

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ
ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ ОБРАЗОВАТЕЛЬНОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ
ВЫСШЕГО ОБРАЗОВАНИЯ
"ДОНЕЦКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ ИМЕНИ М. ГОРЬКОГО"



Архив клинической и экспериментальной медицины

ТОМ 33, №3, 2024

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ
ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ ОБРАЗОВАТЕЛЬНОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ
ВЫСШЕГО ОБРАЗОВАНИЯ
"ДОНЕЦКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ ИМЕНИ М. ГОРЬКОГО"

АРХИВ КЛИНИЧЕСКОЙ И ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЙ МЕДИЦИНЫ

ARCHIVES OF CLINICAL AND EXPERIMENTAL MEDICINE

Научно - практический журнал

Основан в 1992 году

Том 33, №3, 2024 г.

Редакционно-издательский отдел
ФГБОУ ВО ДОНГМУ ИМ. М. ГОРЬКОГО

УДК 61+378

РЕДАКЦИОННАЯ КОЛЛЕГИЯ

Главный редактор: Г.А. Игнатенко

Д.О. Ластков (заместитель глав. редактора)

Д.Ю. Кустов (ответственный секретарь)

В.А. Абрамов **К.П. Павлюченко**

Э.Ф. Баринов **А.П. Педорец**

Ю.Г. Выхованец **А.С. Прилуцкий**

Г.А. Городник **В.Н. Романенко**

А.М. Кардаш **Э.Я. Фисталь**

Н.Е. Моногарова **В.К. Чайка**

РЕДАКЦИОННЫЙ СОВЕТ:

Н.Н. Бондаренко (Донецк)

И.П. Вакуленко (Донецк)

С.В. Витрищак (Луганск)

В.К. Денисов (Донецк)

Ю.Ю. Елисеев (Саратов)

Т.Л. Зефирова (Казань)

С.Е. Золотухин (Донецк)

Б.В. Крылов (Санкт-Петербург)

Н.И. Латышевская (Волгоград)

Г.В. Лобанов (Донецк)

А.Д. Луговсков (Луганск)

Н.Г. Семикоз (Донецк)

Т.П. Тананакина (Луганск)

Д.В. Чуркин (Донецк)

Ответственный за выпуск: Д.Ю. Кустов

Авторы несут ответственность за достоверность и точность предоставленной информации.

© Архив
клинической
и экспериментальной
медицины (ISSN 1605 - 9360)

Архив клинической и экспериментальной медицины

Периодичность:

4 раза в год

Свидетельство
о регистрации средства
массовой информации ДНР
от 25 августа 2017 г.
Серия ААА №000156

Издатель журнала:

ФГБОУ ВО ДОНГМУ
ИМ. М. ГОРЬКОГО.

Рекомендовано к изданию
Ученым советом ФГБОУ ВО
ДОНГМУ ИМ. М. ГОРЬКОГО
протокол №10 от 24.12.2024 г.

Журнал зарегистрирован и
индексируется в Российском
индексе научного цитирования
(РИНЦ).

Дизайн, верстка, тех. сопровождение:

Кустов Д.Ю.

Подписано в печать: 26.12.2024
Формат 60х84/8
Гарнитура Cambria.
Усл. печ. л. 6.05
Печать офсетная.
Бумага Tecnis.
Заказ №27-12 Тираж 100 экз.

Адрес редакции:

83003, г. Донецк, пр. Ильича, 16
Телефон: +7(949)35-92-318
E-mail: physiolog@mail.ru

Отпечатано в типографии с оригинала
макета заказчика. ФГБОУ ВО ДОНГМУ
ИМ. М. ГОРЬКОГО, ДНР, РФ
283003, г. Донецк, ул. Ильича, 16.

Распространяется бесплатно.

СОДЕРЖАНИЕ

ОРИГИНАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

<i>Д.О. Ластков, В.В. Остренко, И.О. Ченцова, И.Ю. Божко</i> РАСПРОСТРАНЕННОСТЬ АНЕМИИ СРЕДИ ПОДРОСТКОВ ДОНБАССА В СОВРЕМЕННЫХ УСЛОВИЯХ.....	4
---	---

<i>Л.В. Павлович</i> ДИНАМИКА ПРОЦЕССОВ ПЕРЕКИСНОГО ОКИСЛЕНИЯ ЛИПИДОВ ПРИ ХРОНИЧЕСКОМ ИНГАЛЯЦИОННОМ ВОЗДЕЙСТВИИ АЦЕТАТА КОБАЛЬТА.....	9
---	---

<i>Д.Ю. Кустов, И.В. Кокина</i> ИЗМЕНЕНИЕ ПОВЕДЕНЧЕСКОЙ АКТИВНОСТИ САМЦОВ КРЫС С МОДЕЛЬЮ РЕВМАТОИДНОГО АРТРИТА ПОСЛЕ ДЛИТЕЛЬНОЙ КОРРЕКЦИИ СЕРИНОМ.....	14
--	----

<i>Д.О. Ластков, О.В. Елизарова, О.Ю. Николенко</i> ИММУНОЛОГИЧЕСКИЕ И ГЕМАТОЛОГИЧЕСКИЕ ПОКАЗАТЕЛИ В ОЦЕНКЕ БИОЛОГИЧЕСКОЙ ЦЕННОСТИ ПИТЬЕВОЙ ВОДЫ.....	19
--	----

<i>Ю.Г. Выхованец, С.М. Тетюра, З.Г. Габараева, Т.А. Выхованец, А.Н. Черняк</i> МЕТЕОРОЛОГИЧЕСКИЕ ДЕТЕРМИНАНТЫ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТОЙ ЗАБОЛЕВАЕМОСТИ: ПРОСТРАНСТВЕННО-ВРЕМЕННОЙ АНАЛИЗ В УСЛОВИЯХ ПРОМЫШЛЕННОГО ГОРОДА.....	23
--	----

НАУЧНЫЕ ОБЗОРЫ

<i>А.Д. Есаулов, А.И. Фабер, А.В. Мазниоглов</i> ОСОБЕННОСТИ СИСТЕМНОГО ВОСПАЛИТЕЛЬНОГО ОТВЕТА И МЕТАБОЛИЗМА ПРИ ТЯЖЕЛОЙ МЕХАНИЧЕСКОЙ ТРАВМЕ.....	31
---	----

ЛЕКЦИИ ДЛЯ ВРАЧЕЙ

<i>В.В. Скворцов, Е.М. Скворцова, Г.С. Акимочкин, М.А. Чудасов</i> СИНДРОМ ФЕЛТИ В ПРАКТИКЕ СЕМЕЙНОГО ВРАЧА (КЛИНИЧЕСКАЯ ЛЕКЦИЯ).....	39
---	----

<i>В.В. Скворцов, Д.М. Володина, Е.М. Скворцова</i> НОВАЯ КОРОНАВИРУСНАЯ ИНФЕКЦИЯ COVID-19 И ГЕПАТОБИЛИАРНАЯ СИСТЕМА: КЛИНИЧЕСКАЯ ЛЕКЦИЯ.....	44
--	----

ТРЕБОВАНИЯ К СТАТЬЯМ, ПРЕДСТАВЛЯЕМЫМ НА РАССМОТРЕНИЕ В РЕДАКЦИОННО- ИЗДАТЕЛЬСКИЙ ОТДЕЛ ЖУРНАЛА «АРХИВ КЛИНИЧЕСКОЙ И ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЙ МЕДИЦИНЫ».....	48
--	----

CONTENTS

ORIGINAL RESEARCH

<i>D.O. Lastkov, V.V. Ostrenko, I.O. Chentsova, I.Yu. Bozhko</i> PREVALENCE OF ANEMIA AMONG DONBASS' ADOLESCENTS IN MODERN CONDITIONS	
---	--

<i>L.V. Pavlovich</i> DYNAMICS OF LIPID PEROXIDATION PROCESSES UNDER CHRONIC INHALATION EXPOSURE TO COBALT ACETATE	
---	--

<i>D.Yu. Kustov, I.V. Kokina</i> CHANGES IN THE BEHAVIORAL ACTIVITY OF MALE RATS WITH A RHEUMATOID ARTHRITIS MODEL AFTER PROLONGED SERINE CORRECTION	
---	--

<i>D.O. Lastkov, O.V. Yelizarova, O.Yu. Nikolenko</i> IMMUNOLOGICAL AND HEMATOLOGICAL INDICATORS IN THE ASSESSMENT OF THE BIOLOGICAL VALUE OF DRINKING WATER	
---	--

<i>Y.G. Vykhovanets, S.M. Tetyura, Z.G. Gabaraeva, T.A. Vykhovanets, A.N. Chernyak</i> METEOROLOGICAL DETERMINANTS OF CARDIOVASCULAR MORBIDITY: SPATIOTEMPORAL ANALYSIS IN AN INDUSTRIAL CITY	
--	--

SCIENTIFIC REVIEWS

<i>A.D. Esaulov, A.I. Faber, A.V. Maznioglov</i> FEATURES OF SYSTEMIC INFLAMMATORY RESPONSE AND METAMORPHOSIS MA IN SEVERE MECHANICAL INJURY	
---	--

LECTURES FOR DOCTORS

<i>V.V. Skvortsov, E.M. Skvortsova, G.S. Akimochkin, M.A. Chudasov</i> FELTY SYNDROME IN THE PRACTICE OF A FAMILY DOCTOR (CLINICAL LECTURE)	
---	--

<i>V.V. Skvortsov, D.M. Volodina, E.M. Skvortsova</i> THE NEW CORONAVIRUS INFECTION COVID-19 AND THE HEPATOBILIARY SYSTEM: A CLINICAL LECTURE	
---	--

REQUIREMENTS FOR ARTICLES SUBMITTED TO THE EDITORIAL AND PUBLISHING DEPARTMENT OF THE JOURNAL "ARCHIVE OF CLINICAL AND EXPERIMENTAL MEDICINE"	
--	--

УДК [616.15+616.411]–053.6(477.62)“364”

*Д.О. Ластков, В.В. Остренко, И.О. Ченцова, И.Ю. Божко***РАСПРОСТРАНЕННОСТЬ АНЕМИИ СРЕДИ ПОДРОСТКОВ ДОНБАССА В СОВРЕМЕННЫХ УСЛОВИЯХ***ФГБОУ ВО «Донецкий государственный медицинский университет имени М. Горького»
МЗ РФ**Кафедра гигиены и экологии имени проф. О.А. Ласткова*

Реферат. Цель работы состояла в анализе значимости факторов риска распространенности анемии среди подростков техногенного региона, в том числе в условиях последствий военного и эпидемического дистресса. С началом военного конфликта ведущими факторами риска становятся дистресс и миграция. Последствия стресс-индуцированных состояний усугубили неблагоприятное действие тяжелых металлов и обусловили рост данной патологии.

Ключевые слова: распространенность анемии, подростки, факторы риска, тяжелые металлы.

В ранее выполненных исследованиях [4] была дана гигиеническая оценка неспецифического влияния тяжелых металлов на распространенность соматической патологии у подростков техногенного региона, в т.ч. в условиях последствий военного и эпидемического дистресса. Было показано, что среди разнообразных факторов риска данной патологии недостаточно внимания уделено экологическим факторам и последствиям стресс-индуцированных состояний [1].

Цель работы состояла в анализе значимости факторов риска распространенности анемии среди подростков Донбасса в современных условиях.

Методы исследования

По апробированной методике [3] в качестве объекта окружающей среды нами была выбрана почва г. Донецка, а в качестве модели загрязнения – концентрация 12 тяжелых металлов и металлоидов (далее – ТМ), период полувыведения которых из почвы составляет от десятков до тысяч лет. Также анализировалось содержание ТМ в биомаркерах (волосах подростков).

Выполнены расчет и сравнительный анализ уровней распространенности анемий среди подросткового населения с учетом гендерных различий по районам и группам районов в сравнении со сред-

негородскими показателями в течение 5-ти временных периодов: довоенного (I – 2012-2013 гг.), переходного военного – начала боевых действий (II – 2014-2016 гг.), стабильного военного (III – 2017-2019 гг.), пандемии (IV – 2020-2021 гг.) и СВО (V – 2022-2023 гг.). Группы районов формировались с учетом степени загрязнения почвы, их вовлеченности в локальный военный конфликт и локализации, что позволило снизить влияние межрайонной миграции: 1 – контрольный («чистый») центральный район В., не пострадавший от боевых действий; 2 – загрязненные окраинные, не пострадавшие районы Б. и Пр.; 3 – загрязненные центральные, пострадавшие районы Ка., Ки. и Л.; 4 – загрязненные окраинные районы Кир., Ку. и П., оказавшиеся в зоне военного конфликта; 5 – среднегородские показатели. Для расчета интенсивных показателей использовались официальные учетно-статистические документы (форма №12), данные о среднегодовой численности различных групп подростков, которые обслуживались учреждениями здравоохранения по районам. Проведено изучение изменений доли подростков в структуре населения города по анализируемым периодам.

Статистическая обработка проведена общепринятыми методами с помощью лицензионного пакета прикладных программ MedStat. Различия между уровнями довоенного и военных периодов, гендерными группами подростков, районами и группами городских районов оценивались методом множественных сравнений Шеффе. Рассчитаны коэффициенты линейной и ранговой корреляции ($p < 0,05$) между максимальной кратностью превышения концентрации ТМ в почве каждого района и показателями распространенности патологии среди подростков.

© Д.О. Ластков, В.В. Остренко, И.О. Ченцова, И.Ю. Божко

© Архив клинической и экспериментальной медицины, 2024

Результаты и обсуждение

В таблице 1 представлена динамика вклада анемий в структуру распространенности болезней крови и кроветворных органов у подростков. Отмечается тенден-

Таблица 1.

