агрегированной форме. НГ конститутивно оснащены CD11b рецептором (Mac-1 или рецептор к компоненту комплемента CR3A) [16, 17]. Фагоцитарная и бактерицидная активность НГ находится в непосредственной зависимости от их фенотипических особенностей: количества и плотности функционально-значимых мембранных рецепторов, являющихся триггерными молекулами, запускающими процессы внутри- и внеклеточного киллинга бактерий [3, 6, 7, 18—20].

Несмотря на большой объем накопленной научной информации, изучение локальной и системной эффекторной функции НГ (фагоцитоз, формирование NET) в сопоставлении с особенностями фенотипа их функционально-значимых субпопуляций периферической крови (ПК) у пациентов с нетипично протекающими гнойными инфекциями кожи и подкожно-жировой клетчатки практически не проводилось и представляет, с нашей точки зрения, несомненный интерес.

Цель исследования: оценить локальную и системную эффекторную функцию нейтрофильных гранулоцитов (фагоцитоз, формирование NET) с уточнением особенностей фенотипа функционально-значимых субпопуляции CD64⁻CD16⁺CD32⁺CD11b⁺, CD64⁺CD16⁺CD32⁺CD11b⁺ и CD64⁻CD16⁺CD32⁻CD11b⁺ в периферической крови у детей с малыми гнойными инфекциями мягких тканей.

Материалы и методы

В 60 образцах ПК детей 5—9 лет на 2—3 день развития острого гнойного процесса мягких тканей (абсцессы, флегмоны) — малая гнойная инфекция (МГИ), до хирургического вмешательства (группа исследования 1) и в 17 образцах ПК условно-здоровых детей (группа сравнения) проведена оценка фагоцитарной функции НГ ПК (с использованием *S.aureus* штамм 209); в мазках-отпечатках, взятых из локального очага гнойного воспаления (группа исследования 1), проведена оценка фагоцитарной функции НГ по показателям: % ФАН, ФЧ, ФИ — характеризующим функции захвата бактериального антигена (БАГ), % П, ИП — переваривающую активность клеток, кроме того, в мазках-отпечатках раневого отделяемого и ПК исследована способность НГ образовывать NET. Параллельно в группе исследования 1 и группе сравнения методом проточной цитометрии (CYTOMICS FC500, Beckman Coulter, США), оценивали: % НГ ПК, несущих CD64, CD16, CD32, CD11b, и плотность экспрессии молекул (MFI). Статистическую обработку данных проводили в программном пакете Microsoft Excel 2016 и Stat Plus 2010. Для сравнения групп использовали непараметрические критерии: медиану (Me) и интерквартильный размах (Q₁; Q₃), U-критерий Манна-Уитни и критерий Вилкоксона. Различия полагали статистически значимым при $p < 0,05$. У родителей детей 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).

Результаты

При исследовании образцов крови детей с МГИ выявлено незначительное повышение общего количества лейкоцитов в ПК до 8,33 (7,4; 9,07) $\times 10^9$ /л против 6,35 (5,15; 7,4) $\times 10^9$ /л в соответствующей по возрасту группе сравнения 2 ($p > 0,05$) и не меняющееся относительное количество НГ — 47,5 (39,5; 51,5) % против 47,0 (46,0; 58,5) % в группе сравнения, количество палочкоядерных форм НГ не отличалось от показателей условно-здоровых детей и не отражало наличие воспалительной реакции (Рис. 1).

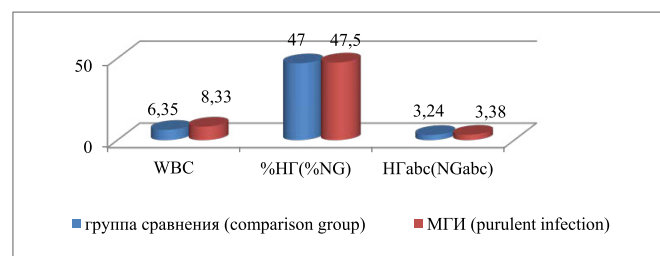


Рис. 1. Содержание общего числа лейкоцитов и количества нейтрофильных гранулоцитов периферической крови у детей с острыми гнойно-воспалительными заболеваниями мягких тканей 5-9 лет

Fig. 1. The content of leukocytes and neutrophilic granulocytes in peripheral blood in 5-9 years old children with small purulent infections of soft tissues

Кроме того, обнаружено, что показатели фагоцитарной функции НГ в ПК детей с МГИ статистически значимо не отличались от показателей группы сравнения, что также свидетельствовало об отсутствии активации и блокаде ответа на инфекционный процесс (Рис. 2).

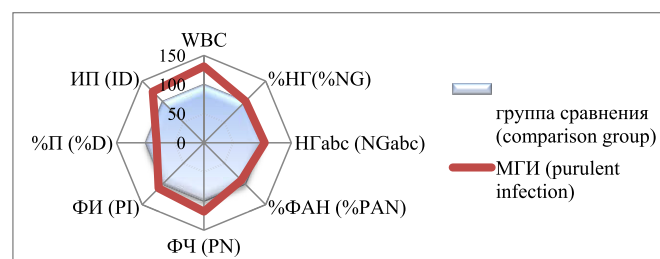


Рис. 2. Особенности фагоцитарной функции НГ у детей с острыми гнойно-воспалительными заболеваниями мягких тканей в крови (% от группы сравнения)

Fig. 2. Features of the phagocytic function of NG in blood in children with acute small purulent infections of soft tissues (% from comparison group)

Так, количество активно фагоцитирующих НГ (%ФАН) составило 50 (46,5; 60,1)% против 55 (50,0; 57,0) % в группе сравнения ($p>0,05$), показатели, характеризующие процессы захвата БАГ – ФЧ 4,84 (4,1; 7,05) против 4,1 (3,71; 5,7) ($p>0,05$); ФИ 2,71 (1,78; 3,73) против 2,46 (1,77; 3,25) в группе сравнения. На этом фоне отмечалось снижение % П – 57,5 (51,4; 67,7) % против 62,64 (57,9; 62,92) % в группе сравнения при незначительном повышении ИП 1,95 (1,5; 2,8) против 1,57 (1,34; 1,88) в группе сравнения ($p_1>0,05$; $p_2>0,05$) (Рис. 2). Следует отметить, что при изучении образцов ПК не выявлено способности НГ к спонтанному и индуцированному формированию NET, как у условно-здоровых детей, так и детей с МГИ.

При исследовании морфологической картины в мазках-отпечатках установлено, что на 2–3 сутки острого гнойного процесса НГ составляют основную долю клеток, в исследуемом материале раневого экссудата. Так, выявлено, что при МГИ реализация бактерицидного потенциала НГ, пришедших в очаг воспаления, суммарно осуществляется как минимум

2 механизмами – фагоцитозом и формированием NET. При этом НГ только в 35,7 (29,7; 36,8)% активно фагоцитировали *S.epidermidis*, *S.aureus*, в 21,3 (14,7; 31,9)% НГ сформировали четко визуализированные NET, при этом 15,5 (10,7; 22,4)% клеток приходилось на долю погибших – «отработавших НГ», которые уже находились в состоянии некротических изменений или апоптоза. Отмечено, что 26,4 (18,9; 29,3)% НГ экссудата/гноя были неактивными, полагаем, – дефектно функционирующими, т.к. они никак не реагировали на присутствие БАГ.

Анализ фагоцитарной активности НГ в реализации локального иммунного ответа продемонстрировал, что в мазках-отпечатках %НГ, участвующих в фагоцитозе, был в 1,4 раза ниже, чем в ПК. Так, %ФАН составил лишь 37,5 (20; 39)%, со снижением функции захвата – ФЧ 3,45 (2,6; 4,3), ФИ 1,13 (0,69; 1,3), в то же время на этом фоне (снижение % активно фагоцитирующих клеток и объема захваченных бактерий) отмечена полноценность переваривания – %П составил 66,1 (62,3; 66,3)%, ИП – 0,7 (0,4; 0,77) ($p<0,05$) (Рис. 3).

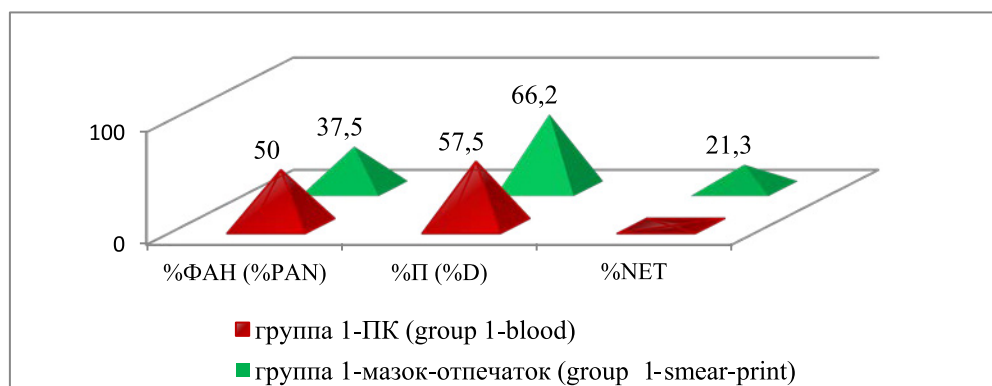


Рис. 3. Микробицидная функция нейтрофильных гранулоцитов (фагоцитоз, NET) у детей с острыми гнойно-воспалительными заболеваниями мягких тканей (Группа 1)

Fig. 3. Microbicidal function of neutrophilic granulocytes (phagocytosis, NET) in children with acute small purulent infections of soft tissue (Group 1)

В ходе исследований, позволяющих оценить варианты одновременного несения рецепторов CD64, CD16, CD32, CD11b на поверхностной мембране НГ, установлено, что у условно-здоровых детей 5–9 лет в ПК выявляется мажорная субпопуляция НГ CD64⁺CD16⁺CD32⁺CD11b⁺ и 2 минорные субпопуляции: CD64⁺CD16⁺CD32⁺CD11b⁺НГ и CD64⁺CD16⁺CD32⁻CD11b⁺НГ (Рис. 4). У детей

исследуемой группы с МГИ отмечалось значительное снижение в ПК процентного содержания НГ мажорной субпопуляции CD64⁺CD16⁺CD32⁺CD11b⁺ по сравнению с количеством у условно-здоровых детей в 1,5 раза ($p<0,05$). В то же время было значительно (в 15 раз) выше количество НГ с фенотипами CD64⁺CD16⁺CD32⁻CD11b⁺НГ ($p<0,05$) и в 3,5 раза CD64⁺CD32⁺CD16⁺CD11b⁺НГ ($p<0,05$) (Рис. 4).

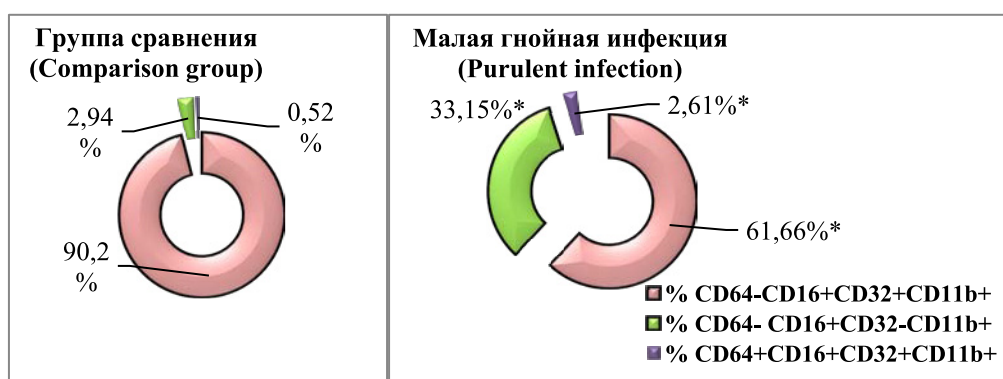


Рис. 4. Субпопуляции нейтрофильных гранулоцитов у условно здоровых детей и детей с острыми гнойно-воспалительными заболеваниями мягких тканей 5–9 лет (% от группы сравнения)

Fig. 4. Subpopulations of neutrophilic granulocytes in conditionally healthy children and children with acute small purulent infections of the soft tissues of 5–9 years old (% from the comparison group)

Примечание: * – различия показателей детей 5–9 лет с малой гнойной инфекцией (МГИ) по сравнению с условно-здоровыми детьми 5–9 лет (группа сравнения), $p < 0,05$.

Note: * – differences are significant between study group and comparison group, $p < 0,05$.

Установлено, что у детей 5–9 лет группы сравнения субпопуляция $CD64^{-}CD16^{+}CD32^{+}CD11b^{+}$ НГ составляет 90,24 (89,9; 96,8)%, в то время как при МГИ количество НГ этой субпопуляции в 1,46 раз меньше – 61,66 (59,7; 76,8)% ($p < 0,05$) (Рис. 5) При этом выявлено, при МГИ происходит трансформация фенотипа в $CD64^{-}CD16^{mid}CD32^{dim}CD11b^{bright}$ НГ по сравнению с фенотипом группы здорового контроля – $CD64^{-}CD16^{mid}CD32^{dim}CD11b^{dim}$. Отмечено, что при МГИ MFI CD11b был выше в 3,5 раза ($p < 0,05$) и составил 60,89 (54,5; 67,73) против 17,28 (14,28; 19,88) у здоровых детей ($p < 0,05$), при этом MFI CD32, MFI CD16 не отличались от группы сравнения ($p > 0,05$) (Рис. 5).

Количество НГ минорной субпопуляции $CD64^{+}CD16^{+}CD32^{+}CD11b^{+}$ НГ, составившее у здоровых детей 5–9 лет всего 0,52 (0,28; 1,30)%, при МГИ было значительно повышено – в 5 раз – до 2,61 (1,57; 4,05)% ($p < 0,05$). При этом наблюдалось усиление экспрессии в 3 раза CD16 рецепторов 111,20 (87,35; 120,11) против 37,37 (28,87; 42,80) в контроле ($p < 0,05$) и CD11b до 78,69 (52,0; 87,90) по сравнению с 25,79 (16,18; 30,42) у здоровых детей ($p < 0,05$). При этом MFI CD64 и MFI CD32 в этой субпопуляции

у условно-здоровых детей и пациентов с МГИ статистически значимо не отличались (Рис. 5). Такая трансформация приводила к изменению фенотипа $CD64^{dim}CD16^{dim}CD32^{mid}CD11b^{dim}$ НГ, регистрируемого в контрольной группе сравнения, на активированный фенотип $CD64^{dim}CD16^{bright}CD32^{mid}CD11b^{bright}$ при МГИ.

Особый интерес, с нашей точки зрения, представляет минорная субпопуляция $CD64^{-}CD16^{+}CD32^{-}CD11b^{+}$ НГ, которая присутствует в ПК условно-здоровых детей 5–9 лет в количестве 2,94 (2,15; 3,54)% и значительно увеличивается до 33,15 (24,45; 41,85)% при МГИ, что в 15 раз выше показателей группы сравнения ($p < 0,05$). При этом субпопуляция имеет высокое оснащение CD16, сопоставимое с показателями MFI мажорной субпопуляции группы сравнения (Рис. 5). Отсутствие мембранного рецептора CD32 может быть связано как с врожденным дефектом его экспрессии, так и с блокировкой экспрессии или шеддингом. При этом при МГИ компенсаторно в 8 раз увеличивается MFI CD11b до 49,32 (31,49; 76,56) ($p < 0,05$) против MFI 6,07 (5,88; 11,80) в группе сравнения ($p < 0,05$).

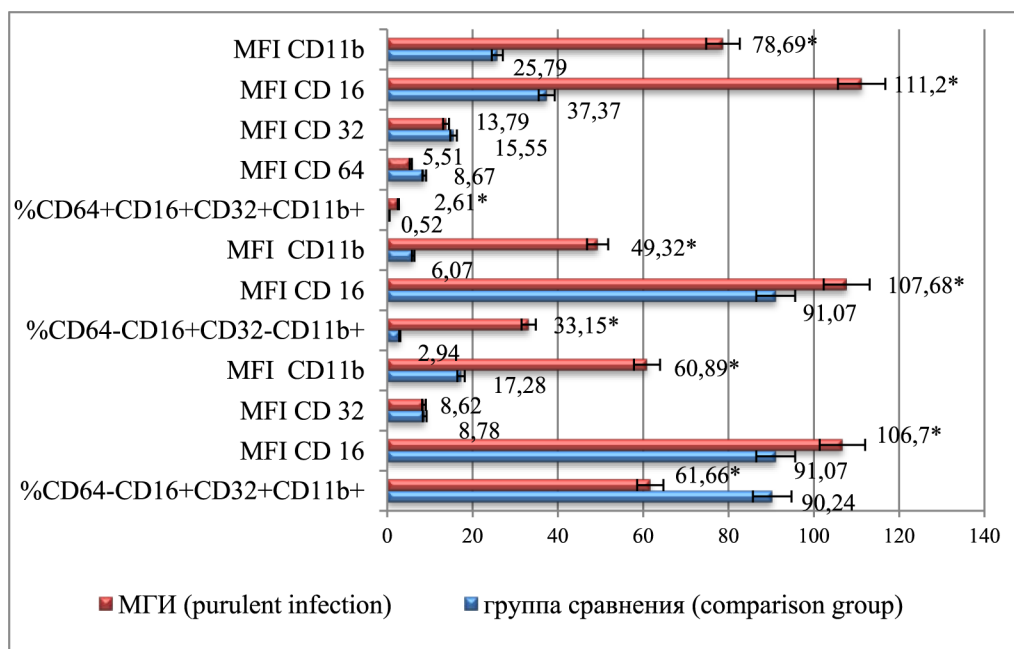


Рис. 5. Субпопуляции и фенотипические особенности нейтрофильных гранулоцитов у условно здоровых детей и детей с малой гнойной инфекции 5–9 лет

Fig. 5. Subpopulation and phenotype features of neutrophilic granulocytes of healthy children and children with small purulent infection

Примечание: * – различия показателей детей с малой гнойной инфекцией (МГИ) по сравнению с условно-здоровыми детьми 5–9 лет, $p < 0,05$.

Note: * – differences are significant between study group and comparison group, $p < 0,05$.

Заключение

Проведено оригинальное исследование, в котором были изучены особенности системной и локальной эффекторной функции НГ с параллельной оценкой состояния трансформированного фенотипа 3-х функционально значимых субпопуляций одной мажорной – $CD64^-CD16^+CD32^+CD11b^+$ и двух минорных субпопуляций $CD64^+CD16^+CD32^+CD11b^+$ НГ и $CD64^-CD16^+CD32^-CD11b^+$ НГ у детей, страдающих МГИ. При оценке системной эффекторной функции НГ ПК выявлено неадекватное реагирование клеток на БАГ в реакции фагоцитоза у пациентов с МГИ. При исследовании эффекторной функции локального пула НГ в мазках-отпечатках гнойного экссудата установлены дефекты процесса фагоцитоза, фагоцитировало только 35,7% НГ, имелось на-

рушение внутриклеточной киллинговой активности в сочетании с дефектом внеклеточной киллинговой активности – низким уровнем формирования NET (21,3%). При этом отмечено 26,4% неактивных НГ.

Таким образом, у пациентов с МГИ имеют место дефекты системной и локальной эффекторной функций НГ. Нарушения системной и локальной эффекторных функций НГ были ассоциированы с негативной трансформацией трех функционально значимых субпопуляций НГ ПК, оснащенных рецепторами, участвующими в реализации фагоцитарной функции клеток. Так, продемонстрировано значительное увеличение субпопуляции НГ с негативно трансформированным фенотипом $CD64^-CD16^+CD32^-CD11b^+$. Отсутствие адекватного возрастания уровня НГ с рецептором CD64 в субпо-

пуляции CD64⁺CD16⁺CD32⁺CD11b⁺НГ, и отсутствие экспрессии мембранных молекул CD64 и CD32 в субпопуляции CD64⁻CD16⁺CD32⁻CD11b⁺НГ предположительно является причиной неадекватного включения НГ в реализацию процессов фагоцитоза и воспаления, что и способствует возникновению нетипично протекающих МГИ у детей.

Выводы

Неэффективная работа НГ, выявленная как на системном, так и на локальном уровне при МГИ, обусловлена, по нашему мнению, появлением негативно трансформированной мажорной и неполноценно функционирующих минорных субпопуляций, значительное увеличение которых при МГИ является неблагоприятным прогностическим фактором.

Библиографический список

1. *Сепиашвили Р.И.* Физиология иммунной системы. Москва: Медицина. Здоровье. 2019. 360 с.
2. *Долгушин И.И.* Нейтрофильные гранулоциты: новые лица старых знакомых. Бюллетень сибирской медицины. 2019. Т. 18. № 1. С. 30—37.
3. *Yang F., Feng C., Zhang X., Lu J., Zhao Y.* The diverse biological functions of neutrophils, beyond the defense against infections. *Inflammation*. 2017. V. 40. P. 311—323.
4. *Mantovani A., Cassatella M.C., Costantini C., Jaillon S.* Neutrophils in the activation and regulation of innate and adaptive immunity. *Nature Reviews Immunology*. 2011. V. 11. P. 519—531.
5. *Yang H., Biermann M.H., Brauner J.M., Liu Y., Zhao Y., Herrmann M.* New insights into neutrophil extracellular traps: mechanisms of formation and role in inflammation. *Front. Immunol.* 2016. V. 7. P. 302.
6. *Нестерова И.В., Колесникова Н.В., Чудилова Г.А., Ломтатидзе Л.В., Ковалева С.В., Евглевский А.А., Нгуен Т.З.Л.* / Новый взгляд на нейтрофильные гранулоциты: переосмысление старых догм (Часть 2). *Инфекция и иммунитет*. 2018. Т. 8. № 1. С. 7—18.
7. *Нестерова И.В., Чудилова Г.А., Ковалева С.В., Тараканов В.А., Ломтатидзе Л.В., Колесникова Н.В., Русинова Т.В., Евглевский А.А.* Нейтрофильные гранулоциты: отражение в зеркале современных представлений. Capricorn Publishing, UK, USA, Moscow. 2018. 338 с.
8. *Beysrau M., Bodkin J.V., Nourshargh S.* Neutrophil heterogeneity in health and disease: a revitalized avenue in inflammation and immunity. *Open Biol.* 2012. V.2. P. 120—134.
9. *Scapini P., Marini O., Tecchio C., Cassatella M.A.* Human neutrophils in the saga of cellular heterogeneity: insights and open questions. *Immunol. Rev.* 2016. V.273. № 1. P. 48—60.
10. *Garley M., Jabłońska E.* Heterogeneity among neutrophils // *Arch. Immunol. Ther. Exp. (Warsz)*. 2018. V.66. № 1. P. 21—30.
11. *Cortjens B., Ingelse S.A., Calis J.C., Vlaar A.P., Koenderman L., Bem R.A., van Woensel J.B.* Neutrophil subset responses in infants with severe viral respiratory infection. *Clinical immunology*. 2017. V. 176. P. 100—106.
12. *Silvestre-Roig C., Hidalgo A., Soehnlein O.* Neutrophil heterogeneity: implications for homeostasis and pathogenesis. *Blood*. 2016. V. 127. P. 2173—2181.
13. *Bournazos S., Wang T., Ravetch J.V.* The role and function of Fcγ receptors on myeloid cells. *Microbiology spectrum*. 2016. V. 4. № 6. P. 10.
14. *Yin W.P., Li J.B., Zheng X. F, An L., Shao H., Li C.S.* Effect of neutrophil CD64 for diagnosing sepsis in emergency department. *World journal of emergency medicine*. 2020. V. 11. № 2. P. 79—86.
15. *El-Madbouly A.A., El Sehemawy A.A., Eldesoky N.A., Abd Elgalil H.M., Ahmed A.M.* Utility of presepsin, soluble triggering receptor expressed on myeloid cells-1, and neutrophil CD64 for early detection of neonatal sepsis. *Infect Drug Resist.* 2019. V. 12. P. 311—319.
16. *Metelitsa L.S., Gillies S.D., Super M., Shimada H., Reynolds C.P., Seeger R.C.* Antidisialogangliosid/granulocyte macrophage — colony-stimulating factor fusion protein facilitates neutrophil antibody-dependent cellular cytotoxicity and depends on FcγRII (CD32) and Mac-1 (CD11b/CD18) for enhanced effector cell adhesion and azurophil granule exocytosis. *Blood*. 2002. V. 99. № 11. P. 4166—4173.
17. *Lau D., Mollnau H., Eiserich J.P., Freeman B.A., Daiber A., Gehling U.M., Brümmer J., Rudolph V., Münzel T., Heitzer T., Meinertz T., Baldus S.* Myeloperoxidase mediates neutrophil activation by association with CD11b/CD18 integrins. *Proc. Natl. Acad. Sci. U S A*. 2005. V. 102. № 2. P. 431—436.
18. *Киселева Е.П.* Новые представления о противоионфекционном иммунитете. *Инфекция и иммунитет*. 2011. Т. 1. № 1. С. 9—14.
19. *Elghetany M.T.* Surface antigen changes during normal neutrophilic development: a critical review. *Blood Cells Mol. Dis.* 2002. V. 28. № 2. P. 260—274.
20. *Fortunati E., Kazemier K.M., Grutters J.C., Koenderman L., Van Den Bosch V.J.* Human neutrophils switch to an activated phenotype after homing to the lung irrespective of inflammatory disease. *Clin. Exp. Immunol.* 2009; 155: 559—566.

References

1. *Sepiashvili R.I.* *Physiology of the immune system*. Moscow: Medicine — Health, 2019. 360 p. (In Russ.)
2. *Dolgushin I.I.* Neutrophil granulocytes: new faces of old acquaintances. *Bulletin of Siberian Medicine*. 2019;18(1): 30—7. (In Russ.)
3. *Yang F., Feng C., Zhang X., Lu J., Zhao Y.* The diverse biological functions of neutrophils, beyond the defense against infections. *Inflammation*. 2017;40: 311—23.
4. *Mantovani A., Cassatella M.C., Costantini C., Jaillon S.* Neutrophils in the activation and regulation of innate and adaptive immunity. *Nature Reviews Immunology*. 2011;11: 519—31.

5. Yang H., Biermann M.H., Brauner J.M., Liu Y., Zhao Y., Herrmann M. New insights into neutrophil extracellular traps: mechanisms of formation and role in inflammation. *Front. Immunol.* 2016; 7:302.
6. Nesterova I.V., Kolesnikova N.V., Chudilova G.A., Lomtadidze L.V., Kovaleva S.V., Evglevsky A.A., Nguyen T.Z.L. A new look at neutrophilic granulocytes: rethinking old dogmas. (Part 2). *Infection and immunity.* 2017; 7(3): 219—30. (In Russ.)
7. Nesterova I.V., Chudilova G.A., Kovaleva S.V., Tarakanov V.A., Lomtadidze L.V., Kolesnikova N.V., Rusinova T.V., Yevglevsky A.A. *Neutrophilic granulocytes: reflection in the mirror of modern ideas.* Capricorn Publishing, UK, USA, Moscow, 2018. 338 p. (In Russ.)
8. Beyrau M., Bodkin J.V., Nourshargh S. Neutrophil heterogeneity in health and disease: a revitalized avenue in inflammation and immunity. *Open Biol.* 2012;2:120—34.
9. Scapini P., Marini O., Tecchio C., Cassatella M.A. Human neutrophils in the saga of cellular heterogeneity: insights and open questions. *Immunol. Rev.* 2016; 273(1):48—60.
10. Garley M., Jabłońska E. Heterogeneity among neutrophils. *Arch. Immunol. Ther. Exp. (Warsz).* 2018; 66(1):21—30.
11. Cortjens B., Ingelse S.A., Calis J.C., Vlaar A.P., Koenderman L., Bem R.A., van Woensel J.B. Neutrophil subset responses in infants with severe viral respiratory infection. *Clinical immunology.* 2017; 176: 100—106.
12. Silvestre-Roig C., Hidalgo A., Soehnlein O. Neutrophil heterogeneity: implications for homeostasis and pathogenesis. *Blood.* 2016; 127: 2173—81.
13. Bournazos S., Wang T., Ravetch J.V. The role and function of Fcγ receptors on myeloid cells. *Microbiology spectrum.* 2016; 4(6):10.
14. Yin W. P., Li J.B., Zheng X.F., An L., Shao H., Li C.S. Effect of neutrophil CD64 for diagnosing sepsis in emergency department. *World journal of emergency medicine.* 2020;11(2): 79—86.
15. El-Madbouly A.A., El Sehemawy A.A., Eldesoky N.A., Abd Elgalil H.M., Ahmed A.M. Utility of presepsin, soluble triggering receptor expressed on myeloid cells-1, and neutrophil CD64 for early detection of neonatal sepsis. *Infect. Drug Resist.* 2019;12: 311—19.
16. Metelitsa L.S., Gillies S.D., Super M., Shimada H., Reynolds C.P., Seeger R.C. Antidisialogangliosid/granulocyte macrophage — colony-stimulating factor fusion protein facilitates neutrophil antibody-dependent cellular cytotoxicity and depends on FcγRII (CD32) and Mac-1 (CD11b/CD18) for enhanced effector cell adhesion and azurophil granule exocytosis. *Blood.* 2002; 99 (11): 4166—73
17. Lau D., Mollnau H., Eiserich J.P., Freeman B.A., Daiber A., Gehling U.M., Brümmer J., Rudolph V., Münzel T., Heitzer T., Meinertz T., Baldus S. Myeloperoxidase mediates neutrophil activation by association with CD11b/CD18 integrins. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 2005; 102(2): 431—6.
18. Kiseleva E.P. New ideas on anti-infectious immunity. *Infection and immunity.* 2011;1(1): 9—14. (In Russ.)
19. Elghetany M.T. Surface antigen changes during normal neutrophilic development: a critical review. *Blood Cells Mol. Dis.* 2002; 28(2): 260—74.
20. Fortunati E., Kazemier K.M., Grutters J.C., Koenderman L., Van Den Bosch V.J. Human neutrophils switch to an activated phenotype after homing to the lung irrespective of inflammatory disease. *Clin. Exp. Immunol.* 2009; 155:559—66.

Ответственный за переписку: Чудилова Галина Анатольевна — доцент, кандидат биологических наук, Кубанский государственный медицинский университет, 350063, ул. им. Митрофана Седина, д. 4, г. Краснодар, Россия.
E-mail: chudilova2015@yandex.ru

Чудилова Г.А. SPIN: 2092—6412, ORCID: 0000—0001—8005—9325
Нестерова И.В. SPIN: 4714—2488, ORCID: 0000—0002—5339—4504
Русинова Т.В. SPIN: 9591—0848, ORCID: 0000—0003—2962—3212
Ковалева С.В. SPIN: 8289—5342, ORCID: 0000—0002—9604—5806
Павленко В.Н. SPIN: 4499—9021, ORCID: 0000—0002—1912—2038
Тараканов В.А. SPIN: 5622—1496, ORCID: 0000—0001—8654—1454
Барова Н.К. SPIN: 5365—0960

Corresponding author: Chudilova G.A. — Associate Professor, PhD, Kuban State Medical University, 350063, ul. Mitrophan Sedina, 4, Krasnodar, Russia, Email: chudilova2015@yandex.ru

Chudilova G.A. SPIN: 2092—6412, ORCID: 0000—0001—8005—9325
Nesterova I.V. SPIN: 4714—2488, ORCID: 0000—0002—5339—4504
Kovaleva S.V. SPIN: 8289—5342, ORCID: 0000—0002—9604—5806
Rusinova T.V. SPIN: 9591—0848, ORCID: 0000—0003—2962—3212
Pavlenko V.N. SPIN: 4499—9021, ORCID: 0000—0002—1912—2038
Tarakanov V.A. SPIN: 5622—1496, ORCID: 0000—0001—8654—1454
Barova N.K. SPIN: 5365—0960

ТРАВМАТОЛОГИЯ И ОРТОПЕДИЯ. НАУЧНАЯ СТАТЬЯ
TRAUMATOLOGY AND ORTHOPEDICS. RESEARCH ARTICLE

DOI: 10.22363/2313-0245-2020-24-3-227-236

Трансфораминальное эндоскопическое удаление грыжи
межпозвонковых дисков пояснично-крестцового отдела
позвоночника с пункционной нуклеопластикойМ.Д. Абакиров¹, О.А. Аль Баварид¹, С.Т. Мамырбаев¹, М.А. Панин¹, Р.М. Нурмухаметов¹,
Р.Р. Абдрахманов¹, В. Алавайда², К. Рамулгон¹, А.А. Аленизи¹¹ Российский университет дружбы народов, г. Москва, Российская Федерация² Американский университет Мадабы, г. Мадаба, Иордания

Аннотация. *Актуальность.* Трансфораминальное эндоскопическое удаление грыжи в настоящее время является одним из наиболее эффективных и, в то же время, сравнительно безопасных методов лечения межпозвонковой грыжи пояснично-крестцового отдела позвоночника. *Цель:* оценка эффективности трансфораминальной эндоскопической дискэктомии в комбинации с пункционной нуклеопластикой в лечении грыж пояснично-крестцового отдела позвоночника. *Материалы и методы.* В качестве материалов и методов исследования были оценены результаты эндоскопической дискэктомии с нуклеопластикой у 87 пациентов (43 мужчины и 44 женщины) в возрасте от 19 до 62 лет. Длительность наблюдения в послеоперационном периоде составила в среднем 18,7±6 месяцев (от 7,2 до 28 месяцев). Для оценки клинической эффективности выполненных оперативных вмешательств, динамика болевого синдрома была проанализирована при помощи визуальной аналоговой шкалы (ВАШ). Состояние пациентов, болевой синдром и степень нарушения жизнедеятельности были оценены по индексу Освестри (ODI). Для оценки результатов операции также были проанализированы послеоперационные осложнения. В настоящем исследовании рассмотрена эффективность данного метода у 87 больных. В первую очередь оценивались субъективные критерии — уровень болевого синдрома и степень нарушения жизнедеятельности. *Результаты.* У всех пациентов отмечено снижение интенсивности болевого синдрома и улучшение параметров жизнедеятельности. Показатели ВАШ в течение полугода после операции снизились более чем вдвое, ODI — втрое. Вследствие отсутствия аналогичных исследований (эндоскопия плюс нуклеопластика) результаты нашей работы сопоставлялись с результатами эндоскопического удаления грыжи без нуклеопластики. При сопоставлении результатов субъективной оценки состояния больных после операции в настоящем исследовании с данными литературы в данной выборке пациентов наблюдались некоторые интра- и послеоперационные осложнения. *Выводы.* Применение пункционной нуклеопластики в качестве второго этапа малоинвазивного удаления грыжи МПД является эффективным методом лечения, значительно снижая частоту рецидивов заболевания.