Удельный вес анемий в распространенности болезней крови и кроветворных органов у подростков Донбасса, $M \pm m, \%$

Период	Распространенность		
	всего - 1	юноши - 2	девушки - 3
I - 2012-2013	87,8 $\pm$ 1,9	82,6 $\pm$ 2,2	90,5 $\pm$ 1,9
II - 2014-2016	80,5 $\pm$ 0,7* ²	75,2 $\pm$ 1,7	83,1 $\pm$ 0,9** ²
III - 2017-2019	78,9 $\pm$ 1,5	73,1 $\pm$ 2,7	81,6 $\pm$ 1,1* ²
IV - 2020-2021	79,2 $\pm$ 0,3** ²	68,9 $\pm$ 1,7	83,0 $\pm$ 0,2** ²
V - 2022-2023	78,2 $\pm$ 2,1	68,7 $\pm$ 4,5	81,9 $\pm$ 1,1

Примечание: различия достоверны - * $p < 0,05$, ** $p < 0,01$, I – период 2012-2013 года, II – период 2014-2016 года, III – период 2017-2019 года, IV – период 2020-2021 года, V – период 2022-2023 года, 1 – всего распространенность, 2 – у юношей, 3 – у девушек. ция к снижению удельного веса анемий после начала локального военного конфликта, наиболее выраженная в группе юношей. Во все анализируемые периоды доля изучаемой патологии была выше у девушек, чем у юношей, достоверно – во II-IV периодах. Следует отметить, что с началом боевых действий численность городских подростков начала уменьшаться, в III периоде отмечались минимальные показатели во всех районах, в периоды пандемии и СВО наблюдалась стабилизация с постепенным восстановлением во всех районах численности подросткового населения на уровне военного стабильного

периода. Доля подростков (%) в структуре населения г. Донецка в I и II периодах (соответственно, $4,2 \pm 0,06$ и $3,4 \pm 0,2$) значительно ($p < 0,05-0,01$) превышала показатели в последующие III-V периоды (соответственно, $2,2 \pm 0,2$; $2,3 \pm 0,05$ и $2,5 \pm 0,2$). Достоверных межрайонных различий в динамике процесса не выявлено.

Наибольшие показатели распространенности (достоверно) анализируемой патологии в довоенный период определялись в самом загрязненном районе Б. (рис. 1), а также районах Ка. и Ки., наименьшие – в районах Пр., П., Ку., Л. и контрольном районе В., тогда как на протяжении всех военных периодов максимальные уровни были характерны для 2-х районов – Пр. и Ка., минимальные – в районах из зоны во-енного конфликта.

Противоположная динамика уровней патологии в близлежащих районах (Б. и Пр.; Ки. и Л.; Кир., Ку. и П.), очевидно, объясняется миграционными процессами (внутри группы районов и извне). В целом отмечается тенденция к росту уровней патологии в военные периоды, наиболее выраженная во II-III периодах, со снижением в IV-V периодах. Гендерные различия характеризуются превалированием уровней патологии у девушек над юношами (большой частью значимым), единичные случаи противоположной тенденции зафиксированы в районах Ка., Ку. и П (рис. 2, 3).

При сравнении групп районов (табл. 2) наибольшие показатели патологии наблюдались в группах загрязненных окраинных, не пострадавших районов (Б. и Пр. – группа 2) и загрязненных центральных, пострадавших районов (Ка., Ки. и Л. – группа 3): значимые различия по сравнению

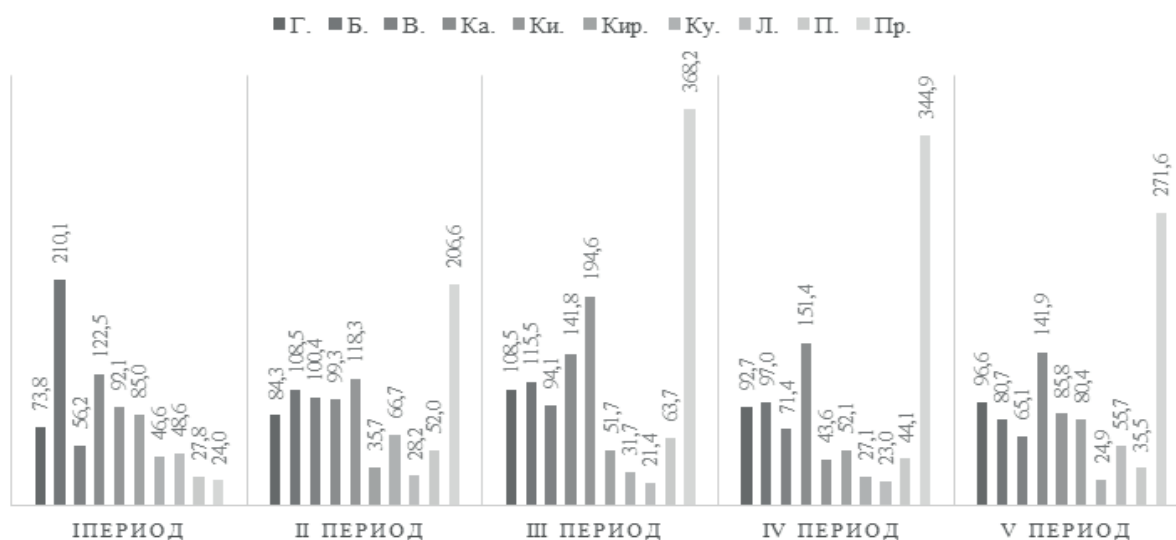


Рис. 1. Распространенность анемий среди подростков г. Донецка (‰) по периодам, $M \pm m$.

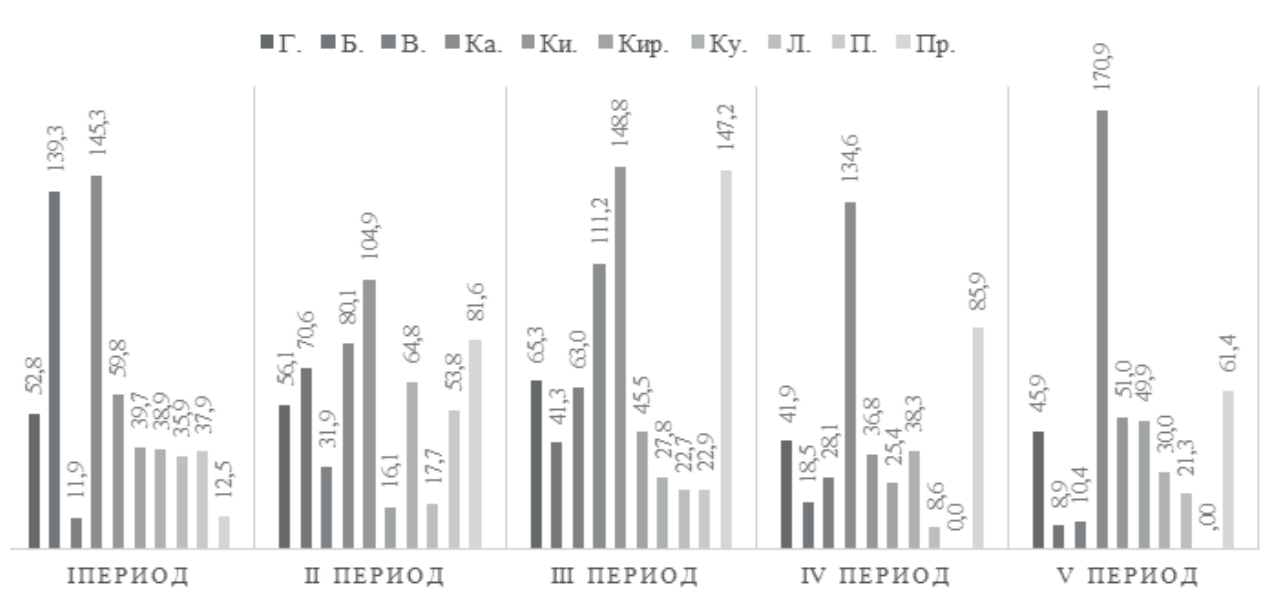


Рис. 2. Распространенность анемий среди юношей г. Донецка (%оо) по периодам, М±m.

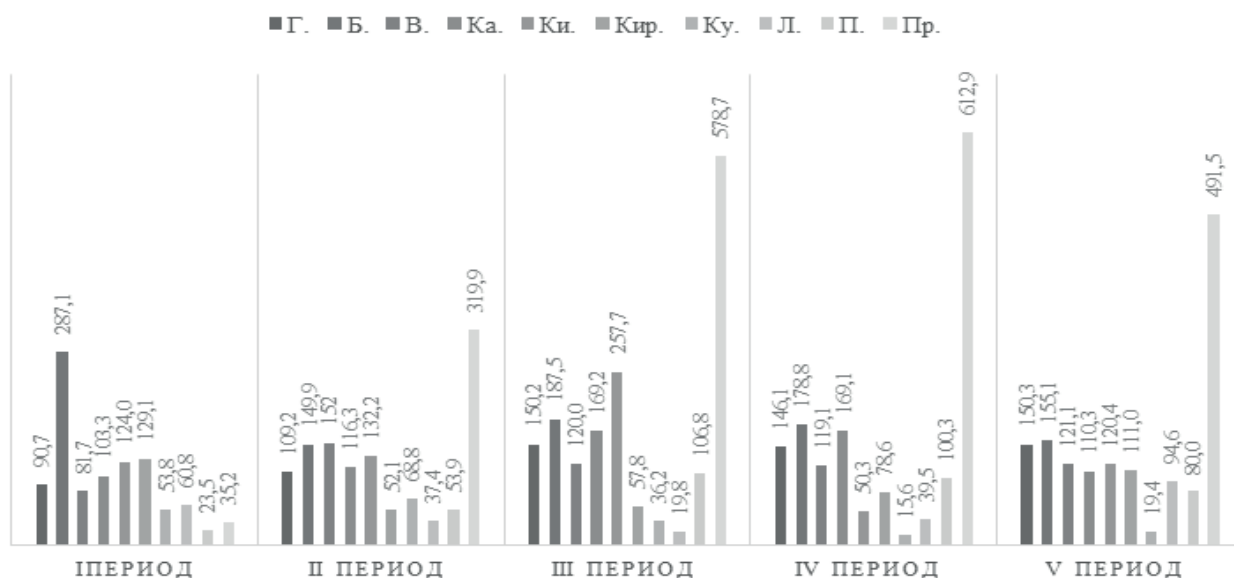


Рис. 3. Распространенность анемий среди девушек г. Донецка (%оо) по периодам, М±m.

с группой загрязненных окраинных районов, оказавшиеся в зоне военного конфликта (Кир., Ку. и П. – группа 4), отмечены по группе 2 у девушек в III периоде, у подростков – во II-III периодах. Среднегородские показатели достоверно превышали таковые в группе 4 у подростков во II-IV периодах, у девушек – во II-III; были больше, чем в контрольном районе В. у юношей в I, IV-V периодах. Незначительное количество достоверных различий в указанных группах районов обусловлено выраженной вариабельностью показателей по годам и разнонаправленными тенденциями в районах в пределах каждой группы.

У подростков уровень распространенности патологии в III периоде значительно превышает довоенный, у девушек показатели III-IV периодов достоверно больше, чем в I-II, а у юношей II>IV. В контрольном райо-

не В. у юношей уровни IV периода значимо больше, чем в V, у девушек V>I. Гендерные различия характеризуются достоверным преобладанием показателей у девушек: в среднем по городу – во все военные периоды; в контрольном районе – в I и V периоды, в группе районов 2 – во II, III и V периоды, в группе районов 4 – в III и IV периоды.

Только в довоенный период выявлены корреляции показателей распространенности анемии с максимальной кратностью превышения концентрации ТМ в почве районов у подростков в целом и в обеих гендерных группах. Установлена достоверная связь распространенности патологии с содержанием фосфора (у подростков $R=0,816$, $p<0,001$; у юношей $R=0,734$, $p<0,01$; показатель Спирмена $=0,606$, $p<0,03$; коэффициент Кендалла Таи $=0,609$, $p<0,03$; у девушек $R=0,771$, $p<0,003$), меди (у подрост-

Таблица 2.

Распространенность анемий среди подростков г. Донецка (‰) по периодам, М±m

Группа районов	Период	Подростки - 1	Юноши - 2	Девушки - 3
В. – контрольный, центр	I	56,2±2,8**2	11,9±3,0	81,7±2,6*1**2
	II	100,4±25,7	31,9±12,0	152,0±41,7
	III	94,1±33,5	63,0±17,7	120,0±53,1
	IV	71,4±14,1	28,1±0,2*V	119,1±35,5
	V	65,1±1,0**2	10,4±3,9	121,1±6,4**1,2*1
Б.+Пр. – загрязн. окраина, не пострадавшие	I	117,1±55,9	75,9±40,0	161,1±74,3
	II	157,6±33,6**Кир	76,1±17,4	234,9±50,4*2
	III	241,9±58,7*Кир	94,2±24,8	383,1±91,3**Кир*2
	IV	220,9±72,6	52,2±19,5	395,9±127,5
	V	176,2±56,3	35,1±15,2	323,3±99,8*2
Ка.+Ки.+Л. – загрязн. центральные, пострадавшие	I	87,7±15,7	80,3±21,6	96,0±16,3
	II	81,9±15,6	67,6±15,7	95,3±16,4
	III	119,3±39,8	94,2±34,0	148,9±55,1
	IV	72,7±25,3	60,0±24,2	86,3±26,6
	V	94,4±20,7	81,0±29,2	108,4±24,1
Кир.+Ку.+П. – загрязн. окраина, зона военного конфликта	I	53,1±12,9	38,8±7,6	68,8±22,6
	II	51,5±5,1	44,9±8,4	58,3±5,7
	III	49,0±5,9	32,1±6,2	66,9±12,6*2
	IV	41,1±5,3	21,2±7,5	64,8±16,5*2
	V	46,9±13,4	26,6±11,7	70,1±19,9
Среднегородские	I	73,9±7,3	52,8±7,1*В	90,7±7,4
	II	84,3±2,1**Кир,2	56,2±2,6*IV	109,2±6,5*1**Кир,2
	III	108,5±6,9**Кир,2*1	65,3±6,7	150,2±8,8**Кир,2,1*II,1
	IV	92,7±0,2**Кир,2	41,9±1,1**В	146,1±1,5**1,2,1*II
	V	96,6±7,5	45,9±2,2**В	150,3±13,6**2

Примечание: различия достоверны – * $p < 0,05$, ** $p < 0,01$. I – период 2012-2013 года, II – период 2014-2016 года, III – период 2017-2019 года, IV – период 2020-2021 года, V – период 2022-2023 года, 1 – всего распространенность, 2 – у юношей, 3 – у девушек, В. – контрольный, центральный район, Кир. – загрязненные окраинные районы из зона военного конфликта.

ков $R=0,742$, $p < 0,005$, у девушек $R=0,784$, $p < 0,005$) и свинца (у подростков $R=0,573$, $p < 0,05$; у девушек $R=0,625$, $p < 0,03$). Корреляция распространенности анемии с концентрацией стронция выявлена лишь у юношей $R=0,606$, $p < 0,04$. Во II-III периодах значимых связей не обнаружено, в IV-V периодах – в группе девушек с содержанием алюминия (соответственно, $R=0,620$, $p < 0,03$; $R=0,587$, $p < 0,05$). Отсутствие корреляций во II-III военные периоды обусловлено миграцией населения вследствие военного и эпидемического дистресса.

Поэтому корреляционный анализ также проведен по группам районов, что позволило снизить вариабельность показателей по районам и годам за счет нивелирования межрайонной миграции в пределах каждой группы. Необходимо отметить сильную достоверную связь распространенности патологии у девушек с концентрацией в почве меди как в довоен-

ном, так и III-V периодах (соответственно, $R=0,763$, $p < 0,04$; $R=0,770$, $p < 0,03$; $R=0,788$, $p < 0,02$; $R=0,780$, $p < 0,02$), и корреляцию с фосфором ($R=0,756$, $p < 0,05$) в III периоде. В том же III периоде определяется сильная связь с содержанием меди ($R=0,783$, $p < 0,02$) у подростков в целом. В группе юношей корреляция распространенности анемии с ТМ выявлена только I периоде с содержанием в почве свинца ($R=0,795$, $p < 0,005$) и стронция ($R=0,780$, $p < 0,02$).

Выявленные зависимости подтверждаются исследованиями содержания ТМ в биомаркерах подростков [5]. В ранее выполненной работе были рассмотрены различия между самым загрязненным районом Б., контрольным районом В. и районами из зоны военного конфликта: К. и П. Аналогичный сопоставительный анализ проведен по группам всех 9 районов города. По комбинациям токсичных ТМ, а также по кадмию и барии доля подростков

с превышением содержания ТМ в биомаркере была достоверно больше в группах «2» (загрязненные, окраинные, не пострадавшие) и «3» (загрязненные, центральные, пострадавшие в будущем) районов по сравнению с контрольным районом, а по комбинациям – и с 4-й группой районов (загрязненные, окраинные, в дальнейшем – из зоны военного конфликта). По свинцу, ртути, комбинациям потенциально токсичных ТМ, в т.ч. стронцию, максимальный процент подростков с превышением содержания ТМ в биомаркере наблюдался во 2-й и 4-й группах районов (значимо по комбинациям – с контрольной группой, по стронцию – с 3-й группой).

Следующим этапом исследований планируется анализ распространенности железодефицитных анемий, которые, в свою очередь, определяют структуру всех анемий у подростков [6, 7]. Очевидно, ТМ не только оказывают токсический эффект на растущий организм, но и препятствуют усвоению макро- и микроэлементов, в частности, железа [2].

Таким образом, полученные данные подтверждают неблагоприятное неспецифическое действие ТМ на уровни распространенности анемий среди подростков экокризисного региона. С началом боевых действий ведущими факторами риска анализируемой патологии у подростков становятся военный и эпидемический дистресс и обусловленная этим миграция населения. Последствия стресс-индуцированных состояний усугубили неблагоприятное влияние ТМ (Cu, P, Pb, Sr) как экологических факторов риска и привели к росту уровней распространенности анемий среди подростков.

D.O. Lastkov, V.V. Ostrenko, I.O. Chentsova, I.Yu. Bozhko

PREVALENCE OF ANEMIA AMONG DONBASS' ADOLESCENTS IN MODERN CONDITIONS

Abstract. *The aim of research was consisted in analysis of risk factors' significance of anemia among adolescents of the technogenic region, including in conditions of military and epidemic distress. With the outbreak of a military conflict, distress and migration were come the leading risk factors. The consequences of stress-induced states were*

aggravated the adverse effect of heavy metals and were caused the growth of this pathology.

Key words: *prevalence of anemia; adolescents; risk factors; heavy metals.*

ЛИТЕРАТУРА

1. Губарева Л.И. Экологический стресс: [Монография]. – СПб.: Лань; Ставрополь: Ставропольсервисшкола, 2001. – 445 с.
2. Евстегнеева Н.А., Колесников С.И., Минникова Т.В., Тимошенко А.Н. Оценка экотоксичности предполагает металлы, металлоиды и неметаллы, содержащиеся в отходах предприятий горной промышленности // Горный информационно-аналитический бюллетень. – 2023. – №(5-1). – С. 73-85.
3. Загрязнение окружающей среды и здоровье населения экокризисного региона в условиях военного и эпидемического дистресса: оценка, прогноз и управление рисками дисэлементоза: монография / под общей редакцией Г.А. Игнатенко; ГОУ ВПО «Донецкий национальный медицинский университет им. М. Горького». – Донецк: ДОН-НМУ ИМ. М. ГОРЬКОГО, 2023. – С. 35-38.
4. Игнатенко Г.А., Ластков Д.О., Дубовая А.В. и др. Влияние загрязнения окружающей среды на состояние здоровья населения: взаимосвязь дисэлементоза с различной патологией сердечно-сосудистой системы: монография. – Чита: ЗабГУ, 2021. – 231 с.
5. Киричук А.А. Содержание токсичных металлов в волосах студентов из различных регионов мира // Вестник РУДН. Серия: Экология и безопасность жизнедеятельности. – 2021. – Т.29, №3. – С. 289-297.
6. Abdullaeva M.E. The problem of iron deficiency anemia in children and adolescents // "Экономика и социум". – 2020. – №6(73). – С. 7-10.
7. Jinhan Fu. Dietary patterns and association with Iron deficiency among children and adolescents aged 9–17 years in rural Guangzhou, China: a cross-sectional study // Front. Nutrition Epidemiology. – 2024. – Vol.11 – P. 1-12.

Л.В. Павлович

ДИНАМИКА ПРОЦЕССОВ ПЕРЕКИСНОГО ОКИСЛЕНИЯ ЛИПИДОВ ПРИ ХРОНИЧЕСКОМ ИНГАЛЯЦИОННОМ ВОЗДЕЙСТВИИ АЦЕТАТА КОБАЛЬТА

ФГБОУ ВО «Донецкий государственный медицинский университет имени М. Горького»
МЗ РФ

Кафедра гигиены и экологии имени проф. О.А. Ласткова

Реферат. Целью работы явилось изучение динамики процессов перекисного окисления липидов при хроническом круглосуточном ингаляционном воздействии уксуснокислого кобальта. Результаты исследований показали достаточно высокую чувствительность методов определения накопления в организме продуктов свободнорадикального окисления липидов, что подтверждает возможность использования изучения процессов перекисного окисления липидов в токсикологических экспериментах и его высокой чувствительности к сдвигам, происходящим в организме под влиянием ксенобиотиков.

Ключевые слова: перекисное окисление липидов, уксуснокислый кобальт, ингаляционное воздействие.

Перекисное окисление липидов (ПОЛ) в теплокровном организме является сложным химическим процессом, который может приводить к окислительной деградации липидов, образованию перекисных и гидроперекисных производных. Последние, в свою очередь, вступая в реакцию с другими окислителями, активируют цепную реакцию, которая вызывает окислительный стресс и повреждение клеток. В норме перекисное и свободно-радикальное окисление липидов является интегральным компонентом метаболических процессов в организме, стационарная скорость которых поддерживается существующими системами антиоксидантной защиты [6, 10]. При этом в норме содержание продуктов свободнорадикального окисления невысоко, что достигается существованием постоянно функционирующего в организме комплекса биологических механизмов эндогенной системы антиоксидантной защиты, который ограничивает процесс свободнорадикального окисления липидов и белков практически во всех его звеньях и поддерживает эти реакции на относительно постоянном уровне [2, 4].

Однако, при различных неблагоприятных воздействиях интенсивность процессов ПОЛ может резко активироваться,

приводя к патологическим изменениям в организме.

Рядом авторов высказано предположение, что механизм токсического действия ряда неблагоприятных факторов окружающей среды связан с усиленным образованием перекисей липидов, приводящих к повреждению клеточных мембран [1, 3, 5, 7, 9, 11]. ПОЛ затрагивает важнейшие физико-химические свойства мембран различной клеточной локализации, искажает белок-липидные взаимодействия, что приводит к инактивации перекисями липидов активных центров мембраносвязанных ферментов и растворимых ферментных систем.

Существенная роль ПОЛ в механизмах напряжения и срыва адаптационных реакций при действии экстремальных факторов на организм позволили нам использовать данные показатели как чувствительные тесты при изучении общетоксического действия уксуснокислого кобальта при его длительном ингаляционном поступлении в теплокровный организм.

Методы исследования

Характер общетоксического действия уксуснокислого кобальта изучался на белых крысах-самцах, подвергавшихся хроническому трехмесячному круглосуточному ингаляционному воздействию данного ксенобиотика в концентрациях $0,0520 \pm 0,0024$ мг/м³ (I группа), $0,0150 \pm 0,0008$ мг/м³ (II группа) и $0,0028 \pm 0,0002$ мг/м³ (III группа животных).

Динамическая респираторная затравка экспериментальных животных проводилась в камерах объемом 0,3 мЗ, которые обслуживали вентиляторы высокого давления. Для предупреждения загрязнения воздуха в камерах продуктами жизнедеятельности животных использовалась опи-

© Л.В. Павлович

© Архив клинической и экспериментальной медицины, 2024

лочная подстилка. Для подачи пыли изучаемых соединений в затравочные камеры применяли дозаторы пневмовибрационного типа, объем подаваемого воздуха в которых измерялся с помощью простых ротаметров, что позволяло регулировать концентрации подаваемых соединений в камерах в широких пределах. Централизованный отсос воздуха из камер осуществлялся с помощью центробежного вентилятора.

При расчете объема подаваемого воздуха исходили из среднелегочной вентиляции белых крыс, равной 4,5-5,0 л/ч. В камере обеспечивался 10-кратный воздухообмен. Контрольные животные находились в аналогичных условиях, но в камеры подавался чистый воздух.

Как известно, ПОЛ затрагивает важнейшие физико-химические свойства биологических мембран (проницаемость, вязкость и др.), вызывает нарушения, обусловленные искажением белок-липидных взаимодействий в мембранах, приводит к повреждению продуктами окислительной деградации липидов мембраносвязанных и растворимых ферментных систем. Все эти проявления ПОЛ играют важную роль в формировании многих патологических процессов, протекающих в живых органах. Исходя из вышеизложенного, в комплекс исследований по изучению общетоксического действия ацетата кобальта на теплокровный организм нами были включены показатели, характеризующие состояние процессов ПОЛ в органах экспериментальных и контрольных животных.

Поскольку диеновые конъюгаты и малоновый диальдегид (МДА) появляются на стадии образования свободных радикалов, их наличие в избыточном количестве может свидетельствовать о накоплении в тканях организма перекисей, гидроперекисей, соединений, которые оказывают повреждающее действие на клетку [8]. Исходя из этого, о состоянии процессов ПОЛ в организме опытных и контрольных животных судили по скорости липопероксидации, которую определяли по уровню образования одного из конечных продуктов перекисного окисления липидов – малонового диальдегида, а также скорости спонтанного и аскорбатзависимого ПОЛ в мембранах эритроцитов и гомогенате печени.

В качестве промежуточного продукта ПОЛ в плазме крови и гомогенате печени белых крыс мы определяли содержание диеновых конъюгатов – молекул жирных кислот, содержащих сопряженные двойные связи. Процент перекисного гемолиза

эритроцитов рассчитывали на основании сопоставления оптической плотности гемолизированной крови опытных и контрольных проб.

Ведущая роль в стабилизации биологических мембран принадлежит системе антиоксидантной защиты, важное место в которой занимает токоферол. Его содержание определяли в сыворотке крови животных.

Результаты и обсуждение

Изучение содержания диеновых конъюгатов – промежуточных продуктов перекисного окисления липидов в плазме крови и гомогенате печени показало, что в начальные сроки экспозиции (2 недели и 1 месяц) их количество в плазме крови животных первой группы было на уровне контрольных величин. Однако, начиная со второго месяца затравки обнаружено достоверное ($P < 0,05$) повышение содержания исследуемого показателя ($1,723 \pm 0,099$ против $0,807 \pm 0,060$ отн. ед.), которое еще более возросло к концу третьего месяца затравки (в 5,10 раза). Во второй группе животных статистически значимое повышение содержания диеновых конъюгатов в плазме крови зафиксировано лишь в конце третьего месяца эксперимента ($2,007 \pm 0,132$ отн. ед. против $1,007 \pm 0,066$ отн. ед. в контроле).

Оценивая содержание диеновых конъюгатов в гомогенате печени белых крыс следует отметить, что вдыхание ацетата кобальта на уровне $0,052 \text{ мг/м}^3$ вызывало достоверный подъем их уровня на протяжении всего эксперимента. Исключение составила двухмесячная экспозиция, когда это превышение не было статистически значимым достоверным.

Во второй группе животных в начале эксперимента (2 недели ингаляционного воздействия) не обнаружено различий величин данного показателя между гомогенатами печени основных и контрольной групп. Однако, по истечении одного и двух месяцев экспозиции в ответ на хроническое поступление токсического агента зафиксирован достоверный ($P < 0,05$) подъем уровня диеновых конъюгатов в гомогенате печени (в 1,64 и 1,32 раза соответственно). К концу эксперимента различие между содержанием диеновых конъюгатов в опытной и контрольной группах исчезало.

У животных третьей экспериментальной группы содержание диеновых конъюгатов в исследуемом биологическом материале во все сроки затравки не отличалось

от контрольных величин.

Как известно, гемоглобин и кислород, содержащийся в эритроцитах, ускоряют процессы перекисного окисления липидов в организме, что вызывает повреждение мембран эритроцитов и их гемолиз. В нашем хроническом эксперименте изучение динамики перекисного гемолиза эритроцитов крови белых крыс выявило статистически значимое повышение этого показателя в конце двух недель и двух месяцев затравки в первой группе подопытных животных (соответственно $11,58 \pm 0,85\%$ и $11,56 \pm 0,52\%$ против $7,91 \pm 0,76\%$ и $9,63 \pm 0,49\%$ в контроле). В остальные сроки экспозиции у животных данной группы существенных сдвигов процента перекисного гемолиза эритроцитов выявлено не было.

Во второй и третьей группах белых крыс на протяжении всего эксперимента статистически значимых изменений процента перекисного гемолиза эритроцитов по сравнению с контролем не обнаружено.

Оценивая интенсивность процессов перекисного окисления липидов в организме экспериментальных животных следует отметить, что хроническая круглосуточная интоксикация уксуснокислого кобальта на уровне $0,052 \text{ мг/м}^3$ вызывала в организме подопытных животных статистически значимую активацию спонтанного и индуцированного ПОЛ в мембранах эритроцитов на протяжении всего периода исследований. Исключение составил лишь третий месяц ингаляционного поступления ксенобиотика, когда скорость спонтанного ПОЛ в мембранах эритроцитов у грызунов первой группы была идентична контрольной.