Ключевые слова: трансфораминальная эндоскопическая, пункционная нуклеопластика; грыжа пояснично-крестцового отдела позвоночника

© Абакиров М.Д., Аль Баварид О.А., Мамырбаев С.Т., Панин М.А., Нурмухаметов Р.М., Абдрахманов Р.Р., Алавайда В., Рамулгон К., Аленизи А.А., 2020



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

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

Вклад авторов: Аль Баварид О.А. — обзор литературы. Абакиров М.Д. — написание текста; Мамырбаев С.Т., Панин М.А., Нурмухаметов Р.М. — статистическая обработка данных; Абдрахманов Р.Р., Аленизи А.А. — сбор и обработка материалов; Алавайда В., Рамулгон К. — концепция и дизайн исследования.

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

Поступила 10.05.2020. Принята 08.06.2020

Для цитирования: Абакиров М.Д., Аль Баварид О.А., Мамырбаев С.Т., Панин М.А., Нурмухаметов Р.М., Абдрахманов Р.Р., Алавайда В., Рамулгон К., Аленизи А.А. Трансфораминальное эндоскопическое удаление грыжи межпозвонковых дисков пояснично-крестцового отдела позвоночника с пункционной нуклеопластикой // Вестник Российского университета дружбы народов. Серия: Медицина. 2020. Т. 24. № 3. С. 227—236. DOI: 10.22363/2313-0245-2020-24-3-227-236

Clinical evaluation for the transforaminal endoscopic hernia of the intervertebral disc of the lumbosacral spine with puncture nucleoplasty

M.D. Abakirov¹, O.A. Al-Bawareed¹, S.T. Mamyrbayev¹, M.A. Panin¹, R.M. Nurmukhametov¹, R.R. Abdrakhmanov¹, W. Alawaida², K. Ramulgon¹, A.A. Alenizi¹

¹ Peoples' Friendship University of Russia (RUDN University), Moscow, Russian Federation

² American University of Madaba (AUM), Madaba, Jordan

Abstract. Transforaminal endoscopic hernia removal is currently one of the most effective and relatively safe methods of treating an intervertebral hernia of the lumbosacral spine. In the current study we aim to evaluate the effectiveness of transforaminal endoscopic discectomy in combination with puncture nucleoplasty as a surgical protocol to treat hernias of the lumbosacral spine. 87 patients (43 men and 44 women) aged 19 to 62 years were enrolled in our study and underwent proper evaluation. The duration of follow-up in the postoperative period averaged 18.7 ± 6 months (from 7.2 to 28 months). To assess the clinical effectiveness of the performed surgical interventions, the dynamics of the pain syndrome was analyzed using a visual analogue scale (VAS). Patient status, pain and disability were assessed using Oswestry Disability Index (ODI). Postoperative complications were also analyzed to evaluate the results of the operation. Moreover, objective criteria were used to assess the level of pain and the degree of disability. All patients showed a decrease in pain intensity and an improvement in the vital signs. Long follow up for ODI within six months after the operation showed a significant decrease by two to three times. Due to the lack of similar studies (endoscopy plus nucleoplasty), the results of our work were compared with the results of endoscopic hernia removal without nucleoplasty. However, in the evaluated patients, some intra- and postoperative complications were observed. In conclusion, the use of puncture nucleoplasty as the second stage of minimally invasive hernia removal of muscle tension dysphonia (MTD) is an effective treatment method, significantly reducing the recurrence rate of the disease.

Key words: transforaminal endoscopic, puncture nucleoplasty, hernia of the lumbosacral spine

Authors contributions. Al Bawareed O.A. — literature review. Abakirov M.D. — writing the text; Mamyrbayev S.T., Panin M.A., Nurmukhametov R.M., Alenizi A.A. — statistical data processing; Abdrakhmanov R.R. — collection and processing of materials; Alawaida W., Ramulgon K. — concept and design of the research.

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

Received 10.05.2020. Accepted 08.06.2020

For citation: Abakirov M.D., Al-Bawareed O.A., Mamyrbayev S.T., Panin M.A., Nurmukhametov R.M., Abdrakhmanov R.R., Alawaida W., Ramulgon K., Alenizi A.A. Clinical evaluation for the transforaminal endoscopic hernia of the intervertebral disc of the lumbosacral spine with puncture nucleoplasty. *RUDN Journal of Medicine*. 2020; 24 (3): 227—236. DOI: 10.22363/2313-0245-2020-24-3-227-236

По данным современных литературных источников, около 80 % людей в течение жизни перенесли по крайней мере один эпизод боли в пояснице с наличием или отсутствием боли в нижних конечностях [1]. До 70 % людей хотя бы раз в жизни испытывали такую боль в спине, которая заставила их обратиться к невропатологу, а 19 % из обратившихся были вынуждены прибегнуть к операции из-за отсутствия ощутимого эффекта от консервативной терапии [2, 3]. У 5—10 % пациентов боль в пояснице обусловлена грыжами межпозвонковых дисков и в 43 % случаев сопровождается радикулопатией и ишиасом [4]. Число пациентов, имеющих грыжу межпозвонкового диска, увеличивается во всем мире, в том числе за счет лиц молодого возраста.

В настоящее время одним из наиболее эффективных и в то же время сравнительно безопасных методов лечения межпозвонковой грыжи пояснично-крестцового отдела позвоночника является эндоскопическое удаление [5].

В истории развития спинальной эндоскопии важную роль сыграл американский ортопед иранского происхождения Р. Камбин. Еще в 1973 году он начал применение заднебокового доступа к смежному межпозвонковому диску (МПД), используя при открытом вмешательстве канюлю для биопсии. За счет применения данной методики механически удалялась часть пульпозного ядра. С середины 80-х годов прошлого столетия Р. Камбин разработал оригинальный инструмент для осуществления пункционного доступа к МПД. Он также описал зону безопасного входа в МПД, которая с тех пор носит его имя — «треугольник Камбин’а». В 90-х годах тем же автором была предложена методика, благодаря которой стало возможным применение эндоскопической дискэктомии и эндоскопического заднего межтелового спондилодеза; был разработан и внедрен в клиническую практику оригинальный

порт для интерламинарного доступа. В 1996 году ученым разработаны принципы эндоскопической декомпрессии при лечении дегенеративного стеноза позвоночного канала [6, 7]. Таким образом, в хирургическую практику были внедрены эндоскопические методы удаления межпозвонковых грыж, среди которых для лечения грыж на уровне пояснично-крестцового отдела позвоночника применяется чрескожная трансфораминальная эндоскопическая поясничная дискэктомия (Percutaneous Transforaminal endoscopic lumbar discectomy — PTELD). PTELD обладает особенностями и преимуществами минимально инвазивного лечения, включая небольшой разрез, незначительную кровопотерю, атравматичность и, как следствие, раннюю реабилитацию. PTELD не нарушает структуру позвоночного канала, не влияет на стабильность позвоночника и не приводит к значительному послеоперационному фиброзу в позвоночном канале [8, 9]. Несмотря на очевидные преимущества, PTELD имеет и свои недостатки, в частности, это — достаточно высокая частота рецидивов грыжи (от 10,9 % и до 13,9 %) после такого хирургического вмешательства [10].

Установлено, что причиной рецидивов межпозвонковой грыжи являются микроразрывы фиброзного кольца.

В связи с этим представляется актуальным поиск путей снижения частоты рецидивов грыжи. Одним из методов, который может быть использован для профилактики рецидива, может явиться нуклеопластика в качестве второго этапа малоинвазивной хирургии межпозвонковой грыжи пояснично-крестцового отдела позвоночника. Механизм действия пункционной нуклеопластики заключается в припаивании грыжевого отверстия в фиброзном кольце. Кроме того, воздействие на диск радиочастотной энергией позволяет блокировать повторное пролабирование по причине склеротических изменений. В настоящее время ну-

клеопластика (чрескожная декомпрессия поясничного диска) — это самостоятельная минимально инвазивная процедура, которая применяется для лечения симптоматических грыж поясничного диска [11, 12].

Цель. Целью данного исследования явилась оценка эффективности трансфораминальной эндоскопической дискэктомии в комбинации с пункционной нуклеопластикой в лечении грыж пояснично-крестцового отдела позвоночника.

Материалы и методы

Проведение данного исследования было одобрено этическим комитетом кафедры травматологии и ортопедии РУДН. До начала исследования 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.

В качестве основного критерия включения в исследование принималось наличие симптоматических первичных грыж межпозвонковых дисков у пациентов на уровне поясничного отдела позвоночника, на фоне неэффективности консервативного лечения. К критериям исключения относилось наличие дегенеративного стеноза позвоночного канала, спондилолистеза, деформации позвоночника. Всем пациентам, включенным в исследование, было проведено хирургическое вмешательство на одном уровне.

Были оценены результаты эндоскопической дискэктомии с нуклеопластикой у 87 пациентов (43 мужчины и 44 женщины) в возрасте от 19 до 62 лет. Длительность наблюдения в послеоперационном периоде составила в среднем $18,7 \pm 6$ месяцев (от 7,2 до 28 месяцев).

Исходя из данных анамнеза заболевания и дооперационных МРТ, анализировались следующие факторы: вид и локализация грыжи МПД по рекомендациям Американской ассоциации нейрорадиологов, степень дегенерации оперируемого МПД по С.В. Pfirrman, степень дегенеративных изменений костной ткани в оперируемом и смежных сегментах по М.Т. Modic. Дополнительно выполнялась оценка спондилографии пояснично-крестцового отдела позвоночника.

Чаще всего отмечалась локализация грыжи на уровне L4-L5 и L5-S1 (48 % и 36 %, соответствен-

но), на уровне L3-L4 — у 10 %, на уровне L2-L3 — у 5 %, отмечен всего 1 случай (1,1 %) расположения грыжи на уровне L1-L2. По виду грыж относительно позвоночного канала и корешковых отверстий выделялись: срединные, заднебоковые, фораминальные, экстрафораминальные грыжи дисков (табл. 1).

Таблица 1
Виды грыж МПД относительно позвоночного канала

Types of hernias MTD relative to the spinal canal		
	N пациентов N of patients	%
Срединная medial	10	11
Заднебоковая Posterolateral	46	53
Фораминальная Foraminal	23	26
Экстрафораминальная Extraforaminal	8	10

Степень тяжести дегенерации дисков по Pfirrman [12] от I до V степени представлена на диаграмме (Рис. 1). У большинства пациентов отмечалась III и IV степень дегенеративных изменений (36,8 % и 42,5 %, соответственно). Изменения тел позвонков, смежных с поврежденными дисками, оценивались при исследовании МРТ на предоперационном этапе: отмечено 8 случаев (9,1 %) изменений Modic 1 и 12 пациентов с признаками изменений Modic 2 (13,7 %) [13].

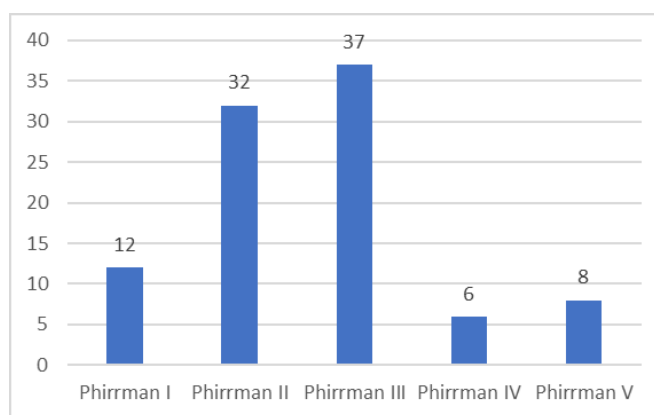


Рис. 1. Степень тяжести дегенеративных изменений дисков по Pfirrman у пациентов настоящего исследования

Fig. 1. The severity of degenerative disc changes by Pfirrman in patients of this study

Техники операции. Всем пациентам было проведено хирургическое лечение. Проведение эндоскопического вмешательства осуществлялось с применением комбинированной эндотрахеальной анестезии в положении пациента на животе на раме Wilson. После выполнения предварительной разметки операционного поля под флуороскопическим контролем определялась оптимальная траектория проведения инструментов. Хирургический доступ выполнялся на расстоянии 12—14 см от линии остистых отростков на уровне L5-S1, 10—12 см — на уровне L4-L5, от 6 до 8 см на вышележащих уровнях. В процессе планирования доступа учитывалась локализация грыжевого выпячивания в прямой проекции. В случае каудальной миграции грыжи и (или) латеральное ее расположения, траектория доступа в коронарной плоскости была более “крутой”. При краниальной миграции и (или) медиальной локализации грыжи выбиралась более “пологая” траектория. В боковой проекции линия

доступа отображалась как пересечение задне-верхнего края тела нижележащего позвонка. Пункционная игла, гибкий проводник, дилататоры и рабочая канюля были установлены под контролем С-дуги как в прямой, так и в боковой проекциях. Установка дилататора выполнялась сквозь межпозвонковое отверстие до момента соприкосновения с МПД. Соприкосновения инструмента и МПД должно произойти в позвоночном канале субартикулярной зоны вдоль медиальной педикулярной линии.

После установки дилататоров на участок верхнего суставного отростка того позвонка, который был нижележащим, применяли корончатые фрезы для краевой резекции кости. На завершающем этапе обеспечения доступа осуществлялась установка рабочей канюли. При этом последнее действие проводилось строго трансфораминальным способом через позвоночный канал, а не в МПД. Внешний вид этой процедуры показан на рис. 2.

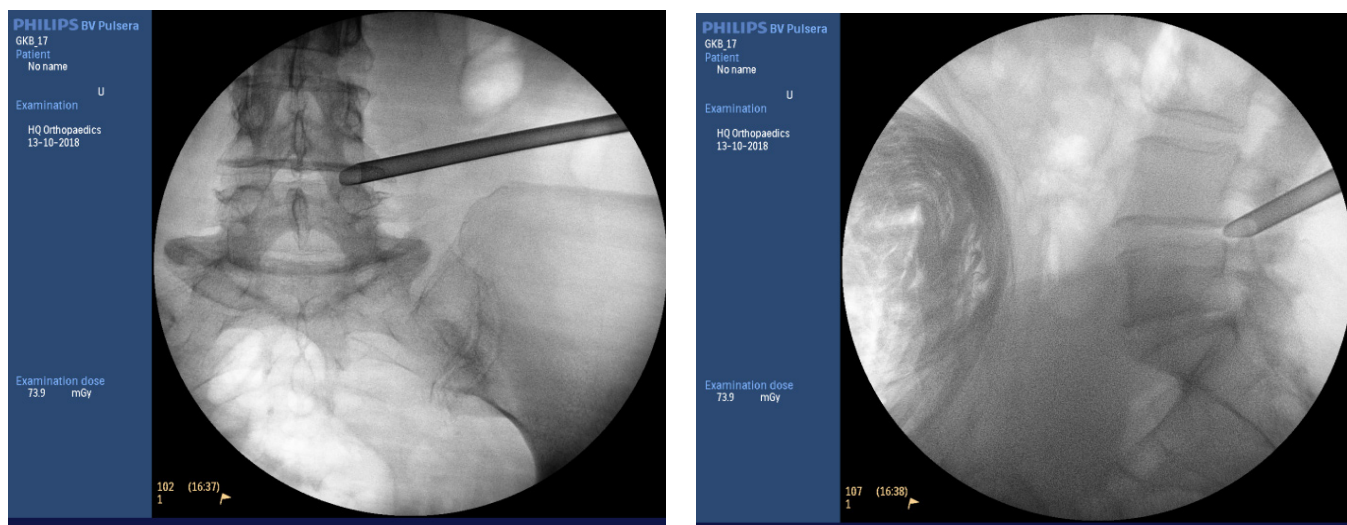


Рис. 2. Положение дилататоров в прямой проекции и боковой проекции

Fig. 2. The position of the dilators in direct projection and lateral projection

Для дополнительного расширения межпозвонкового отверстия под визуальным контролем использовалась эндоскопическая шейверная система с алмазным бором. После установки фораминоскопа проводилась ревизия эпидурального пространства с удалением свободных фрагментов и (или) МПД.

Также проводилась ревизия полости МПД. Для осуществления пункционной нуклеопластики применялся электрод с изогнутой канюлей марки 17G, Cosman Medical (рис. 3). Установка электрода проводилась сквозь тубус эндоскопа в область задних отделов фиброзного кольца со стороны грыжи МПД.

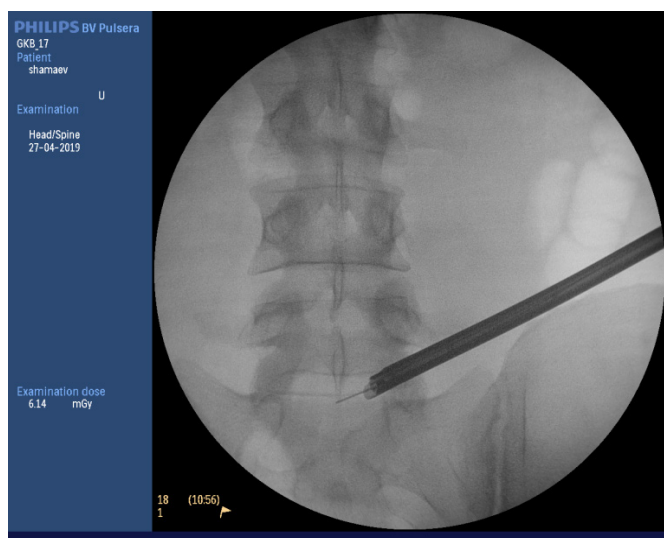


Рис. 3. Установка электрода через тубус

Fig. 3. Installing an electrode through a tube

Выполнение процедуры нуклеопластики проводилось с помощью аппарата G4 (Cosman Medical). При этом выполнялся контролируемый нагрев ткани диска до 42 °С в течение 4 мин. Гемостаз выполнялся с использованием биполярной коагуляции. Рана закрывалась при помощи одиночного шва (рис. 4).

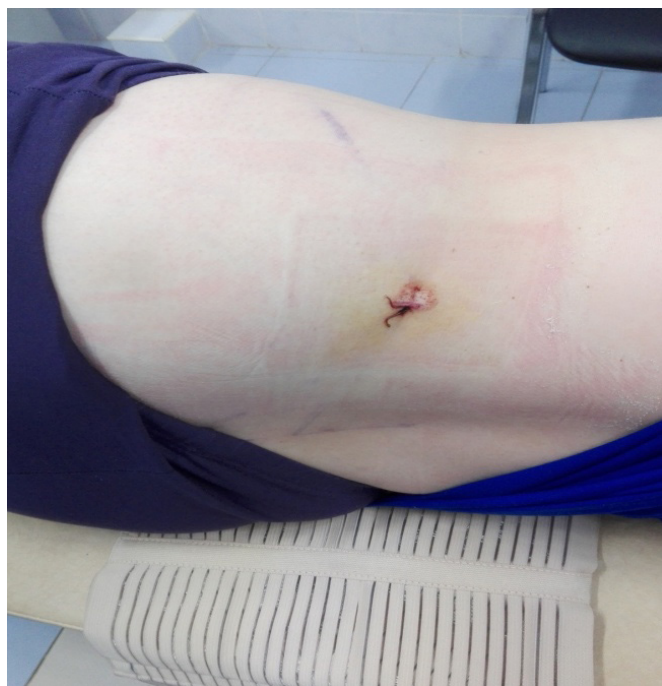


Рис. 4. Внешний вид после ушивания раны

Fig. 4. Appearance after wound closure

Выписка пациентов проводилась на следующий день после операции.

Исходы лечения. Для оценки клинической эффективности выполненных оперативных вмешательств динамика болевого синдрома была проанализирована при помощи визуальной аналоговой шкалы (ВАШ). Состояние пациентов, болевой синдром и степень нарушения жизнедеятельности были оценены по индексу Освестри (ODI).

Оценка состояния пациентов осуществлялась до операции, через три месяца после операции, а также спустя полгода после нее.

Для оценки результатов операции также были проанализированы следующие послеоперационные осложнения: повреждение твердой мозговой оболочки (ТМО), повреждение нервного корешка, нарастание неврологического дефицита, необходимость конверсии эндоскопического вмешательства на открытое, необходимость проведения повторной операции в связи с рецидивом грыжи в срок до 3 месяцев после первичной.

Клинический пример. Пациентка 32 года. D.S Секвестрированная грыжа на уровне L4-L5 позвонка. Радикулопатия L5 слева. По данным МРТ, была выявлена секвестрированная грыжа L4-L5 (рис. 5). ВАШ-7—8 б, ODI —41 %.

По описанной выше методике было проведено трансфораминальное эндоскопическое удаление грыжи межпозвонкового диска с пункционной нуклеопластикой (рис. 6).

Через 6 месяцев после операции интенсивность болевого синдрома значительно снизилась (ВАШ 3—4 б, ODI —14 %). На рисунке 7 представлены результаты МРТ данной пациентки.

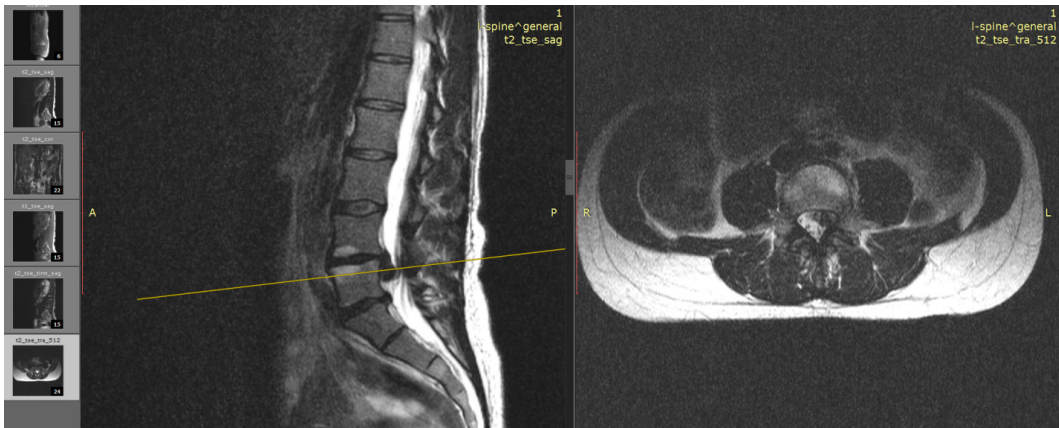


Рис. 5. МРТ картина, секвестрированная L4-L5 грыжа до операции
Fig. 5. MRI picture sequestered by L4-L5 hernia before surgery

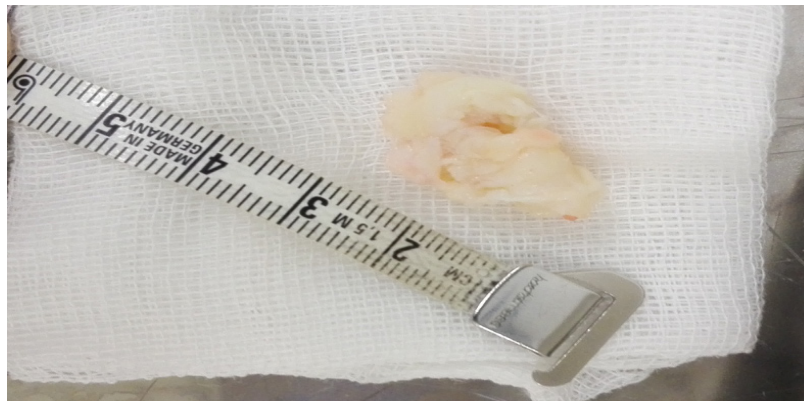


Рис. 6. Удаленная грыжа размером 2 см
Fig. 6. Remote hernia 2 cm in size

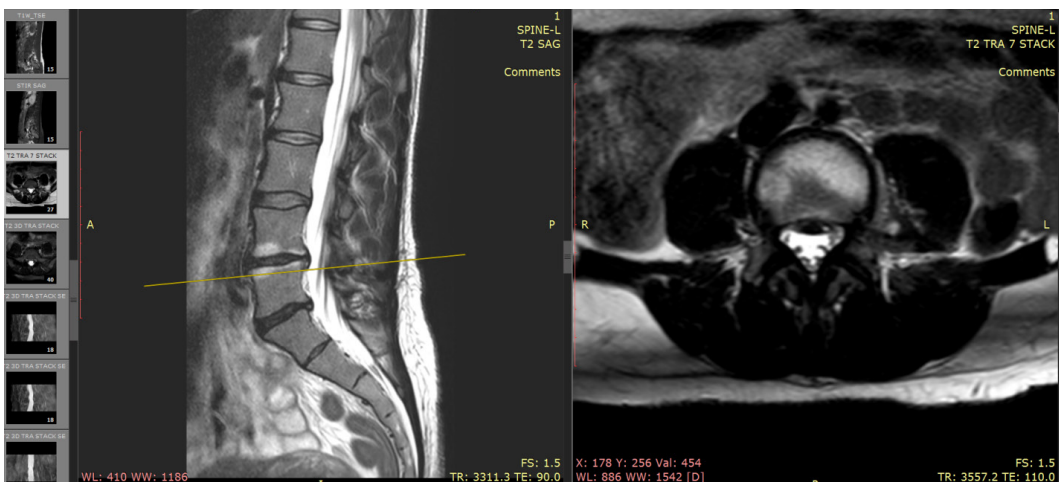


Рис. 7. Данные МРТ через 6 месяцев после операции
Fig. 7. MRI data 6 months after surgery

Результаты и обсуждение

До сегодняшнего дня результаты эндоскопического удаления грыжи с нуклеопластикой не оценивались. В настоящем исследовании рассмотрена эффективность данного метода у 87 больных. В первую очередь оценивались субъективные критерии — уровень болевого синдрома и степень нарушения жизнедеятельности.

У всех пациентов отмечено снижение интенсивности болевого синдрома и улучшение параметров жизнедеятельности. Показатели ВАШ в течение полугода после операции снизились более чем вдвое, ODI — втрое (табл. 2).

Таблица 2
Динамика болевого синдрома (ВАШ) и степень нарушения жизнедеятельности (ODI) после эндоскопического удаления грыжи с нуклеопластикой

Table 2
Dynamics of pain syndrome (VAS) and the degree of disability (ODI) after endoscopic removal of a hernia with nucleoplasty

	До операции Before surgery	3 месяца после операции 3 months after surgery	P	6 месяцев после операции 6 months after surgery	P
	(n = 87)	(n = 87)		(n = 87)	
ВАШ VAS	6,0 ± 0,7	3,4 ± 0,6	<0.05	2,6 ± 1,0	<0.05
ODI	51,5 ± 7,5	24,7 ± 8,0		17,6 ± 2,9	

Вследствие отсутствия аналогичных исследований (эндоскопия плюс нуклеопластика) результаты нашей работы сопоставлялись с результатами эндоскопического удаления грыжи без нуклеопластики. При сопоставлении результатов субъективной оценки состояния больных после операции в настоящем исследовании с данными литературы.

По данным Chan WB Peng, при оценке эффективности эндоскопического хирургического лечения грыж МПД поясничного отдела у 55 пациентов интенсивность боли (по ВАШ) через 6 месяцев после операции снизилась с 7,6 до 3,1, что соответствует полученным нами результатам (с 6,0 до 2,6) [13,14]. Тем же автором отмечено повышение удовлетворенности пациента результатами операции в 4 раза, в нашем исследовании — в 3 раза.

В данной выборке пациентов наблюдались некоторые интра- и послеоперационные осложнения. Повреждения нервного корешка с нарастанием неврологического дефицита было отмечено у двух пациентов. Выполнение конверсии доступа (с эндоскопического на открытый) проводилось при неполноценной декомпрессии корешка, в результате эндоскопии (2 наблюдения). В одном случае конверсия оказалась неоправданной, так как при открытом вмешательстве компрессия корешка не была выявлена. Во втором наблюдении конверсия была обусловлена анатомическими особенностями переходного позвонка L6.

Такие осложнения являются характерными для эндоскопического удаления грыжи МПД. Частота повреждения корешка по данным метанализа (более 10000 операций), проведенного Bin Zhu et al., колеблется от 1 до 6,7 %, в нашем исследовании — 1,1 %. Что касается интраоперационной конверсии, то по данным того же автора необходимость в ней возникает в 4,7—7,0 % наблюдений; в настоящем исследовании 2,3 %. Следует отметить, что указанные выше осложнения связаны исключительно с эндоскопическим этапом операции, а не с нуклеопластикой. Эффективность нуклеопластики следует оценивать по частоте рецидивов грыж МПД и, следовательно, необходимостью повторного вмешательства.

Ни в одном из наблюдений нами не было отмечено рецидива грыжи межпозвонкового диска. По данным доступной литературы, частота рецидивов составляет от 2,8 до 5 %.

Необходимость в повторной операции через 12 месяцев после первичной, по данным Kim SN et al., составила 7,4 % [15, 16]. В нашем исследовании повторное хирургическое вмешательство потребовалось в 2 раза реже — 3,4 % (3 пациента), причем во всех трех случаях показанием к повторной операции послужило неполное удаление грыжи в результате эндоскопии, а не рецидив грыжи. Причиной неполного удаления грыжи явился неадекватный выбор эндоскопического доступа к позвоночному каналу, что привело к сохранению подсвязочного и (или) секвестрированного компонента грыжи МПД.

Выводы

Применение пункционной нуклеопластики в качестве второго этапа малоинвазивного удаления грыжи МПД является эффективным методом лечения, значительно снижая частоту рецидивов заболевания.