Во второй группе животных в начальные сроки эксперимента (2 недели и 1 месяц) каких-либо сдвигов величины данного показателя не зафиксировано. Однако, начиная с двух месяцев экспозиции отмечен рост спонтанного ПОЛ 1,46 раза, а по истечении трех месяцев затравки – в 1,42 раза. Скорость индуцированного аскорбиновой кислотой ПОЛ в мембранах эритроцитов крови животных второй группы была близка к контрольной на протяжении всего эксперимента. Исключение составило лишь статистически значимое повышение данного показателя после четырех недель экспозиции ($2,789 \pm 0,232 \text{ нмоль/ч}$ против $1,327 \pm 0,093 \text{ нмоль/ч}$ в контроле).

В гомогенате печени животных, вдыхавших пыль уксуснокислого кобальта в концентрации $0,052 \text{ мг/м}^3$ зафиксировано статистически значимое усиление скоро-

сти спонтанного ПОЛ на протяжении всего эксперимента. Причем интенсивность изменений нарастала в зависимости от сроков ингаляционного воздействия и к концу исследований скорость спонтанного ПОЛ в гомогенате печени животных этой группы превышала таковую в контроле в 1,61 раза.

Во второй группе белых крыс достоверное усиление скорости спонтанного ПОЛ в гомогенате печени отмечалось только по истечении трехмесячного ингаляционного воздействия ($88,89 \pm 7,11 \text{ нмоль/ч}$ против $58,77 \pm 0,88 \text{ нмоль/ч}$ в контрольной группе).

Оценивая скорость аскорбат-зависимого ПОЛ в гомогенате печени животных первой группы следует отметить, что она превышала таковую в контроле через 2 недели, 1 и 2 месяца воздействия ксенобиотика (соответственно в 1,45; 1,22 и 1,63 раза). Лишь по истечении трех месяцев экспозиции этот показатель был на уровне контроля.

Снижение концентрации химического соединения в затравочной камере до $0,015 \text{ мг/м}^3$ вызывало лишь однократное статистически значимое возрастание скорости аскорбат-зависимого ПОЛ в гомогенате печени белых крыс по истечении двух месяцев экспозиции ($125,54 \pm 8,16 \text{ нмоль/ч}$ против $97,54 \pm 6,42 \text{ нмоль/ч}$ у интактных животных).

Определение одного из конечных продуктов ПОЛ – МДА в гомогенате печени белых крыс, подвергавшихся хроническому круглосуточному ингаляционному воздействию аэрозоля уксуснокислого кобальта на уровне $0,052 \text{ мг/м}^3$ показало, что вдыхание ксенобиотика в данной концентрации приводит к накоплению его в гомогенате печени. Уже начиная с двух недель экспозиции уровень МДА у животных данной группы был достоверно ($P < 0,05$) выше, чем у контрольных грызунов ($13,33 \pm 0,81 \text{ ммоль}$ против $6,7 \pm 0,34 \text{ ммоль}$ у интактных белых крыс). Эта тенденция сохранилась до двух месяцев экспозиции, а по истечении трехмесячной затравки уровень МДА в гомогенате печени нормализовался и был идентичен контролю.

Вдыхание ксенобиотика на более низком уровне ($0,015 \text{ мг/м}^3$) не сопровождалось изменением уровня МДА в гомогенате печени. Исключение составил месячный период экспозиции, когда количество одного из конечных продуктов ПОЛ превышало контрольные величины на 46,3%.

Стабилизирующее действие α -токоферола на фазовое состояние липидного

слоя мембран является одним из механизмов, с помощью которого осуществляется способность данного антиоксиданта защищать биологические мембраны от повреждающего действия свободных жирных кислот за счет образования комплексов токоферола с жирными кислотами. Исследование его концентрации в сыворотке крови животных показало, что на протяжении двух месяцев эксперимента количество этого эндогенного антиоксиданта было незначительно ниже контроля, что косвенно свидетельствует об усилении свободнорадикальных процессов. Однако, в конце опыта выявлен статистически достоверный подъем уровня этого соединения в сыворотке крови животных первой и второй экспериментальных групп (в 1,47 и 1,45 раза соответственно).

Нарушение регуляции ПОЛ можно отнести к неспецифическому, вторичному этапу повреждения клеток различных тканей организма. Поскольку они встречаются при самой различной патологии, то являются универсальными.

Как показали наши исследования, ингаляционное воздействие ацетата кобальта вызывало у животных первых групп значительную активацию процессов перекисного окисления липидов. Последняя проявлялась в подъеме уровня промежуточного продукта ПОЛ – диеновых конъюгатов в плазме крови и гомогенате печени, усилении скорости спонтанного и индуцированного (аскорбатзависимого) ПОЛ в мембранах эритроцитов крови и гомогенате печени, а также возрастанию в последнем одного из конечных продуктов ПОЛ – малонового диальдегида в различные периоды экспозиции.

Результаты наших исследований показали достаточно высокую чувствительность методов определения накопления в организме продуктов свободнорадикального окисления липидов, что еще раз подтверждает возможность использования изучения процессов перекисного окисления липидов в токсикологических экспериментах и его высокой чувствительности к сдвигам, происходящим в организме под влиянием химических факторов.

L.V. Pavlovich

DYNAMICS OF LIPID PEROXIDATION PROCESSES UNDER CHRONIC INHALATION EXPOSURE TO COBALT ACETATE

Abstract. *The aim of this study was to investigate the dynamics of lipid peroxidation processes under chronic continuous inhalation exposure to cobalt*

acetate. The results of the research demonstrated a high sensitivity of the methods for determining the accumulation of products of free radical lipid oxidation in the organism, confirming the potential use of lipid peroxidation processes in toxicological experiments and their high sensitivity to dysfunction occurring in the organism under the influence of xenobiotics.

Key words: *lipid peroxidation, cobalt acetate, inhalation exposure.*

ЛИТЕРАТУРА

1. Еникеев Д.А., Срубиллин Д.В., Мышкин В.А., Идрисова Л.Т., Исаков И.Д. Патофизиологические аспекты эндотоксикоза при субхронической интоксикации дихлорэтаном и его коррекция низкоинтенсивным лазерным излучением // *Фундаментальные исследования*. – 2010. – №4. – С. 50-57.
2. Канская Н.В. Способ регуляции процессов перекисного окисления в клетках // *Сибирский медицинский журнал*. – 2015. – Т.30, №3. – С. 58-61.
3. Колбасов К.С. Экспериментальное обоснование комплексного лекарственного средства для ингаляционного применения при поражениях, вызванных пульмотоксикантами: диссертация на соискание учёной степени кандидата биологических наук: специальность 14.03.04, 14.03.06 / Колбасов Кирилл Сергеевич; Ин-т токсикологии. – Санкт-Петербург, 2016. – 214 с.
4. Луцкий М.А., Куксова Т.В., Смелянец М.А., Лушников Ю.П. Активность эндогенной системы антиоксидантной защиты в процессе жизнедеятельности организма // *Успехи современного естествознания*. – 2014. – №12. – С. 20-23.
5. Маханова Р.С. К вопросу изучения перекисного окисления липидов // *Известия Оренбургского государственного аграрного университета*. – 2011. – Т.1, №29. – С. 231-234.
6. Окислительный стресс. Прооксиданты и антиоксиданты. Монография. / Е.Б. Меньщикова, В.З. Ланкин, Н.К. Зенков, И.А. Бондарь, Н.Ф. Круговых, В.А. Труфакин. – Москва: Фирма «Слово», 2006. – 556 с.
7. Онищенко Г.Г., Зайцева Н.В., Землянова М.А. Гигиеническая индикация последствий для здоровья при внешнесредовой экспозиции химических факторов / под ред. Г.Г. Онищенко. – Пермь: Книжный формат, 2011. – 532 с.
8. Писарева Е.В., Власов М.Ю., Орлова Е.В.

- Влияние аллогенного гидроксиапатита на активность каталазы, уровень диеновых конъюгатов и малонового диальдегида у крыс // Вестник СамГУ. Естественная серия. – 2012. – №9(100). – С. 217-225.
9. *Срубиллин Д.В., Еникеев Д.А.* Активация процессов перекисного окисления липидов в слизистой тонкой кишки в механизмах формирования эндогенной интоксикации при длительном поступлении дихлорэтана // *Фундаментальные исследования. Медицинские науки.* – 2014. – №10. – С. 1805-1810.
10. *Узбеков М.Г.* Перекисное окисление липидов и антиоксидантные системы при психических заболеваниях. Сообщение I // *Социальная и клиническая психиатрия.* – 2014. – Т.24, №4. – С. 97-103.
11. *Шакиров Д.Ф.* Состояние микросомальных монооксидаз при ингаляционном воздействии псевдокумола и дурола // *Гигиена и санитария.* – 2001. – №4. – С. 53-56.

ИЗМЕНЕНИЕ ПОВЕДЕНЧЕСКОЙ АКТИВНОСТИ САМЦОВ КРЫС С МОДЕЛЮ РЕВМАТОИДНОГО АРТРИТА ПОСЛЕ ДЛИТЕЛЬНОЙ КОРРЕКЦИИ СЕРИНОМ

ФГБОУ ВО «Донецкий государственный медицинский университет имени М. Горького»
МЗ РФ

¹Кафедра трансплантологии и клинической лабораторной диагностики

²Кафедра физиологии с лабораторией теоретической и прикладной нейрофизиологии
имени академика В.Н. Казакова

Реферат. Статья посвящена изучению влияния длительного применения аминокислоты серин на показатели груминга у самцов крыс с моделью ревматоидного артрита. Моделирование ревматоидного артрита приводило к значительному угнетению всех видов груминга и снижению времени груминга, а также его процента относительно общего времени наблюдения, на фоне повышения общей интенсивности груминга. Применение серина достоверно и значительно увеличивало уровень всех исследуемых поведенческих маркеров, за исключением интенсивности груминга, причем в значениях, достоверно отличающихся от установленной физиологической нормы, что свидетельствует о существенном влиянии данной аминокислоты на поведение. Также можно сделать вывод, что груминг целесообразно использовать в качестве маркера развития ревматоидного артрита у крыс.

Ключевые слова: ревматоидный артрит, серин, груминг, самцы крыс.

В профилактической и реабилитационной медицине широко распространено применение различных биологически активных веществ и добавок. Учитывая, что аминокислоты являются компонентами белковых молекул и жизненно необходимы для нормального течения обменных процессов в организме, использование их в качестве таких добавок с одной стороны становится все более популярным, а с другой – вызывает ряд вопросов о целесообразности, дозах, длительности и побочных эффектах.

Серин, хотя и является заменимой аминокислотой, является важным компонентом клеточных мембран и, как таковой, принимает активное участие в поддержании нормальной работы нейронов, проведении сигналов по миелинизированным нервным волокнам. Кроме того, существенную роль данная аминокислота играет в регуляции иммунитета, участвуя в выработке иммуноглобулинов.

Серин часто назначают в качестве биодобавок спортсменам, людям, страдающим расстройствами психики (в частности депрессивными состояниями) или подверженным длительному стрессу, а также при иммунодефицитах, анемиях [7, 9, 10]. Между тем важно помнить, что передозировка серина может приводить к негативным последствиям.

Ревматоидный артрит (РА) является одной из наиболее распространенных аутоиммунных патологий. Большинство доказательств указывают на иммунопосредованную этиологию заболевания, связанную с нарушением регуляции стромальных тканей, которые способствуют распространению хронического воспаления и разрушению суставов. Продромальная фаза РА характеризуется наличием циркулирующих аутоантител, увеличением концентрации и спектра воспалительных цитокинов и хемокинов и измененным метаболизмом. Учитывая, что РА сопровождается болевым синдромом и нарушением подвижности, влияющими на психическое здоровье пациентов, разработка схем коррекции, которые помимо базовых лекарственных средств включают препараты, регулирующие деятельность центральной нервной системы, является актуальной.

Целью настоящего исследования было изучение влияния длительного применения аминокислоты серин на показатели груминга у самцов крыс с моделью ревматоидного артрита.

Методы исследования

В эксперименте принимали участие половозрелые самцы лабораторных белых крыс массой 250-320 г. Животных разделили на 3 равновеликие группы по 10 особей.

© Д.Ю. Кустов, И.В. Кокина

© Архив клинической и экспериментальной медицины, 2024

бей в каждой: интактные (И), контрольная группа самцов с моделью РА (РА) и самцы с РА после применения серина (РА+Серин). Всех животных содержали в виварии в условиях фоторежима 12L/12D, постоянной температуры и влажности воздуха при свободном доступе к воде и стандартном рационе питания. При осуществлении данной работы выполнены правила Европейской конвенции по защите позвоночных животных и общие требования директивы 2010/63/EU Европейского Парламента и Совета Европейского Союза от 22 сентября 2010 года по охране животных, используемых в научных целях [1].

Моделирование РА осуществляли по оригинальной методике [5]. Животным однократно парентерально вводили суспензию коллагена II типа. Кроме того, в разные части тела крыс однократно вводили полный адъювант Фрейнда и бычий сывороточный альбумин. Формирование проявлений РА наблюдалось с 15-х по 30-е сутки после введения и подтверждалось серопозитивной реакцией на ревматоидный фактор.

Серин вводили внутрибрюшинно ежедневно в течение 90 дней инъекцией по 0,5 мл из расчета 50 мг/кг веса тела. Показатели фиксировали на разных этапах эксперимента, но не менее 3 раз для каждого животного.

Наблюдение за реакциями самоочищения проводили в разное время в течение всего светового дня. Регистрацию показателей груминга животных проводили в биоритмокамере разработки лаборатории теоретической и прикладной нейрофизиологии ДонГМУ. Первые 15 минут отводились для адаптации к условиям камеры, после чего в течение последующие 15 минут осуществляли визуальное наблюдение и подсчет 4 разных видов спонтанных движений очищения кожи (умывание, лизание, чесание и отряхивание). Кроме того, в качестве дополнительных показателей фиксировались общее количество движений самоочищения и общее время, затрачиваемое животным на груминг, за период наблюдения, интенсивность груминга и процент времени груминга [6]. Одно движение самоочищения принималось за один элементарный груминговый акт (э.г.а.).

Анализ результатов наблюдений проводили при помощи программ Excel и MedStat [2]. Для обработки данных, полученных в процессе исследования, применялись методы описательной статистики: вычислялось значение среднего арифме-

тического ($\bar{X}$) и стандартного отклонения (σ). Нормальность распределения определялась по W-критерию Шапиро-Уилка. При сравнении двух выборок нормального распределения использовался t-критерий Стьюдента, в остальных случаях – W-критерий Вилкоксона.

Результаты и обсуждение

На рисунке 1 приведены данные отдельных актов груминговой активности у интактных особей, животных с моделью РА и после соответствующей коррекции серином.

Как видим, иммунизация крыс приводила к снижению всех видов груминга. Так количество актов умывания снизилось с $8,8 \pm 5,9$ э.г.а. до $5,0 \pm 2,7$ э.г.а. ($p=0,004$), лизания – с $7,4 \pm 3,8$ э.г.а. до $3,8 \pm 2,5$ э.г.а. ($p<0,001$), чесания – с $6,6 \pm 4,0$ э.г.а. до $5,4 \pm 2,3$ э.г.а. ($p=0,522$) и отряхивания – с $4,6 \pm 2,6$ э.г.а. до $2,5 \pm 1,7$ э.г.а. ($p<0,001$). При этом, только снижение чесательной активности было недостоверным.

Продолжительное использование серина у самцов с РА приводило к значительному повышению всех исследуемых параметров груминга. Так количество актов умывания составило $11,2 \pm 4,1$ э.г.а., что было достоверно выше как уровня интактных самцов ($p=0,011$), так и уровня крыс с РА ($p<0,001$). Количество актов лизания в группе РА+Серин было $14,1 \pm 4,2$ э.г.а., что было достоверно выше уровней интактных и иммунизированных самцов при значениях $p<0,001$. Количество актов чесания в опытной группе достигало $9,2 \pm 3,2$ э.г.а., что было достоверно выше нормы ($p=0,002$) и контроля ($p<0,001$). Сходная картина наблюдалась в отношении актов отряхивания ($13,1 \pm 4,1$ э.г.а.), где также было выявлено достоверное различие с группами интактных животных и РА

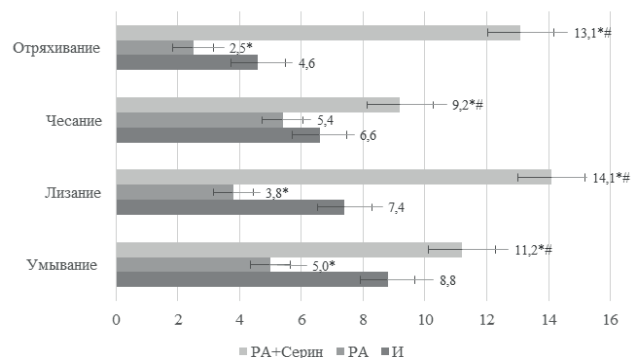


Рис. 1. Изменение количества элементарных груминговых актов (э.г.а.) у самцов крыс в эксперименте. * – различия достоверны при сравнении с интактными животными, # – различия достоверны при сравнении с контрольной группой.

($p < 0,001$).

Исходя из тенденций, выявленных при анализе отдельных груминговых параметров, понятно, что и общая груминговая активность у крыс с моделью РА также снижается с $27,4 \pm 7,4$ э.г.а. до $16,7 \pm 4,6$ э.г.а. при $p < 0,001$ (рис. 2). Применение серина способствовало существенному подъему уровня общей груминговой активности до $47,6 \pm 7,8$ э.г.а., что было достоверно выше, чем у интактных и иммунизированных особей ($p < 0,001$).

Время, затраченное интактными самцами на груминг, составило $159,4 \pm 66,2$ сек. Моделирование РА достоверно ($p < 0,001$) снижало значения данного показателя до $76,5 \pm 30,9$ сек, а коррекция серином значительно увеличивала его до $420,0 \pm 45,6$ сек, что было достоверно ($p < 0,001$) выше, чем в других группах.

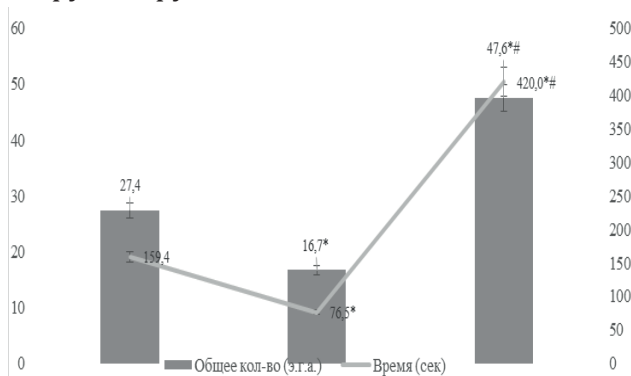


Рис. 2. Изменение общей груминговой активности (э.г.а.) и времени груминга (сек.) у самцов крыс в эксперименте. * – различия достоверны при сравнении с интактными животными, # – различия достоверны при сравнении с контрольной группой.

На следующем рисунке приведены интегративные показатели интенсивности и процента времени груминга у самцов в эксперименте (рис. 3). Иммунизация приводила к достоверному ($p = 0,006$) росту интенсивности груминга с $19,4 \pm 7,9\%$ до $23,6 \pm 6,8\%$. Продолжительное введение серина этим самцам снижало интенсивность груминга до $11,3 \pm 2,7\%$, что было достоверно меньше нормы и контроля при $p < 0,001$.

Процент времени груминга в результате моделирования РА достоверно ($p < 0,001$) снижался с $17,7 \pm 7,4\%$ до $8,5 \pm 3,4\%$. Применение серина значительно и достоверно по сравнению с другими группами ($p < 0,001$) увеличивало значения данного показателя до $46,7 \pm 5,1\%$.

Lewis K.A. с соавторами, изучая метабономику у пациентов с ювенильным идиопатическим артритом, выявили у них более низкие значения уровня серина по сравнению со здоровыми людьми [10]. В других исследованиях было показано, что снижение содержания ряда аминокислот,

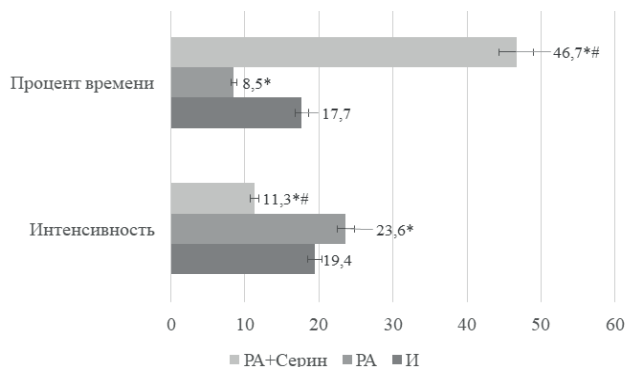


Рис. 3. Интенсивность и процент времени груминга в процентах у самцов крыс разных экспериментальных групп. * – различия достоверны при сравнении с интактными животными, # – различия достоверны при сравнении с контрольной группой. включая серин, способно усиливать воспалительную реакцию у мышей с коллаген-индуцированным артритом [11]. Это свидетельствует в пользу того, что данная аутоиммунная патология может сопровождаться нарушениями метаболизма серина, вызывая нейроиммунную дисфункцию, что было показано как в настоящем исследовании, так и в проведенных ранее экспериментах по изучению лейкоцитарной формулы у крыс с РА [3, 4]. Поскольку системные аутоиммунные заболевания, в частности РА, оказывают воздействие на различные компоненты единой психо-нейроиммуноэндокринной системы, требуется комплексный подход к их лечению, включающий коррекцию каждого из звеньев этой системы, в том числе с помощью биодобавок, одной из которых является серин.

В настоящее время серин является признанной безопасной пищевой добавкой во многих странах. Его применение у больных наследственными нейропатиями (GRIN-расстройства) показало положительную тенденцию в лечении патологии: у пациентов улучшались двигательные и коммуникативные навыки. Кроме того, позитивное действие серина было обнаружено и у здоровых людей, улучшая когнитивные функции. В то же время в экспериментах на животных было показано, что недостаток серина способствует интенсификации процессов старения, а его введение взрослым мышам купирует отклонения в поведении, вызванные гиперактивацией иммунитета и индуцирует нейрогенез в гиппокампе [9]. Учитывая, что поведение груминга является важным элементом зоосоциальной активности у крыс с явно выраженными двигательными паттернами, представленными, в том числе, нейронной активностью гиппокампа, полученные нами данные по интенсификации

фикации всех видов груминга у животных после длительного приема серина оказались прогнозируемыми.

Наши данные по положительному воздействию серина на иммунитет и поведение у крыс косвенно подтверждается также результатами, полученными Cao S. с соавторами, показавшими, что О-бутирил-L-серин существенно уменьшал тяжесть течения РА и рассеянного склероза, системно модулируя ключевые популяции иммунных клеток в тканях, связанных с заболеванием, и ингибировал воспалительные реакции без ущерба для иммунной системы в целом [8].

Результаты проведенных исследований показали, что моделирование ревматоидного артрита приводило к значительному угнетению всех видов груминга и снижению времени груминга, а также его процента относительно общего времени наблюдения, на фоне повышения интенсивности груминговой активности. Применение серина достоверно и значительно увеличивало уровень всех исследуемых поведенческих маркеров, за исключением интенсивности груминга, причем в значениях, достоверно отличающихся от установленной физиологической нормы, что свидетельствует о существенном влиянии данной аминокислоты на поведение. Таким образом, показатели груминга оказались довольно чувствительными биологическими маркерами развития аутоиммунной патологии и коррекции вызванных ей нарушений нервной деятельности длительным применением аминокислоты серин.

D.Yu. Kustov, I.V. Kokina

BEHAVIOURAL ACTIVITY CHANGES IN MALE RATS WITH A RHEUMATOID ARTHRITIS MODEL AFTER PROLONGED SERINE CORRECTION

Abstract. *The article studies the influence of a long-term use of amino acid serine on grooming in male rats with a rheumatoid arthritis model. Modelling of rheumatoid arthritis led to a significant suppression of all the grooming activity types and a decrease in grooming time and its percentage in relation to the total observation time, against the background of an increase in the overall grooming intensity. The use of serine significantly increased the levels of all the behavioural markers studied, with the exception of grooming intensity, and in values significantly exceeding the established physiological norm, which indicates a considerable effect of this amino acid on behaviour. It can also be concluded that grooming is advisable to be used as a rheumatoid arthritis severity marker in rats.*

Key words: *rheumatoid arthritis, serine, grooming, male rats.*

ЛИТЕРАТУРА

1. Директива 2010/63/EU Европейского Парламента и Совета Европейского Союза по охране животных, используемых в научных целях. – С.-Пб., 2012. – 48 с., European convention for the protection of vertebrate animals used for experimental and other scientific purposes. – Council of Europe, Strasbourg, 1986. – 53 p.
2. Лях Ю.Е., Гурьянов В.Г., Хоменко В.Н., Панченко О.А. Анализ информации в биологии, медицине и фармации статистическим пакетом MedStat. – Донецк: Изд-во ДонНМУ, 2006. – 214 с.
3. Кустов Д.Ю. Влияние длительного применения серина на показатели периферической крови у самцов крыс с моделью системного аутоиммунного заболевания / Материалы VIII Международного медицинского форума Донбасса «НАУКА ПОБЕЖДАТЬ... БОЛЕЗНЬ» 25-26 ноября 2024 года // Университетская клиника. – 2024. – Специальный выпуск №2. – С. 506.
4. Кустов Д.Ю., Кокина И.В. Влияние длительного применения серина на показатели периферической крови у самцов крыс с моделью ревматоидного артрита // Архив клинической и экспериментальной медицины. – 2024. – Т.33, №2. – С. 30-33.
5. Патент №114862, UA. МПК: G09B 23/28. Спосіб моделювання ревматоїдного артриту. Кустов Д.Ю., Кокіна І.В., Реготун Т.А., Валігун Я.С. Заява №u201609475 від 13.09.2016. Друк. 27.03.2017. Бюл. №6.
6. Патент №16150, UA. МКВ: A61B5/00. Спосіб оцінки стану організму тварини. Кустов Д.Ю., Ракша-Слюсарева О.А., Слюсарев О.А., Друп Ю.Г. Заява №u200602422 від 06.03.2006. Друк. 17.07.2006. Бюл. №7.
7. Прокудина О.И., Алехина Т.А. Влияние В-серина на тревожно-подобное поведение и способность к пространственному обучению крыс линии гк, селекционированных на предрасположенность к кататоническим реакциям // Журнал эволюционной биохимии и физиологии. – 2021. – Т.57, №6. – С. 510-518.
8. Cao S., Budina E., Raczy M.M., Solanki A., Nguyen M., Beckman T.N., Reda J.W., Hultgren K., Ang P.S., Slezak A.J., Hesser

- L.A., Alpar A.T., Refvik K.C., Shores L.S., Pillai I., Wallace R.P., Dhar A., Watkins E.A., Hubbell J.A.* A serine-conjugated butyrate prodrug with high oral bioavailability suppresses autoimmune arthritis and neuroinflammation in mice // *Nat. Biomed. Eng.* – 2024. – Vol.8(5). – P. 611-627.
9. *Juliá-Palacios N. Et al.* Treatment with L-serine in patients with encephalopathy associated with Guillain-Barre syndrome: a non-randomized phase 2 study // *Brain.* – 2024. – Vol.147(5). – P. 1653-1666.
 10. *Lewis K.A., Osier N., Carrasco R., Chiou J., Carter P., Garcia A., Flowers E., Gennatas E.D., Nguyen C., Rana A., Brown S.A. Tiziani S.* Serine, N-acetylaspartate differentiate adolescents with juvenile idiopathic arthritis compared with healthy controls: a metabolomics cross-sectional study // *Pediatric Rheumatology.* – 2022. – Vol.20. – P. 1-13.
 11. *Zhang X., Yin M., Zhang D., Cao D., Hou X., Xu Z., Wen C., Zhou J.* Metabolomics Reveals Disturbed Amino Acid Metabolism During Different Stages of RA in Collagen-Induced Arthritis Mice // *Inflammation.* – 2024. – Vol.47(5). – P. 1853-1867.

**ИММУНОЛОГИЧЕСКИЕ И ГЕМАТОЛОГИЧЕСКИЕ ПОКАЗАТЕЛИ В ОЦЕНКЕ
БИОЛОГИЧЕСКОЙ ЦЕННОСТИ ПИТЬЕВОЙ ВОДЫ**

ФГБОУ ВО «Донецкий государственный медицинский университет им. М. Горького»
МЗ РФ

Кафедра гигиены и экологии имени проф. О.А. Ласткова

Реферат. Цель исследования состояла в обосновании использования иммунологических и гематологических показателей для оценки биологической ценности питьевой воды. Употребление качественной воды в течение месяца приводит к улучшению гематологических показателей, характеризующих адаптационные реакции организма человека, и иммунологических показателей приобретенного специфического иммунитета.