Библиографический список

1. Арджун С. Результаты микроэндоскопической дискэктомии и чрескожной трансфораминальной эндоскопической дискэктомии для лечения грыжи поясничного диска: сравнительное ретроспективное исследование. *Азиатский позвоночник*. 2015. № 9 (6). С. 833—840.
2. Шевелев И.Н. Использование эндоскопической дискэктомии по Дестандо при проведении грыж межпозвонковых дисков поясничного отдела позвоночника. *Хирургия позвоночника*. 1. 2008 (51—57).
3. Кокина М.С. Филатова Е.Г. анализ причин неудачного хирургического лечения пациентов с болью в спине. *Клиническая медицина*. 2011.1—5.
4. Kambin P. History of the surgical treatment of herniated discs from cauterization to arthroscopic and endoscopic spinal surgery in Kambin P (ed.): *Arthroscopic and endoscopic spinal surgery*. ed. 2. Totowa: Humana Press Inc. 2005.1—27.
5. Sak L.D., Zubairov E. Kh., Kozel A.I. Percutaneous endoscopic nucleotomy of lower lumbar dics: a review of literature. *Spinal Surgery*. 2005; (1):74—84.
6. Li K., Gao K., Zhang T., Lv C.L., Comparison of percutaneous transforaminal endoscopic lumbar dissection with a unilateral and bilateral approach for L3/4 or L4/5 lumbar disc herniation with bilateral symptoms: technical notes and a prospective randomized study. *Eur. Spine J*. 2019. Nov 16. 33—52. doi: 10.1007/s00586—019—06210-y
7. Продан А.И., Сиренко А.А. Колесниченко В.А. Денервация суставов позвоночника. *Хирургия позвоночника*. 2005; (3): 78—86.
8. Firmann V.V., Metzdorf A., Zaneti M., Hodler J., Boos N. Magnetic resonance classification of the lumbar intervertebral disc. *Spine (Phila Pa 1976)*. 2001 Sep 1;26(17):1873—8. doi: 10.1097/00007632—200109010—00011.
9. Modik M.T., Steinberg P.M., Ross J.S., Masaryk T.J., Carter J.R. Degenerative disc disease: assessment of changes in the bone marrow of the vertebra using MRI. *Radiology J*. 1988.166 (part 1):193—9.
10. Kim C., Chung K.K., Park S.S., Choi B., Kim M.J., Park B.J. The frequency of reoperations after surgery for a hernia of the lumbar intervertebral disc: a nationwide cohort study. *Spine (Phila Pa 1976)*. 2013.38 (7):581—90.
11. Третьяк Д.Э. Анализ эффективности комбинированного лечения болевых синдромов остеохондроз позвоночника. *Клиническая медицина*. 2010. № 3. С.136—139.
12. Бульценок Г.Г. Эндоскопическая трансфораминальная дискэктомия у живых пациентов с дегенеративно-дистрофическими заболеваниями поясничного отдела позвоночника. Санкт-Петербург. Автореферат ... дис. канд. мед. наук 2018. 164 с.
13. Волков И.В. Результаты трансфораминальной эндоскопической дискэктомии по поводу грыж межпозвонковых дисков пояснично-крестцового отдела позвоночника. *Травматология и ортопедия России*. 2017. 23 (3). С. 32—42.
14. Толумбаева Н.С. Грыжа диска позвоночника: диагностика и лечение. *Журнал клинической медицины*. 2011. № 3. С. 31—44.
15. Kambin P. Arthroscopic microdiscectomy. *Arthroscopy J*. 1992 8:287—295.
16. Sony O., Ognenni S., Kaliperumal, Chandrasekaran, Kassim A., O'Sullivan M. The result of nucleoplasty in patients with Korean pain and lumbar intervertebral disc J Nat Sci Biol Med. 2013 January.4 (1).187—190.
17. David F. Fardon. The nomenclature and classification of the pathology of the intervertebral discs of the spine. Recommendations from joint target groups of the North American Vertebrological Society. *American Society of Spine Radiology and American Society of Neuroradiologists. Spine*. 2001. 26(5): E93—E113
18. Pfirrmann S.V., Pfirrmann V.U., Metzdorf A.A., Zanetti M., Hodler J., Boos N. Magnetic resonance classification of lumbar degeneration of the intervertebral disc *Spine. spinal J*. 2001; 17: 1873—1878.
19. Modic. M.T., Stenberg, P.M. Roz, J.S., Masaruk, T. Zh. and Carter J.R. Degenerative disc disease: assessment of changes in the bone marrow of the vertebra using MRI. *Radiology J*. 1988;166(1 Pt 1):193—9. doi: 10.1148/radiology.166.1.3336678.
20. Chan V.B. Peng. Percutaneous endoscopic lumbar discectomy: clinical and quality life outcomes with a minimum of 2-year follow-up. *J. Orthop Surg Res*. 2009. 4—20.
21. Волков И.В., Карабаев И.Ш., Пташников Д.А., Коновалов Н.А., Поярков К.А. Сравнительный анализ результатов холодной плазменной нуклеопластики и радиочастотной аннулопластики. *Травматология и ортопедия России*. 2018. № 24 (2). С. 49—58.

References

1. Arjun S. Results of microendoscopic discectomy and percutaneous transforaminal endoscopic discectomy for the treatment of lumbar disc herniation: a comparative retrospective study *Asian spine*. 2015;9 (6):833—840. (In Russ.)
2. Shevelev I.N. The use of endoscopic discectomy according to Destando when performing hernias of the intervertebral discs of the lumbar spine. *Spinal surgery* 2008;1:51—57. (In Russ.)
3. Kokina M.S. Filatova E.G. analysis of the reasons for the unsuccessful surgical treatment of patients with back pain. *Clinical Medicine*. 2011.1—5. (In Russ.)
4. Kambin P. History of the surgical treatment of herniated discs from cauterization to arthroscopic and endoscopic spinal surgery in Kambin P (ed.): *Arthroscopic and endoscopic spinal surgery*. ed. 2. Totowa: Humana Press Inc. 2005.1—27.
5. Sak L.D., Zubairov E. Kh., Kozel A.I. Percutaneous endoscopic nucleotomy of lower lumbar dics: a review of literature. *Spinal Surgery*. 2005;1:74—84.

6. Li K1, Gao K, Zhang T, Lv CL, Comparison of percutaneous transforaminal endoscopic lumbar discectomy with a unilateral and bilateral approach for L3/4 or L4/5 lumbar disc herniation with bilateral symptoms: technical notes and a prospective randomized study. *Eur Spine J.* 2019 Nov 16. 33—52. doi: 10.1007/s00586—019—06210-y
7. Prodhan A.I., Sirenko A.A., Kolesnichenko V.A. denervation of the joints of the spine. *Surgery of the spine.* 2005;3:78—86. (In Russ.)
8. Firmann V.V., Metzdorf A., Zanetti M., Hodler J., Boos N. Magnetic resonance classification of the lumbar intervertebral disc. *Spine (Phila Pa 1976).* 2001 Sep 1;26(17):1873—8. doi: 10.1097/00007632—200109010—00011.
9. Modik M.T., Steinberg P.M., Ross J.S., Masaryk T.J., Carter J.R. Degenerative disc disease: assessment of changes in the bone marrow of the vertebra using MRI. *Radiology J.* 1988.166 (part 1):193—9.
10. Kim C., Chung K.K., Park S.S., Choi B., Kim M.J., Park B.J. The frequency of reoperations after surgery for a hernia of the lumbar intervertebral disc: a nationwide cohort study. *Spine (Phila Pa 1976).* 2013.38 (7):581—90.
11. Tretyak D.E. Analysis of the effectiveness of the combined treatment of pain syndromes of spinal osteochondrosis. *Clinical Medicine.* 2010;3:136—139. (In Russ.)
12. Bulyshchenko G.G. Endoscopic transforaminal discectomy in living patients with degenerative-dystrophic diseases of the lumbar spine. St. Petersburg. *PhD Thesis.* 2018.164 p. (In Russ.)
13. Volkov I.V. Results of transforaminal endoscopic discectomy for herniated discs of the lumbosacral spine. *Traumatology and orthopedics of Russia.* 2017.23 (3).32—42.
14. Tolumbaeva N.S. Spinal hernia diagnosis and treatment. *Journal of Clinical Medicine.* 2011;3: 31—44.
15. Kambin P. Arthroscopic microdiscectomy. *Arthroscopy J.* 1992;8:287—295.
16. Sony O., Ognenni S., Kaliperumal, Chandrasekaran, Kassim A., O’Sullivan M. The result of nucleoplasty in patients with Korean pain and lumbar intervertebral disc. *J. Nat. Sci. Biol. Med.* 2013;4 (1):187—190.
17. David F. Fardon. The nomenclature and classification of the pathology of the intervertebral discs of the spine. Recommendations from joint target groups of the North American Vertebrological Society. American Society of Spine Radiology, and American Society of Neuroradiologists. *Spine.* 2001. 26(5): E93—E113.
18. Pfirrmann S.V., Pfirrmann V.U., Metzdorf A.A., Zanetti M., Hodler J., Boos N. Magnetic resonance classification of lumbar degeneration of the intervertebral disc *Spine. Spinal J.* 200;17: 1873—1878.
19. Modic. M.T., Stenberg, P.M. Roz, J.S., Masaruk, T. Zh. and Carter J.R. Degenerative disc disease: assessment of changes in the bone marrow of the vertebra using MRI. *Radiology J.* 1988;166 (1 Pt 1):193—9. doi: 10.1148/radiology.166.1.3336678.
20. Chan V.B. Peng. Percutaneous endoscopic lumbar discectomy: clinical and quality life outcomes with a minimum of 2-year follow-up. *J. Orthop Surg Res.* 2009. 4—20.
21. Volkov IV, Karabaev I. Sh., Ptashnikov D.A., Konovalov N.A., Poyarkov K.A. Comparative analysis of the results of cold plasma nucleoplasty and radiofrequency annuloplasty. *Traumatology and orthopedics.* 2018;2(2):49—58. (In Russ.)

Ответственный за переписку: Аль Баварид Омар Абед Аль Хафез Мофлех — аспирант кафедры травматологии и ортопедии, Российский университет дружбы народов, 117198, ул. Миклухо-Маклая, д. 8. г. Москва, Россия. E-mail: alomar442@mail.ru.

О.А. Аль Баварид SPIN: 5383—0659, ORCID: 0000—0001—9119—0089

Абакиров М.Д. SPIN: 5099—0493, ORCID: 0000—0002—5842—5904

Мамырбаев С.Т. SPIN: 6830—5021, ORCID0000—002—3829—8217

Панин М.А. SPIN: 5834—3500, ORCID0000—0001—5738—0524

Нурмухаметов Р.М. SPIN: 8627—7363, ORCID: 0000—0001—9542—2430

Абдрахманов Р.Р. SPIN: 3297—0293, ORCID0000—002—5418—3624

Алавайда В. ORCID: 0000—0003—3095—2224

Рамулгон К. ORCID: 0000—0002—8534—3343

Аленизи А.Р. ORCID: 0000—0002—7436—6274

Corresponding author: Al-Bawareed Omar Abed Al-hafez Mofleh — graduate student, Department of Traumatology and Orthopedics, Peoples’ Friendship University of Russia, 117198, st. Miklukho-Maklaya, 8. Moscow, Russia. E-mail: alomar442@mail.ru.

Al-Bawareed O.A. ORCID: 0000—0001—9119—0089

Abakirov M.D. ORCID: 0000—0002—5842—59040089

Mamyrbaev S.T. ORCID: 0000—002—3829—8217

Panin M.A. ORCID: 0000—0001—5738—0524

Nurmukhametov R.M. ORCID: 0000—0001—9542—2430

Abdrakhmanov R.R. ORCID: 0000—002—5418—3624

Alawaida W. ORCID: 0000—0003—3095—2224

Ramulgon K. ORCID: 0000—0002—8534—3343

Alenizi A.A. ORCID: 0000—0002—7436—6274

ТРАВМАТОЛОГИЯ И ОРТОПЕДИЯ. ОБЗОРНАЯ СТАТЬЯ
TRAUMATOLOGY AND ORTHOPEDICS. REVIEW

DOI: 10.22363/2313-0245-2020-24-3-237-244

Сравнительный анализ хирургических вмешательств в лечении пациентов с метастатическим поражением бедренной кости в сочетании с патологическими переломами

Цзюнь Ван, Н.В. Харченко

Российский университет дружбы народов, г. Москва, Российская Федерация

Аннотация. Одним из наиболее тяжелых осложнений метастатического поражения костей скелета является развитие патологического перелома, который не только ухудшает качество жизни, затрудняет проведение адекватного системного лечения, но и негативно влияет на общую выживаемость. При патологическом переломе основным методом лечения является хирургический. Основной целью коррекции является достижение стабильности и снижение болевого синдрома в области поражения или перелома. На сегодняшний день наиболее популярными органосохраняющими операциями при метастатическом поражении бедренной кости, в сочетании с патологическим переломом, являются эндопротезирование и интрамедуллярный остеосинтез. В данной работе проведен сравнительный анализ результатов их использования, описаны преимущества и недостатки каждой из методик.

Ключевые слова: метастазы в кости, бедренная кость, хирургическое лечение, эндопротезирование, интрамедуллярный остеосинтез, патологический перелом.

Вклад авторов. Ван Ц. — концепция и дизайн исследования, сбор материалов, написание текста; Харченко Н.В. — концепция и дизайн исследования, сбор и обработка материалов.

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

Поступила 29.05.2020. Принята 08.06.2020

Для цитирования: Ван Цзюнь, Харченко Н.В. Сравнительный анализ хирургических вмешательств в лечении пациентов с метастатическим поражением бедренной кости в сочетании с патологическими переломами // Вестник Российского университета дружбы народов. Серия: Медицина. 2020. Т. 24. № 3. С. 237—244. DOI: 10.22363/2313-0245-2020-24-3-237-244

© Ван Цзюнь, Харченко Н.В., 2020



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

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

Comparative analysis of surgical interventions in the treatment of patients with metastatic lesions of the femur in combination with pathological fractures

Jun Wang, N.V. Kharchenko

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

Abstract. One of the most severe complications of metastatic lesion of the skeleton is the development of a pathological fracture, which not only affects the quality of life, makes it difficult to carry out adequate systemic treatment, but also has a negative effect on survival. In case of a pathological fracture, the main method of treatment is a surgical method. The main goal of the correction is to achieve stability and reduce metastatic pain in the area of damage or fracture. Today, the most popular organ-preserving operations for metastatic lesions of the femur in combination with pathological fractures are endoprosthesis and intramedullary osteosynthesis. In this paper, a comparative analysis of the results of their use is carried out, the advantages and disadvantages of each of the methods are described.

Key words: Bone metastases, femur, surgical treatment, endoprosthesis, intramedullary osteosynthesis, and pathological fracture

Author contributions. Wang j. — literature review, writing a text, research concept and design; Kharchenko N.V. — literature review, research concept and design.

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

Received 29.05.2020. Accepted 08.06.2020

For citation: Wang Jun, Kharchenko N.V. Comparative analysis of surgical interventions in the treatment of patients with metastatic lesions of the femur in combination with pathological fractures. *RUDN Journal of Medicine*. 2020; 24 (3): 237—244. DOI: 10.22363/2313-0245-2020-24-3-237-244

Метастазы в кости (МК) составляют 70—80 % всех злокачественных поражений костей, при этом они встречаются значительно чаще, чем первичные опухоли [1, 2]. Приблизительно одна треть среди всех диагностированных случаев внескелетного рака приводит к метастазированию в кости [3]. При распространенных формах злокачественных опухолей поражение скелета отмечается в 85—100 % случаев [4]. Среди МК одной из основных локализаций являются трубчатые кости [5, 6].

Согласно статистике Скандинавского реестра скелетных метастазов, в которую вошло 1195 пациентов, наиболее часто наблюдаются метастазы в бедренную кость — у 64 %, несколько реже па-

тологический процесс обнаруживается в плечевой кости — у 21 % и тазовой кости — у 9 % пациентов. В бедренной кости 75 % поражений появляются в проксимальной части, а в плечевой кости, наоборот, диафиз является наиболее частой локализацией метастазов [7].

Обычно опухоль распространяется гематогенным путем, однако также может наблюдаться лимфатический и прямой пути распространения [3].

В здоровой кости наблюдается равновесие между образованием костной ткани — остеобластами и резорбцией ткани — остеокластами, при проникновении опухолевых клеток в скелет этот баланс нарушается [8, 9]. При метастазировании в кость

происходит снижение ее структурной целостности, в результате чего наблюдаются осложнения, часто объединяемые в группу skeletal related events (SRE). К этим осложнениям относят: патологический перелом, сдавление спинного мозга, гиперкальциемию и сильные боли в костях [10—12].

Одним из наиболее тяжелых осложнений метастатического поражения скелета является развитие патологического перелома, который не только ухудшает качество жизни, затрудняет проведение адекватного системного лечения, но и негативно влияет на общую выживаемость. Отмечено, что у пациентов с патологическими переломами риск смертности увеличивается на 32 %, а вероятность развития второго костного осложнения увеличивается в 2 раза после возникновения первого [13].

В соответствии с 12–балльной системой оценки риска патологических переломов в длинных костях, рекомендованной Mirels' в 1989 году, переломы с баллами > 8 имеют высокий риск и требуют внутренней фиксации, в то время как для поражений со счетом < 7 достаточно лучевой терапии [14].

При наличии метастатических новообразований с патологическими переломами костей целью оперативного лечения является восстановление двигательной активности больного, ликвидация болевого синдрома и улучшение качества жизни [3].

В настоящее время в лечении метастатического поражения длинных костей применяются различные хирургические методы: сегментарные резекции с эндопротезированием, погружной (интрамедуллярный, накостный остеосинтез), чрескостный остеосинтез, внеочаговый остеосинтез с помощью аппаратов наружной фиксации, кюретаж опухоли с заполнением дефекта костным цементом, а также органосохраняющие операции (экзартикуляции и ампутации конечностей).

Соответственно, при выборе лечения перед специалистами всегда стоит вопрос, какой же метод предпочесть, особенно, если имеется несколько альтернативных вариантов.

Именно поэтому целью работы стал анализ литературы, посвященной хирургическому лечению пациентов с метастатическим поражением бедренных костей. В данном обзоре мы постарались осветить

основные хирургические методики, которые используются на сегодняшний день, отметить результаты их применения, их преимущества и недостатки.

Результат исследования

Работа основывается на анализе статей различных авторов, среди которых 31 иностранных и 3 отечественных исследователей.

Обсуждение

На сегодняшний день двумя основными наиболее популярными органосохраняющими операциями при метастатическом поражении бедренной кости в сочетании с патологическим переломом являются эндопротезирование и интрамедуллярный остеосинтез. Поэтому в данной работе мы решили сделать акцент именно на них и провести сравнительный анализ результатов их использования.

Ортопедическая стабилизация метастатических поражений бедренной кости остается основой лечения патологических переломов костей. Основной целью коррекции является достижение стабильности и снижение болевого синдрома в области поражения или перелома. Как правило, патологические переломы, возникающие в результате метастатического заболевания, лечат путем восстановления или удаления имеющейся кости [15]. Интрамедуллярные гвозди или имплантация пластины, дополненной полиметилметакрилатом, являются наиболее распространенными стратегиями. В случае массивной потери кости или разрушенной поверхности сустава кость может быть удалена и заменена протезом [16, 17, 18].

При прогнозировании краткосрочной продолжительности жизни оптимальным является малоинвазивный интрамедуллярный остеосинтез с помощью блокирующих винтов и костного цемента. Пациент может нагружать конечность немедленно; послеоперационная лучевая терапия, при необходимости, может быть начата на ранней стадии. Однако частота возникновения усталостных переломов увеличивается со временем [6, 19, 20, 21]. Для лечения метастазов, расположенных вблизи коленного сустава, интрамедуллярные гвозди и угловые пластины с винтами, дополненными костным цементом, являются

хорошими вариантами для пациентов с ожидаемой кратковременной продолжительностью жизни, в то время как эндопротез должен использоваться для пациентов с лучшим прогнозом [21].

Подвертельные патологические переломы в сочетании с выраженным литическим и экстраоссальным компонентами могут лечиться путем краевой или широкой резекции с последующей эндопротезированием сустава. В качестве операции по замене проксимального отдела бедренной кости может быть выполнена как гемиартропластика, так и полная артропластика. Первый вариант операции часто является более предпочтительным в связи с удовлетворительной функцией и более низким риском развития вывиха в дальнейшем [22, 23].

Большинство авторов отдают предпочтение конструкциям эндопротеза с длинным стволком или модульным эндопротезам, которые обеспечивают немедленную подвижность пациента и связаны с меньшим количеством осложнений по сравнению с интрамедуллярными гвоздями или пластинами [20, 24]. Тем более что с каждым новым поколением их результаты становятся лучше. По данным Pala E. и соавт., среднесрочные результаты глобальной модульной системы замены являются многообещающими, с хорошими функциональными результатами и низкой частотой осложнений для первичных имплантатов [25].

Выбор имплантата и оперативной техники зависит от тщательного рассмотрения множества факторов, включая ожидаемую продолжительность жизни пациента, гистологический тип опухоли, воспринимаемый ответ на другие виды терапии, необходимость адъювантной лучевой терапии и химиотерапии, локализацию и количество метастатических поражений, степень поражения кости [26].

Таким образом, учитывая многообразие имеющихся подходов, очень важно выбрать тип лечения, который будет способствовать наилучшему прогнозу пациента. Поэтому все большую актуальность приобретают сравнительные исследования, оценивающие результаты хирургической коррекции при помощи различных методов.

Отмечено, что интрамедуллярные устройства имеют более низкий уровень механического по-

вреждения от 2 % до 22 %, но при этом смертность от сердечно-легочных осложнений колеблется от 1 % до 10 %. По мнению Harvey N., снижение показателей летальности возможно при хорошей предоперационной подготовке, использовании острых разверток для эндопротезов с длинным стволком и тщательной технике цементирования, что позволяет анестезиологу оптимизировать жизненно важные параметры пациента [20].

Price S.L. и соавт. исследовали результаты эндопротезирования бедренной кости у 42 пациентов и выявили, что у некоторых больных наблюдалась послеоперационная десатурация, длительная интубация и более широкое использование симпатомиметиков, однако эти события были кратковременными и не приводили к смертности пациентов. Хотя существует значительный риск при цементированной длинной ствальной артропластики, она может быть выполнена с низким риском смертельных сердечно-легочных осложнений и остается хирургическим вариантом при лечении пациентов с метастатическим заболеванием кости [27].

Wedin R. и соавт. при проведении сравнительной оценки применения интрамедуллярных устройств и эндопротезов при метастатических поражениях проксимального отдела бедренной кости обнаружили повышенный 2-летний риск повторной операции при остеосинтезе [28]. В то же время Janssen S.J. и соавт. по результатам систематического обзора более чем 40 статей сделали заключение, что общая частота повторных операций при эндопротезировании и интрамедуллярном остеосинтезе была сопоставимой [29].

Эндопротезы имеют самый низкий зарегистрированный уровень механического повреждения (менее 3,7 %) с частотой осложнений от 6 % до 35 % [20]. При эндопротезировании с использованием биполярных головок частота последующих вывихов относительно невысока и составляет от 1 % до 12 % [15]. Другие исследования, в которых также проводилось восстановление вертлужной впадины, сообщают о более высокой степени нестабильности — до 30 % по сравнению с биполярными имплантатами [30]. Дислокация может быть дополнительно уменьшена путем выполнения капсулярного восстановления [30].

Harvey N. и соавт. сравнивали результаты эндопротезирования и интрамедуллярного остеосинтеза по таким характеристикам, как функциональные особенности, осложнения и выживаемость [20]. По итогам проведенного исследования авторы не выявили различий в частоте осложнений между двумя группами. В группе интрамедуллярной фиксации 22 % пациентов испытывали болезненные ощущения. Наличие перелома приводило к увеличению частоты механического повреждения и повторных операций. Вероятность неудачи имплантации в этой группе увеличивается с увеличением выживаемости пациента. Интрамедуллярные гвозди предназначены для использования в качестве внутренних шин со свойствами распределения нагрузки, и предполагается, что они изначально несут большую часть нагрузки, а затем постепенно переносят ее на кость по мере заживления перелома. Эти устройства не были рассчитаны на то, чтобы нести всю нагрузку на пациента в оставшуюся часть жизни, и, таким образом, они подвержены более высокому риску отказа у пациентов с крупными дефектами кости или переломами, которые могут никогда не зажить. Кроме того, лечение метастатической болезни при внутрисуставном расположении опухоли проводится с помощью адъювантной лучевой терапии с использованием внешнего луча, что также может способствовать отсроченному сращению и, как следствие, неудаче имплантации [22]. Среди причин недостаточной жесткой фиксации в проксимальном отделе бедренной кости при остеосинтезе также называют слабость области, в которой формируется опухоль [22].

Несущие характеристики эндопротезов, напротив, обеспечивают немедленную послеоперационную стабильность и выносливость при низкой частоте механических нарушений [20]. Эндопротезная реконструкция может быть оптимальным выбором при метастатическом поражении проксимального отдела бедренной кости. После данной операции пациент может ходить, обеспечивая полную нагрузку весом тела, и заниматься повседневной деятельностью уже в начале послеоперационного периода.

Zacherl M. и соавт. выполнили сравнительное ретроспективное двухцентровое исследование для

анализа выживаемости и влияния на исход в соответствии с хирургической техникой (резекция или стабилизация), используемой для лечения патологических переломов проксимального отдела бедренной кости. Авторы пришли к выводу, что средние показатели выживаемости не различались между группами. Хирургические осложнения были выше в группе резекции ($n = 7$), чем в группе стабилизации ($n = 3$) без статистической значимости [31].

В исследовании А.И. Радченко и соавт., анализировавшем результаты лечения костных метастазов у пациенток с раком молочной железы, было показано, что вид хирургического лечения по поводу патологического перелома не оказал статистически значимого влияния на выживаемость, однако функциональный исход операций существенно хуже при выполнении остеосинтеза по сравнению с эндопротезированием. Наряду с этим на функциональный результат в группе остеосинтеза негативное влияние оказало проведение лучевой терапии на костный метастаз до момента развития патологического перелома. Таким образом, при принятии решения о выполнении остеосинтеза, который может рассматриваться как самостоятельный и конкурирующий метод восстановления опороспособности конечности при патологических переломах, следует учитывать не только сроки ожидаемой продолжительности жизни, но и потенциальную возможность последующей консолидации перелома на фоне специального лечения [32].

Хирургическое лечение патологических переломов проксимального отдела бедренной кости обеспечивает уменьшение болей, восстанавливает функцию пораженной конечности и улучшает качество жизни [16, 33]. Что касается последнего, то по качеству жизни у таких пациентов не так много исследований [13, 34]. Несмотря на лавинообразное увеличение работ, посвященных оценке качества жизни у онкологических пациентов, анализ влияния хирургического лечения метастазов в костях, сопровождающихся патологическим переломом, нашел отражение лишь в единичных сообщениях. А.И. Радченко отмечает, что на его показатели в раннем послеоперационном периоде оказывает развитие осложнений, связанных с заживлением

раны и нарушением стабильности кости в зоне метастаза [13].

Дополнительными преимуществами после операции являются улучшение эмоционального восприятия, психосоциального благополучия и способности семей заботиться о самих пациентах. Соответствующий уход и поддержка для большинства пациентов с патологическими переломами проксимального отдела бедренной кости с помощью оптимальных вариантов хирургического вмешательства достижимы при соблюдении оперативных показаний.

Заключение

Таким образом, хирургическое лечение при метастатическом поражении бедренной кости, сопровождающимся патологическим переломом, действительно эффективно, снижает болевой синдром, помогает пациенту вернуться к нормальной жизнедеятельности. Несмотря на сопоставимость основных результатов, остеосинтез и эндопротезирование имеют ряд особенностей, которые необходимо учитывать при выборе хирургической методики. Соответственно, подбор хирургического метода должен проводиться очень тщательно, с изучением всех индивидуальных особенностей больного и, что особенно важно, учитывая его прогноз и последующую терапию.

Библиографический список

1. Azad G.K., Taylor B., Rubello D., et al. Molecular and functional imaging of bone metastases in breast and prostate cancers: an overview. *Clin. Nucl. Med.* 2016. V. 41. № 1. P. 44—50.
2. Tatar Z., Soubrier M., Dillies A.F. et al. Assessment of the risk factors for impending fractures following radiotherapy for long bone metastases using CT scan-based virtual simulation: a retrospective study. *Radiat. Oncol.* 2014. V. 16. P. 227.
3. Sevimli R., Korkmaz M.F. Analysis of orthopedic surgery of patients with metastatic bone tumors and pathological fractures. *J. Int. Med. Res.* 2018. V. 46. № 8. P. 3262—3267.
4. Скрябин В.Л., Денисов А.С., Ладейщиков В.М., Булатов С.Б. Хирургическая тактика лечения больных с патологическими переломами при метастазах и первичных злокачественных опухолях опорно-двигательной системы. *Креативная хирургия и онкология.* 2012. № 2. С. 69—73.
5. Gdowski A.S., Ranjan A., Vishwanatha J.K. Current concepts in bone metastasis, contemporary therapeutic strategies and ongoing clinical trials. *J. Exp. Clin. Cancer Res.* 2017. V. 36. № 1. P. 108.
6. Macedo F., Ladeira K., Pinho F. et al. Bone metastases: an overview. *Oncol. Rev.* 2017. V. 11. P. 321.
7. Ratasvuori M., Wedin R., Keller J. et al. Insight opinion to surgically treated metastatic bone disease: Scandinavian Sarcoma Group Skeletal Metastasis Registry report of 1195 operated skeletal metastasis. *Surg. Oncol.* 2013. V. 22, № 2. P. 132—138.
8. Simmons J.K., Hildreth B.E., Supsavhad W. et al. Animal models of bone metastasis. *Vet. Pathol.* 2015. V. 52. P. 827—841.
9. Zhu Y.F., Ungard R., Seidlitz E. et al. Differences in electrophysiological properties of functionally identified nociceptive sensory neurons in an animal model of cancer-induced bone pain. *Mol. Pain.* 2016. V. 12. P. 1—14.
10. Klaassen Z., Howard L.E., de Hoedt A. et al. Factors predicting skeletal-related events in patients with bone metastatic castration-resistant prostate cancer. *Cancer.* 2017. V. 123. № 9. P. 1528—1535.
11. Svendsen M.L., Gammelager H., Sværke C. et al. Hospital visits among women with skeletal-related events secondary to breast cancer and bone metastases: a nationwide population-based cohort study in Denmark. *Clin. Epidemiol.* 2013. V. 5. P. 97—103.
12. Wong K.W., Ma W.K., Wong C.W. et al. Impact of skeletal-related events on survival in patients with metastatic prostate cancer prescribed androgen deprivation therapy. *Hong Kong. Med. J.* 2016. V. 22, № 2. P. 106—115.
13. Радченко А.И. Влияние хирургического лечения метастазов в длинных трубчатых костях на качество жизни пациентов. *Онкологический журнал.* 2017. Т. 11. № 4 (44). С. 47—51.
14. Mirels H. Metastatic disease in long bones. A proposed scoring system for diagnosing impending pathologic fractures. *Clin. Orthop. Relat. Res.* 1989. V. 249. P. 256—264.
15. Chandrasekar C.R., Grimer R.J., Carter S. et al. Modular endoprosthetic replacement for tumours of the proximal femur. *J. Bone Joint. Surg. Br.* 2009. V. 91. P. 108—112.
16. Angelini A., Trovarelli G., Berizzi A. et al. Treatment of pathologic fractures of the proximal femur. *Injury.* 2018. V. 3. P. 77—83.
17. Cho Y.J., Cho Y.M., Kim S.H. et al. Clinical analysis of patients with skeletal metastasis of lung cancer. *BMC Cancer.* 2019. Vol. 19. № 1. P. 303.
18. Adamietz I.A., Wolanczyk M.J. Functional recovery after surgical stabilization and postoperative radiotherapy due to metastases of long bones. *Strahlenther. Onkol.* 2019. V. 195. № 4. P. 335—342.
19. Casimiro S., Luis I., Fernandes A. et al. Analysis of a bone metastasis gene expression signature in patients with bone metastasis from solid tumors. *Clin. Exp. Metastasis.* 2013. V. 29. № 2. P. 155—164.
20. Harvey N., Ahlmann E.R., Allison D.C. et al. Endoprostheses last longer than intramedullary devices in proximal femur metastases. *Clin. Orthop. Relat. Res.* 2013. V. 470. № 3. P. 684—691.
21. Henrichs M.P., Krebs J., Gosheger G. et al. Modular tumor endoprostheses in surgical palliation of long-bone metastases: a reduction in tumor burden and a durable reconstruction. *World. J. Surg. Oncol.* 2014. V. 12. № 1. P. 330.
22. Choy W.S., Kim K.J., Lee S.K. et al. Surgical Treatment of Pathological Fractures Occurring at the Proximal Femur. *Injury.* 2018. V. 49. Suppl 3. P. 77—83.
23. Peterson J.R., Decilveo A.P. O'Connor BS. et al. What are the functional results and complications with long stem

- hemiarthroplasty in patients with metastases to the proximal femur. *Clin. Orthop. Relat. Res.* 2017. V. 475. № 3. P. 745—756.
24. Liska F., Schmitz P., Harrasser N. et al. Metastasen der Extremitäten. *Der. Unfallchirurg.* 2016. V. 121. № 1. P. 1—10.
 25. Pala E., Henderson E.R., Calabrò T. et al. Survival of current production tumor endoprostheses: complications, functional results, and a comparative statistical analysis. *J. Surg. Oncol.* 2013. V. 108. P. 403—408.
 26. Issack P., Barker J., Baker M. et al. Surgical management of metastatic disease of the proximal part of the femur. *J. Bone Joint. Surg. Am.* 2014. V. 96. P. 2091—2098.
 27. Price S.L., Farukhi M.A., Jones K.B. et al. Complications of cemented long-stem hip arthroplasty in metastatic bone disease revisited. *Clin. Orthop. Relat. Res.* 2013. V. 471. P. 3303—3307.
 28. Wedin R., Hansen B.H., Laitinen M. et al. Complications and survival after surgical treatment of 214 metastatic lesions of the Humerus. *J. Shoulder. Elbow. Surg.* 2014. V. 21. № 8. P. 1049—1055.
 29. Janssen S.J., Teunis T., Homicek F.J. et al. Outcome after fixation of metastatic proximal femoral fractures: A systematic review of 40 studies. *J. Surg. Oncol.* 2016. V. 114. № 4. P. 507—519.
 30. Menendez L.R., Ahlmann E.R., Kermani C., Gotha H. Endoprosthetic replacement for neoplasms of the proximal femur // *Clin. Orthop. Relat. Res.* 2013. V. 450. P. 46—51.
 31. Zacherl M., Gruber G., Glehr M. et al. Surgery for pathological proximal femoral fractures, excluding femoral head and neck fractures: resection vs. stabilization // *Int. Orthop.* 2013. V. 35. № 10. P. 1537—1543.
 32. Радченко А.И., Жуковец А.Г., Богдаев Ю.М. Результаты хирургического лечения патологических переломов длинных трубчатых костей у пациенток, страдающих раком молочной железы. Саркомы костей, мягких тканей и опухоли кожи. 2016. № 3.С. 11—15.
 33. Malviya A., Gerrand C. Evidence for orthopaedic surgery in the treatment of metastatic bone disease of the extremities: a review article. *Palliat Med.* 2013. V. 26. № 6. P. 788—796.
 34. Tharmalingam S., Chow E., Harris K. et al. Quality of life measurement in bone metastases: a literature Review. *J. Pain Res.* 2013. V. 1.P. 49—58
 5. Gdowski, A.S, Ranjan A., Vishwanatha J.K. Current concepts in bone metastasis, contemporary therapeutic strategies and ongoing clinical trials. *J. Exp. Clin. Cancer Res.* 2017; 36(1): 108.
 6. Macedo, F, Ladeira K., Pinho F. et al. Bone metastases: an overview. *Oncol. Rev.* 2017; 11: 321.
 7. Ratasvuori, M, Wedin R., Keller J. et al. Insight opinion to surgically treated metastatic bone disease: Scandinavian Sarcoma Group Skeletal Metastasis Registry report of 1195 operated skeletal metastasis. *Surg. Oncol.* 2013; 22(2): 132—8.
 8. Simmons, J.K, Hildreth B.E., Supsavhad W. et al. Animal models of bone metastasis. *Vet. Pathol.* 2015; 52: 827—41.
 9. Zhu, Y.F, Ungard R., Seidlitz E. et al. Differences in electrophysiological properties of functionally identified nociceptive sensory neurons in an animal model of cancer-induced bone pain. *Mol. Pain.* 2016; 12: 1—14.
 10. Klaassen, Z, Howard L.E., Hoedt A. de et al. Factors predicting skeletal-related events in patients with bone metastatic castration-resistant prostate cancer. *Cancer.* 2017; 123(9): 1528—35.
 11. Svendsen, M.L, Gammelager H., Sværke C. et al. Hospital visits among women with skeletal-related events secondary to breast cancer and bone metastases: a nationwide population-based cohort study in Denmark. *Clin. Epidemiol.* 2013; 5: 97—103.
 12. Wong, K.W, Ma W.K., Wong C.W. et al. Impact of skeletal-related events on survival in patients with metastatic prostate cancer prescribed androgen deprivation therapy. *Hong. Kong. Med. J.* 2016; 22(2): 106—15.
 13. Radchenko A.I. Influence of surgical treatment of long bones metastases on patient's quality of life. *Oncological Journal.* 2017; 11.4 (44): 47—51. (In Russ).
 14. Mirels, H. Metastatic disease in long bones. A proposed scoring system for diagnosing impending pathologic fractures. *Clin. Orthop. Relat. Res.* 1989;249: 256—64.
 15. Chandrasekar, C.R, Grimer R.J., Carter S. et al. Modular endoprosthetic replacement for tumours of the proximal femur. *J. Bone Joint. Surg. Br.* 2009; 91: 108—12.
 16. Angelini, A, Trovarelli G., Berizzi A. et al. Treatment of pathologic fractures of the proximal femur. *Injury.* 2018; 3: 77—83.
 17. Cho, Y.J, Cho Y.M., Kim S.H. et al. Clinical analysis of patients with skeletal metastasis of lung cancer. *BMC Cancer.* 2019; 19(1): 303.
 18. Adamietz, I.A, Wolanczyk M.J. Functional recovery after surgical stabilization and postoperative radiotherapy due to metastases of long bones. *Strahlenther. Onkol.* 2019;195(4): 335—42.
 19. Casimiro S., Luis I., Fernandes A. et al. Analysis of a bone metastasis gene expression signature in patients with bone metastasis from solid tumors. *Clin. Exp. Metastasis.* 2013; 29(2): 155—64.
 20. Harvey N, Ahlmann E.R., Allison D.C. et al. Endoprostheses last longer than intramedullary devices in proximal femur metastases. *Clin. Orthop. Relat. Res.* 2013; 470(3): 684—91.
 21. Henrichs M.P, Krebs J., Gosheger G. et al. Modular tumor endoprostheses in surgical palliation of long-bone metastases: a reduction in tumor burden and a durable reconstruction. *World. J. Surg. Oncol.* 2014; 12(1): 330.
 22. Choy W.S, Kim K.J., Lee S.K. et al. Surgical Treatment of Pathological Fractures Occurring at the Proximal Femur. *Injury.* 2018; 49 Suppl 3: 77—83.