Ключевые слова: питьевая вода, клеточный и гуморальный иммунитет, адаптационные реакции.

Проблема безопасного водоснабжения особенно актуальна для промышленных городов, в питьевой воде которых отмечаются многочисленные отклонения показателей химического состава [5, 7]. В Донбассе с 2014-2015 гг. из-за повреждений во время обстрелов неоднократно останавливали канал «Северский Донец-Донбасс», что привело к ухудшению показателей качества питьевой воды [2, 6], перебоям в ее подаче (до одного раза в 3 дня) и использованию только в технических целях. В настоящее время городское население Донецкой Народной Республики на безальтернативной основе потребляет только фасованную (бутилированную) питьевую воду.

Для производства бутилированных питьевых вод и напитков на их основе может использоваться как природная, так и водопроводная (с дополнительной обработкой для улучшения качества) вода. Именно с их размежевания начинается определение воды как продукта в Codex Alimentarius – главном пищевом «стандарте» организаций объединённых наций, которого должны придерживаться все страны-члены всемирной торговой организации. После включения фасованной воды в перечень пищевых продуктов питьевая вода повторяет все этапы оценки продовольствия. На первом этапе определяющим является безвредность (доброкачественность) продукта, на втором – пищевая ценность, на третьем этапе

потребитель требует информацию о биологической ценности продукта. Однако показатель комплексной оценки биологической ценности питьевой воды до сих пор не разработан.

В последние годы в качестве такой характеристики воды используют окислительно-восстановительный потенциал. Клетки человеческого организма имеют отрицательный окислительно-восстановительный потенциал – (-100) до (-200) мВ. Окислительно-восстановительный потенциал обычной питьевой воды (водопроводной, бутилированной и др.) всегда больше нуля и находится в пределах от +250 до +450 мВ. Минимальный окислительно-восстановительный потенциал, т.е. более высокие восстановительные свойства, наблюдается у природных вод, свежих соков из фруктов и овощей. На наш взгляд, необходимо изучать значимость не только отдельных параметров воды для организма, но и протекающих в водной среде процессов, их роль для нормальной жизнедеятельности человека. Биологическую ценность воды, по нашему мнению, целесообразно оценивать по ее влиянию на показатели функционального состояния организма.

Цель данного исследования состояла в обосновании использования иммунологических и гематологических показателей для оценки биологической ценности питьевой воды.

Методы исследования

В трех сериях исследований в весенний период до периода активных боевых действий в регионе принимали участие 27 практически здоровых студентов-добровольцев 6-го курса, в каждой серии по 7 лиц женского пола и 2 – мужского. Исследования по оценке функционального состояния организма испытуемых проводились с разрешения комиссии по биоэтике

© Д.О. Ластков, О.В. Елизарова, О.Ю. Николенко
© Архив клинической и экспериментальной медицины, 2024

с информированным согласием студентов. Перед началом исследований путем анкетирования было выявлено, что все они использовали для питьевых нужд и приготовления пищи водопроводную воду. 8 испытуемых (30%) периодически пили бутилированную воду, 3 (11%) – употребляли воду после отстаивания, и 6 (22%) использовали для очистки водопроводной воды фильтры. Ежедневное потребление воды, без учета напитков и горячих блюд, составило: 1,5-2 л у 6 студентов, 1,0-1,5 л – у 9 студентов, 0,5-1,0 л – у 12 студентов. В процессе исследований объем ежедневного потребления воды не изменился. До начала исследований ни один испытуемый не обращал внимания на связь питьевого режима с состоянием здоровья. В течение месяца 18 студентов (I и III серии) использовали в том же объеме, что и ранее, для питья природную очищенную воду «А.» (рН=7,61; минерализация=300 мг/л; окислительно-восстановительный потенциал=190 мВ), 9 студентов (II серия) использовали свежетающую воду (рН=6,91; минерализация=190 мг/л; окислительно-восстановительный потенциал=149 мВ), приготовленную методом «вымораживания солей».

До начала исследований (1-е обследование), по их окончании (2-е обследование) и через месяц после возвращения к прежнему питьевому режиму с употреблением водопроводной воды (3-е обследование) у испытуемых по общепринятым методикам определяли стандартные показатели иммунограммы и клинического анализа крови. Определяли показатели Т- и В-лимфоцитов по их поверхностным маркерам CD3+, CD4+, CD8+, CD16+, CD22+. Фагоцитарное звено изучали по результатам фагоцитоза стафилококка 209 нейтрофилами крови.

Статистический анализ результатов исследований проводили с помощью параметрических и непараметрических методов. Достоверность различий исследуемых параметров оценивали при помощи критерия Стьюдента (при нормальном распределении) и критерия Вилкоксона (при отклонении от нормального закона распределения) при помощи лицензионных статистических пакетов MedStat и STATISTICA 6.0.

Результаты и обсуждение

Гематологические показатели испытуемых на всех этапах исследований в среднем соответствовали референтным

величинам. Через месяц питья качественной питьевой воды выявлено достоверное снижение цветового показателя, количества тромбоцитов и доли палочкоядерных нейтрофилов.

В связи с высокой вариабельностью изученных показателей на основе лейкоцитарной формулы и общего количества лейкоцитов крови по методу Л.Х. Гаркави с соавт. [1] были охарактеризованы адаптационные возможности организма с выделением трех физиологических и трех патологических типов индивидуальных реакций.

У 41% студентов были выявлены патологические адаптационные реакции (не всегда совпадавшие с показателями адаптивного иммунитета): у 8 – реакция переактивации, у 3 – хронический стресс (ХС). После потребления в течение месяца природной или очищенной питьевой воды у 7 из этих студентов (64%) патологические адаптационные реакции сменились на физиологические. Учитывая возможное влияние сезонных колебаний количества и функциональной активности лейкоцитов, у 44% испытуемых изучены те же показатели через месяц после возвращения к прежнему питьевому режиму. При этом выявлена противоположная рассмотренной ранее направленность сдвигов лейкоцитарной формулы.

Следует отметить, что реакция переактивации характеризуется, во-первых, повышенным содержанием лимфоцитов (более 40 или 45%), хотя физиологическая реакция повышенной активации допускает индивидуально до 45%, а некоторые исследователи считают верхней границей нормы 47%; во-вторых, пониженным содержанием сегментоядерных нейтрофилов, однако нижняя граница нормы у разных авторов колеблется от 41% до 65%. Основным критерием ХС является содержание лимфоцитов менее 20%, но почти у всех авторов нижняя граница нормы составляет 18-19% и т.д.

Основные результаты исследований динамики иммунологических показателей у испытуемых представлены в таблице.

Достоверные различия после месячного употребления студентами качественной питьевой воды по сравнению с исходным уровнем характеризовали рост удельного веса Т-лимфоцитов и фагоцитарного индекса.

Показатели иммунограммы зачастую носили у обследованных студентов разнонаправленный характер, но при этом были выявлены ведущие тенденции. Так, у 67%

Таблица.

Динамика иммунологических показателей в течение трех этапов исследований

Этап исследований	Лимфоциты		CD3 (Т-лимф.)		CD4 (Т-help.)		CD8 (Т-supr.)		ИРИ	CD22 (В-лимф.)		CD16 (NK),%	ФИ, %	ФЧ	Ig (МЕ/мл)		
	%	Г/л	%	Г/л	%	Г/л	%	Г/л		%	Г/л				А	М	Г
I – исходный питьевой режим	34,3 ±3,0	1,66 ±0,12	72,1 ±1,6	0,70 ±0,06	41,1 ±1,8	0,51 ±0,03	30,0 ±1,8	0,52 ±0,04	1,37 ±0,14	23,6 ±1,1	0,41 ±0,05	21,1± 1,4	61,1 ±1,9	6,75 ±0,27	2,508 ±0,334	1,136 ±0,162	13,070 ±2,854
II – через 1 месяц после изменения питьевого режима	34,4 ±2,8	1,72 ±0,10	78,9 ±1,3*	0,84 ±0,06	50,5 ±2,5	0,53 ±0,04	28,6 ±0,7	0,49 ±0,02	1,77 ±0,25	21,6 ±1,4	0,36 ±0,03	19,0± 0,7	66,4 ±1,9*	7,71 ±0,26	2,721 ±0,355	1,543 ±0,184	18,249 ±2,308
III – еще через 1 месяц после возвращения к исходному питьевому режиму	34,0 ±6,5	1,61 ±0,24	74,5 ±3,0	0,76 ±0,14	40,4 ±6,2	0,47 ±0,02	30,6 ±2,3	0,53 ±0,09	1,39 ±0,43	21,8 ±3,1	0,38 ±0,09	21,3± 2,2	63,2 ±4,0	7,12 ±0,54	2,498 ±0,675	1,088 ±0,431	12,558 ±4,991

Примечание: ИРИ – иммунорегуляторный индекс, ФИ – фагоцитарный индекс, ФЧ – фагоцитарное число, * – различия достоверны при $p < 0,05$.

испытуемых увеличился удельный вес лимфоцитов и их концентрация как при питье природной, так и свежетапой воды. У 67% студентов выросли показатели субпопуляции CD3 (Т-лимфоцитов, %), у 70% – Г/л (соответственно, у 67% при употреблении природной и 78% – свежетапой воды). Содержание CD4 (Т-лимфоциты-хелперы) выросло у 63% испытуемых (% и Г/л, – соответственно, у 67% и 56%); CD8 (Т-лимфоциты-супрессоры) – уменьшилось у 56% (% и Г/л) обследованных. Указанные тенденции привели к тому, что их соотношение (ИРИ), определяющее силу иммунного ответа, достоверно ($p < 0,05$) повысилось у 63% испытуемых (соответственно, у 67% при употреблении природной и 56% – свежетапой воды). Во всех сериях в 56% случаев снизились показатели субпопуляции CD22 (В-лимфоцитов, % и Г/л), в 52% – показатели CD16 (естественные киллеры) (% и Г/л, соответственно, у 56% и 44% студентов). Фагоцитарный индекс вырос у 63% обследованных (соответственно, у 67% при питье природной и 78% – свежетапой воды), фагоцитарное число – у 81% (соответственно, у 89% и 67%). Концентрация IgA, IgM, IgG повысилась, соответственно, у 63% испытуемых (у 67% при питье природной и 56% – свежетапой воды), 70% (у 67% и 78%) и 74% (в 78% и 67 случаев).

По имеющимся данным [3, 4] снижение количества и функциональной активности Т-лимфоцитов происходит весной, а В-лимфоцитов – летом. Учитывая возможное влияние сезонных колебаний иммунологических показателей, у 44% испытуемых изучены те же показатели через месяц после возвращения к прежнему питьевому режиму. Выявлена противоположная рассмотренной ранее направленность сдвигов, в первую очередь, в отношении лимфоцитов (Г/л), CD4 (% и Г/л), CD8 (% и Г/л), ИРИ, CD16, IgA, IgM, IgG – в 74-100% случаев.

и Г/л), ИРИ, CD16, IgA, IgM, IgG – в 74-100% случаев.

Таким образом, у студентов Донбасса наблюдаются вторичные иммунодефициты, обусловленные как неблагоприятной экологической ситуацией в регионе, так и нарушением нейрогуморальной регуляции при воздействиях учебного дистресса. У 11 из 27 студентов были выявлены патологические адаптационные реакции – реакция переактивации и хронический стресс, после потребления в течение месяца качественной питьевой воды у 64% этих студентов патологические адаптационные реакции сменились на физиологические. Критериальные значения, характеризующие основные адаптационные реакции по методу Гаркави, требуют коррекции в связи с происшедшим пересмотром физиологической нормы лейкоцитарных показателей у человека и их большой вариабельностью.

Потребление качественной питьевой воды в течение месяца улучшило у большинства испытуемых показатели приобретенного специфического (адаптивного) иммунитета – как клеточного, представленного популяцией Т-лимфоцитов, так и гуморального, реализуемого В-лимфоцитами и продуцируемыми ими иммуноглобулинами А, М и G (последний вырабатывается лишь при обязательном участии Т-лимфоцитов).

Потребление природной фасованной или свежетапой воды, соответствующей гигиеническим нормативам, приводит к улучшению гематологических показателей, характеризующих адаптационные реакции организма, и иммунологических показателей, которые также следует учитывать при оценке биологической ценности питьевой воды.

IMMUNOLOGICAL AND HEMATOLOGICAL INDICATORS IN THE ASSESSMENT OF THE BIOLOGICAL VALUE OF DRINKING WATER

Abstract. *The aim of research was consisted to substantiate the use of immunological and hematological indicators to assess the biological value of drinking water. The use of high-quality water during the month was leded to an improvement in hematological indicators characterizing the adaptive reactions of human body, and immunological indicators of acquired specific immunity.*

Key words: *drinking water, cellular and humoral immunity, adaptive reactions.*

ЛИТЕРАТУРА

1. Гаркави Л.Х., Квакина Е.Б., Уколова М.А. Адаптационные реакции и резистентность организма. – Ростов, 1977. – 109 с.
2. Елизарова О.В., Ластков Д.О., Романченко М.П. Прогнозирование качества хозяйственно-питьевого водоснабжения и водных объектов в ДНР // Архив клинической и экспериментальной медицины. – 2022. – Т.31, №1. – С. 43-44.
3. Клиническая лабораторная диагностика: национальное руководство: в 2 т. / по ред. В.В. Долгова, В.В. Меньшикова. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2012. – 928 с.
4. Клиническая иммунология и аллергология / Г.Н. Дранник. – Москва: Мед. информ. агентство, 2003. – 603 с.
5. Рахманин Ю.А., Онищенко Г.Г. Гигиеническая оценка питьевого водообеспечения населения Российской Федерации: проблемы и пути рационального их решения // Гигиена и санитария. – 2022. – №101(10). – С. 1158-1166.
6. Романченко М.П., Елизарова О.В. Гигиеническая характеристика хозяйственно-питьевого водоснабжения Донецкой области в период локального военного конфликта // Донецкие чтения 2021: образование, наука, инновации, культура и вызовы современности: Материалы VI Международной научной конференции (Донецк, 26-27 октября 2021 г.). – Т.3: Биологические и медицинские науки, экология / под общей редакцией проф. С.В. Беспаловой. – Донецк: Изд-во ДонНУ, 2021. – С. 297-300.
7. Lastkov D.O., Elizarova O.V. Integrated assessment of drinking water quality in the current conditions of Donbass // Proceedings of the International Conference "Scientific research of the SCO countries: synergy and integration" (August 9, 2023. Beijing, PRC). Part 2. – Beijing: Scientific publishing house Infinity, 2023. – P. 127-134.

¹Ю.Г. Выхованец, ¹С.М. Тетюра, ³З.Г. Габараева, ²Т.А. Выхованец ¹А.Н. Черняк

МЕТЕОРОЛОГИЧЕСКИЕ ДЕТЕРМИНАНТЫ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТОЙ ЗАБОЛЕВАЕМОСТИ: ПРОСТРАНСТВЕННО-ВРЕМЕННОЙ АНАЛИЗ В УСЛОВИЯХ ПРОМЫШЛЕННОГО ГОРОДА

ФГБОУ ВО «Донецкий государственный медицинский университет имени М. Горького»
МЗ РФ

¹Кафедра медицинской физики, математики и информатики

²Кафедра гигиены и экологии им. проф. О.А. Ласткова

³Юго-Осетинский государственный университет имени А.А. Тибилова
Кафедра химии и медицины

Реферат. Результаты исследования демонстрируют значимое влияние комплексного воздействия метеорологических колебаний и антропогенного загрязнения атмосферного воздуха на сезонную динамику сердечно-сосудистой патологии среди населения промышленного региона. Установлена взаимосвязь между периодами неблагоприятных метеоусловий и достоверным ростом следующих эпидемиологических показателей: общая и первичная заболеваемость болезнями системы кровообращения; частота возникновения случаев гипертонической болезни (в т.ч. впервые выявленной); количество острых цереброваскулярных событий (инсультов). Полученные данные свидетельствуют о синергетическом эффекте природных и антропогенных факторов, что требует разработки специальных профилактических мероприятий для различных групп населения в периоды сезонных колебаний метеопараметров.

Ключевые слова: метеорологические факторы, атмосферный воздух, сердечно-сосудистая патология.

В последние годы в связи с происходящими на планете метеорологическими инверсиями в сочетании с непрекращающимся интенсивным техногенным загрязнением биосферы значительно увеличиваются угрозы отрицательного комплексного воздействия этих агентов на состояние здоровья человека [1, 3, 16]. По мнению ряда авторов научных публикаций, в комплексе климатических влияний на человека на первом месте находятся непериодические резкие сезонные межсуточные перепады атмосферного давления и температуры воздуха [5, 6, 19]. Исследованиями установлено, что организм человека реагирует на изменение этих климатических агентов не только в день этого влияния, но и за 1-2 дня до или после этих возмущений [9]. По данным научных источников, повышение среднего-

довой температуры атмосферного воздуха на несколько градусов является причиной повышенной смертности населения в связи с обострением различных хронических заболеваний (ишемическая болезнь сердца, диабет, заболевания органов дыхания), увеличением несчастных случаев [4, 10, 12, 17, 21]. Перепады атмосферного давления оказывают существенное влияние на функциональное состояние сердечно-сосудистой и дыхательной систем [11, 20]. Для человека наиболее ощутимыми являются перепады атмосферного давления в пределах от 10 до 20 гПа в течение суток. Резкое увеличение атмосферного давления в течение суток зачастую приводит к повышению артериального давления, увеличению частоты пульса, ухудшению общего самочувствия, головной боли и снижению работоспособности [5, 6]. Анализ результатов научных исследований по вопросу влияния на организм человека химического засорения атмосферы позволил доказать, что вещества, которые содержатся в воздушном бассейне городов (окись серы, азота, органические соединения и др.), раздражают слизистые оболочки, что объясняется высокой чувствительностью и абсорбционной способностью последних [7, 8, 15]. Многочисленные исследования, проведенные в России и за рубежом, позволили продемонстрировать существование достоверной взаимосвязи между загрязнением атмосферного воздуха химическими веществами и развитием функциональных нарушений и заболеваний сердечно-сосудистой системы (ССС) у человека [14, 18]. При разработке мер профилактики заболеваемости необходимо учитывать возможность неблагоприятного воздействия

© Ю.Г. Выхованец, С.М. Тетюра, З.Г. Габараева, Т.А. Выхованец А.Н. Черняк
© Архив клинической и экспериментальной медицины, 2024

загрязняющих веществ, содержащихся в атмосфере, на ССС человека даже в небольших концентрациях. Поэтому важной задачей является оценка метеорологических факторов и загрязнения атмосферного воздуха химическими веществами для разработки модели прогнозирования риска возникновения патологии ССС у взрослого населения, проживающего в индустриальном регионе.

Цель исследований состояла в оценке метеорологических факторов, а также загрязнения атмосферного воздуха химическими веществами в индустриальном регионе для разработки модели прогнозирования риска возникновения патологии сердечно-сосудистой системы у взрослого населения и комплекса лечебно-профилактических мероприятий.

Методы исследования

Настоящее исследование выполнено коллективом авторов на базе кафедр медицинской физики, математики и информатики, а также кафедры гигиены и экологии им. проф. О.А. Ласткова Донецкого государственного медицинского университета (ФГБОУ ВО ДонГМУ Минздрава России). Метеорологическая составляющая исследования включала комплексный анализ следующих параметров: температуры воздуха (°C), относительной влажности (%), скорости ветра (м/с), атмосферного давления (гПа). Исходные метеоданные были получены из официальных источников Государственной метеорологической службы ДНР (форма ТСГ-1) и охватывали пятилетний период наблюдений с 2015 по 2019 гг. по городу Донецку.

В ходе исследования были проанализированы климато-метеорологические показатели, на основании которых рассчитаны специальные метеорологические индексы, индекс патогенности метеорологической ситуации (I), индекс жесткости погодных условий по методике С. Бодмана (S). Параллельно проводился анализ данных о загрязнении атмосферного воздуха, полученных с двух стационарных постов мониторинга в г. Донецке (ул. Щорса и ул. Кобозева), предоставленных Министерством здравоохранения ДНР. Исследование охватывало оценку концентраций в атмосферном воздухе загрязняющих веществ. Изучались концентрации пыли, сернистого ангидрида, сероводорода, оксида углерода, оксида азота, диоксида азота. Проводилось изучение содержания органических соединений (фенола и формальдегида), кис-

лотных компонентов (серной кислоты), тяжелых металлов (свинца, цинка, марганца, хрома), аммиака. Рассчитывались и оценивались годовые среднемесячные концентрации веществ, сезонные колебания содержания загрязнителей в атмосфере, а также сравнительный анализ динамики концентраций веществ по точкам отбора проб.

Медико-статистический анализ сердечно-сосудистой патологии среди взрослого населения города проводился на основании официальных данных амбулаторно-поликлинической службы, предоставленных Министерством здравоохранения ДНР. Проводилась оценка следующих эпидемиологических показателей: общая заболеваемость населения, первичная заболеваемость населения, общая заболеваемость системы кровообращения, первичная заболеваемость системы кровообращения, заболеваемость гипертонической болезнью, первичная заболеваемость гипертонической болезнью, частота возникновения инсультов и инфарктов миокарда у взрослого населения города.

На каждом этапе исследований проводилась математическая обработка данных при помощи статистических пакетов прикладных программ «Statistika 10.0», «MedStat 5.2», которые включают в себя все алгоритмы одномерного и многомерного статистического анализа, параметрических и непараметрических методов сравнений статистических совокупностей [13]. Определение наиболее значимых факторов, оказывающих влияние на риск формирования сердечно-сосудистой патологии, проводилось с использованием методов регрессионного анализа (пошаговой многофакторной регрессии). Для анализа качества прогностической математической модели применялась оценка критерия Дурбин-Уатсон и значения сериальной корреляции, проводился ROC-анализ.

Результаты и обсуждение

Климатические условия города Донецка характеризуются как умеренно-континентальные с выраженными сезонными колебаниями. Годовой ход солнечной радиации демонстрирует значительную амплитуду – в период с апреля по октябрь значения суммарной радиации варьируют в диапазоне 2100-2700 МДж/м². Следует отметить, что промышленные выбросы городских предприятий оказывают заметное влияние на радиационный режим, снижая интенсивность солнечного излучения.

Особенностью местного климата является активный перенос арктических воздушных масс, которые существенно влияют на температурный режим в холодный период года. В зимние месяцы это проявляется установлением морозной, сухой и малооблачной погоды. В переходные сезоны (осень и лето) арктические вторжения сопровождаются резкими похолоданиями и кратковременными, но интенсивными осадками. Зимний температурный режим формируется преимущественно под влиянием континентальных воздушных масс, поступающих из сибирского региона. Для климата Донецка характерны жаркие засушливые летние периоды и холодные малоснежные зимы, что типично для умеренно-континентальных условий с выраженной континентальностью.

Город Донецк является одним из наиболее промышленно развитых регионов России с высокой концентрацией предприятий топливно-энергетического комплекса и тяжелой промышленности. Даже в условиях сокращения производственных мощностей в период специальной военной операции в городе сохраняется активная деятельность предприятий горнорудного сектора, металлургии, химического производства, машиностроения и строительной индустрии. Промышленная активность сопровождается значительными выбросами загрязняющих веществ в атмосферу, включая соединения тяжелых металлов. Согласно официальной статистике, общий объем атмосферных выбросов в Донецке достигает 61 тысячи тонн, в том числе от ста-

ционарных источников – 34 тыс. тонн, что составило 55,7%, от передвижных источников – 27 тыс. тонн (44,3%). Удельный вес поступающих в атмосферный воздух ксенобиотиков следующий: взвешенные вещества – 20%, оксид углерода – 30%, диоксид серы – 26%, оксиды азота – 8%, углеводороды – 5%, сероводород – 4%, аммиак и фенол – по 3,5%. Длительное воздействие этих ксенобиотиков представляет серьезную опасность для здоровья населения, способствуя развитию острых и обострению хронических патологий дыхательной системы. Особую тревогу вызывает кумулятивный эффект при продолжительном воздействии указанных загрязнителей.

Для оценки патогенности метеоситуации, связанной с годовыми флуктуациями температуры атмосферы, показателя влажности, скорости движения воздуха и атмосферного давления, был проведен расчет суммарного итогового значения патогенности метеоситуации I [2]. Результаты анализа этих показателей за 2015-2019 гг. по городу Донецку приведены в таблице 1.

Для оценки степени патогенности метеорологических условий была применена специальная шкала, классифицирующая воздействие на три уровня: оптимальный (0-9 баллов), раздражающий (10-24 балла) и острый (свыше 24 баллов) [2]. Проведенные расчеты показали, что интегральный показатель патогенности варьировал в диапазоне от $14,97 \pm 0,5$ (95% ДИ: 13,99-15,96) до $17,07 \pm 0,5$ (95% ДИ: 16,08-18,05) баллов. Полученные результаты свидетельствуют

Таблица 1.

Годовые показатели патогенности метеорологической ситуации в городе Донецке за период с 2015 по 2019 гг. ($Me \pm m(95\% \text{ДИ})$)

Годы	Индексы патогенности метеорологических факторов						Суммарный индекс, бал.
	I_t	I_h	I_v	I_n	I_{dp}	I_{dt}	I
1	2	3	4	5	6	7	8
2015	$2,93 \pm 0,10$ (2,69-3,20)	$0,43 \pm 0,03$ (-0,22-0,87)	$6,97 \pm 0,60$ (6,25-7,68)	$0,09 \pm 0,02$ (0,05-0,13)	$1,61 \pm 0,13$ (1,35-1,86)	$2,95 \pm 0,10$ (2,71-3,19)	$14,97 \pm 0,50$ (13,99-15,96)
2016	$3,40 \pm 0,12$ (3,16-3,64)	$1,78 \pm 0,30$ (1,14-2,42)	$6,39 \pm 0,30$ (5,67-7,10)	$0,12 \pm 0,02$ (0,07-0,14)	$1,92 \pm 0,13$ (1,66-2,17)	$2,79 \pm 0,10$ (2,55-3,03)	$16,38 \pm 0,50$ (15,40-17,37)
2017	$2,99 \pm 0,12$ (2,75-3,23)	$3,06 \pm 0,30$ (2,42-3,70)	$6,38 \pm 0,30$ (5,67-7,09)	$0,10 \pm 0,02$ (0,07-0,14)	$1,49 \pm 0,13$ (1,24-1,75)	$2,74 \pm 0,10$ (2,50-2,98)	$16,77 \pm 0,50$ (15,78-17,75)
2018	$3,32 \pm 0,12$ (3,08-3,56)	$1,51 \pm 0,30$ (0,87-2,15)	$7,89 \pm 0,30$ (7,17-8,60)	$0,11 \pm 0,02$ (0,07-0,14)	$1,72 \pm 0,13$ (1,47-1,98)	$2,53 \pm 0,10$ (2,28-2,77)	$17,07 \pm 0,50$ (16,08-18,05)
2019	$2,71 \pm 0,12$ (2,48-2,95)	$1,90 \pm 0,33$ (1,26-2,54)	$6,69 \pm 0,30$ (5,98-7,40)	$0,13 \pm 0,02$ (0,08-0,15)	$1,42 \pm 0,13$ (1,17-1,68)	$2,74 \pm 0,10$ (2,50-2,98)	$15,59 \pm 0,50$ (14,60-16,57)

Примечание: I_t – индекс патогенности температуры воздуха; I_h – индекс патогенности влажности воздуха; I_v – индекс патогенности скорости ветра; I_n – индекс патогенности облачности; I_{dp} – индекс патогенности межсуточного изменения атмосферного давления; I_{dt} – индекс патогенности межсуточного изменения температуры воздуха; I – суммарный индекс патогенности метеорологической ситуации.

о том, что метеорологические условия в Донецке характеризуются раздражающим типом воздействия на организм человека. Подобное влияние климатических факторов может рассматриваться как потенциальный предиктор развития различных неинфекционных заболеваний у населения. Установленные значения показателя патогенности указывают на необходимость учета данного фактора при оценке рисков для здоровья жителей промышленного региона.