References

1. Azad, G.K., Taylor B, Rubello D, et al. Molecular and functional imaging of bone metastases in breast and prostate cancers: an overview. *Clin. Nucl. Med.* 2016; 41(1): 44—50.
2. Tatar, Z., Soubrier M., Dillies A.F. et al. Assessment of the risk factors for impending fractures following radiotherapy for long bone metastases using CT scan-based virtual simulation: a retrospective study. *Radiat. Oncol.* 2014; 16: 227.
3. Sevimli, R., Korkmaz M.F. Analysis of orthopedic surgery of patients with metastatic bone tumors and pathological fractures. *J. Int. Med. Res.* 2018; 46(8): 3262—7.
4. Skryabin V.L., Denisov A.S., Ladeyshikov V.M., Bulatov S.B. Surgical approach to the treatment of patients with pathological fractures caused by metastasis and primary malignant tumors in locomotor system. *Creative surgery and oncology* 2012; 2: 69—73. (In Russ).

23. Peterson J.R, Decilveo A.P. O'Connor B.S. et al. What are the functional results and complications with long stem hemiarthroplasty in patients with metastases to the proximal femur? *Clin. Orthop. Relat. Res.* 2017; 475(3): 745—56.
24. Liska F., Schmitz P., Harrasser N. et al. Metastasen der Extremitäten. *Der. Unfallchirurg.* 2016; 121(1): 1—10.
25. Pala E, Henderson E.R., Calabrò T. et al. Survival of current production tumor endoprostheses: complications, functional results, and a comparative statistical analysis. *J. Surg. Oncol.* 2013; 108: 403—8.
26. Issack P., Barker J., Baker M. et al. Surgical management of metastatic disease of the proximal part of the femur. *J. Bone Joint. Surg. Am.* 2014; 96:2091—8.
27. Price S.L, Farukhi M.A., Jones K.B. et al. Complications of cemented long-stem hip arthroplasty in metastatic bone disease revisited. *Clin. Orthop. Relat. Res.* 2013; 471: 3303—7.
28. Wedin R., Hansen B.H., Laitinen M. et al. Complications and survival after surgical treatment of 214 metastatic lesions of the Humerus. *J. Shoulder. Elbow. Surg.* 2014; 21(8): 1049—55.
29. Janssen, S.J, Teunis T., Homicek F.J. et al. Outcome after fixation of metastatic proximal femoral fractures: A systematic review of 40 studies. *J. Surg. Oncol.* 2016; 114(4): 507—19.
30. Menendez L.R, Ahlmann E.R., Kermani C., Gotha H. Endoprosthetic replacement for neoplasms of the proximal femur. *Clin. Orthop. Relat. Res.* 2013; 450: 46—51.
31. Zacherl M., Gruber G., Glehr M. et al. Surgery for pathological proximal femoral fractures, excluding femoral head and neck fractures: resection vs. stabilization. *Int. Orthop.* 2013; 35(10):1537—43.
32. Radchenko A.I., Zhukovec A.G., Bogdaev Ju.M. Treatment results of pathological fractures of the long bones in patients with breast cancer. *Bone and soft tissue sarcomas.* 2016; 3: 11—15. (In Russ).
33. Malviya A., Gerrand C. Evidence for orthopaedic surgery in the treatment of metastatic bone disease of the extremities: a review article. *Palliat Med.* 2013; 26(6): 788—96.
34. Tharmalingam S., Chow E., Harris K. et al. Quality of life measurement in bone metastases: a literature Review. *J. Pain Res.* 2013; 1: 49—58.

Ответственный за переписку: Ван Цзюнь — аспирант кафедры онкологии и рентгенодиагностики Медицинского института, Российский университет дружбы народов, 117997, ул. Профсоюзная, д. 86, г. Москва, Россия. E-mail: kbcwb2000@163.com

Цзюнь Ван ORCID: 0000—0001—5625—0509

Н.В. Харченко SPIN: 1647—8322

Corresponding author: Wang Jun is a graduate student in the Department of Oncology and Radioradiology, Peoples' Friendship University of Russia, 117997, St. Trade Union, 86, Moscow, Russia. E-mail: kbcwb2000@163.com

Jun Wang ORCID: 0000—0001—5625—0509

DOI: 10.22363/2313-0245-2020-24-3-245-252

Исследование активности и функциональных взаимоотношений мышц нижних конечностей у футболистов с помощью поверхностной электромиографии

О.А. Шевелев¹, Н.А. Ходорович¹, И.Л. Привалова², Е.О. Шевелева¹,
Е.А. Бобровский², В.В. Пушкина², А.А. Тагланов²

¹ Российский университет дружбы народов, г. Москва, Российская Федерация

² Курский государственный медицинский университет, г. Курск, Российская Федерация

Аннотация. «Экономичность» двигательной активности становится одним из трендов современного футбола, что требует максимальной объективизации функционального состояния мышц. *Цель работы:* исследование электрической активности и функциональных взаимоотношений мышц бедра и голени, участвующих в осуществлении фазовых движений ходьбы (бега) методом многоканальной регистрации поверхностной электромиограммы (ПЭМГ). *Материалы и методы.* В исследовании приняли участие молодые люди — студенты КГМУ, регулярно посещающие тренировки в секции футбола и участвующие в футбольных матчах (n=12). Производилась запись электрической активности (ЭА) мышц, участвующих в осуществлении фазовых движений ходьбы (бега): двуглавой мышцы бедра, полуперепончатой мышцы бедра и передней большеберцовой мышцы. Исследование ЭА проводилось в режиме максимального произвольного напряжения мышцы. Запись осуществлялась с помощью 8-канального электронейромиографа экспертного класса «Нейро-МВП-8» («Нейрософт», Иваново) до начала футбольной тренировки и через 30—60 минут после нее. Полученные данные проверяли на нормальность распределения с использованием тестов Шапиро — Уилка. Для оценки статистической значимости различий между выборками применяли критерий Ансари-Бредли для малых групп, а для оценки функциональных взаимосвязей между параметрами ЭА мышц рассчитывали коэффициент корреляции Кендалла. *Результаты.* Наиболее выраженные изменения параметров ЭА после тренировки состояли в изменении их скоррелированности. Отмечено наличие отрицательных корреляционных связей средней силы по частоте ЭА между полуперепончатыми мышцами справа и слева ($r = -0,349$) и отсутствие скоррелированности между ними по амплитуде ЭА. В то же время формировались положительные корреляционные связи между параметрами ЭА двуглавой и полуперепончатой мышц бедра (значения $r_{\text{ампл.}} = 0,204$, $r_{\text{част.}} = 0,226$), а также двуглавой мышцы бедра и большеберцовой мышцы (значения $r_{\text{ампл.}} = 0,486$, $r_{\text{част.}} = 0,452$) левой ноги футболистов. *Заключение.* Регистрация ПЭМГ позволяет количественно оценить изменения электрической активности и функциональной сопряженности мышц бедра и голени, вовлеченных в формирование шага и бега. Результаты исследования позволяют сделать вывод о том, что после футбольной тренировки происходит перестройка функциональных мышечных комплексов, способствующая экономичности двигательных действий и осуществлению дриблинга с мячом.

Ключевые слова: двуглавая мышца бедра, полуперепончатая мышца бедра, передняя большеберцовая мышца, поверхностная электромиограмма

© Шевелев О.А., Ходорович Н.А., Привалова И.Л., Шевелева Е.О., Бобровский Е.А., Пушкина В.В., Тагланов А.А., 2020



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

Вклад авторов. Шевелев О.А. — концепция исследования, написание текста; Ходорович Н.А. — дизайн исследования, написание текста; Шевелева Е.О. — анализ полученных данных; Привалова И.Л. — сбор и обработка материалов, анализ полученных данных, написание текста; Бобровский Е.А. — сбор и обработка материалов, анализ полученных данных; Пушкина В.В. — сбор и обработка материалов; Тагланов А.А. — сбор и обработка материалов.

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

Поступила 04.06.2020. Принята 08.06.2020

Для цитирования: Шевелев О.А., Ходорович Н.А., Привалова И.Л., Шевелева Е.О., Бобровский Е.А., Пушкина В.В., Тагланов А.А. Исследование активности и функциональных взаимоотношений мышц нижних конечностей у футболистов с помощью поверхностной электромиографии // Вестник Российского университета дружбы народов. Серия: Медицина. 2020. Т. 24. № 3. С. 245—252. DOI: 10.22363/2313-0245-2020-24-3-245-252

Function test of the activity and interrelations of lower extremity muscles of football players with the use of surface electromyography method

O.A. Shevelev¹, N.A. Khodorovich¹, I.L. Privalova², E.O. Sheveleva¹,
E.A. Bobrovskii², V.V. Pushkina², A.A. Taglanov²

¹ Peoples' Friendship University of Russia, Moscow (RUDN University), Russian Federation

² Kursk State Medical University, Kursk, Russian Federation

Abstract. “Efficient performance” of physical activity is becoming a vital trend in modern football, which requires maximum objectification of the functional state of muscles. Aim: studying the electrical activity and functional relationships of sartorius and crurae muscles involved in phase movements of walking (running) by the method of multichannel registration of surface electromyogram (SEMG). *Materials and methods:* the study engaged the students of KSMU attending the football section and participating in football matches (n = 12). The electrical activity (EA) of the muscles involved in the implementation of walking (running): biceps femoris, musculus semimembranosus of the thigh and tibialis anterior muscle was registered. EA research was conducted with maximum volitional muscle tension. The recording was conducted using an 8-channel electroneuromyograph Neuro-MVP-8 prior to the football training and 30—60 minutes after. The data obtained were checked using Shapiro — Wilk tests. Ansari-Bradley test was used for small groups. Lastly, Kendall correlation coefficient was calculated to evaluate the functional relationships between the parameters of muscle EA. *Results:* The most significant changes in EA parameters after training consisted in their correlation. The presence of medium negative correlations between musculus semimembranosus of the thigh on right and left ($r = -0.349$) and the absence of correlation between the latter in the amplitude of EA were registered. Concurrently, positive correlations were noted between the EA parameters of the biceps femoris and semimembranosus (values $r_{am.} = 0,204$, $r_{freq.} = 0,226$), as well as biceps femoris and tibialis (values $r_{am.} = 0,486$, $r_{freq.} = 0,452$) of the left feet of football players. *Conclusion:* SEMG allows you to quantify the changes in electrical activity and functional connection of the muscles of the thigh and crurae involved in stepping and running. A realignment of the functional muscle complexes appears, which contributes to motor actions and implementation of dribbling after a training.

Key words: musculus biceps femoris, musculus semimembranosus of the thigh, tibialis anterior muscle, surface electromyogram

Author contributions. Shevelev O.A — the concept of the research, writing text; Khodorovich N.A. — study design, writing text; Privalova I.L. — data collection and processing, analysis of data, writing text; Sheveleva E.O. — analysis of data; Bobrovskii E.A. — data collection and processing, analysis of data; Pushkina V.V. — data collection and processing; Taglanov A.A. — data collection and processing.

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

Received 04.06.2020. Accepted 08.06.2020

For citation: Shevelev O.A., Khodorovich N.A., Privalova I.L., Sheveleva E.O., E.A. Bobrovskii, Pushkina V.V., Taglanov A.A. Function test of the activity and interrelations of lower extremity muscles of football players with the use of surface electromyography method. *RUDN Journal of Medicine*. 2020; 24 (3): 245—252. DOI: 10.22363/2313-0245-2020-24-3-245-252

Анализ трендов современного футбола показывает, что в исполнении ряда топ-сборных национальных команд он становится более «экономичным» с точки зрения объемов и качества двигательной активности [1]. Одним из методов получения информации о функциональной готовности мышц к выполнению различных видов движений является поверхностная электромиография (ПЭМГ), отражающая проявление интегрированной электрической активности мышц, а также изменение паттернов их активации в различных физиологических и патологических условиях [2, 3]. Описано использование данного метода для оценки активности, координации и утомления мышц после прерывистой тренировки, включающей движения различной интенсивности, осуществляемых во время футбольного матча (ходьба, бег, спринт) [4]. Количественный анализ электрической активности мышц показал, что более выгодный в энергетическом отношении уступающий режим при ходьбе доминирует в деятельности мышц-разгибателей, тогда как в работе мышц-сгибателей преодолевающий и уступающий режимы имеют примерно одинаковую длительность [5]. Описаны изменения электрической активности мышц бедра и голени в разные фазы шагового цикла при спринтерском беге. Наиболее существенные из них были отмечены для двуглавой и наружной мышц бедра, а также для камбаловидной и передней большеберцовой мышц [6].

Одним из преимуществ метода поверхностной электромиографии является возможность интегральной оценки различных функциональных групп мышц. Ценную информацию в методологическом и научном аспектах предоставляет исследование, в котором производилась запись ЭМГ мышц — синергистов бедра и голени спортсменов при беге со ступенчато увеличивающейся скоростью. Для исследования

были выбраны группы мышц-синергистов: *m. rectus femoris* и *m. vastus lateralis* (RF и VL), *m. biceps femoris* и *m. semitendinosus* (BF и SE), *m. gastrocnemius* и *m. soles* (GA и SO), активность которых является информативным показателем организации движений при беге. Установлен рост различий в функционировании *m. biceps femoris* и *m. semitendinosus*, а также *m. gastrocnemius* и *m. soles* с увеличением скорости бега [7]. На основе интегральной оценки мышечной активности был сделан вывод о модификации координационной структуры ведущих мышц при смене траектории движения в беге с максимальной скоростью [6]. Направленность на восстановление баланса активности кинетически связанных мышц предлагается использовать в построении реабилитационных программ [3].

С учетом актуальности системного планирования футбольных тренировок с различными видами двигательной активности **целью** нашей работы явилось исследование электрической активности и функциональных взаимоотношений мышц бедра и голени, участвующих в осуществлении фазовых движений ходьбы (бега) методом многоканальной регистрации поверхностной электромиограммы.

Материалы и методы

В исследовании приняли участие молодые люди — студенты КГМУ, регулярно посещающие тренировки в секции футбола и участвующие в футбольных матчах (n=12). У всех 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. Программа исследований была одобрена этической комиссией КГМУ.

На подготовительном этапе участники исследования были ознакомлены с его целью и детальным описанием процедуры регистрации с помощью метода поверхностной электромиографии. Затем получено их информированное согласие в письменной форме. Производилась запись электрической активности мышц, участвующих в осуществлении фазовых движений ходьбы (бега): двуглавой мышцы бедра, полуперепончатой мышцы бедра и передней большеберцовой мышцы. Регистрирующие фетровые электроды с фиксированным межэлектродным расстоянием — 2 см располагались в соответствии с анатомическими ориентирами двигательных точек исследуемых мышц [8]. Исследование электрической активности проводилось в режиме максимального произвольного напряжения мышцы (MVC). Для стандартизации сигнала участники исследования производили три максимальных изометрических сокращения мышцы длительностью 6 секунд с краткими перерывами между ними. Запись осуществлялась с помощью 8-канального электронейромиографа экспертного класса «Нейро-МВП-8» («Нейрософт», Иваново) до начала футбольной тренировки и через 30—60 минут после нее.

На этапе обработки сигнала проводился турно-амплитудный и спектральный анализ полученных

данных. Граница минимальной амплитуды турна была установлена на 100 мкВ. Полученные данные проверяли на нормальность распределения с использованием тестов Шапиро — Уилка. Для оценки статистической значимости различий между выборками применяли критерий Ансари-Бредли [9], а для оценки функциональных взаимосвязей между параметрами электрической активности мышц рассчитывали коэффициент корреляции Кендалла.

Результаты

В первой серии исследований регистрирующие электроды располагались на двигательных точках двуглавой мышцы бедра (*m. biceps femoris*) и полуперепончатой мышцы (*m. semimembranosus*). Запись электрической активности производилась в режиме максимального произвольного сокращения (MVC).

Частота ЭА двуглавой мышцы бедра правой конечности была на 27.2 % ($p < 0,05$) выше, чем правой, а полуперепончатой слева на 46.2 % ($p < 0,05$) выше, чем справа. Значения коэффициентов корреляции Кендалла, рассчитанные между параметрами ЭА полуперепончатых мышц справа и слева, свидетельствовали о наличии положительных корреляционных связей средней силы по всем исследуемым параметрам ЭА (Табл. 1).

Таблица 1

Параметры электрической активности (ЭА) двуглавой мышцы бедра и полуперепончатой мышцы (Me [Q1; Q3])

		Параметры ЭА	макс. ампл., мкВ	Средн. ампл., мкВ	Средн. част., 1/с
До тренировки До тренировки	Me [Q1; Q3]	V.F. левая	488,5 [326;625]	251,5 [185;288]	88 [36;136]
		V.F. правая	433[279; 638]	221 [165;274]	112* [52;204]
		M.s. левая	414,0 [195;536]	226,5 [137;263]	78 [20;124]
		M.s. правая	430,5 [224; 1066]	237,5 [141;456]	42*[16; 84]
	значения r	V.F. левая – V.F. правая	-0,160*	-0,099	-0,078
		M.s. левая – M.s. правая	0,394*	0,367*	0,407*
		V.F. левая – M.s. левая	0,056	0,034	0,209*
		V.F. правая – M.s. правая	0,062	0,059	0,001
После тренировки	Me [Q1; Q3]	V.F. левая	460 [408;573,5]	240 [219;277,5]	108 [70;132]
		V.F. правая	492* [344;791,5]	241,5 [201;359]	62 [44;156]
		M.s. левая	581,5 [395;810]*	268 [207;310] *	116 [84;200]
		M.s. правая	420,5 [307;557]	208 [179;227]	68 [12;120]
	значения r	V.F. левая – V.F. правая	0,204*	0,159	0,251*
		M.s. левая – M.s. правая	0,064	-0,015	-0,349*
		V.F. левая – M.s. левая	0,204*	0,195*	0,226*
		V.F. правая – M.s. правая	-0,151	-0,209*	-0,247*

* $p < 0,05$

Table 1

Electrical activity (EA) parameters of the biceps femoris and musculus semimembranosus (Me [Q1; Q3])

		EA parameters	Max am., uV	avg. am., uV	avg. freq., 1/s
fore training ренировки	Me [Q1; Q3]	V.F. левая	488,5 [326;625]	251,5 [185;288]	88 [36;136]
		V.F. правая	433[279; 638]	221 [165;274]	112* [52;204]
		M.s. левая	414,0 [195;536]	226,5 [137;263]	78 [20;124]
		M.s. правая	430,5 [224; 1066]	237,5 [141;456]	42*[16; 84]
	r value	V.F. левая – V.F. правая	-0,160*	-0,099	-0,078
		M.s. левая – M.s. правая	0,394*	0,367*	0,407*
		V.F. левая – M.s. левая	0,056	0,034	0,209*
		V.F. правая – M.s. правая	0,062	0,059	0,001
After training	Me [Q1; Q3]	V.F. левая	460 [408;573,5]	240 [219;277,5]	108 [70;132]
		V.F. правая	492* [344;791,5]	241,5 [201;359]	62 [44;156]
		M.s. левая	581,5 [395;810]*	268 [207;310] *	116 [84;200]
		M.s. правая	420,5 [307;557]	208 [179;227]	68 [12;120]
	r value	V.F. левая – V.F. правая	0,204*	0,159	0,251*
		M.s. левая – M.s. правая	0,064	-0,015	-0,349*
		V.F. левая – M.s. левая	0,204*	0,195*	0,226*
		V.F. правая – M.s. правая	-0,151	-0,209*	-0,247*

* p < 0,05

Значения коэффициентов корреляции Кендалла, рассчитанные между параметрами ЭА полуперепончатых мышц справа и слева, свидетельствовали о наличии положительных корреляционных связей средней силы по всем исследуемым параметрам ЭА (Табл. 1).

Наиболее выраженные изменения параметров ЭА после тренировки состояли в изменении их скоррелированности. В частности, можно отметить наличие отрицательных корреляционных связей средней силы по частоте ЭА между полуперепончатыми мышцами справа и слева ($r = -0,349$) и отсутствие скоррелированности между ними по амплитуде

ЭА. В то же время формировались положительные корреляционные связи между параметрами ЭА исследуемых мышц левой ноги футболистов (Табл. 1).

Во второй серии исследований регистрирующие электроды располагались на двигательных точках двуглавой мышцы бедра (m.biceps femoris) и передней большеберцовой мышцы (m. tibialis anterior). В режиме максимального произвольного сокращения (MVC) средние значения частоты ЭА двуглавой мышцы бедра справа были выше, чем слева на 50 % ($p < 0,05$). Для большеберцовых мышц наблюдалось обратное соотношение, средние значения частоты ЭА слева были выше, чем справа, на 38,3 % (Табл. 2).

Таблица 2

Параметры электрической активности (ЭА) двуглавой мышцы бедра и передней большеберцовой мышцы (Me [Q1; Q3])

		Параметры ЭА	макс. ампл., мкВ	Средн. ампл., мкВ	Средн. част., 1/с
До тренировки До тренировки	Me [Q1; Q3]	V.F. левая	372,5 [315;496]	217 [186;244]	72 [32;144]
		V.F. правая	431,5 [343; 575]	207 [185;252]	108*[64;148]
		T.a. левая	840 [268;505]	276,5 [102;543,5]	202 [72;296]
		T.a. правая	624 [256;1667]	297,5 [156,5;564]	146*[36;294]
	значения r	V.F. левая – V.F. правая	0,103	0,081	0,222*
		T.a. левая – T.a. правая	0,396*	0,475*	0,496*
		V.F. левая – T.a. левая	-0,257*	-0,172*	-0,247*
		V.F. правая – T.a. правая	0,059	0,248*	-0,015

Окончание таблицы 2

		Параметры ЭА	макс. ампл., мкВ	Средн. ампл., мкВ	Средн. част., 1/с
После тренировки	Me [Q1; Q3]	V.F. левая	534 [334;1121]	252,5 [187;358]	142 [94;258]
		V.F. правая	486,5*[280;725]	240 [162;313,5]	142 [48;208]
		T.a. левая	467,5 [178;872,5]	220,5 [119,5;371]	64 [16;128]
		T.a. правая	918,5* [627;1074]	358* [275;418,5]	172*[148;200]
	значения r	V.F. левая – V.F. правая	-0,202*	-0,192*	-0,146
		T.a. левая – T.a. правая	0,387*	0,508*	0,223*
		V.F. левая – T.a. левая	0,399*	0,486*	0,452*
		V.F. правая – T.a. правая	-0,069	-0,026	0,065

* p < 0,05

Table 2

Electrical activity (EA) parameters of the biceps femoris and tibialis anterior muscle (Me [Q1; Q3])

		EA parameters	max am., uV	avg. am., uV	avg. freq., 1/s
Before training	Me [Q1; Q3]	B.F. left	372,5 [315;496]	217 [186;244]	72 [32;144]
		B.F. right	431,5 [343; 575]	207 [185;252]	108*[64;148]
		T.a. left	840 [268;505]	276,5 [102;543,5]	202 [72;296]
		T.a. right	624 [256;1667]	297,5 [156,5;564]	146*[36;294]
	r value	B.F. left – B.F. right	0,103	0,081	0,222*
		T.a. left – T.a. right	0,396*	0,475*	0,496*
		B.F. left – T.a. left	-0,257*	-0,172*	-0,247*
		B.F. right – T.a. right	0,059	0,248*	-0,015
After training	Me [Q1; Q3]	B.F. left	534 [334;1121]	252,5 [187;358]	142 [94;258]
		B.F. right	486,5*[280;725]	240 [162;313,5]	142 [48;208]
		T.a. left	467,5 [178;872,5]	220,5 [119,5;371]	64 [16;128]
		T.a. right	918,5* [627;1074]	358* [275;418,5]	172*[148;200]
	r value	B.F. left – B.F. right	-0,202*	-0,192*	-0,146
		T.a. left – T.a. right	0,387*	0,508*	0,223*
		B.F. left – T.a. left	0,399*	0,486*	0,452*
		B.F. right – T.a. right	-0,069	-0,026	0,065

* p < 0,05

Корреляционный анализ позволил обнаружить наличие слабых положительных корреляционных связей между частотными характеристиками ЭА прямых мышц бедра и положительных связей средней силы между всеми параметрами ЭА большеберцовых мышц. В то же время обнаруживались слабые отрицательные корреляционные связи между исследуемыми мышцами левой конечности (Табл. 2).

После тренировки отмечалось значимое возрастание всех исследуемых параметров ЭА больше-

берцовой мышцы правой конечности и значимое их преобладание над значениями левой. Существенные сдвиги обнаруживали значения коэффициентов корреляции Кендалла. Они свидетельствовали о формировании слабых отрицательных корреляционных связей между амплитудными значениями ЭА двуглавых мышц бедра правой и левой конечностей. Положительные корреляционные связи средней силы формировались между всеми исследуемыми параметрами ЭА двуглавой мышцы бедра и больше-

берцовой мышцы левой конечности (значения $r_{\text{ампл.}} = 0,486$, $r_{\text{част.}} = 0,452$). Аналогичные связи сохранялись между всеми параметрами ЭА большеберцовых мышц справа и слева (Табл. 2).

Обсуждение

Проведенное исследование позволило выявить некоторые особенности функциональной сопряженности мышц бедра и голени, вовлеченных в формирование шага и бега.

Известно, что амплитудные и частотные характеристики ПЭМГ отражают суммарную активность двигательных единиц, вовлекаемых в процесс сокращения [10]. Описаны характерные паттерны электрической активности сгибателей и разгибателей в различные фазы шагательных движений [5]. Наличие значимых положительных корреляционных связей между амплитудными и частотными характеристиками электрической активности *m. biceps femoris* и *m. semitendinosus* левой ноги, рассчитанных в нашем исследовании после футбольной тренировки, может подтверждать ее эффективность. Обе исследуемые мышцы участвуют в осуществлении стремительного сгибания в коленном суставе (четвертая фаза шага) и разгибания в тазобедренном суставе (шестая фаза шага) [5]. Скоррелированность электрической активности указанных мышц делает эти движения целенаправленными и более экономичными.

Исследование этих же мышц правой ноги показало наличие значимых отрицательных корреляционных связей между показателями электрической активности. Вероятно, это связано с тем, что полуперепончатая мышца функционирует не только как разгибатель бедра и сгибатель голени, но при согнутой в коленном суставе голени поворачивает ее внутрь [11]. Данная функция важна для осуществления движений, которые позволяют удерживать мяч и вести его под подошвой.

Полученные нами результаты согласуются с исследованиями активности мышц у фигуристов при выполнении специальных упражнений (прыжков с вращением тела). Авторы обращают внимание на увеличение жесткости кинематических цепей в фазу наибольшей нагрузки [12]. Следовательно, функциональное назначение активности мышц

в различные фазы движения следует рассматривать, начиная с двигательной задачи — системообразующего фактора построения двигательного действия. С этой точки зрения, закономерным представляется увеличение сопряженности между двуглавой мышцей бедра и передней большеберцовой мышцей левой ноги после тренировки. Известно, что эти мышцы участвуют в реализации движений во время бега, проявляя специфические паттерны биоэлектрической активности для каждого двигательного действия [2]. Вероятно, в нашем исследовании увеличение сопряженности между *m. biceps femoris* и *m. tibialis anterior* левой ноги после тренировки отражает их взаимодействие во время перемещений игрока по полю, а также функциональную роль левой ноги в игровых действиях футболиста.

Выводы

Регистрация поверхностной электромиограммы позволяет количественно оценить изменения электрической активности и функциональной сопряженности мышц бедра и голени, вовлеченных в формирование шага и бега.

Изменения скоррелированности параметров электрической активности мышц бедра и голени, вовлеченных в формирование шага и бега, могут отражать моторную асимметрию в двигательных действиях футболиста.

После тренировки, направленной на формирование целевых действий футболистов, происходит перестройка функциональных мышечных комплексов, способствующая экономичности двигательных действий и осуществлению дриблинга с мячом.

Библиографический список

1. Технология анализа данных распределения объемов двигательной активности в разных скоростных диапазонах и их особенности. Контрольные матчи Россия — Бразилия и Россия — Франция / В.А. Годик, М.А. Годик, С.С. Черчесов и др. <http://static.rfs.ru/content/page/document/2018/11/5bec85a9b9841.pdf>
2. Ланская О.В., О.В. Ланская, Е.В. Ланская, И.В. Пискунов. Биоэлектрическая активность мышц при спринтерском беге. Международный научный журнал «Символ науки». 2016, № 1. С. 22—26.
3. Omid A Khaiyat, Jessica Norris. Electromyographic activity of selected trunk, core, and thigh muscles in commonly used

- exercises for ACL rehabilitation. *Journal of Physical Therapy Science*. 2018. № 30 (4). С. 642—648.
4. N. Rahnama, A. Lees, T. Lees. Electromyography of selected lower-limb muscles fatigued by exercise at the intensity of soccer match-play. *Journal of Electromyography and Kinesiology*. 2006. № 16. P. 257—263.
 5. А.С. Витензон, К.А. Петрушанская. К фазовому анализу ходьбы и некоторых ритмических движений человека. *Российский журнал биомеханики*. 2005. Т. 9. № 1. С. 19—35.
 6. Пискунов И.В., И.В. Пискунов, С.А. Моисеев, Р.М. Городничев С.А. Электромиографическое исследование регуляции произвольных быстрых циклических движений ног при спринтерском беге по прямой и виражу. *Журн. мед.-биол. исследований*. 2017. Т. 5. № 2. С. 5—12.
 7. Ципин Л.Л. Методологические аспекты применения электромиографии при изучении спортивных движений разной интенсивности. *Ученые записки университета имени П.Ф. Лесгафта*. 2015. № 8 (126). С. 188—193.
 8. Николаев С.Г. Атлас по электромиографии. Иваново: ИП К. «ПресСто». 2010. 468 с.
 9. А.М. Носовский, А.Э. Пихлак, В.А. Логачев и др. Статистика малых выборок в медицинских исследованиях. *Российский медицинский журнал: Научно-практический журнал*. 2013. № 6. С. 56—60.
 10. Cram Jeffery R., Criswell, Eleanor L Cram`s introduction to surface electromyography. Rev. ed. 2004. P. 412.
 11. Капанджи А.И. Нижняя конечность. Функциональная анатомия. 6-е изд. М.: Эксмо, 2009. 313 с.
 12. И.М Козлов, Р.А. Кадыркаев. Активность мышц у фигуристов при выполнении специальных упражнений. *Вестник Адыгейского государственного университета. Серия 3: Педагогика и психология*. 2012. № 3. С. 1—10.
 1. Godik V.A., Godik M.A., Cheresov S.S. et al. The technology and particular issues associated with data analysis on distribution of motor activity volumes in different speed ranges. Test matches Russia — Brazil and Russia — France. Available from <http://static.rfs.ru/content/page/document/2018/11/5bec85a9b9841.pdf> [Accessed 19 th November 2019]. (In Russ).
 2. Lanskaya O.V. Muscle bioelectric activity during sprinting. *International scientific journal "Symbol of Science"*. 2016;1: 22—26. (In Russ).
 3. Omid A. Khaiyat. Electromyographic activity of selected trunk, core, and thigh muscles in commonly used exercises for ACL rehabilitation. *Journal of Physical Therapy Science*. 2018; 30: 642—648.
 4. Rahnama N. Electromyography of selected lower-limb muscles fatigued by exercise at the intensity of soccer match-play. *Journal of Electromyography and Kinesiology*. 2006; 16: 257—263.
 5. Witenzon A.S., Petrushanskaya K.A. Phase analysis of walking and some rhythmic movements of a person. *Russian Journal of Biomechanics*. 2005;9(1): 19—35. (In Russ).
 6. Piskunov I.V., Moiseev S.A., Gorodnichev R.M. Electromyographic study of the regulation of volitional fast cyclic leg movements during sprinting in a straight and turning. *The journal of medical and biological research*. 2017;5(2): 5—12. (In Russ).
 7. Tsipin L.L. Methodological aspects of the use of electromyography in the study of sports movements of different intensities. *University of P.F. Lesgaft Science Notes*. 2015;8(126): 188—193. (In Russ).
 8. Nikolaev S.G. *Atlas on electromyography*. Ivanovo PresSto. 2010. 468 p. (In Russ).
 9. Nosovsky A.M., Pihlak A.E., Logachev V.A. et al. The statistics of small samples in medical research. *Russian Medical Journal: Scientific and Practical Journal*. Publishing house "Medicine". 2013;6:56—60. (In Russ).
 10. Cram Jeffery R. *Cram`s introduction to surface electromyography*. Rev. ed. 2004. 412 p.
 11. Kapanji A.I. *Lower limb. Functional anatomy*. 6th ed. Eksmo, 2009. 313 p. (In Russ).
 12. Kozlov I.M., Kadyrkaev R.A. Muscle activity of figure skaters performing special exercises. *Adygea State University herald. Series 3: Pedagogy and Psychology*. 2012;3: 1—10. (In Russ).

References

Ответственный за переписку: Ходорович Надежда Анатольевна — профессор кафедры общей патологии Медицинского института, Российский университет дружбы народов. 117997, ул. Миклухо-Маклая, д. 6., г. Москва, Россия, E-mail: nkhodorovich@mail.ru.

Шевелев О.А. SPIN: 9845—2960; ORCID: 0000—0002—3949—455X
 Ходорович Н.А. SPIN-код: 6237—9153; ORCID: 0000—0002—1289—4545
 Привалова И.Л. SPIN: 4135—2870; ORCID: 0000—0002—0838—0774
 Шевелева Е.О. SPIN: 2593—2995; ORCID: 0000—0002—7024—8875
 Бобровский Е.А. SPIN: 1324—5990; ORCID: 0000—0002—7432—5276

Corresponding author: N.A. Khodorovich — Professor Department of General Pathology and Pathological Physiology, Institute of Medicine, Peoples' Friendship University of Russia, 117997, ul. Miklukho-Maklaya, 6, Moscow, Russia. E-mail: nkhodorovich@mail.ru.

Shevelev O.A. ORCID: 0000—0002—3949—455X
 Khodorovich N.A. ORCID: 0000—0002—1289—4545
 Privalova I.L. ORCID: 0000—0002—0838—0774
 Sheveleva E.O. ORCID: 0000—0002—7024—8875
 Bobrovskii E.A. ORCID: 0000—0002—7432—5276



ФИЗИОЛОГИЯ. НАУЧНАЯ СТАТЬЯ
PHYSIOLOGY. RESEARCH ARTICLE

DOI: 10.22363/2313-0245-2020-24-3-253-261
УДК: 612.821:612.766.1

Физиологическая стоимость как фактор, определяющий результативность деятельности у человека при воспроизведении зрительных образов

М.А. Меркулова, М.М. Лапкин

Рязанский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова,
г. Рязань, Российская Федерация

Аннотация. Физиологическая стоимость является одним из факторов, влияющих на результативность деятельности человека. В настоящее время нет единого подхода для оценки физиологической стоимости поведения человека. В статье приводятся данные о роли физиологической стоимости деятельности человека, оцениваемой по показателям математического анализа ритма сердца, при воспроизведении матричных зрительных образов. Выдвигается положение о том, что физиологическая стоимость деятельности является важным фактором формирования неодинаковой ее результативности. При этом физиологическая стоимость отражается не только в сдвигах ряда физиологических показателей при совершении испытуемыми той или иной деятельности, сколько в характере и уровнях выраженности корреляционных взаимосвязей между показателями этой деятельности и показателями, отражающими физиологические изменения в организме при этом.

Ключевые слова: воспроизведение зрительных образов, физиологическая стоимость, математический анализ ритма сердца, корреляционные связи

Вклад авторов: авторы внесли эквивалентный вклад в подготовку публикации.

Заявление о конфликте интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов в отношении данной публикации.

Поступила 13.05.2020. Принята 08.06.2020

Для цитирования: Меркулова М.А., Лапкин М.М. Физиологическая стоимость как фактор, определяющий результативность деятельности у человека при воспроизведении зрительных образов // Вестник Российского университета дружбы народов. Серия: Медицина. 2020. Т. 24. № 3. С. 253—261. DOI: 10.22363/2313-0245-2020-24-3-253-261

© Меркулова М.А., Лапкин М.М., 2020



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

Physiological cost as a factor determining the effectiveness of human activity in the visual images reproduction

M.A. Merkulova, M.M. Lapkin

Ryazan State Medical University, Ryazan, Russian Federation

Abstract. Physiological value is one of the factors affecting the effectiveness of human activities. Currently, there is no single approach to assess the physiological value of human behavior. The article presents data on the role of the physiological cost of human activity, estimated by the indicators of mathematical analysis of heart rate, in the reproduction of matrix visual images. The article puts forward the position that the physiological cost of activity is an important factor in the formation of unequal performance. At the same time, the physiological cost is reflected not only in shifts in a number of physiological indicators when the subjects perform a particular activity, but in the nature and levels of expression of correlation relationships between indicators of this activity and indicators that reflect physiological changes in the body at the same time.

Key words: reproduction of visual images, physiological value, mathematical analysis of heart rate, correlations

Author contributions. The authors made an equivalent contribution to the publication.

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

Received 13.05.2020. Accepted 08.06.2020

For citation: Merkulova M.A., Lapkin M.M. Physiological cost as a factor determining the effectiveness of human activity in the visual images reproduction. RUDN Journal of Medicine. 2020; 24 (3): 253—261. DOI: 10.22363/2313-0245-2020-24-3-253-261

Одной из прикладных задач наук о поведении человека является выявление причин неодинаковой результативности его деятельности [1—3]. В соответствии с литературными данными одним из факторов, влияющих на результативность деятельности, является ее физиологическая стоимость [4—6].

Физиологическая стоимость отражает затраты физиологических ресурсов организма на деятельность: «... чем меньше физиологическая стоимость единицы результата деятельности системы, тем выше ее эффективность...» [4]. В настоящее время нет единого подхода для оценки физиологической стоимости поведения человека. Еще в 1967 году В.В. Париным с соавт. [7] было выдвинуто предположение, что особенности функционального состояния организма могут зависеть от активности ряда жизненно важных физиологических систем. Опираясь на данный постулат, Р.М. Баевский пред-

ложил использовать показатели математического анализа ритма сердца для определения функционального состояния [8—9]. Данный метод хорошо зарекомендовал себя при оценке физиологической стоимости деятельности человека при дозированной физической нагрузке [10], при выраженных стрессогенных состояниях человека [11]. Вместе с тем при решении когнитивных задач, в условиях относительно низких уровней стрессогенности, среднegrupповые показатели математического анализа ритма сердца часто неинформативны [5, 12].

Согласно методологии системного подхода результаты деятельности системы достигаются благодаря взаимодействию различных адаптационных физиологических механизмов [13—14]. В этой связи возникла гипотеза о том, что физиологическая стоимость деятельности может проявлять себя через выраженность корреляционных связей показателей

математического анализа ритма сердца и показателей целенаправленной деятельности: чем выше уровень корреляционных связей и чем их больше — тем выше физиологическая стоимость деятельности.

Цель исследования: сравнить физиологическую стоимость деятельности по характеру и выраженности корреляционных взаимосвязей показателей математического анализа ритма сердца с показателями деятельности у испытуемых на поведенческой модели по воспроизведению зрительных образов (ЗО) с различной результативностью.

Материалы и методы

В исследовании добровольно принимали участие молодые люди в возрасте от 18 до 20 лет в количестве 76 человек, в т. ч. испытуемых мужского пола — 22 человека и женского пола — 54 человека.

Все испытуемые перед началом исследования проходили инструктаж, в котором описывались их действия, после этого они подписывали информированное согласие на участие в них (протокол исследования одобрен комитетом по биомедицинской этике ФГБОУ ВО РязГМУ Минздрава России). К работе не привлекались студенты, имеющие патологии сердечно-сосудистой системы и испытуемые с нарушениями органов зрения.

Исследование проводилось на поведенческой модели по воспроизведению ЗО, реализованной при помощи психофизиологического комплекса «Мнемотест» (ЗАО «ВНИИМП-ВИТА» НИИ медицинского приборостроения РАН, Россия). Студентам было предложено задание: запомнить расположение светящихся элементов на мониторе-матрице, которые поочередно появлялись на определенное время экспозиции (5с). После исчезновения ЗО они должны были воспроизвести те элементы, свечение которых запомнили на этапе экспозиции. Воспроизведение ЗО осуществлялось в двух режимах: без обратной связи (методика M_2) и с обратной связью (методика M_2 (ОС)). В методике M_2 любой выбор испытуемого — правильный или неправильный — оставался на мониторе в виде светящегося элемента, а при выполнении методики M_2 (ОС) — светящийся элемент матрицы, если он был правильный, оставался на мониторе, неправильный исчезал и испытуемые

имели возможность, оценив правильность своих ответов, внести коррективы [15].

Для оценки физиологической стоимости деятельности испытуемых по воспроизведению зрительных образов использовали математический анализ ритма сердца, реализованного при помощи аппаратно-программного комплекса «Варикард» 1,21 (фирма «Рамена», Россия) и программного обеспечения к нему «ИСКИМ» (версия 6.1) [12].

В ходе исследования регистрацию ритмокардиограммы (РКГ) производили дважды — ДО и ПОСЛЕ воспроизведения ЗО у каждого испытуемого. Во время деятельности ритмокардиограмму не оценивали в связи с коротким временем воспроизведения ЗО испытуемыми в ходе одного микрообследования и выраженными переходными процессами [12].

Анализ ритма сердца оценивали по статистическим показателям: частоты сердечных сокращений (HR), вариационного размаха ($MnMxD$), среднего квадратичного отклонения ($SDNN$), коэффициента вариации (CV), индекса напряжения регуляторных систем (SI); спектральным характеристикам: мощности спектра в высокочастотном диапазоне кривой, огибающей динамический ряд кардиоинтервалов (HF); мощности спектра в низкочастотном диапазоне кривой, огибающей динамический ряд кардиоинтервалов (LF); мощности спектра в сверхнизкочастотном диапазоне кривой, огибающей динамический ряд кардиоинтервалов (VLF); индексу централизации (IC) [12, 15].

При статистической обработке данных применялись как параметрические, так и непараметрические методы статистического анализа [16—17]. Оценка показателей деятельности и показателей математического ритма сердца проводилась по средним групповым значениям (M), стандартной ошибке средней ($\pm m$). Различия между средними значениями показателей воспроизведения ЗО оценивали с помощью критерия t-Стьюдента. Различия между непараметрическими показателями оценивали при помощи непараметрического критерия Манна — Уитни (U) [12]. Статистический анализ проводился с помощью модулей системы Microsoft Office 97, Microsoft ExcelStadia 7.1/prof. 10, Statistica 10. За критический уровень значимости показателей принимали $P < 0,05$.

Результаты исследования и обсуждение

В ходе исследования было установлено, что характер показателей деятельности во многом зависел от наличия обратной связи о результатах деятельности: при включении режима с обратной связью испытуемые давали больше правильных ответов. Однако такая закономерность выявлялась не у всех испытуемых. У некоторых, при подключении режима с обратной связью, происходило увеличение ошибок при воспроизведении ЗО. Это позволило

выделить две относительно однородные группы по критерию результативности: группу успешно воспроизводящих зрительные образы — «Успешные» и группу неуспешно воспроизводящих зрительные образы — «Неуспешные» [12, 21]. После формирования групп испытуемых по критерию успешности деятельности, без деления на группы по половому признаку, мы сравнили их средние групповые показатели РКГ. Полученные результаты достоверных различий не выявили. В связи с этим мы обратились к корреляционному анализу (Рис. 1) [15].

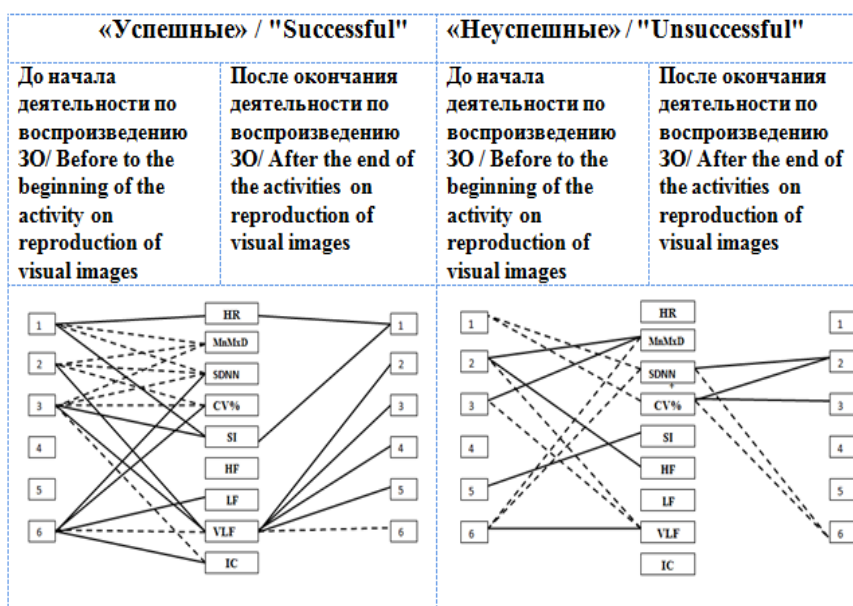


Рис. 1. Корреляционные связи между показателями значений математического ритма сердца и основными показателями деятельности по воспроизведению ЗО при реализации методики M_2 в группах «Успешные» и «Неуспешные» [15]

Fig. 1. Correlations between the mathematical values of heart rate and core performance indicators for the reproduction of the LP in the implementation of the methodology M_2 in the groups «Successful» and «Unsuccessful» [15]

Условные обозначения к Рис. 1:

— указывает на положительный характер связи; - - - - - указывает на отрицательный характер связи; 1 — количество правильных ответов, 2 — количество ошибок, 3 — всего ответов, 4 — время воспроизведения, 5 — время между реакциями, 6 — КПД работы.

Как следует из рисунка 1, наиболее выраженные изменения в системной организации целенаправленного поведения при воспроизведении ЗО выявлены при помощи корреляционного анализа

между статистическими показателями деятельности испытуемых и показателями РКГ динамических рядов кардиоинтервалов, зарегистрированных ДО начала целенаправленной деятельности. При этом

указанные изменения наиболее значимо проявлялись в группе успешных испытуемых [15].

Для выяснения роли гендерных различий при изучении физиологической стоимости деятельности

мы сравнили показатели РКГ у девушек и юношей ДО и ПОСЛЕ воспроизведения ЗО. Полученные данные представлены в таблице 1 [15].

Таблица 1/ Table 1

Сопоставление показателей variability ритма сердца у девушек и юношей ДО и ПОСЛЕ воспроизведения ЗО/
Comparison of heart rate variability indicators in girls and boys BEFORE and AFTER reproduction visual images

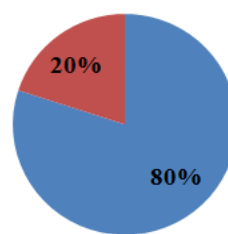
Показатели РКГ/ Indicators of rhythmocardio-grammy	Время регистрации РКГ по отношению к деятельности/ The time of registration of rhythmocardio-grammy in relation to activities	Сравниваемые группы / Compared groups	
		Девушки / girls n=54 M±m	Юноши / boys n= 22 M±m
HR	ДО/ BEFORE	79,32±2,16	77,68±1,78
	ПОСЛЕ/ AFTER	78,77±1,95	78,80±1,67
MxDMn	ДО/ BEFORE	294,86±22,25	289,19±15,86
	ПОСЛЕ/ AFTER	297,77±20,47	282,00±16,62
SDNN	ДО/ BEFORE	57,73±4,79	62,92±4,82
	ПОСЛЕ/ AFTER	57,68±4,31	68,95±10,62
CV	ДО/ BEFORE	6,95±0,54	7,99±0,49
	ПОСЛЕ/ AFTER	7,37±0,46	7,48±0,36
SI	ДО/ BEFORE	156,18±49,94	115,65±16,89
	ПОСЛЕ/ AFTER	134,64±31,68	123,30±20,14
HF	ДО/ BEFORE	32,83±4,16	43,68±3,12*
	ПОСЛЕ/ AFTER	33,93±4,12	40,35±2,96
LF	ДО/ BEFORE	48,16±4,21	39,84±2,53
	ПОСЛЕ/ AFTER	48,99±3,67	41,30±2,55
VLF	ДО/ BEFORE	17,30±2,01	16,47±1,39
	ПОСЛЕ/ AFTER	17,09±1,18	18,37±1,65
IC	ДО/ BEFORE	4,53 ± 1,55	1,79±0,21
	ПОСЛЕ/ AFTER	3,41±0,80	2,10±0,27

Примечание / Comment: * P<0,05

Данные, отраженные в таблице 1, демонстрируют достоверные различия между показателями РКГ среди девушек и юношей только по показателю HF: у юношей он выше, чем у девушек $43,68 \pm 3,12$ и $32,83 \pm 4,16$, соответственно, ($P < 0,05$). По всем остальным показателям значимых отличий установлено не было.

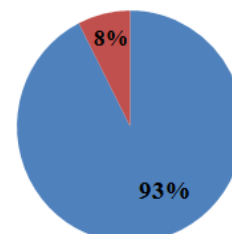
В ходе проводимого исследования при изучении особенностей системной организации целенаправленной деятельности по воспроизведению ЗО с различной результативностью среди девушек и юношей было выявлено, что доля высоко результативных испытуемых выше в группе юношей (Рис. 2).

Девушки/ girls



■ "Успешные" / "successful"
■ "неуспешные" / "unsuccessful"

Юноши/boys



■ "Успешные" / "successful"
■ "неуспешные" / "unsuccessful"

Рис. 2. Доля девушек и юношей, воспроизводящих зрительные образы с различной степенью результативности на модели деятельности $M_2(OC)$

Fig. 2. Percentage of girls and boys reproducing visual images with varying degrees of performance on the activity model $M_2(FB)$

Для выявления роли физиологической стоимости деятельности, оцениваемой по показателям математического анализа ритма сердца при воспроизведении матричных ЗО среди девушек и юношей с различной успешностью их воспроизводящих, мы обратились к корреляционному анализу.

Корреляционные плеяды, отражающие характер корреляционных связей между показателями РКГ и показателями деятельности при воспроизведении испытуемыми ЗО среди девушек и юношей, представлены на рисунке 3 [15, 21].

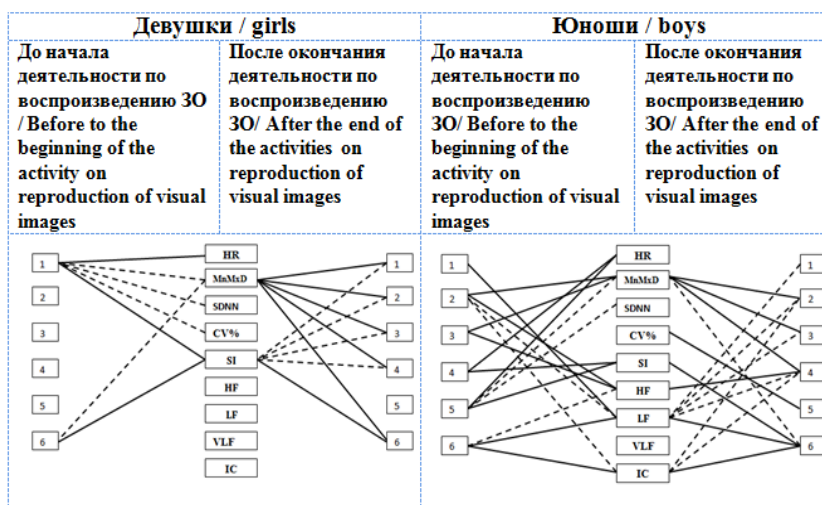


Рис. 3. Корреляционные связи между показателями значений математического ритма сердца и основными показателями деятельности по воспроизведению ЗО у девушек и юношей [21] (Условные обозначения: те же, что на рисунке 1)

Fig. 3. Correlations between indicators of values of mathematical heart rate and the main indicators of activity for the reproduction of visual images in girls and boys [21] (Symbols: the same as in figure 1)

Как следует из представленных данных на рисунке 3, применение корреляционного анализа позволило сравнить физиологическую стоимость деятельности по характеру и выраженности корреляционных взаимосвязей между показателями деятельности и показателями РКГ: у испытуемых мужского пола выраженность и количество таких связей значительно больше, чем у испытуемых женского пола. Следовательно, опираясь на позиции системной методологии, физиологическая стоимость деятельности при воспроизведении ЗО у юношей была выше [18].

В ходе нашего исследования установлено, что при организации целенаправленной деятельности важным фактором, влияющим на ее результативность, является физиологическая стоимость, которая отражается в характере и уровнях выраженности корреляционных взаимосвязей между показателями

РКГ и показателями будущего результата. Причем наибольшее количество корреляционных отношений было обнаружено до начала воспроизведения ЗО в группе «Успешных» испытуемых. Это может свидетельствовать о более оптимальной предпусковой интеграции системной организации целенаправленной деятельности при воспроизведении ЗО испытуемых этой группы, что и отражает причину более высокой результативности деятельности ее представителей. Таким образом, степень выраженности корреляционных связей между показателями системной организации, при прочих равных условиях, характеризует наиболее полное взаимодействие элементов системы для достижения полезных приспособительных результатов [15, 19—22]. Кроме того, как показали наши предыдущие исследования, ведущим фактором, приводящим к такого рода интеграции, может являться определенная мотивацион-

ная структура: у успешных испытуемых доминирует состязательный и познавательный мотивы, тогда как у неуспешных испытуемых мотивы избегания и мотивы смены деятельности [11].

Дополнительные факты, подтверждающие ведущую роль физиологической стоимости деятельности испытуемых при воспроизведении зрительных образов с различной результативностью, были получены нами при анализе экспериментального материала с помощью технологии искусственных нейронных сетей. В частности, было установлено, что наибольшую роль при прогнозировании деятельности при воспроизведении ЗО с различной результативностью в данных методических условиях играли параметры математического анализа ритма сердца (усредненный ранг 7,75), тогда особенности ЦНС испытуемых (показатели функциональной латерализации и психодинамические характеристики имели меньшее значение — усредненный ранг 8,3 и 11,0 соответственно) [12].

Заключение

Представленные в данной статье факты подтверждают положение о том, что физиологическая стоимость деятельности является важным фактором формирования неодинаковой ее результативности. При этом физиологическая стоимость отражается не только в сдвигах ряда физиологических показателей при совершении испытуемыми той или иной деятельности, сколько в характере и уровнях выраженности корреляционных взаимосвязей между показателями этой деятельности и показателями, отражающими физиологические изменения в организме при этом.

Библиографический список

1. Джебраилова Т.Д., Сулейманова Р.Г., Иванова Л.И., и др. Индивидуальные особенности вегетативного обеспечения целенаправленной деятельности студентов при компьютерном тестировании. *Физиология человека*. 2012. Т. 38, № 5. С. 58—66.
2. Джебраилова Т.Д., Коробейникова И.И., Дудник Е.Н., и др. Вегетативные корреляты индивидуальных различий временных параметров и результативность интеллектуальной деятельности человека. *Физиология человека*. 2013. Т. 39, № 1. С. 94—102. doi:10.7868/s0131164613010037
3. Каримова Е.Д. Комплексное исследование индивидуальных особенностей человека, влияющих на развитие состояния монотонии при выполнении операторской деятельности. Дис. ... канд. биол. наук. М.; 2013. Доступно по: <http://www.dslib.net/fiziologia/kompleksnoe-issledovanie-individualnyh-osobennostej-cheloveka-vlijajuwih-na.html>. Ссылка активна на 08.05.2020.
4. Медеяновский А.Н.; Судаков К.С., ред. Функциональные системы, обеспечивающие гомеостаз. В кн.: *Функциональные системы организма*. М.: Медицина; 1987. С. 77—103.
5. Зорин Р.А., Жаднов В.А., Лапкин М.М. Показатели результативности деятельности у больных эпилепсией и их связь с течением заболевания. *Вестник новых медицинских технологий*. 2017. Т. 24, № 3. С. 66—73. doi:10.12737/article_59c4a14758afc7.62433278
6. Волков В.Д., Калинин А.В., Шулико Ю.В., и др. Сердечный ритм восстановительного периода — индикатор физиологической стоимости нагрузки. *Теория и практика физической культуры*. 2019. № 2. С. 67.
7. Парин В.В., Баевский Р.М., Волков Ю.И., и др. *Космическая кардиология*. Л.: Медицина; 1967.
8. Баевский Р.М., Баевский А.Р., Лапкин М.М., и др. Медико-физиологические аспекты разработки аппаратно-программных средств для математического анализа ритма сердца. *Российский медико-биологический вестник имени академика И.П. Павлова*. 1996. № 1—2. С. 104—113.
9. Баевский Р.М. Проблема оценки и прогнозирования функционального состояния организма и ее развитие в космической медицине. *Успехи физиологических наук*. 2006. Т. 37, № 3. С. 42—57.
10. Похачевский А.Л., Абдуллаева К.Г.К., Акулина М.В., и др. Особенности сердечного ритма в предстартовый, нагрузочный и восстановительный периоды стресс-теста. *Теория и практика физической культуры*. 2019. № 7. С. 55—58.
11. Лапкин М.М. Индивидуальные особенности животных и человека в системной организации целенаправленного поведения. В сб.: *VI Павловские научные чтения, посвященные 160-летию со дня рождения И.П. Павлова*. Рязань. 2009. С. 21—39.
12. Меркулова М.А., Лапкин М.М., Зорин Р.А. Использование кластерного анализа и теории искусственных нейронных сетей для прогнозирования результативности целенаправленной деятельности человека. *Наука молодых (Eruditio Juvenium)*. 2018. Т. 6, № 3. С. 374—382. doi:10.23888/HMJ201863374—382
13. Анохин П.К. Принципиальные вопросы общей теории функциональных систем. М.: Наука. 1973. С. 5—61.
14. Судаков К.В. Информационная грань системной организации психической деятельности головного мозга. *Российский медико-биологический вестник имени академика И.П. Павлова*. 2013. Т. 21, № 3. С. 28—36.
15. Меркулова М.А. Соотношение показателей функциональной латерализации, психодинамических характеристик и физиологической стоимости результата целенаправленного поведения человека при воспроизведении зрительных образов. Дис. ... канд. биол. наук. Рязань; 2019. Доступно по: http://nphys.ru/files/dissertation/merkulova/dissertaciya_merkulova_m_a.pdf. Ссылка активна на 08.05.2020.

16. Плохинский Н.А. Биометрия. 4-е изд. М.: Высшая школа;1990.
17. Гельман В.Я. Медицинская информатика. 2-е изд. СПб.: Питер; 2002.
18. Меркулова М.А., Акулина М.В., Лапкин М.М. Гендерные особенности формирования целенаправленного поведения человека при воспроизведении зрительных образов с различной результативностью. Вестник РУДН. Серия: Медицина. 2019. Т. 23, № 3. С. 308—317. doi:10.22363/2313—0245—2019—23—3—308—317
19. Aftanas L.I., Reva N.V., Savotina L.N., et al. Neurophysiological correlates of induced discrete emotions in human: an individually oriented analysis. *Neuroscience and Behavioral Physiology*. 2006. Vol. 36. № 2. P. 119—130.
20. Муртазина Е.П. Психофизиологические особенности самостоятельного выбора человеком условий реализации поведенческой деятельности и тактики достижения результата. Российский медико-биологический вестник имени академика И.П. Павлова. 2013. Т. 21. № 3. С. 46—54.
21. Меркулова М.А., М.М. Лапкин, Н.А. Куликова. Обратная связь и фактор времени в формировании системной организации целенаправленного поведения человека при воспроизведении зрительных образов. Российский медико-биологический вестник имени академика И.П. Павлова. 2014. Т. 22. № 1. С. 50—59.
22. Меркулова М.А., Лапкин М.М., Куликова Н.А. Саморегуляция и временные характеристики раздражителей в формировании системной организации целенаправленного поведения человека при воспроизведении зрительных образов. В сб.: Материалы межрегиональной научной конференции с международным участием Рязанского государственного медицинского университета имени академика И.П. Павлова. Рязань; 2014. С. 25—28.
6. Volkov V.D., Kalinin A.V., Shuliko Yu.V., et al. Heart rate in recovery period as indicator of physiological value of load. *Teoriya I Praktika Fizicheskoy Kultury*. 2019;(2):67. (In Russ).
7. Parin V.V., Baevskij R.M., Volkov Ju.I., et al. *Kosmicheskaja kardiologija*. Leningrad: Medicina; 1967. (In Russ).
8. Baevskij R.M., Baevskij A.R., Lapkin M.M., et al. Mediko-fiziologicheskie aspekty razrabotki apparatno-programmnyh sredstv dlja matematicheskogo analiza ritma serdca. *I.P. Pavlov Russian Medical Biological Herald*. 1996;(1—2):104—13. (In Russ).
9. Baevsky R.M. Problem of the Estimation and Forecasting of the Organisms Functional State and its Development in Space Medicine. *Uspekhi Fiziologicheskikh Nauk*. 2006;37(3):42—57. (In Russ).
10. Pokhachevsky A.L., Abdullayeva K.G.K., Akulina M.V., et al. Heart rate variation profiling by stress tests in precompetitive, competitive and rehabilitation periods. *Teoriya I Praktika Fizicheskoy Kultury*. 2019;(7):55—8. (In Russ).
11. Lapkin M.M. Individual'nye osobennosti zhivotnyh I cheloveka v sistemnoj organizacii celenapravlenno go povedenija. In: *VI Pavlovskie nauchnye chtenija, posvjashhennye 160-letiju so dnja rozhdenija I.P. Pavlova*. Rjazan'; 2009. P. 21—39. (In Russ).
12. Merkulova M.A., Lapkin M.M., Zorin R.A. The use of cluster analysis and the theory of artificial neural networks to predict the effectiveness of targeted human activity. *Nauka Molodykh (Eruditio Juvenium)*. 2018;6(3):374—82. (In Russ). doi:10.23888/HMJ201863374—382
13. Anokhin P.K. Principial'nye voprosy obshchej teorii funkcional'nyh system. Moscow: Nauka; 1973. P. 5—61. (In Russ).
14. Sudakov K.V. Gran information system of organization of mental brain. *I.P. Pavlov Russian Medical Biological Herald*. 2013;21(3):28—36. (In Russ).
15. Merkulova M.A. Sootnoshenie pokazatelej funkcional'noj lateralizacii, psihodinamicheskikh harakteristik I fiziologicheskoy stoimosti rezul'tata celenapravlenno go povedenija cheloveka pri vosproizvedenii zritel'nyh obrazov [PhD Thesis]. Ryazan. 2019. Available at: http://nphys.ru/files/dissertation/merkulova/dissertaciya_merkulova_m_a.pdf. Accessed: 2020 May 08. (In Russ).

References

1. Dzhebrailova T.D., Sulejmanova R.G., Ivanova L.I., et al. Students' Knowledge Level Computer Testing Results and Individual Specificity of Purposeful Activity Vegetative Support. *Human Physiology*. 2012;38(5):58—66. (In Russ).
2. Dzhebrailova T.D., Korobeinikova I.I., Dudnik EN, et al. The Autonomic Correlates of Individual Differences in the Time Parameters and Effectiveness of Intellectual Activity of the Person. *Human Physiology*. 2013;39(1):94—102. (In Russ). doi:10.7868/s0131164613010037
3. Karimova E.D. *Kompleksnoe issledovanie individual'nyh osobennostej cheloveka, vlijajushih na razvitie sostojanija monotonii pri vypolnenii operatorskoj dejatel'nosti* [PhD Thesis]. Moscow; 2013. Available at: <http://www.dslib.net/fiziologia/kompleksnoe-issledovanie-individualnyh-osobennostej-cheloveka-vlijajuwih-na.html>. Accessed: 2020 May 08. (In Russ).
4. Medeljanovskij A.N., Sudakov K.S. Editor. Funkcional'nye sistemy organizma. Moscow: Medicina; 1987. P. 77—103. (In Russ).
5. Zorin R.A., Lapkin M.M., Zhadnov V.A. The characteristics of results of activity in patients with epilepsy and their relationship with over illness. *Journal of New Medical Technologies*. 2017;24(3):66—73. (In Russ). doi:10.12737/article_59c4a14758afc7.62433278
16. Plohinskij N.A. *Biometrija*. 4th ed. Moscow: Vysshaja shkola; 1990. (In Russ).
17. Gel'man V. Ja. *Medicinskaja informatika*. 2nd ed. Saint Petersburg: Piter; 2002. (In Russ).
18. Merkulova M.A., Akulina M.V., Lapkin M.M. Gender Features of Formation of Purposeful Human Behavior when Playing Images with Different Performance. *RUDN Journal of Medicine*. 2019;23(3):308—17. (In Russ). doi:10.22363/2313—0245—2019—23—3—308—317
19. Aftanas L.I., Reva N.V., Savotina L.N., et al. Neurophysiological correlates of induced discrete emotions in human: an individually oriented analysis. *Neuroscience and Behavioral Physiology*. 2006;36(2):119—30. (In Russ).
20. Murtaзина E.P. The psychophysiological characteristics of the self-selection man conditions for the implementation of the performance and tactics to achieve the result. *I.P. Pavlov Russian Medical Biological Herald*. 2013;21(3):46—54. (In Russ).

21. Merkulova M.A., Lapkin M.M., Kulikova N.A. Feedback and time factor in systemic organization of purposeful behavior of a human in reproduction of visual images. *I.P. Pavlov Russian Medical Biological Herald*. 2014;22(1):50—9. (In Russ).
22. Merkulova M.A., Lapkin M.M., Kulikova N.A. Samoreguljacija i vremennye harakteristiki razdražitelej v formirovanii sistemnoj organizacii celenapravlenno go povedenija čeloveka pri vosproizvedenii zritel'nyh obrazov. In: *Materialy mezhregional'noj nauchnoj konferencii s mezhdu narodnym uchastiem Rjazanskogo gosudarstvennogo medicinskogo universiteta imeni akademika I.P. Pavlova*. Rjazan. 2014. P. 25—8. (In Russ).

Ответственный за переписку: Меркулова Марина Александровна— к.б.н., доцент кафедры биологии Рязанского государственного медицинского университета имени академика И.П. Павлова;390026, ул. Высоковольтная, д.9, Рязань, Россия. E-mail: ma_merkulova@rambler.ru

Меркулова М.А. SPIN: 2765—7488; ORCID: 0000—0002—2113—3000

Лапкин М.М. SPIN: 5744—5369; ORCID: 0000—0003—1826—8307

Corresponding author: Marina Merkulova — Assistant Professor of the Department of Biology of the Ryazan State Medical University, 9, Vysokovoltjnaya str., 390026, Ryazan, Russian Federation. E-mail: ma_merkulova@rambler.ru

Merkulova M.A. ORCID: 0000—0002—2113—3000, SPIN: 2765—7488

Lapkin M.M. ORCID: 0000—0003—1826—8307, SPIN: 5744—5369



ПСИХИАТРИЯ. ОБЗОРНАЯ СТАТЬЯ
PSYCHIATRY. REVIEW

DOI: 10.22363/2313-0245-2020-24-3-262-268

Основные методы психотерапии негативных симптомов при шизофрении

А.О. Мунин¹, А.А. Акулова², И.В. Белокрылов¹

¹ Российский университет дружбы народов, г. Москва, Российская Федерация

² Психиатрическая клиническая больница № 4 им. П.Б. Ганнушкина, г. Москва, Российская Федерация

Аннотация. Обзор охватывает публикации, посвященные основным методам психотерапии, которые могут уменьшить негативные симптомы при шизофрении. Последние трудно поддаются лечению и, как правило, сохраняются при применении стандартного антипсихотического лечения. Комбинированные методы, включающие медикаментозное и немедикаментозное воздействие, могут быть более эффективными и в большей степени отвечать терапевтическому запросу пациента. Рассмотрены данные относительно влияния на негативную симптоматику когнитивно-поведенческой терапии, обучения социальным навыкам и семейных психотерапевтических вмешательств. Негативные симптомы шизофрении лежат в основе низкого социального функционирования, нарушения профессиональной деятельности и инвалидизации пациентов, тем самым являясь ключевым фактором значительных финансовых затрат для службы здравоохранения. Эффективное лечение негативной симптоматики приводит к улучшению клинических и функциональных параметров состояния пациентов с расстройствами шизофренического спектра.

Ключевые слова: негативная симптоматика, шизофрения, психосоциальные методы воздействия

Вклад авторов: Мунин А.О. — обзор литературы, написание текста. Акулова А.А. — обзор литературы, написание текста. Белокрылов И.В. — обзор литературы, написание текста.

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

Поступила 22.04.2020. Принята 08.06.2020

Для цитирования: Мунин А.О., Акулова А.А., Белокрылов И.В. Основные методы психотерапии негативных симптомов при шизофрении // Вестник Российского университета дружбы народов. Серия: Медицина. 2020. Т. 24. № 3. С. 262—268. DOI: 10.22363/2313-0245-2020-24-3-262-268

© Мунин А.О., Акулова А.А., Белокрылов И.В., 2020



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

Main methods of psychotherapy for negative schizophrenia symptoms

A.O. Munin¹, A.A. Akulova², I.V. Belokrylov¹

¹Peoples' Friendship University of Russia (RUDN University), Moscow, Russian Federation

² State Psychiatric Hospital № 4, Moscow, Russian Federation

Abstract. The review covers publications on the main methods of psychotherapy that can reduce negative symptoms of schizophrenia. Negative symptoms are difficult to treat, and generally persist despite standard antipsychotic treatment. Combined methods including medical and non-medical treatments can be more effective and fully meet the therapeutic needs of a patient. We examined the effects of cognitive-behavioral therapy, social skills training, and family interventions on negative symptoms. The negative symptoms of schizophrenia underlie poor functioning, impaired professional performance and patient disability, thereby being a key factor in the enormous financial cost to the healthcare. Effective treatment of negative symptoms will lead to clinical and functional recovery in patients with schizophrenic spectrum disorders.

Keywords: Negative symptoms, schizophrenia, psychosocial interventions

Author contributions: Munin A.O. — literature review, writing a text; Akulova A.A. — literature review, writing a text, Belokrylov. I.V. — literature review, writing a text.

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

Received 22.04.2020. Accepted 08.06.2020

For citation: Munin A.O., Akulova A.A., Belokrylov I.V. Main methods of psychotherapy for negative schizophrenia symptoms. *RUDN Journal of Medicine*. 2020; 24 (3): 262—268. DOI: 10.22363/2313-0245-2020-24-3-262-268

Негативные симптомы, выступающие при расстройствах шизофренического спектра, в значительной степени определяют качество жизни, социальную и профессиональную продуктивность, а также исход заболевания, и представляют тем самым высокую прогностическую значимость [1—3]. В клинико-динамическом плане они обнаруживают тесную связь с продолжительностью необходимого лечения и качеством следующих за ним ремиссий, а следовательно, и частотой повторных госпитализаций больного [4]. Они являются основной причиной инвалидизации пациентов, страдающих шизофренией, и ключевым фактором, определяющим финансовые затраты для здравоохранения [5].

К негативным симптомам шизофрении относят притупленный аффект, алогию, ангедонию, асоциальность и абулию [6, 7].

Недавние исследования показали, что негативные симптомы являются многомерными, включая параметры, по крайней мере, двух отдельных субдоменов негативных симптомов: снижение экспрессии и мотивации [7].

Также в настоящее время негативные симптомы делят на первичные и вторичные. Первичные негативные симптомы являются проявлениями основной патологии, тогда как вторичные негативные симптомы могут рассматриваться в рамках сопутствующих основной психотической симптоматике аффективных нарушений (т. е. как проявление позитивных

симптомов, в частности, апатических, анестетических, адинамических депрессий) или как побочные эффекты антипсихотических препаратов [7].

Согласно данным исследований, один или более негативных симптомов присутствуют приблизительно у 60 % пациентов, страдающих шизофренией [8]. У 25 % пациентов первичные негативные симптомы проявляются уже после первого психотического эпизода [9, 10]. Негативные симптомы присутствуют на каждом этапе развития болезни: в продромальной фазе, во время психоза и после устранения психотического состояния [11].

Лекарственные препараты имеют ограниченное влияние на негативную симптоматику, а в некоторых случаях сами способны ее усиливать. Современная концепция лечения негативной симптоматики основывается на биопсихосоциальной модели и включает в себя как психофармакотерапию, так и психосоциальные вмешательства [12, 13].

Актуальные лечебно-реабилитационные методы психосоциальной направленности в первую очередь ориентированы на активизацию «здорового ядра» личности шизофренического пациента. Методологии, технике и эффективности воздействия данных мероприятий непосредственно на негативные расстройства у больных шизофренией посвящено недостаточное количество научных работ. В этой статье мы рассмотрим существующую литературу, описывающую данные вмешательства [14].

Основываясь на анализе ряда исследований, авторы считают оправданным выделение следующих задач в достижении цели уменьшения негативной симптоматики: 1) содействие адекватному восприятию социальных ситуаций, 2) улучшение распознавания и выражения эмоций, 3) тренинг необходимых социальных навыков [11].

Перечисленные задачи, судя по итогам проведенного анализа, наиболее эффективны и поэтому часто решаются за счет применения когнитивно-поведенческой и семейной психотерапии; отдельное значение имеет одно из направлений поведенческой терапии — тренинг социальных навыков.

Когнитивно-бихевиоральная терапия: когнитивно-бихевиоральная терапия (КБТ) является наиболее часто используемой научно обоснованной

практикой в немедикаментозном лечении психических расстройств [15]. Она, как правило, краткосрочна и направлена на установление связи между мыслями, чувствами или действиями по отношению к различным ситуациям, а также на изменение деструктивных паттернов, оказывающих негативное влияние на поведение и эмоции [16]. КБТ шизофрении концептуально и технически разнообразна и может направляться на различные мишени. Дифференцированный характер лечебного воздействия обеспечивается за счет маневрирования отдельными ее подходами: когнитивным, поведенческим или интегративным [13].

В большинстве исследований и обзорах, посвященных КБТ больных шизофренией, свойственные для нее интервенции чаще всего рассматривались в качестве дополнительного метода воздействия на продуктивную симптоматику, а влияние метода на негативную симптоматику считалось второстепенным [17, 18].

Несмотря на это имеются данные, что КБТ является эффективным вмешательством для снижения негативных симптомов [18]. Некоторые исследования указывают на то, что наибольшую эффективность КБТ имеет при изначально высоком уровне негативных расстройств. Эти данные говорят о важности применения КБТ для пациентов с выраженной степенью негативных расстройств. Некоторые авторы отмечают меньший эффект воздействия КБТ на негативные симптомы шизофрении при сохраняющейся у пациента остроты продуктивной — галлюцинаторно-бредовой симптоматики [19]. Показано, что воздействие на негативную симптоматику методами КБТ, изначально фокусированными на уменьшение продуктивной симптоматики, не имеет достаточного эффекта, и такое воздействие требует выработки специфических технических приемов. В ряде работ авторами показано, что индивидуальная психотерапевтическая помощь обнаруживает более высокую эффективность, нежели групповая [11].

Актуальность семейных вмешательств в лечении шизофрении определяются значительной ролью семейной среды в плане ее влияния на течения и исходы шизофрении, Они включают в себя большую группу психотерапевтических, образовательных и поведенческих методов. С помощью семейных

вмешательств решаются психообразовательные задачи, производится обучение навыкам эффективного межличностного взаимодействия, преодоления коммуникативной отгороженности. В задачи семейной психотерапии и психокоррекции также входит анализ внутрисемейных отношений больного, последующее решение проблем взаимодействия между членами семьи, обучение антикризисному поведению. В этом контексте «семья» включает не только родственников, а людей, которые имеют значительную эмоциональную связь с больными шизофренией. Дисфункциональные отношения в семье могут являться одним из важных факторов predisпозиции к рецидиву шизофрении [17, 20, 21].

В многочисленных исследованиях семейные вмешательства показали уменьшение числа обострений и повторных госпитализаций больных шизофренией, а также улучшение социального функционирования и качества жизни как самих пациентов, так и представителей его близкого окружения. [22—24]. Опосредованно через нормализацию внутрисемейной ситуации больного шизофренией семейные вмешательства в отдельности или в сочетании с другими психотерапевтическими подходами демонстрируют уменьшение выраженности негативных симптомов [25].

Обучение социальным навыкам. Несмотря на то, что в основе обучения социальным навыкам лежит поведенческая терапия, в ряде исследований данный вид тренинг-терапии выделяют отдельно в ряду с другими подходами психотерапии шизофрении. Это структурированное индивидуальное или групповое вмешательство, направленное на повышение социальной эффективности путем детальной оценки и анализа поведения пациента, постановки цели, моделирование и формирования социальных навыков путем позитивного подкрепления. Такое вмешательство оценивает ряд межличностных и социальных навыков, которые пациенты обнаруживают в различных жизненных ситуациях, и далее переходит к тренировке вербального и невербального общения. Кроме этого, обучение социальным навыкам может включать обучение навыкам независимого проживания и касаться решения повседневных, рутинных задач [21, 26].

Обучение социальным навыкам помогает больным шизофренией выработать наиболее адекватные поведенческие паттерны в различных социальных ситуациях, справляться с повседневными задачами, восстановить уверенность в себе, улучшить качество социального функционирования в целом [21, 26]. По данным одного метаанализа, прямые сравнения различных вмешательств показали, что обучение социальным навыкам более эффективно именно в отношении негативных симптомов [26].

Некоторые данные свидетельствуют о том, что терапевтические программы, сочетающие в себе несколько видов вмешательств, позволяют достичь лучших результатов [17].

Кроме выбранных нами психосоциальных вмешательств, применяющихся для коррекции негативной симптоматики, в литературе наиболее часто освещаются и некоторые другие: психообразование, когнитивная ремедиация, арт- и музыкотерапия, терапия трудом и занятостью, лечебная физкультура, другие виды консультирования [17, 18, 26].

Выводы

Нами была рассмотрена только часть психосоциальных вмешательств, показавших свою эффективность при воздействии на негативные симптомы. Ограничения обзора связаны с невозможностью оценить в исследованиях разницу влияния этих коррекционных мер на субдомены негативной симптоматики — экспрессивного и мотивационного, а также разницу воздействия на первичную и вторичную негативную симптоматику. Следует иметь в виду, что в исследованиях пациенты также получали различное медикаментозное лечение, которое также могло уменьшить негативную симптоматику. До сих пор во многих подходах влияние немедикаментозных методов лечения на негативную симптоматику рассматривается как вторичный результат лечения психотической симптоматики. Психотерапевтические методы лечения имеют положительный эффект у больных шизофренией с преобладанием в клинической картине негативной симптоматики, однако не полностью удовлетворяют запросам клиники и социума на качество их реабилитации. Следовательно, на современном этапе только их сочетание

с психофармакотерапией наиболее полно решает эту сложнейшую задачу психиатрии, однако методы психологического лечения больных шизофренического спектра имеют значительный не раскрытый потенциал и требуют дальнейшего подробного изучения.

Библиографический список

1. Ho B.C., Nopoulos P., Flaum M., Arndt S., Andreasen N.C. Two-year outcome in first-episode schizophrenia: predictive value of symptoms for quality of life. *Am.J. Psychiatry*. 1998. Vol. 155. N 9. P. 1196—1201. DOI: 10.1176/ajp.155.9.1196
2. Rabinowitz J., Levine SZ., Garibaldi G., Bugarski-Kirola D., Berardo CG., Kapur S. Negative symptoms have greater impact on functioning than positive symptoms in schizophrenia: analysis of CATIE data. *Schizophr. Research*. 2012. Vol. 137. N 1—3. P. 147—50. DOI: 10.1016/j.schres.2012.01.015
3. Jordan G., Lutgens D., Joobar R., Lepage M., Iyer S.N., Malla A. The relative contribution of cognition and symptomatic remission to functional outcome following treatment of a first episode of psychosis. *The Journal of Clinical Psychiatry*. 2014. Vol. 75. N 6. P. 556—572. DOI: 10.4088/JCP.13m08606
4. Patel R., Jayatilleke N., Broadbent M., et al. Negative symptoms in schizophrenia: a study in a large clinical sample of patients using a novel automated method. *BMJ Open*. 2015. Vol. 5. N 9. DOI: 10.1136/bmjopen-2015—007619
5. Fusar-Poli P., Papanastasiou E., Stahl D., Rocchetti M., Carpenter W., Shergill S. et al. Treatments of Negative Symptoms in Schizophrenia: Meta-Analysis of 168 Randomized Placebo-Controlled Trials. *Schizophrenia Bulletin*. 2015. Vol. 41. N 4. P. 892—899. DOI: 10.1093/schbul/sbu170
6. Kirkpatrick B., Fenton W.S., Carpenter W.T. Jr., Marder S.R. The NIMH-MATRICES consensus statement on negative symptoms. *Schizophrenia Bulletin*. 2006. Vol. 32. N 2. P. 214—219. DOI:10.1093/schbul/sbj053
7. Strauss G.P., Horan W.P., Kirkpatrick B. et al. Deconstructing negative symptoms of schizophrenia: avolition-apathy and diminished expression clusters predict clinical presentation and functional outcome. *Journal of Psychiatric Research*. 2013. Vol. 47. N 6. P. 783—790. DOI:10.1016/j.jpsychires.2013.01.015
8. Bobes J., Arango C., Garcia-Garcia M., Rejas J. Prevalence of negative symptoms in outpatients with schizophrenia spectrum disorders treated with antipsychotics in routine clinical practice: findings from the CLAMORS study. *The Journal of clinical psychiatry*. 2010. Vol. 71. N 3. P. 280—286. DOI:10.4088/JCP.08m04250yel
9. Kirkpatrick B., Buchanan R.W., Ross D.E., Carpenter W.T. Jr. A separate disease within the syndrome of schizophrenia. *Archives of General Psychiatry*. 2001. Vol. 58. N 2. P. 165—171. DOI: 10.1001/archpsyc.58.2.165
10. Buchanan R.W. Persistent negative symptoms in schizophrenia: an overview. *Schizophrenia bulletin*. 2007. Vol.33. N 4. P. 1013—1022. DOI:10.1093/schbul/sbl057
11. Klingberg S., Wolwer W., Engel C., Wittorf A., Herrlich J., Meisner C. et al. Negative Symptoms of Schizophrenia as Primary Target of Cognitive Behavioral Therapy: Results of the Randomized Clinical TONES Study. *Schizophrenia bulletin*. 2011. Vol. 37. N 2. P. 98—110. DOI:10.1093/schbul/sbr073
12. Buchanan R.W., Kreyenbuhl J., Kelly D.L., Noel J.M., Boggs D.L., Fischer B.A., et al. The 2009 schizophrenia PORT psychopharmacological treatment recommendations and summary statements. *Schizophrenia bulletin*. 2010. Vol. 36. N 1. P. 71—93. DOI:10.1093/schbul/sbp116
13. Холмогорова А.Б., Рычкова О.В. «Нарушения социального познания. Новая парадигма в исследованиях центрального психологического дефицита при шизофрении»: ФОРУМ; Москва; 2016.
14. Elis O., Caponigro J.M., Kring A.M. Psychosocial Treatments for Negative Symptoms in Schizophrenia: Current Practices and Future Directions. *Clinical psychology review*. 2013. Vol. 33. N 8. P. 914—928. DOI: 10.1016/j.cpr.2013.07.001
15. Hiltunen A.J., Kocys E., Perrin-Wallqvist R. Effectiveness of cognitive behavioral therapy: An evaluation of therapies provided by trainees at a university psychotherapy training center. *Psy. Ch. journal*. 2013. Vol. 2. N 2. P. 101—112. doi:10.1002/pchj.23
16. Hofmann S.G., Asnaani A., Vonk I.J., Sawyer A.T., Fang A. The Efficacy of Cognitive Behavioral Therapy: A Review of Meta-analyses. *Cognitive therapy and research*. 2012. Vol. 36. N 5. P. 427—440. DOI:10.1007/s10608—012—9476—1
17. Aleman A., Lincoln T.M., Bruggeman R., Melle I., Arends J., Arango C., et al. Treatment of negative symptoms: Where do we stand, and where do we go? *Schizophr Research*. 2017. Vol. 186. P. 55—62. doi: 10.1016 / j. schres.2016.05.015
18. Lutgens D., Garipey G., Malla A. Psychological and psychosocial interventions for negative symptoms in psychosis: systematic review and meta-analysis. *The British Journal of Psychiatry*. 2017. Vol. 210. N 5. P. 324—332. doi: 10.1192/bjp.bp.116.197103
19. Staring A.B., Ter Huurne M.A., van der Gaag M. Cognitive Behavioral Therapy for negative symptoms (CBT-n) in psychotic disorders: A pilot study. *J. Behav. Ther. Exp. Psychiatry*. 2013. Vol. 44. N 3. P. 300—306. doi: 10.1016/j.jbtep.2013.01.004
20. Brown G.W., Birley J.L., Wing J.K. Influence of family life on the course of schizophrenic disorders: a replication. *British Journal of Psychiatry*. 1972. Vol. 121. N 562. P. 241—258. DOI: 10.1192/bjp.121.3.241
21. National Collaborating Centre for Mental Health., National Institute for Health and Care Excellence. *Psychosis and Schizophrenia in Adults: Treatment and Management: Updated Edition. NICE Clinical Guidelines 2014. N. 178.*
22. Rendall M., Sederer L. Psychosocial treatments in schizophrenia: a review of the past 20 years. *The Journal of Nervous and Mental Disease*. 2000. Vol. 188. N 4. P. 187—201. DOI: 10.1097/00005053—200004000—00001
23. McFarlane W.R., Dixon L., Lukens E., Lucksted A., Family psychoeducation and schizophrenia: a review of the literature. *Journal of marital and family therapy*. 2003. Vol. 29. N 2. P. 223—245. DOI: 10.1111/j.1752—0606.2003.tb01202.x
24. Ландышев М.А. Психобразовательная работа с родственниками больных шизофренией с частыми госпитализациями. *Социальная и клиническая психиатрия*. 2006. Т. 16. N 3. С. 99—103.

25. Dyck D.G., Short R.A., Hendryx M.S., Norell D., Myers M., Patterson T. et al. Management of Negative Symptoms among Patients with Schizophrenia Attending Multiple-Family Groups. *Psychiatric Services*. 2000. Vol. 51. N 4. P. 513—519 DOI:10.1176/appi.ps.51.4.513
 26. Turner D.T., van der Gaag M., Karyotaki E., Cuijpers P. Psychological interventions for psychosis: a meta-analysis of comparative outcome studies. *American Journal of Psychiatry*. 2014. Vol. 171. N 5. P. 523—538. DOI:10.1176/appi.ajp.2013.13081159
- ## References
1. Ho B.C., Nopoulos P., Flaum M., Arndt S., Andreasen N.C. Two-year outcome in first-episode schizophrenia: predictive value of symptoms for quality of life. *Am J Psychiatry*. 1998;155(9):1196—1201. DOI: 10.1176/ajp.155.9.1196
 2. Rabinowitz J., Levine SZ., Garibaldi G., Bugarski-Kirola D., Berardo CG., Kapur S. Negative symptoms have greater impact on functioning than positive symptoms in schizophrenia: analysis of CATIE data. *Schizophr Research*. 2012;137(1—3):147—150. DOI: 10.1016/j.schres.2012.01.015
 3. Jordan G., Lutgens D., Joobar R., Lepage M., Iyer S.N., Malla A. The relative contribution of cognition and symptomatic remission to functional outcome following treatment of a first episode of psychosis. *The Journal of Clinical Psychiatry*. 2014;75(6):556—572. DOI: 10.4088/JCP.13m08606
 4. Patel R., Jayatilleke N., Broadbent M. et al. Negative symptoms in schizophrenia: a study in a large clinical sample of patients using a novel automated method. *BMJ Open*. 2015;5(9) DOI: 10.1136/bmjopen-2015—007619
 5. Fusar-Poli P., Papanastasiou E., Stahl D., Rocchetti M., Carpenter W., Shergill S. et al. Treatments of Negative Symptoms in Schizophrenia: Meta-Analysis of 168 Randomized Placebo-Controlled Trials. *Schizophrenia Bulletin*. 2015; 41(4):892—899. DOI: 10.1093/schbul/sbu170
 6. Kirkpatrick B., Fenton W.S., Carpenter W.T. Jr., Marder S.R. The NIMH-MATRICES consensus statement on negative symptoms. *Schizophrenia Bulletin*. 2006; 32(2): 214—219. DOI:10.1093/schbul/sbj053
 7. Strauss G.P., Horan W.P., Kirkpatrick B. et al. Deconstructing negative symptoms of schizophrenia: avolition-apathy and diminished expression clusters predict clinical presentation and functional outcome. *Journal of Psychiatric Research*. 2013; 47(6): 783—790. DOI:10.1016/j.jpsychires.2013.01.015
 8. Bobes J., Arango C., Garcia-Garcia M., Rejas J. Prevalence of negative symptoms in outpatients with schizophrenia spectrum disorders treated with antipsychotics in routine clinical practice: findings from the CLAMORS study. *The Journal of clinical psychiatry*. 2010; 71(3): 280—286. DOI:10.4088/JCP.08m04250yel
 9. Kirkpatrick B., Buchanan R.W., Ross D.E., Carpenter W.T. Jr. A separate disease within the syndrome of schizophrenia. *Archives of General Psychiatry*. 2001; 58(2): 165—171. DOI: 10.1001/archpsyc.58.2.165
 10. Buchanan R.W. Persistent negative symptoms in schizophrenia: an overview. *Schizophrenia bulletin*. 2007; 33(4): 1013—1022. DOI:10.1093/schbul/sbl057
 11. Klingberg S., Wolwer W., Engel C., Wittorf A., Herrlich J., Meisner C. et al. Negative Symptoms of Schizophrenia as Primary Target of Cognitive Behavioral Therapy: Results of the Randomized Clinical TONES Study. *Schizophrenia bulletin*. 2011; 37(2):98—110. DOI:10.1093/schbul/sbr073
 12. Buchanan R.W., Kreyenbuhl J., Kelly D.L., Noel J.M., Boggs D.L., Fischer B.A., et al. The 2009 schizophrenia PORT psychopharmacological treatment recommendations and summary statements. *Schizophrenia bulletin*. 2010; 36(1): 71—93. DOI:10.1093/schbul/sbp116
 13. Kholmogorova A.B., Rychkova O.V. Narusheniya socialnogo poznaniya. Novaya paradigma v issledovaniyakh cenzralnogo psikhologicheskogo deficita pri shizofrenii. Moscow. *FORUM*. 2016 (In Russ)
 14. Elis O., Caponigro J.M., Kring A.M. Psychosocial Treatments for Negative Symptoms in Schizophrenia: Current Practices and Future Directions. *Clinical psychology review*. 2013; 33(8): 914—928. DOI: 10.1016/j.cpr.2013.07.001
 15. Hiltunen A.J., Kocys E., Perrin-Wallqvist R. Effectiveness of cognitive behavioral therapy: An evaluation of therapies provided by trainees at a university psychotherapy training center. *PsyCh journal*. 2013; 2(2): 101—112. doi:10.1002/pchj.23
 16. Hofmann S.G., Asnaani A., Vonk I.J., Sawyer A.T., Fang A. The Efficacy of Cognitive Behavioral Therapy: A Review of Meta-analyses. *Cognitive therapy and research*. 2012; 36 (5): 427—440. DOI:10.1007/s10608—012—9476—1
 17. Aleman A., Lincoln T., Bruggeman R., Melle I., Arends J., Arango C., et al. Treatment of negative symptoms: Where do we stand, and where do we go? *Schizophr Research*. 2017; 186: 55—62. doi: 10.1016 / j. schres.2016.05.015
 18. Lutgens D., Garipey G., Malla A. Psychological and psychosocial interventions for negative symptoms in psychosis: systematic review and meta-analysis. *The British Journal of Psychiatry*. 2017; 210 (5): 324—332. doi: 10.1192/bjp.bp.116.197103
 19. Staring A.B., Ter Huurne M.A., van der Gaag M. Cognitive Behavioral Therapy for negative symptoms (CBT-n) in psychotic disorders: A pilot study. *J Behav Ther Exp Psychiatry*. 2013; 44(3): 300—306. doi: 10.1016/j.jbtep.2013.01.004
 20. Brown G.W., Birley J.L., Wing J.K. Influence of family life on the course of schizophrenic disorders: a replication. *British Journal of Psychiatry*. 1972; 121(562) 241—258. DOI: 10.1192/bjp.121.3.241
 21. National Collaborating Centre for Mental Health., National Institute for Health and Care Excellence. Psychosis and Schizophrenia in Adults: Treatment and Management: Updated Edition. *NICE Clinical Guidelines* 2014; 178
 22. Huxley N.A., Rendall M., Sederer L. Psychosocial treatments in schizophrenia: a review of the past 20 years. *The Journal of Nervous and Mental Disease*. 2000; 188(4) 187—201. DOI: 10.1097/00005053—200004000—00001
 23. McFarlane W.R., Dixon L., Lukens E., Lucksted A., Family psychoeducation and schizophrenia: a review of the literature. *Journal of marital and family therapy*. 2003; 29(2): 223—245. DOI: 10.1111/j.1752—0606.2003.tb01202.x
 24. Landyshev M.A. Psychoeducation of family members of schizophrenic patients with frequent hospitalizations. *Socialnaya i klinicheskaya psihiatriya*. 2006 16 (3): 99—103. (In Russ)
 25. Dyck D.G., Short R.A., Hendryx M.S., Norell D., Myers M.,

- Patterson T. et al. Management of Negative Symptoms among Patients with Schizophrenia Attending Multiple-Family Groups. *Psychiatric Services*. 2000; 51(4) 513—519. DOI:10.1176/appi.ps.51.4.513
26. Turner D.T., van der Gaag M., Karyotaki E., Cuijpers P. Psychological interventions for psychosis: a meta-analysis of comparative outcome studies. *American Journal of Psychiatry*. 2014; 171(5): 523—538. DOI:10.1176/appi.ajp.2013.13081159

Ответственный за переписку: Мунин Андрей Олегович — аспирант кафедры психиатрии и медицинской психологии Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Российский университет дружбы народов», 109559, Россия г. Москва, ул. Ставропольская, д. 27. E-mail: Munin1@mail.ru

Мунин А.О. SPIN: 9093—1363 ORCID ID: 0000—0002—3405—0407

Акулова А.А. SPIN: 2660—0924 ORCID ID: 0000—0003—2650—4736

Белокрылов И.В. SPIN: 5129—6871 ORCID ID: 0000—0002—3329—9411

Corresponding author: Munin Andrei Olegovich — Graduate student of the Department of Psychiatry and Medical Psychology of the Medical Institute of the Federal University of Peoples' Friendship University of Russia, 109559, Stavropolskaya, 27, Moscow, Russia. E-mail: Munin1@mail.ru

Munin A.O. ORCID ID: 0000—0002—3405—0407

Akulova A.A. ORCID ID: 0000—0003—2650—4736

Belokrylov I.V. ORCID ID: 0000—0002—3329—9411

DOI: 10.22363/2313-0245-2020-24-3-269-282

Advisable including glucosaminylmuramyl dipeptide in *Helicobacter pylori* therapy: experience of ten-year investigation

M.R. Konorev¹, S.V. Guryanova^{2,3}, E.N. Tyshevich¹, R.A. Pavlyukov¹, O. Yu. Borisova⁴¹Vitebsk State Medical University, Vitebsk, Belarus²Shemyakin and Ovchinnikov Institute of Bioorganic Chemistry RAS Moscow, Russian Federation³Peoples' Friendship University of Russia (RUDN University), Medical Institute, Moscow, Russian Federation⁴Moscow Research Institute of Epidemiology and Microbiology named after G.N. Gabrichevsky, Moscow, Russian Federation

Abstract. *Helicobacter pylori* infection is a common bacterial infection in humans and is associated with peptic ulcer disease and chronic gastritis. The presence of natural resistance to some antibiotics in bacteria, as well as the appearance of primary and secondary resistance to antibacterial agents, complicates treatment and determines the search for new methods of therapy. The aim of this study was to evaluate the efficacy and safety of 10-year complex treatment of patients with duodenal ulcer associated with *H.pylori*, 136 patients (96 men, 40 women; mean age 45.8 ± 14.8 years; 18–65 years). *H.pylori* was determined morphologically and by rapid urease test one day before the start of therapy, after 1, 6, 12 months, 2 years, 5 and 10 years. Patients of the first group received basic therapy: omeprazole 0.02 g 2 times a day, clarithromycin 0.5 g 2 times a day, amoxicillin 1 g 2 times a day, for 10 days (OCA group 1; n = 98). Patients of the second group, in addition to the basic therapy, took 1 mg per day drug Licopid (group 2 OCAL; n = 38). At the 1st stage of the clinical study, 130 patients completed eradication therapy. Tracking completeness was 96 %. The frequency of *H.pylori* eradication after per protocol treatment: OCA – 83 % (95 % CI: 75 %–91 %), OCAL – 97 % (95 % confidence interval (CI): 92 %–100 %). The incidence of adverse reactions after treatment (per protocol): OCA – 26 % (95 % CI: 17–35 %; nausea; n = 24), discontinued treatment – 5 % (95 % CI: 0.8 %–10 %; diarrhea; n = 5); OCAL – 3 % (95 % CI: 0.01 %–8 %; nausea; n = 1), all were treated. Taking the drug Licopid 1 mg (glucosaminyl muramyl dipeptide, JSC Peptek, Russia) as part of complex therapy contributed to the elimination of *H.pylori* and the absence of relapses for 2 years. Observation of patients in the next 5 and 10 years also showed the advantage of including the immunomodulator in therapy: a significant 15 % decrease in *H.pylori* reinfection ($P < 0.05$), a 23 % decrease in the frequency of gastrointestinal adverse reactions ($P < 0.01$), compared with a 10-day standard triple regimen without immunomodulatory therapy with glucosaminylmuramyl dipeptide. When using several antibiotics in *H.pylori* eradication therapy, not only pathogenic, but also commensal microorganisms are destroyed, the waste products of which are vital and maintain immune homeostasis, including through the NOD2 receptors of innate immunity. The effectiveness of the complex therapy of *H.pylori* infection can be explained by the fact that the drug Licopid compensates for the signal for innate immunity receptors that is missing due to the absence of commensals, providing an adequate immune response and preventing chronicity and recurrence of infection.

Key words: duodenal ulcer, *Helicobacter pylori*, Licopid, glucosaminyl muramyl dipeptide, eradication, recurrence, reinfection, immunomodulatory therapy

© Konorev M.R., Guryanova S.V., Tyshevich E.N., Pavlyukov R.A., Borisova O. Yu., 2020

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

Contribution of the authors. The authors declare an equal contribution to the preparation of the article.

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

Received 19.05.2020. Accepted 06.06.2020

For citation: Konorev M.R., Guryanova S.V., Tyshevich E.N., Pavlyukov R.A., Borisova O.Yu. Advisable including glucosaminylmuramyl dipeptide in *Helicobacter pylori* therapy: experience of ten-year investigation. RUDN Journal of Medicine. 2020 Mar; 24 (3): 269—282. DOI: 10.22363/2313-0245-2020-24-3-269-282

Целесообразность включения глюкозаминилмурамилдипептида в терапию *Helicobacter pylori*: опыт десятилетнего наблюдения

М.Р. Конорев¹, С.В. Гурьянова^{2,3}, Е.Н. Тышевич¹, Р.А. Павлюков¹, О.Ю. Борисова⁴

¹Витебский государственный медицинский университет, г. Витебск, Беларусь

² Федеральное государственное бюджетное учреждение науки «Институт биоорганической химии им. академиков М.М. Шемакина и Ю.А. Овчинникова» Российской академии наук, г. Москва, Российская Федерация

³ Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Российский университет дружбы народов» Министерства науки и высшего образования Российской Федерации, Медицинский институт, г. Москва, Российская Федерация

⁴ Московский НИИ эпидемиологии и микробиологии им. Г.Н. Габричевского, г. Москва, Российская Федерация

Аннотация. Инфекция *Helicobacter pylori* относится к распространенным бактериальным инфекциям человека и ассоциирована с язвенной болезнью и хроническим гастритом. Наличие у бактерии природной резистентности к некоторым антибиотикам, а также появление первичной и вторичной устойчивости к антибактериальным средствам осложняет лечение и обуславливает поиск новых способов терапии. Целью настоящего исследования явилась оценка эффективности и безопасности 10-летнего комплексного лечения 136 пациентов с язвой двенадцатиперстной кишки. Для идентификации *H.pylori* в двух группах использовали быстрый уреазный тест и морфологические исследования. Эндоскопическое обследование проводили за один день до начала терапии, через 1, 6, 12 месяцев, 2 года, 5 и 10 лет. Пациенты первой группы принимали базисную терапию: дважды в сутки омепразол по 0,02 г, кларитромицин 0,5 г 2 раза в сутки, амоксициллин 1 г 2 раза в сутки, в течение 10 дней (1 группа ОКА; n=98). Пациенты второй группы в дополнение к базисной терапии в течение 10 дней принимали 1 мг в день препарат Ликопид (2 группа ОКАЛ; n=38). На 1-ом этапе клинического исследования закончили эрадикационную терапию 130 пациентов. Полнота отслеживания составила 96 %. Частота эрадикации *H.pylori* после лечения per protocol: ОКА – 83 % (95 % ДИ: 75 %-91 %), ОКАЛ – 97 % (95 % доверительный интервал (ДИ): 92 %-100 %). Частота развития побочных реакций после лечения (per protocol): ОКА – 26 % (95 % ДИ: 17-35 %; тошнота; n=24), прекратили лечение – 5 % (95 % ДИ: 0,8 %-10 %; диарея; n=5); ОКАЛ – 3 % (95 % ДИ: 0,01 %-8 %; тошнота; n=1), все прошли лечение. Прием препарата Ликопид 1 мг (глюкозаминилмурамилдипептид, АО Пептек, Россия) в составе комплексной терапии способствовал элиминации *H.pylori* и отсутствию рецидивов в течение 2 лет. Наблюдение за пациентами в последующие 5 и 10 лет также показало преимущество включения иммуномодулятора в терапию: достоверное снижение на 15 % реинфекции *H.pylori* (P<0,05), снижение частоты побочных реакций со стороны ЖКТ на 23 % (P<0,01), по сравнению с 10-ти дневной стандартной тройной схемой без иммуномодулирующей терапии глюкозаминилмурамилдипептидом. При использовании нескольких антибиотиков в эрадикационной терапии *H.pylori* уничтожаются не только патогенные, но и комменсальные микроорганизмы, продукты жизнедеятельности которых являются жизненно необходимыми и поддерживают иммунный гомеостаз, в том числе через NOD2 рецепторы врожденного иммунитета. Эффективность

комплексной терапии инфекции *H.pylori* может быть объяснена тем, что препарат Ликопид компенсирует недостающий в связи с отсутствием комменсалов сигнал для рецепторов врожденного иммунитета, обеспечивая адекватный иммунный ответ и препятствуя хронизации и рецидивированию инфекции.

Ключевые слова: язва двенадцатиперстной кишки, *Helicobacter pylori*, ликопад, глюкозаминилмурамилдипептид, эрадикация, рецидив, реинфекция, иммуномодулирующая терапия

Вклад авторов. Авторы заявляют о равном вкладе в подготовке статьи.

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

Для цитирования: Конорев М.Р., Гурьянова С.В., Тышевич Е.Н., Павлюков Р.А., Борисова О.Ю. Целесообразность включения глюкозаминилмурамилдипептида в терапию *Helicobacter pylori*: опыт десятилетнего наблюдения. // Вестник Российского университета дружбы народов. Серия: Медицина. 2020. Т. 24. No 3. С. 269—282. DOI: 10.22363/2313-0245-2020-24-3-269-282

Since the identification of *Helicobacter pylori* in 1982, and much has been learned about this bacterium, it remains one of the most common bacterial infection in humans [1- 4]. The bacterium causes a diverse pathology of the upper gastrointestinal tract from *H.pylori*-induced gastroduodenitis and *H.pylori*-associated dyspepsia to gastroduodenal ulcer, MALT lymphoma and gastric cancer. This requires appropriate anti- *Helicobacter* therapy [2, 5]. *H.pylori* eradication is a first-line therapy for *H.pylori*-infected patients with dyspepsia (Kyoto Global Consensus on *Helicobacter pylori*; Regulation 9). *H.pylori*-infected patients should be offered eradication therapy unless otherwise stated (Kyoto Global Consensus on *Helicobacter pylori*; Regulation 17) [5]. Eradication of bacteria is also necessary to control

complications and reduce the number of relapses of gastroduodenal ulcer associated with *H.pylori* infection. The clinical effect of successful *H.pylori* eradication is manifested by a sharp drop in the recurrence rate of this disease after elimination of the bacterium [6].

The presence of natural resistance to some antibiotics in bacteria, as well as the appearance of primary and secondary resistance to antibacterial agents, complicates treatment and determines the search for new methods of therapy. This is reflected in current international guidelines for *H.pylori* eradication, which presents not only the first-line treatment regimens, but also various other treatment regimens taking into account the clarithromycin-resistant *H.pylori* strains in the region (Table 1).

Recommended regimens for eradication of *Helicobacter pylori* (Consensus Ma-Astricht V, 2017) [2]

Table 1

Standard triple therapy: PPI + clarithromycin + amoxicillin (10–14 days)
Standard quadrotherapy with bismuth: PPI + tetracycline + metronidazole + de-nol (10–14 days)
Sequential therapy: 5–7 days – PPI + amoxicillin, then 5–7 days – PPI + clarithromycin + metronidazole / tinidazole
Concomitant therapy or quadrotherapy without bismuth: PPI + amoxicillin + clarithromycin + metronidazole / tinidazole (10–14 days)
Hybrid therapy: PPI + amoxicillin 14 days + from 8 to 14 days – clarithromycin + metronidazole / tinidazole
First line starting circuits: standard triple therapy, standard bismuth quadrotherapy

Note: PPI is a proton pump inhibitor.

Рекомендуемые схемы для эрадикации *Helicobacter pylori* (Консенсус Маастрихт V, 2017 г.) [2]

Стандартная тройная терапия: ИПП + кларитромицин + амоксициллин (10–14 дней)
Стандартная квадротерапия с висмутом: ИПП + тетрациклин + метронидазол + Де-нол (10–14 дней)
Последовательная терапия: 5–7 дней – ИПП + амоксициллин, затем 5–7 дней – ИПП + кларитромицин + метронидазол/тинидазол
Сопутствующая терапия или квадротерапия без висмута: ИПП + амоксициллин + кларитромицин + метронидазол/тинидазол (10–14 дней)
Гибридная терапия: ИПП + амоксициллин 14 дней + с 8 по 14 день – кларитромицин + метронидазол/тинидазол
Стартовые схемы первой линии: стандартная тройная терапия, стандартная квадротерапия с висмутом

Quadrotherapy for the CIS countries

Quadrotherapy for the CIS countries (taking into account the growth of *H.pylori* resistance to antibiotics and the presence of fast metabolizers (60-70 %) in the population of the Russian Federation; Megraud Francis “Approaches to the treatment and diagnosis of *H.pylori*. European Register data” 2015) includes Omeprazole 0.02 g x 3 times a day, Amoxicillin 1.0 g x 3 times a day, Josamycin 1.0 g x 2 times a day, De-nol 0.24 g x 2 times a day. The duration of therapy is 10-14 days.

Measures to increase the effectiveness of standard triple therapy taking into account the growth of *H.pylori* resistance to antibiotics (Recommendations of the Russian Gastroenterological Association, 2018): Omeprazole 0.04 g x 2 times a day, Clarithromycin 0.5 g x 2 once a day, Amoxicillin 1.0 g x 2 times a day, De-nol 0.24 g x 2 times a day. The duration of therapy is 10-14 days. Addition to the standard triple therapy of probiotic strains of *Bifidobacterium* and *Lactobacillus* [7].

It is very difficult to reach *H.pylori* eradication. In most patients, a year after successful eradication, reinfection of *H.pylori* occurs within the next 10 years [8, 9]. In the Russian Federation and countries of Eastern Europe, *H.pylori* reinfection exceeds 5 % per year, in Western Europe and the USA - less than 3 % per year [3, 10]. In order to optimize standard therapy different approaches are investigated, for example the usage of probiotics [2, 11, 12].

This is reflected in Provisions 9 and 10 of the Consensus of Maastricht V [2], which are formulated

as follows: certain probiotics are effective in reducing gastrointestinal side effects caused by *H.pylori* eradication therapy. Specific strains should only be selected on the basis of proven clinical efficacy (Consensus Maastricht V; Regulation 9). Certain probiotics may have a beneficial effect on *H.pylori* eradication (Consensus Maastricht V; Regulation 10). It is believed that probiotic strains, in particular *Lactobacillus*, decrease the activity of bacterial urease, the motility of *H.pylori* and the adhesion of *H.pylori* to gastric epithelial cells [7].

The concept is formulated that the immunomodulating effect plays a significant role in the mechanism of antimicrobial action of pro-biotics [13]. The origin of the immunomodulator and its influence on the mucosa are the main issues [14, 15]. It is known that glucosaminyl muramyl dipeptide (GMDP) modulate immune answer via NOD2 receptors and YB1 protein [16, 17] and is effective in the therapy of infections [18-20], allergy[21, 22], psoriasis [23], correction of cytopenia [24] and microbiocenosis [25]. The positive effect of Licopid 10mg on the elimination of *H.pylori* was investigated earlier [26, 27] correlates with another dosage of this drug – 1mg.

During the first stage of this randomized prospective comparative clinical study of the effectiveness of *H. pylori* elimination in standart triple therapy with addition of GMDP 1mg was carried out. During the second stage of this investigation the frequency of relapse and reinfection of *Helicobacter pylori* was measured.

Material and methods

This study was approved by the Ethics Committee of the Vitebsk State Medical University (Vitebsk, Belarus) and was carried out during 2000-2020 years. Prior to the start of the study, informed consent was obtained from all patients to participate in the study and the processing of personal data.

The first stage of a prospective, randomized, comparative clinical study was conducted to evaluate the efficacy and safety of *H.pylori* eradication during standard triple therapy with Licopid.

Inclusion criteria: the presence of *H.pylori*-associated duodenal ulcer (DU).

Exclusion criteria: patients using antibacterial drugs less than a month before the start of eradication therapy or FEGDS research.

Eradication therapy was performed in 136 patients (96 men, 40 women; mean age 45.8 ± 14.8 years (mean \pm SD; 18 - 65 years) with a duodenal ulcer associated with *H. pylori* (Table 2). Patients were divided by a randomized lottery drum method into 2 groups according to treatment protocols: omeprazole 0.04 g / day, clarithromycin 1 g / day, amoxicillin 2 g / day for 10 days (OCA; n = 98); omeprazole 0.04 g / day, clarithromycin 1 g / day, amoxicillin 2 g / day, Licopid 0.001 g / day for 10 days (OCAL; n = 38).

Table 2

Patient profile

Treatment Protocols	Number of Patients	Gender m f		Age (years)	Disease duration (years)
Omeprazole 0.04 g / day Clarithromycin 1 g / day Amoxicillin 2 g / day	98	69	29	48,3 + 14,2	8,7 + 3,9
Omeprazole 0.04 g / day Clarithromycin 1 g / day Amoxicillin 2 g / day Licopid 0.001 g / day	38	27	11	37,2 + 14,3	8,3 + 3,9
Total	136	96	40	45,8 + 14,8	8,6 + 4,1

Таблица 2

Характеристика пациентов

Протоколы лечения	Количество пациентов	Пол муж жен		Возраст (годы)	Длительность заболевания (годы)
Омепразол 0,04 г/сут Кларитромицин 1 г/сут Амоксициллин 2 г/сут	98	69	29	48,3 + 14,2	8,7 + 3,9
Омепразол 0,04 г/сут Кларитромицин 1 г/сут Амоксициллин 2 г/сут Ликопид 0,001 г/сут	38	27	11	37,2 + 14,3	8,3 + 3,9
Всего	136	96	40	45,8 + 14,8	8,6 + 4,1

The study completed 130 patients. Six people (4.4 %) were excluded from the general group (5 people from the OCA group and 1 person from the OCAL group) due to the lack of data on the diagnosis of *H.pylori* or the cessation of medication. The completeness of tracking was 95.6 %.

In the second stage were included 113 patients aged from 18 till 65 which successfully passed first stage (44.1 ± 13.5 years, 81 men and 32 women).

Over 10 years, 11 people (9.7 %; 95 % CI: 4.2-15.2 %) were excluded from the general group due to the refusal of repeated endoscopic examinations

with the diagnosis of *H.pylori* (8 people) or on their own desire (3 people). The completeness of tracking up to 2 years was 108 (95.6 %; 95 % CI: 91.8-99.4 %) people, from 2 to 5 years old - 104 (92.0 %; 95 % CI: 87.0 -97.0 %) of a person, from 6 to 10 years old - 102 (90.3 %; 95 % CI: 84.8-95.8 %) of a person.

In a randomized trial 113 patients had the following treatment: 0.04 g omeprazole, 1.0 g clarithromycin, 2.0 g amoxicillin per day during 10 days (group OCA ; n=77). patients from the the second group received 0.04 g omeprazole, 1.0 g clarithromycin, 2.0 g amoxicillin and 0.001 g Lycopid per day (group OCAL ; n = 36).

The tissue investigation of the duodenum was carried out by standard systematization and methods [28, 29]. To identify areas of gastric metaplasia (GM) of duodenum, an additional staining of histological sections of the mucous membrane of duodenal ulcer was performed with Chic -alcian blue (Serva) pH 1.0 and 2.5 [30].

Intestinal metaplasia and all cell- and tissue-morphologic characteristics were assessed using a visual analogue scale [31-33] according to the histological section of the Houston modification of the Sydney classification.

During the histological examination of the duodenal mucosa standard indicators were taken into account [30, 34]. Diagnostics of *H.pylori* was carried out by Romanovsky-Giemsa stain; assessment using a standard visual-analogue scale [35] and a quick urease test (standard test systems Jatrox®-Hp-Test, Rohm Pharma, Germany; HELPIL® and AMA RUT Pro®, LLC “AMA”, Russia) [36].

For statistical processing the program «STATISTICA 10.0» and t-test were used. If the distribution of the

variable was not normal, the Shapiro-Wilk test was used. The Mann-Whitney U-test was used to evaluate the differences between two independent small samples by the level of the trait, measured quantitatively. Patient age was presented as mean ± standard deviation (SD). P levels <0.05 were considered significant [37].

Results and its discussion

The results of the first stage of a prospective, randomized, comparative clinical study are represented in the Table 3.

The frequency of *H.pylori* eradication depending on the prescribed treatment (ITT) and the actual treatment received (PP): OCA - 78.6 % (95 % CI: 70.4 % -86.8 %) and 82.8 % (95 % CI: 75.1 % -90.5 %), OCAL - 94.7 % (95 % CI: 87.5 % -100 %) and 97.3 % (95 % CI: 91.7 % -100 %) respectively. The incidence of adverse reactions (PR) depending on the prescribed treatment and the actual treatment received: OCA - 24.5 % (95 % CI: 15.9 % -33.1 %) and 25.8 % (95 % CI: 16, 8-34.8 %; nausea; n = 24), discontinued treatment - 5.1 % (95 % CI: 0.7 % -9.5 %) and 5.4 % (95 % CI: 0.8 % -10.0 %; diarrhea; n = 5); OCAL - 2.6 % (95 % CI: 0.01 % -7.7 %) and 2.7 % (95 % CI: 0.01 % -7.8 %; nausea; n = 1), discontinued treatment - 0 %.

Reception of Lycopid 0.001 g / day during a 10-day three-component anti-bacterial treatment significantly increased *H.pylori* eradication by 16.0 % (according to ITT) and 14.5 % (according to PP; respectively $\chi^2 = 3.87$; P = 0.0492 and $\chi^2 = 4.0$; P = 0.0455), with a significant decrease in PR frequency by 2.5 % (according to ITT) and 2.7 % (according to PP; respectively, $\chi^2 = 2.38$; P = 0.0115 and $\chi^2 = 6.56$; P = 0.0105) and the complete completion of the course of therapy by all patients.

Table 3
Results of a prospective randomized comparative clinical study of the frequency of *H. pylori* eradication and adverse effects depending on the prescribed treatment (stage I).

Treatment Protocols	n	Eradication % (95 % CI)	Adverse Effects % (95 % CI)
Omeprazole 0.04 g / day Clarithromycin 1 g / day Amoxicillin 2 g / day 98	98 93	ITT 78,6 (70,4–86,8) PP 82,8 (75,1–90,5)	ITT 24,5 (15,9–33,1) PP 25,8 (16,8–34,8) stopped treatment ITT 5,1 (0,7–9,5) PP 5,4 (0,8 %-10,0)
Omeprazole 0.04 g / day Clarithromycin 1 g / day Amoxicillin 2 g / day Lycopid 0.001 g / day 38	38 37	ITT 94,7 % (87,5–100) PP 97,3 % (91,7–100)	ITT 2,6 (0,01–7,7) PP 2,7 (0,01–7,8) stopped treatment-0

Таблица 3

Результаты проспективного рандомизированного сравнительного клинического исследования частоты эрадикации *H.pylori* и побочных реакций в зависимости от назначенного лечения (I этап)

Протоколы лечения	п	Эрадикация % (95 % ДИ)	Побочные реакции % (95 % ДИ)
Омепразол 0,04 г/сут Кларитромицин 1 г/сут Амоксициллин 2 г/сут	98 93	ITT 78,6 (70,4–86,8) PP 82,8 (75,1–90,5)	ITT 24,5 (15,9–33,1) PP 25,8 (16,8–34,8) прекратили лечение ITT 5,1 (0,7–9,5) PP 5,4 (0,8 %-10,0)
Омепразол 0,04 г/сут Кларитромицин 1 г/сут Амоксициллин 2 г/сут Ликопид 0,001 г/сут	38 37	ITT 94,7 % (87,5–100) PP 97,3 % (91,7–100)	ITT 2,6 (0,01–7,7) PP 2,7 (0,01–7,8) прекратили лечение – 0

After 1 months (end of stage 1 of the study) after eradication therapy, according to the morphological method and rapid urease test, *H.pylori* was absent in the stomach and in the sections of the mucous membrane of the mucous membrane of the duodenal bulb in all patients included in the next phase of the clinical study (table 4).

Relapse of *H.pylori* infection 6 months after per protocol treatment: OCA - 3.9 % (95 % CI: 0.01-8.3 %; n = 3), OCAL - 0 %. Relapse of *H.pylori* infection 1 year after per protocol treatment: OCA - 5.2 % (95 % CI: 0.2-10.2 %; n = 4), OCAL - 0 % (Table 4). As follows from the results of the study, GMDP eliminates *H.pylori* during 12 and 24 months and was decreased after 5 and 10 years.

Diagnosis of *H. pylori* after 1 months, 6 months, 1 year, 2 years, 5 years and 10 years after treatment

Таблица 4

Groups	<i>Helicobacter pylori</i>									
	n	1 months	6 months	1 year	n	2 years	n	5 years	n	10 years
OCA	77	-	3	4	72	9	68	13	67	23
OCAL	36	-	-	-	36	-	36	1	35	2

Диагностика *H.pylori* через 1 месяца, 6 месяцев, 1 год, 2 года, 5 лет и 10 лет после лечения

Таблица 4

Группы	<i>Helicobacter pylori</i>									
	n	1 месяц	6 месяцев	1 год	n	2 года	n	5 лет	n	10 лет
ОКА	77	-	3	4	72	9	68	13	67	23
ОКАЛ	36	-	-	-	36	-	36	1	35	2

The frequency of *H.pylori* reinfection 2 years after per protocol treatment: OCA - 12.5 % (95 % CI: 4.8-20.2 %; n = 9), OCAL - 0 %. The frequency of *H.pylori* reinfection 5 years after per protocol treatment: OCA - 19.1 % (95 % CI: 9.7-28.5 %; n = 13), OCAL - 2.8 % (95 % CI: 0, 01-8.3 %; n = 1). The frequency of *H. pylori* reinfection 10 years after per protocol treatment: OCA - 34.3 % (95 % CI: 22.8-45.8 %; n = 23), OCAL - 5.7 % (95 % CI: 0, 01-13.5 %; n = 2; Table 3). Thus, in patients taking Licopid at a dose of 1 mg per day together with anti-*Helicobacter pylori* therapy (the OCAL group), there was no *H.pylori* reinfection 2 years after per protocol treatment compared to the 10-day three-component treatment protocol without Licopid. At the second stage of the study, it was also found that patients who took Licopid at the above dose together with three-component anti-bacterial therapy (OCAL group) had a significantly low frequency of *H. pylori* reinfection for 5 years ($\chi^2 = 4.33$; $P = 0.0375$) and 10 years ($\chi^2 = 6.73$; $P = 0.0095$).

The choice of patients with localization of an ulcer in the duodenal bulb (duodenal ulcer) as participants in a clinical study was based on the fact that, with duodenal ulcer of onion localization, a maximum degree of contamination of *H.pylori* gastric mucosa was observed (99.0 %) [38] and sections of gastric metaplasia of the mucous membrane of the duodenal bulb (87.8 %) [39].

The choice of Licopid as an immunomodulator therapy in the 10-day *H.pylori* eradication scheme was consistent with the concept of an “ideal” immunomodulator and was based on three main criteria, according to current scientific research data [40]:

The first criterion includes the presence of N-acetyl-glucosaminyl-N-acetylmuramyl dipeptide. One of the reasons for the ineffectiveness of eradication therapy is the transition of *H.pylori* to metabolically inactive forms (coccoid and U-form) that are resistant to antibiotics. It was previously shown that glucosaminyl muramyl dipeptide promoted the release of *Mycobacterium tuberculosis* from the dormant form, which, apparently, determines the effectiveness of Licopid therapy [41]. Similarly, it was previously shown that NOD1 and NOD2 receptor activation promotes the elimination of *H.pylori* [42, 43]. The active substance of Licopide, N-acetylglucosaminyl-N-acetylmuramyl

dipeptide (GMDP, glucosaminyl muramyl dipeptide), is the main complete repeating structural unchanged fragment of the cell wall of almost all known bacteria, a ligand of NOD2 receptors.

According to the second criterion for “ideal” immunomodulator it is necessary to activate immune system through T helper 1 lymphocytes. It was shown that activation immune answer through T helper 1 lymphocytes is essential for successful treatment *H. pylori* [44-47]. GMDP fully complies with the second criterion - its influence on the balance T helper 1/ T helper 2 shift towards T helper 1 has been proven [21, 22, 48].

By the third criterion an “ideal” immunomodulator has a bacterial, probiotic origin. According to Regulation 9 of Working Group 5 (Consensus Maastricht V) [2] and based on 14 meta-analyzes of RCTs (2007–2019) [49–62], which combined 259 RCTs with 41727 patients, the addition of *Lactobacillus* strains optimizes therapy and decreases adverse effects.

These meta-analyzes found that specific strains of *Lactobacillus* or several probiotic strains increase eradication of *H.pylori* by 8.1 % and reduce the number of adverse reactions when using the probiotic 14 days before eradication therapy or during eradication therapy. Bifidobacterium and Saccharomyces boulardii did not affect the level of eradication during anti-*Helicobacter* therapy [58, 62]. The use of specific strains of probiotics (*Lactobacillus bulgaricus*, *Lactobacillus acidophilus*, *Lactobacillus casei* DN-114001, *Lactobacillus gasseri*, and *Bifidobacterium infantis* 2036) during eradication therapy can be considered as an option to increase the level of *H.pylori* eradication, especially when the antibiotic is not effective [63, 68]. The effect of probiotics on the reduction of adverse reactions during eradication therapy has been proven [62]. A significant increase in the eradication of *H.pylori* by 17 % was found using mainly specific strains of Lactobacillus. When multicomponent probiotics were used as adjuvant therapy, eradication increased by only 2.8 % [54]. Monotherapy with probiotics using specific strains of Lactobacillus led to significant ($P < 0.001$), compared with placebo, eradication of *H.pylori* in 16 % of patients, using multicomponent probiotics (which included Lactobacillus strains) in 14 % of patients [63].

Interestingly, that GMDP was for identified the first time as a fragment of *Lactobacillus bulgaricus* cell wall [64] and thus its beneficial effect in *H.pylori* therapy is consistent with the data of the above studies.

Based on the data obtained, it can be concluded that therapy with the immunomodulator Licopid in a 10-day *H.pylori* eradication scheme demonstrated an encouraging result. GMDP maintains the long term (2, 5 and 10 years) eradication of *H.pylori* in 100 %, 98 % and in 95 % of cases. The reinfection of *H.pylori* after 5 years of the treatment is observed in 32 %–91,4 % cases [8, 9, 65]. Thus, the method for optimizing *H. pylori* therapy proposed in this research is in demand and has practical significance.

Conclusions

GMDP at a dose of 0.001 g per day during 10-day three-component anti-*Helicobacter* therapy significantly increased *H.pylori* eradication by 16 % (according to ITT; $\chi^2 = 3, 87$; $P = 0.0492$) and by 14.5 % (according to PP; $\chi^2 = 4.0$; $P = 0.0455$), with a significant decrease in the frequency of adverse reactions from the gastrointestinal tract by 2.5 % (according to ITT; $\chi^2 = 2.38$; $P = 0.0115$) and 2.7 % (according to PP; $\chi^2 = 6.56$; $P = 0.0105$) and the completion of the course of therapy by all patients. GMDP maintain the absence of *H.pylori* in 100 % during 2 years, in 98 % after 5 years and in 95 % after 10 years after treatment.

Triple antibiotic eradication therapy of *H. pylori*, eliminates both pathogenic and commensal microorganisms, the waste products of which are vital and maintain immune homeostasis, including via NOD2 receptors of innate immunity. The success of the complex *H.pylori* eradication treatment can be explained by the compensatory effect of the GMDP for the missing signal from commensals for innate immunity receptors, providing an adequate immune response and preventing chronicity and recurrence of the infection.

References

1. Malfertheiner P., Megraud F., O'Morain C.A., et al. Management of *Helicobacter pylori* infection - the Maastricht-IV / Florence Consensus Report. *Gut*. 2012; 61: 646-664. doi:10.1136/gutjnl-2012-302084
2. Malfertheiner P., Megraud F., O'Morain C.A., et al. Management of *Helicobacter pylori* infection – the Maastricht V / Florence Consensus Report. *Gut*. 2017; 66: 6-30. doi: 10.1136/gutjnl-2016-312288
3. Hunt R., Xiao S.D., Megraud F., et al. *Helicobacter pylori* in developing countries. World Gastroenterology Organisation Global Guideline. *J. Gastrointest. Liver Dis*. 2011; 20(3): 299-304. doi: 10.1097/MCG.0b013e31820fb8f6
4. Marshall B.J. Warren J.R. Unidentified curved bacilli on gastric ileum in active chronic gastritis. *Lancet*. 1983; 1: 1273-1275.
5. Sugano K., Tack J., Kuipers E.J. et al. Kyoto global consensus report on *Helicobacter pylori* gastritis. *Gut*. 2015; 64(9): 1353-1367. doi: 10.1136/gutjnl-2015-309252
6. Hopkins R.J. Current FDA-approved treatments for *Helicobacter pylori* and the FDA approval process. *Gastroenterology*. 1997; 113(6, Suppl): S126-30.
7. Ivashkin V.T., Maev I.V., Lapina T.L. et al. Clinical guidelines of the Russian Gastroenterological Association for the diagnosis and treatment of *Helicobacter pylori* infection in adults. *Grew up. Gastroenterol. hepatol. coloproctol*. 2018; 28 (1): 55-70.
8. Minushkin O.N., Osokina A.P., Shuleshova A.G. and others. Long-term results of successful eradication of *Nonlicobacter pylori* in patients with duodenal ulcer. *Kremlin medicine. Clinical Bulletin*. 2012; 1: 123-126. (in Russian)
9. Burakov I.I. Results of long-term observation of patients with peptic ulcer disease associated with *Helicobacter pylori* after eradication of the microorganism. *Experiment. and a wedge. Gastroenterol*. 2002; 3: 45-48. (in Russian)
10. Hu Y., Wan J.-H., Li X.-Y. et al. Systematic review with meta-analysis: the global recurrence rate of *Helicobacter pylori*. *Aliment. Pharmacol. Ther*. 2017; 46: 773-779. doi: 10.1111/apt.14319
11. Lionetti E., Indrio F., Pavone L., et al. Role of probiotics in pediatric patients with *Helicobacter pylori* infection: a comprehensive review of the literature. *Helicobacter*. 2010; 15(2): 79-87. doi: 10.1111/j.1523-5378.2009.00743.x
12. O'Connor A. et al. Treatment of *Helicobacter pylori* infection 2019. *Helicobacter*. 2019; 24(Suppl.1): e12640. doi: 10.1111/hel.12640
13. Gill H.H., Prasad J. Probiotics, immunomodulation and health benefits. *Adv. Exp. Med. Biol*. 2008; 606: 423-454.
14. Pinegin B.V., Andronova T.M. Some theoretical and practical issues of the clinical use of the immunomodulator lycopid. *Immunologiya*. 1998; 4: 60-63. (in Russian)
15. Guryanova S.V., Khaitov R.M. Glucosaminylmuramyl dipeptide – GMDP: effect on mucosal immunity (on the issue of immunotherapy and immunoprophylaxis). *Immunologiya*. 2020; 41 (2): 174–83. DOI: 10.33029/0206-4952-2020-41-2-174-183 (in Russian)
16. Meshcheryakova E., Makarov E., Philpott D., Andronova T., Ivanov V. Evidence for correlation between the intensities of

- adjuvant effects and NOD2 activation by monomeric, dimeric and lipophilic derivatives of N-acetylglucosaminy N-acetylmuramyl peptides. *Vaccine*. 2007; 25: 4515–20.
17. Laman A.G., Lathe R., Shepelyakovskaya A.O., Gartseva A., Brovko F.A., Guryanova S., Alekseeva L., Meshcheryakova E.A., Ivanov V.T. Muramyl peptides activate innate immunity conjointly via YB1 and NOD2. *Innate Immunity*. 2016. Т. 22. № 8. С. 666-673. DOI: 10.1177/1753425916668982
 18. Krashennikov A.E., Matveev A.V., Andronova T.M., Guryanova S.V., Shilova N.V., Kozlov I.G. Safety of using the preparation “LICOPID®” in opinion of experts in various specialities. *Perm Medical Journal*. 2019. Vol. 36. No. 2. P. 81-92. (in Russian) DOI: 10.17816/pmj36281-92
 19. Guryanova S.V. Antibiotic resistance: ligands of innate immunity take the challenge. *Allergy*. 2018. Т. 73. № S105. С. 581.
 20. 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
 21. Kozlov I.G., Guryanova S.V., Kolesnikova N.V., Andronova T.M. Muramyl peptides and other agonists of innate immunity receptors in the treatment of allergic diseases. *Rossiyskiy allergologicheskiy zhurnal*. 2015; 5: 59–67. (in Russian)
 22. Kozlov I.G., Kolesnikova N.V., Voronina E.V., Guryanova S.V., Andronova T.M. Glucosaminylmuramyl dipeptide and other innate immunity receptor agonists in the pathogenetic treatment of allergic diseases. *Allergologiya and immunologiya*. 2013; 14 (4): 281–7. (in Russian)
 23. Guryanova S., Udzhukhu V., Kubylin A. Pathogenetic therapy of psoriasis by muramyl peptide. *Frontiers in Immunology*. 2019. Т. 10. № JUN. С. 1275. DOI: 10.3389/fimmu.2019.01275
 24. 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. DOI: 10.18821/0507-4088-2017-62-4-174-178
 25. Guryanova S.V., Borisova O.Yu., Kolesnikova N.V., Lezhava N.L., Kozlov I.G., Gudima G.O. The effect of muramyl peptide on the microbial composition of the microflora of the oral cavity. *Immunologiya*. 2019; 40 (6): 34–40. DOI: 10.24411/0206-4952-2019-16005. (in Russian)
 26. Konorev M.R. The influence of lycopid on the persistence of *Helicobacter pylori* in the gastric mucosa of patients with chronic gastritis. *Immunopathology, allergology, infectology*. 2004; 2: 33-34. (in Russian)
 27. Konorev M.R. Use of the immunopotentiator N-acetyl-glucosamine-N-acetyl-muramyl dipeptide during triple anti-*Helicobacter pylori* therapy. *Ter Arkh*. 2012; 84(12): 65-69. (in Russian)
 28. Tytgat G.N. The Sydney system, endoscopic division: endoscopic appearance in gastritis. *J. Gastroenterol. Hepatol*. 1991; 6(3): 223-234.
 29. Aruin L.I., Grigoriev P.Ya., Isakov V.A., Yakovenko E.P. *Chronic gastritis*. Amsterdam, 1993: 3-362.
 30. Konorev M.R., Litvyakov A.M., Krylov Yu.V., Matveenko M.E. *Chronic duodenitis*. Minsk: Doctor Design LLC, 2003.
 31. Price A.B. The Sydney system: Histological division. *J. Gastroenterol. Hepatol*. 1991; 6(3): 209-222.
 32. Dixon M. et al. Classification and grading of gastritis. *Am. J. Surg. Pathol*. 1996; 20: 1161-1181.
 33. Kido M., Tanaka J., Aoki N., et al. *Helicobacter pylori* promotes the production of thymic stromal lymphopoietin by gastric epithelial cells and induces dendritic cell-mediated inflammatory Th₂ responses. *Infect. Immun*. 2010; 78(1): 108-114.
 34. Chang C., Pan S., Lien Gi., et al. Investigation of the extent of gastric metaplasia in the duodenal bulb by using methylene blue staining. *J. Gastroenterol. Hepatol*. 2001; 16(7): 729-739.
 35. Aruin L.I., Kapuller L.L., Isakov V.A. *Morphological diagnosis of diseases of the stomach and intestines*. М.: Triada-X, 1998: 13-496.
 36. Konorev M.R., Matveenko M.E., Krylov A.Yu. et al. *Rapid urease test Helpil for the diagnosis of Helicobacter pylori infection*. S.-Pb., 2013: 1-38. (in Russian)
 37. Betty R. *Essential medical statistics*. 2nd ed. Kirkwood and Jonathan A. C. Sterne: Blackwell Science Ltd., 2003: 414-425.
 38. Pimanov S.I., Makarenko E.V., Voropaeva A.V. et al. Prerequisites for Empirical Eradication Therapy in Patients With Duodenal Ulcer: Study in Belarus. *Helicobacter*. 2003; 8: 475.
 39. Konorev M.R., Litvyakov A.M., Krylov Yu.V. et al. Chronic duodenitis associated with *Helicobacter pylori*. *Clinical medicine*. 1999; 77 (11): 49-52. (in Russian)
 40. Konorev MR., Andronova TM., Matveenko ME. Use of probiotics and probiotic-based immunomodulators as adjuvant therapy for *Helicobacter pylori* eradication. *Ter Arkh* 2016; 88(12): 140-148.) (in Russian)
 41. Nikitushkin VD, Demina GR, Shleeva MO, Guryanova SV, Ruggiero A, Berisio R, Kapelyants AS. A product of RpfB and RipA joint enzymatic action promotes the resuscitation of dormant mycobacteria. *FEBS J*. 2015 Jul;282(13):2500-11. doi: 10.1111/febs.13292.
 42. Rosenstiel P., Hellmig S., Hampe J., et al. Influence of polymorphisms in the NOD1/CARD4 and NOD2/CARD15 genes on the clinical outcome of *Helicobacter pylori* infection. *Cell. Microbiol*. 2006; 8(7): 1188-1198.
 43. Claes A.K., Zhou J.Y., Philpott D.J. NOD-Like Receptors: Guardians of Intestinal Mucosal Barriers. *Physiology (Bethesda)*. 2015; 30(3): 241-250. doi: 10.1152/physiol.00025.2014
 44. Fan X.G., Yakoob J., Fan X.J., Keling P.W. Enhanced T-helper 2 Lymphocyte responses: immune mechanism of *Helicobacter pylori* infection. *Ir. J. Med.Sci*.1996;165(1):37-39.
 45. Beigier-Bompadre M., Moos V., Belogolova E., et al. Modulation

- of the CD4+ T-cell response by *Helicobacter pylori* depends on known virulence factors and bacterial cholesterol and cholesterol α -glucoside content. *J. Infect. Dis.* 2011; 204(9): 1339-1348.
46. Konorev M.R., Konevalova N.Yu. Modern concepts of the immune system associated with the intestinal mucosa. *Immunopathology, allergology, infectology.* 2010; 2: 40-46.
 47. Larussa T., Leone I., Suraci E., et al. Helicobacter pylori and T Helper Cells: Mechanisms of Immune Escape and Tolerance. *J. Immunol. Res.* 2015; 2015: 981328.
 48. Guryanova S.V., Kozlov I.G., Meshcheryakova E.A., Alekseeva L.G., Andronova T.M. Glucosaminylmuramyl dipeptide normalizes the Th1 / Th2 balance in atopic bronchial asthma. *Immunologiya.* 2009; 5: 305–8. (in Russian)
 49. Tong J.L., Ran Z.H., Shen J., et al. Meta-analysis: the effect of supplementation with probiotics on eradication rates and adverse events during Helicobacter pylori eradication therapy. *Aliment. Pharmacol. Ther.* 2007; 25(2): 155-168. doi: 10.1111/j.1365-2036.2006.03179.x.
 50. Zou J., Dong J., Yu X. Meta-analysis: Lactobacillus containing quadruple therapy versus standard triple first-line therapy for Helicobacter pylori eradication. *Helicobacter.* 2009; 14(5): 97-107. doi: 10.1111/j.1523-5378.2009.00716.x.
 51. Sachdeva A., Nagpal J. Effect of fermented milk-based probiotic preparations on Helicobacter pylori eradication: a systematic review and meta-analysis of randomized-controlled trials. *Eur. J. Gastroenterol. Hepatol.* 2009; 21(1): 45-53. doi: 10.1097/MEG.0b013e32830d0eff
 52. Szajewska H., Horvath A., Piwowarczyk A. Meta-analysis: the effects of Saccharomyces boulardii supplementation on Helicobacter pylori eradication rates and side effects during treatment. *Aliment. Pharmacol. Ther.* 2010; 32(9): 1069-1079. doi: 10.1111/j.1365-2036.2010.04457.x
 53. Wang Z.H., Gao Q.Y., Fang J.Y. Meta-analysis of the efficacy and safety of Lactobacillus-containing and Bifidobacterium-containing probiotic compound preparation in Helicobacter pylori eradication therapy. *J. Clin. Gastroenterol.* 2013; 47(1): 25-32. doi: 10.1097/MCG.0b013e318266f6cf
 54. Zheng X., Lyu L., Mei Z. Lactobacillus-containing probiotic supplementation increases Helicobacter pylori eradication rate: evidence from a meta-analysis. *Rev. Esp. Enferm. Dig.* 2013; 105(8): 445-453. doi: 10.4321/S1130-01082013000800002.
 55. Li S., Huang X.L., Sui J.Z. et al. Meta-analysis of randomized controlled trials on the efficacy of probiotics in Helicobacter pylori eradication therapy in children. *Eur. J. Pediatr.* 2014; 173(2): 153-161. doi: 10.1007/s00431-013-2220-3
 56. Dang Y., Reinhardt J.D., Zhou X., Zhang G. The Effect of Probiotics Supplementation on Helicobacter pylori Eradication Rates and Side Effects during Eradication Therapy: A Meta-Analysis. *PLoS One.* 2014; 9(11): e111030. doi: 10.1371/journal.pone.0111030
 57. Zhu R., Chen K., Zheng Y.-Y. et al. Meta-analysis of the efficacy of probiotics in Helicobacter pylori eradication therapy. *World J. Gastroenterol.* 2014; 20: 18013-18021. doi: 10.3748/wjg.v20.i47.18013
 58. Zhifa L.V., Wang B., Zhou X., et al. Efficacy and safety of probiotics as adjuvant agents for Helicobacter pylori infection: A meta-analysis. *Exp. Ther. Med.* 2015; 9(3): 707-716.
 59. Zhang M.M., Qian W., Qin Y.Y. et al. Probiotics in Helicobacter pylori eradication therapy: a systematic review and meta-analysis. *World J. Gastroenterol.* 2015; 21(14): 4345-4357. doi: 10.3748/wjg.v21.i14.4345
 60. Lü M., Yu S., Deng J. et al. Efficacy of Probiotic Supplementation Therapy for Helicobacter pylori Eradication: A Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *PLoS One.* 2016; 11(10): e0163743. doi: 10.1371/journal.pone.0163743
 61. Lau C.S., Ward A., Chamberlain R.S. Probiotics improve the efficacy of standard triple therapy in the eradication of Helicobacter pylori: a meta-analysis. *Infect. Drug Resist.* 2016; 9: 275-289. doi: 10.2147/IDR.S117886
 62. Shi X. et al. Efficacy and safety of probiotics in eradicating Helicobacter pylori. A network meta-analysis. *Medicine (Baltimore).* 2019; 98(15): e15180. doi: 10.1097/MD.00000000000015180
 63. Losurdo G., Cubisino R., Barone M. et al. Probiotic monotherapy and Helicobacter pylori eradication: A systematic review with pooled-data analysis. *World J. Gastroenterol.* 2018; 24(1): 139-149. doi: 10.3748/wjg.v24.i1.139.
 64. Bogdanov I.G., Dalev P.G., Gurevich A.I. et al. Antitumour glycopeptides from Lactobacillus bulgaricus. *FEBS Lett.* 1975;57: 259-261.
 65. Cameron E.A.B., Bell G.D., Baldwin L., et al. Long-Term Study of Re-Infection Following Successful Eradication of Helicobacter pylori Infection. *Alimentary Pharmacology & Therapeutics.* 2006; 23(9): 1355-1358.

Список литературы

1. *Malfertheiner P, Megraud F, O'Morain C.A., et al.* Management of Helicobacter pylori infection - the Maastricht-IV / Florence Consensus Report. *Gut.* 2012; 61: 646-664. doi: 10.1136/gutjnl-2012-302084
2. *Malfertheiner P, Megraud F, O'Morain C.A., et al.* Management of Helicobacter pylori infection – the Maastricht V / Florence Consensus Report. *Gut.* 2017; 66: 6-30. doi: 10.1136/gutjnl-2016-312288
3. *Hunt R., Xiao S.D., Megraud F., et al.* Helicobacter pylori in developing countries. World Gastroenterology Organisation Global Guideline. *J. Gastrointest. Liver Dis.* 2011; 20(3): 299-304. doi: 10.1097/MCG.0b013e31820fb8f6
4. *Marshall B.J. Warren J.R.* Unidentified curved bacilli on gastric ileum in active chronic gastritis *Lancet* 1983; 1: 1273-1275.
5. *Sugano K., Tack J., Kuipers E.J. et al.* Kyoto global consensus report on Helicobacter pylori gastritis. *Gut.* 2015; 64(9): 1353-1367. doi: 10.1136/gutjnl-2015-309252

6. Hopkins R.J. Current FDA-approved treatments for *Helicobacter pylori* and the FDA approval process. *Gastroenterology*. 1997; 113(6, Suppl): S126-30.
7. Ивашкин В.Т., Маев И.В., Лапина Т.Л. и др. Клинические рекомендации Российской гастроэнтерологической ассоциации по диагностике и лечению инфекции *Helicobacter pylori* у взрослых. *Рос. ж. гастроэнтерол. гепатол. колопроктол* 2018; 28(1): 55-70.
8. Минушкин О.Н., Осокина А.П., Шулешова А.Г. и др. Отдаленные результаты успешной эрадикации *Helicobacter pylori* у больных язвенной болезнью двенадцатиперстной кишки. *Кремлевская медицина. Клинический вестник*. 2012; 1: 123-126.
9. Бураков И.И. Результаты долгосрочного наблюдения за больными язвенной болезнью, ассоциированной с *Helicobacter pylori*, после эрадикации микроорганизма. *Эксперим. и клин. гастроэнтерол.* 2002; 3: 45-48.
10. Hu Y., Wan J.-H., Li X.-Y. et al. Systematic review with meta-analysis: the global recurrence rate of *Helicobacter pylori*. *Aliment. Pharmacol. Ther.* 2017; 46: 773-779. doi: 10.1111/apt.14319
11. Lionetti E., Indrio F., Pavone L., et al. Role of probiotics in pediatric patients with *Helicobacter pylori* infection: a comprehensive review of the literature. *Helicobacter*. 2010; 15(2): 79-87. doi: 10.1111/j.1523-5378.2009.00743.x
12. O'Connor A. et al. Treatment of *Helicobacter pylori* infection 2019. *Helicobacter* 2019; 24(Suppl.1): e12640. doi: 10.1111/hel.12640
13. Gill H.H., Prasad J. Probiotics, immunomodulation and health benefits. *Adv. Exp. Med. Biol.* 2008; 606: 423-454.
14. Пинегин Б.В., Андропова Т.М. Некоторые теоретические и практические вопросы клинического применения иммуномодулятора ликопида. *Иммунология*. 1998; 4: 60-63.
15. Гурьянова С.В., Хаитов Р.М. Глюкозаминилмурамилдипептид – ГМДП: воздействие на мукозальный иммунитет (к вопросу иммунотерапии и иммунопрофилактики). *Иммунология*. 2020, 41 (2): 174–183. DOI: 10.33029/0206-4952-2020-41-2-174-183
16. Meshcheryakova E., Makarov E., Philpott D., Andronova T., Ivanov V. Evidence for correlation between the intensities of adjuvant effects and NOD2 activation by monomeric, dimeric and lipophilic derivatives of N-acetylglucosaminy N-acetylmuramyl peptides. *Vaccine*. 2007; 25: 4515–20.
17. Laman A.G., Lathe R., Shepelyakovskaya A.O., Gartseva A., Brovko F.A., Guryanova S., Alekseeva L., Meshcheryakova E.A., Ivanov V.T. Muramyl peptides activate innate immunity conjointly via YB1 and NOD2. *Innate Immunity*. 2016. Т. 22. № 8. С. 666-673. DOI: 10.1177/1753425916668982
18. Крашенинников А.Е., Матвеев А.В., Андропова Т.М., Гурьянова С.В., Шилова Н.В., Козлов И.Г. Безопасность применения препарата «Ликопид®» по мнению врачей различных специальностей. *Пермский медицинский журнал*. 2019. Т. 36. № 2. С. 81-92. DOI: 10.17816/pmj36281-92
19. Guryanova S.V. Antibiotic resistance: ligands of innate immunity take the challenge. *Allergy*. 2018. Т. 73. № S105. С. 581.
20. 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
21. Козлов И.Г., Гурьянова С.В., Колесникова Н.В., Андропова Т.М. Мурамилпептиды и другие агонисты рецепторов врожденного иммунитета в комплексной терапии аллергических заболеваний. *Российский аллергологический журнал*. 2015; 5: 59–67.
22. Козлов И.Г., Колесникова Н.В., Воронина Е.В., Гурьянова С.В., Андропова Т.М. Глюкозаминилмурамилдипептид и другие агонисты рецепторов врожденного иммунитета в патогенетической терапии аллергических заболеваний. *Аллергология и иммунология*. 2013; 14 (4): 281–7.
23. Guryanova S., Udzhukhu V., Kubylynsky A. Pathogenetic therapy of psoriasis by muramyl peptide. *Frontiers in Immunology*. 2019. Т. 10. № JUN. С. 1275. DOI: 10.3389/fimmu.2019.01275
24. Манапова 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; 62 (4): 174-8.
25. Гурьянова С.В., Борисова О.Ю., Колесникова Н.В., Лежава Н.Л., Козлов И.Г., Гудима Г.О. Влияние мурамилпептида на микробный состав микрофлоры ротовой полости. *Иммунология*. 2019; 40 (6): 34-40. DOI: 10.24411/0206-4952-2019-16005
26. Конорев М.Р. Влияние ликопида на персистенцию *Helicobacter pylori* в слизистой оболочке желудка больных с хроническими гастритами. *Имунопатология, аллергология, инфектология*. 2004; 2: 33-34.
27. Конорев М.Р. Применение иммуномодулятора N-ацетил-глюкозаминил-N-ацетилмурамилдипептида при проведении антихеликобактерной тройной терапии. *Терапевтический архив*. 2012; 12: 65-69.
28. Tytgat G.N. The Sydney system, endoscopic division: endoscopic appearance in gastritis. *J. Gastroenterol. Hepatol.* 1991; 6(3): 223-234.
29. Аруин Л.И., Григорьев П.Я., Исаков В.А., Яковенко Э.П. Хронический гастрит. Амстердам, 1993: 3-362.
30. Конорев М.Р., Литвяков А.М., Крылов Ю.В., Матвеев М.Е. Хронический дуоденит. Мн: ООО «ДокторДизайн», 2003.
31. Price A.B. The Sydney system: Histological division. *J. Gastroenterol. Hepatol.* 1991; 6(3): 209-222.
32. Dixon M. et al. Classification and grading of gastritis. *Am. J. Surg. Pathol.* 1996; 20: 1161-1181.
33. Kido M., Tanaka J., Aoki N., et al. *Helicobacter pylori* promotes

- the production of thymic stromal lymphopoietin by gastric epithelial cells and induces dendritic cell-mediated inflammatory Th₂ responses. *Infect. Immun.* 2010; 78(1): 108-114.
34. *Chang C., Pan S., Lien G., et al.* Investigation of the extent of gastric metaplasia in the duodenal bulb by using methylene blue staining. *J.Gastroenterol.Hepatol.* 2001; 16(7): 729-739.
 35. *Аруин Л.И., Капуллер Л.Л., Исаков В.А.* Морфологическая диагностика болезней желудка и кишечника. М.: Триада-X, 1998: 13-496.
 36. *Конорев М.Р., Матвеевко М.Е., Крылов А.Ю. и др.* Быстрый уреазный тест Хелпил для диагностики инфекции *Helicobacter pylori*. С.-Пб., 2013: 1-38.
 37. *Betty R.* Essential medical statistics. 2nd ed. Kirkwood and Jonathan A. C. Sterne: Blackwell Science Ltd., 2003: 414-425.
 38. *Pimanov S.I., Makarenko E.V., Voropaeva A.V. et al.* Prerequisites for Empirical Eradication Therapy in Patients With Duodenal Ulcer: Study in Belarus. *Helicobacter.* 2003; 8: 475.
 39. *Конорев М.Р., Литвяков А.М., Крылов Ю.В. и др.* Хронический дуоденит, связанный с *Helicobacter pylori*. Клиническая медицина. 1999; 77(11): 49-52.
 40. *Конорев М.Р., Андропова Т.М., Матвеевко М.Е.* Использование пробиотиков и иммуномодуляторов на их основе в качестве адьювантной терапии при проведении эрадикации *Helicobacter pylori*. *Терапевтический архив.* 2016; 12: 140-148. doi: 10.17116/terarkh20168812140-148
 41. *Nikitushkin V.D., Demina G.R., Shleeva M.O., Guryanova S.V., Ruggiero A., Berisio R., Kaprelyants A.S.* A product of RpfB and RipA joint enzymatic action promotes the resuscitation of dormant mycobacteria. *FEBS J.* 2015 Jul;282(13):2500-11. doi: 10.1111/febs.13292.
 42. *Rosenstiel P., Hellmig S., Hampe J., et al.* Influence of polymorphisms in the NOD1/CARD4 and NOD2/CARD15 genes on the clinical outcome of *Helicobacter pylori* infection. *Cell. Microbiol.* 2006; 8(7): 1188-1198.
 43. *Claes A.K., Zhou J.Y., Philpott D.J.* NOD-Like Receptors: Guardians of Intestinal Mucosal Barriers. *Physiology (Bethesda).* 2015; 30(3): 241-250. doi: 10.1152/physiol.00025.2014
 44. *Fan X.G., Yakoob J., Fan X.J., Keling P.W.* Enhanced T-helper 2 Lymphocyte responses: immune mechanism of *Helicobacter pylori* infection. *Ir. J. Med.Sci.* 1996;165(1):37-39.
 45. *Beigier-Bompadre M., Moos V., Belogolova E., et al.* Modulation of the CD4+ T-cell response by *Helicobacter pylori* depends on known virulence factors and bacterial cholesterol and cholesterol α -glucoside content. *J. Infect. Dis.* 2011; 204(9): 1339-1348.
 46. *Конорев М.Р., Коневалова Н.Ю.* Современные представления об иммунной системе ассоциированной со слизистой оболочкой кишечника. *Имунопатология, аллергология, инфектология.* 2010; 2: 40-46.
 47. *Larussa T., Leone I., Suraci E., et al.* *Helicobacter pylori* and T Helper Cells: Mechanisms of Immune Escape and Tolerance. *J. Immunol. Res.* 2015; 2015: 981328.
 48. *Гурьянова С.В., Козлов И.Г., Мещерякова Е.А., Алексеева Л.Г., Андропова Т.М.* Глюкозаминилмурамилдипептид нормализует баланс Th1/Th2 при atopической бронхиальной астме. *Имунология.* 2009; 5: 305–8.
 49. *Tong J.L., Ran Z.H., Shen J., et al.* Meta-analysis: the effect of supplementation with probiotics on eradication rates and adverse events during *Helicobacter pylori* eradication therapy. *Aliment. Pharmacol. Ther.* 2007; 25(2): 155-168. doi: 10.1111/j.1365-2036.2006.03179.x.
 50. *Zou J., Dong J., Yu X.* Meta-analysis: Lactobacillus containing quadruple therapy versus standard triple first-line therapy for *Helicobacter pylori* eradication. *Helicobacter.* 2009; 14(5): 97-107. doi: 10.1111/j.1523-5378.2009.00716.x.
 51. *Sachdeva A., Nagpal J.* Effect of fermented milk-based probiotic preparations on *Helicobacter pylori* eradication: a systematic review and meta-analysis of randomized-controlled trials. *Eur. J. Gastroenterol. Hepatol.* 2009; 21(1): 45-53. doi: 10.1097/MEG.0b013e328330d0eff
 52. *Szajewska H., Horvath A., Piwowarczyk A.* Meta-analysis: the effects of *Saccharomyces boulardii* supplementation on *Helicobacter pylori* eradication rates and side effects during treatment. *Aliment. Pharmacol. Ther.* 2010; 32(9): 1069-1079. doi: 10.1111/j.1365-2036.2010.04457.x
 53. *Wang Z.H., Gao Q.Y., Fang J.Y.* Meta-analysis of the efficacy and safety of Lactobacillus-containing and Bifidobacterium-containing probiotic compound preparation in *Helicobacter pylori* eradication therapy. *J. Clin. Gastroenterol.* 2013; 47(1): 25-32. doi: 10.1097/MCG.0b013e318266f6cf
 54. *Zheng X., Lyu L., Mei Z.* Lactobacillus-containing probiotic supplementation increases *Helicobacter pylori* eradication rate: evidence from a meta-analysis. *Rev. Esp. Enferm. Dig.* 2013; 105(8): 445-453. doi: 10.4321/S1130-01082013000800002.
 55. *Li S., Huang X.L., Sui J.Z. et al.* Meta-analysis of randomized controlled trials on the efficacy of probiotics in *Helicobacter pylori* eradication therapy in children. *Eur. J. Pediatr.* 2014; 173(2): 153-161. doi: 10.1007/s00431-013-2220-3
 56. *Dang Y., Reinhardt J.D., Zhou X., Zhang G.* The Effect of Probiotics Supplementation on *Helicobacter pylori* Eradication Rates and Side Effects during Eradication Therapy: A Meta-Analysis. *PLoS One.* 2014; 9(11): e111030. doi: 10.1371/journal.pone.0111030
 57. *Zhu R., Chen K., Zheng Y.-Y. et al.* Meta-analysis of the efficacy of probiotics in *Helicobacter pylori* eradication therapy. *World J. Gastroenterol.* 2014; 20: 18013-18021. doi: 10.3748/wjg.v20.i47.18013
 58. *Zhifa L.V., Wang B., Zhou X., et al.* Efficacy and safety of probiotics as adjuvant agents for *Helicobacter pylori* infection: A meta-analysis. *Exp. Ther. Med.* 2015; 9(3): 707-716.
 59. *Zhang M.M., Qian W., Qin Y.Y. et al.* Probiotics in *Helicobacter pylori* eradication therapy: a systematic review and meta-analysis. *World J. Gastroenterol.* 2015; 21(14): 4345-4357. doi: 10.3748/wjg.v21.i14.4345

60. Lü M., Yu S., Deng J. *et al.* Efficacy of Probiotic Supplementation Therapy for *Helicobacter pylori* Eradication: A Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *PLoS One*. 2016; 11(10): e0163743. doi: 10.1371/journal.pone.0163743
61. Lau C.S., Ward A., Chamberlain R.S. Probiotics improve the efficacy of standard triple therapy in the eradication of *Helicobacter pylori*: a meta-analysis. *Infect. Drug Resist.* 2016; 9: 275-289. doi: 10.2147/IDR.S117886
62. Shi X. *et al.* Efficacy and safety of probiotics in eradicating *Helicobacter pylori*. A network meta-analysis. *Medicine (Baltimore)*. 2019; 98(15): e15180. doi: 10.1097/MD.00000000000015180
63. Losurdo G., Cubisino R., Barone M. *et al.* Probiotic monotherapy and *Helicobacter pylori* eradication: A systematic review with pooled-data analysis. *World J. Gastroenterol.* 2018; 24(1): 139-149. doi: 10.3748/wjg.v24.i1.139.
64. Bogdanov I.G., Dalev P.G., Gurevich A.I. *et al.* Antitumour glycopeptides from *Lactobacillus bulgaricus*. *FEBS Lett.* 1975;57: 259-261.
65. Cameron E.A.B., Bell G.D., Baldwin L., *et al.* Long-Term Study of Re-Infection Following Successful Eradication of *Helicobacter pylori* Infection. *Alimentary Pharmacology & Therapeutics*. 2006; 23(9): 1355-1358.

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. Email: svgur@mail.ru

SPINкод: 6722–8695, ORCID ID: 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. Email: svgur@mail.ru

ORCID ID: orcid.org/0000–0001–6186–2462

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^{1,2}**), строкой ниже — полные названия места работы каждого автора (университет, институт), города и страны шрифтом 14, прямым, простым (например¹, Российский университет дружбы народов, Москва, Россия²; 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).

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:

Примеры:

1. *Рябыкша Г.В., Соболев А.В., Пушкина Э.А.* Влияние различных факторов на вариабельность ритма сердца у больных артериальной гипертензией. *Терапевтический архив.* 2007; 3:55–58.
2. *Guzzetti S., Piccaluga E., Casati R.* Sympathetic predominance in essential hypertension: a study employing spectral analysis of heart rate variability. *J Hypertens.* 2008; (6)9:711–717.
3. *Сепиашвили Р.И.* Физиология иммунной системы. М.: Медицина-Здоровье. 2019. 360 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; 11:509–524.

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.

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 с низким коэффициентом оригинальности текста (<85%), проверенные на плагиат через систему «АНТИПЛАГИАТ» 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: +79104651537

E-mail: svgur@mail.ru