В результате анализа биоклиматических индексов было установлено, что показатель эффективной температуры (ЭТ) изменялся в пределах от $10,2 \pm 0,2$ (95%ДИ:9,6..10,5) до $10,9 \pm 0,2$ (95%ДИ:10,4..11,4) °C и превышал уровень «умеренно прохладно» в осенний период года на 44,3%. Показатель эквивалентно-эффективной температуры (ЭЭТ) изменялся в пределах от $(-3,5 \pm 0,4$ (95%ДИ:-4,2..-3,5)) до $(-4,8 \pm 0,4$ (95%ДИ:-5,5..-4,9)) °C и превышал на 22,1% уровень «холодно» в зимний период года. Индекс, показывающий величину радиационно-эквивалентно-эффективной температуры (РЭЭТ), колебался от $18,6 \pm 0,1$ (95%ДИ:-18,5..19,2) до $19,2 \pm 0,1$ (95%ДИ:-18,8..19,5) °C. Полученные значения индексов при проведении биоклиматической оценки условий проживания человека свидетельствуют о неблагоприятном комбинированном влиянии метеорологических факторов на процессы терморегуляции организма человека, что повышает риск развития сердечно-сосудистой патологии у жителей города.

Параллельно проведенный анализ средних годовых концентраций аэрополлютантов в атмосферном воздухе города по данным, полученным на стационарных постах, показал, что отмечаются хаотические колебания содержания этих веществ в течение всего анализируемого периода времени. Так, максимальные концентрации пыли отмечались в 2015 году и составляли $0,1586 \pm 0,0016$ (95%ДИ:0,1554-0,1618) мг/м³, а минимальные концентрации ингридиента были установлены в 2019 году и составляли $0,1237 \pm 0,0016$ (95%ДИ:0,1205-0,1269) мг/м³. При оценке концентраций сернистого ангидрида было установлено, что максимальное значение этого вещества в атмосфере было в 2015 году и равнялось $0,0079 \pm 0,0004$ (95%ДИ:0,0070-0,0087) мг/м³. Минимальный показатель этого аэрополлютанта отмечался в 2016 году и составлял $0,0037 \pm 0,0004$ (95%ДИ:0,0028-0,0045) мг/м³. Также исследования показали, что максимальные

концентрации сероводорода отмечались в 2015 году и равнялись $0,0015 \pm 0,0014$ (95%ДИ:0,0015-0,0016) мг/м³, а минимальные – в остальные годы и, в среднем, составляли $0,0002 \pm 0,0001$ (95%ДИ:0,0001-0,0003) мг/м³. При анализе концентраций оксида углерода было установлено, что максимальная концентрация этого вещества в атмосферном воздухе отмечалась в 2016 году, когда было зарегистрировано $0,92 \pm 0,0091$ (95%ДИ:0,9022-0,9379) мг/м³, а минимальная – в 2017 году и составляла $0,6348 \pm 0,0091$ (95%ДИ:0,6169-0,6526) мг/м³.

Аналогичные закономерности колебаний изучаемых триггеров в атмосфере были зафиксированы и по другим веществам. Необходимо отметить, что отмечается существенная разница между максимальными и минимальными значениями концентраций химических веществ в атмосферном воздухе в течение всего изучаемого периода времени. Возможной причиной данных процессов является влияние сезонных вариаций погодных факторов, которые могут сказываться на величинах концентраций изучаемых веществ в атмосферном воздухе города. Эти закономерности были подтверждены результатами оценки сезонных колебаний концентраций аэрополлютантов в атмосферном воздухе города. Исследованиями было установлено, что максимальные концентрации пыли в атмосферном воздухе отмечались в весенний период года: $0,160 \pm 0,002$ (95%ДИ:0,15-0,16) мг/м³. Средние сезонные пылевые концентрации в атмосфере в этот период года были на 25,5% выше по сравнению с зимним ($p < 0,05$). В этот период отмечались и значительные амплитуды среднесуточных колебаний скорости движения воздуха. Так, весной флуктуации среднесуточных колебаний этого показателя составляли от 13,1 до 16,6 м/с. Увеличение скорости движения атмосферного воздуха приводит к росту концентрации пыли в атмосферном воздухе ($r = 0,62$; $p < 0,05$). Увеличение концентрации пыли в летний период года может быть обусловлено интенсивным выветриванием ее с верхнего слоя почвы, в котором она накапливалась вместе с осадками зимой. Кроме этого, уменьшение количества осадков в этот период также может сопровождаться поддержанием высоких концентраций пыли в атмосферном воздухе. Необходимо обратить внимание на высокие средние концентрации в атмосферном воздухе оксида углерода в летний период года ($0,774 \pm 0,011$ (95%ДИ:0,753-0,796) мг/м³,

которые были выше концентраций этого вещества на 4,1% по сравнению с зимой ($p<0,05$). В этот период года отмечались также и значительные амплитуды среднесуточных колебаний скорости движения воздуха – от 10,0 до 15,2 м/с. Рост концентраций оксида углерода в летний период тоже обусловлен увеличением скорости движения атмосферного воздуха ($r=0,5$; $p<0,05$). При этом увеличение концентраций может быть связано со значительным увеличением количества выбросов этого загрязнителя в результате возрастания потока грузового и легкового автомобильного транспорта. Кроме того, значительные колебания скорости движения воздуха в этот период года могут способствовать переносу оксида углерода на значительные расстояния от различных источников выбросов, в том числе и от автомагистралей.

Оценка динамики показателей сердечно-сосудистой патологии у жителей города Донецка за пять лет выявила тенденции к росту общей заболеваемости системы кровообращения в осенний период года по сравнению с остальными сезонами ($p<0,05$). Так, осенью наблюдается тенденция к росту таких показателей, как первичная заболеваемость системы кровообращения, гипертонической болезни, частоты инсультов и инфарктов миокарда по сравнению с остальными сезонами года ($p<0,05$). Обращает на себя внимание увеличение частоты инсультов и инфарктов миокарда в зимний период года по сравнению с летом ($p<0,05$). Исследованиями установлено, что наиболее высокие

уровни абсолютного риска возникновения патологии сердечно-сосудистой системы отмечались в осенний-зимний период года, когда этот показатель составлял от 10,46% до 16,52%. Полученные данные свидетельствуют о выраженной сезонной зависимости заболеваемости ССС с четко прослеживаемой тенденцией к ухудшению эпидемиологических показателей в холодное время года. Наиболее неблагоприятным периодом является осень, когда отмечается одновременный рост всех ключевых показателей кардиоваскулярной патологии.

Для оценки комплексного воздействия на организм человека метеорологических факторов окружающей среды и загрязнения атмосферного воздуха химическими веществами нами был проведен многофакторный дисперсионный анализ. К независимым переменным были отнесены: суммарный индекс патогенности метеорологической ситуации, биоклиматические индексы (ЭТ, ЭЭТ, РЭЭТ), концентрации химических веществ в атмосферном воздухе. К зависимым переменным отнесли показатели сердечно-сосудистой патологии. Оценка влияния независимых факторов на изучаемые переменные проводилась на основе анализа и сопоставления коэффициентов корреляции, рассчитанных с учетом годовых, сезонных или сочетанных (годовых и сезонных) значений показателей. Полученные результаты представлены в таблице 2.

На основе проведенного математического анализа взаимосвязи между изучае-

Таблица 2.

Обобщенная таблица значений коэффициентов корреляции Спирмена между независимыми показателями и сердечно-сосудистой патологией у жителей города за период 2015-2019 г.г.

Независимые переменные	Факторы и их сочетания	Зависимые переменные							
		1	2	3	4	5	6	7	8
Суммарный индекс патогенности	I	<0,3	<0,3	<0,3	<0,3	<0,3	<0,3	<0,3	<0,3
	II	0,3*	0,4*	0,4*	0,5*	<0,3	0,4*	0,6*	0,6*
	I, II	<0,3	<0,3	<0,3	<0,3	<0,3	<0,3	<0,3	<0,3
Биоклиматические индексы									
ЭТ	I	<0,3	<0,3	<0,3	<0,3	<0,3	<0,3	<0,3	<0,3
	II	0,4*	0,4*	0,4*	0,4*	<0,3	0,4*	0,4*	0,4*
	I, II	<0,3	0,4*	<0,3	<0,3	<0,3	<0,3	0,4*	<0,3
ЭЭТ	I	<0,3	<0,3	<0,3	<0,3	<0,3	<0,3	<0,3	<0,3
	II	<0,3	0,4*	0,4*	0,4*	<0,3	0,6*	0,6*	0,5*
	I, II	<0,3	<0,3	<0,3	<0,3	<0,3	<0,3	0,4*	<0,3
РЭЭТ	I	<0,3	<0,3	<0,3	<0,3	<0,3	<0,3	<0,3	<0,3
	II	<0,3	0,4*	0,4*	0,5*	<0,3	0,6*	0,5*	0,6*
	I, II	<0,3	<0,3	<0,3	<0,3	<0,3	<0,3	0,5*	<0,3
Концентрации химических веществ в атмосферном воздухе									

Продолжение таблицы 2.

Сернистый ангидрид	I	<0,3	<0,3	<0,3	<0,3	<0,3	<0,3	<0,3	<0,3
	II	<0,3	<0,3	<0,3	<0,3	<0,3	0,6*	<0,3	<0,3
	I, II	<0,3	0,4*	<0,3	<0,3	<0,3	<0,3	<0,3	<0,3
Сероводород	I	<0,3	<0,3	<0,3	<0,3	<0,3	<0,3	<0,3	<0,3
	II	<0,3	<0,3	<0,3	<0,3	<0,3	0,5*	<0,3	<0,3
	I, II	<0,3	0,4*	<0,3	<0,3	<0,3	<0,3	<0,3	<0,3
Оксид углерода	I	<0,3	<0,3	<0,3	<0,3	<0,3	<0,3	<0,3	<0,3
	II	<0,3	<0,3	<0,3	<0,3	<0,3	0,7*	<0,3	<0,3
	I, II	<0,3	0,6*	<0,3	<0,3	<0,3	<0,3	<0,3	<0,3
Оксид азота	I	<0,3	<0,3	<0,3	<0,3	<0,3	<0,3	<0,3	<0,3
	II	<0,3	<0,3	<0,3	<0,3	<0,3	<0,3	<0,3	<0,3
	I, II	<0,3	<0,3	<0,3	<0,3	<0,3	<0,3	<0,3	<0,3
Диоксид азота	I	<0,3	<0,3	<0,3	<0,3	<0,3	<0,3	<0,3	<0,3
	II	0,4*	0,4*	0,4*	0,7*	<0,3	0,6*	0,6*	0,6*
	I, II	<0,3	<0,3	<0,3	<0,3	<0,3	<0,3	<0,3	<0,3
Аммиак	I	<0,3	<0,3	<0,3	<0,3	<0,3	<0,3	<0,3	<0,3
	II	<0,3	0,4*	0,4*	0,5*	<0,3	0,5*	0,5*	0,6*
	I, II	<0,3	<0,3	<0,3	<0,3	<0,3	<0,3	<0,3	<0,3
Фенол	I	<0,3	<0,3	<0,3	<0,3	<0,3	<0,3	<0,3	<0,3
	II	<0,3	0,5*	0,4*	0,4*	<0,3	0,4*	0,8*	0,6*
	I, II	<0,3	<0,3	<0,3	<0,3	<0,3	<0,3	<0,3	<0,3
Формальдегид	I	0,4*	<0,3	0,4*	0,5*	0,5*	0,5*	0,6*	<0,3
	II	<0,3	<0,3	<0,3	<0,3	<0,3	<0,3	<0,3	<0,3
	I, II	<0,3	<0,3	<0,3	<0,3	<0,3	<0,3	<0,3	<0,3
Серная кислота	I	0,4*	<0,3	0,4*	0,4*	0,4*	0,4*	0,4*	<0,3
	II	<0,3	<0,3	<0,3	<0,3	<0,3	<0,3	<0,3	<0,7
	I, II	<0,3	<0,3	<0,3	<0,3	<0,3	<0,3	<0,3	<0,3
Свинец	I	0,4*	<0,3	0,4*	0,4*	0,4*	0,4*	0,3*	<0,3
	II	<0,3	<0,3	<0,3	<0,3	<0,3	<0,3	<0,3	<0,3
	I, II	<0,3	<0,3	<0,3	<0,3	<0,3	<0,3	<0,3	<0,3
Цинк	I	<0,3	<0,3	<0,3	<0,3	<0,3	<0,3	<0,3	<0,3
	II	<0,3	0,4*	0,4*	0,5*	<0,3	0,3*	0,4*	0,3*
	I, II	<0,3	<0,3	<0,3	<0,3	<0,3	<0,3	<0,3	<0,3
Марганец	I	<0,3	<0,3	<0,3	<0,3	<0,3	<0,3	<0,3	<0,3
	II	<0,3	0,4*	0,4*	0,3*	<0,3	0,3*	0,3*	0,3*
	I, II	<0,3	<0,3	<0,3	<0,3	<0,3	<0,3	<0,3	<0,3
Хром	I	<0,3	<0,3	<0,3	<0,3	<0,3	<0,3	<0,3	<0,3
	II	<0,3	0,4*	0,3*	0,4*	<0,3	0,4*	0,4*	0,3*
	I, II	<0,3	<0,3	<0,3	<0,3	<0,3	<0,3	<0,3	<0,3

Примечание:

1. 1 – общая заболеваемость; 2 – первичная заболеваемость; 3 – общая заболеваемость системы кровообращения; 4 – первичная заболеваемость системы кровообращения; 5 – заболеваемость гипертонической болезнью; 6 – первичная заболеваемость гипертонической болезнью; 7 – частота возникновения инсультов; 8 – частота возникновения инфарктов миокарда.

2. I – значения коэффициентов корреляции с учетом годовых показателей; II – значения коэффициентов корреляции с учетом сезонных показателей; I, II – значения коэффициентов корреляции с учетом годовых и сезонных показателей.

3. * – уровень статистической значимости взаимосвязи между переменными ($p < 0,05$).

мыми показателями можно предположить, что некоторые климато-метеорологические факторы оказывают определенное воздействие на уровень сердечно-сосу-

дистой патологии у человека. Исследованиями было установлено, что сезонные вариации индекса патогенности метеорологической ситуации достоверно влияют

на увеличение первичной заболеваемости системы кровообращения ($r=0,5$; $p<0,01$) и частоту возникновения инсультов и инфарктов миокарда ($r=0,6$; $p<0,01$). В результате сезонных изменений амплитуды индекса ЭЭТ отмечена связь с первичной заболеваемостью гипертонической болезнью ($r=0,6$; $p<0,01$) и частотой возникновения инсультов ($r=0,6$; $p<0,01$). Выбросы в атмосферный воздух оксида углерода, диоксида азота, фенола, серной кислоты корреляционно связаны с ростом первичной заболеваемости гипертонической болезнью ($r=0,7$; $p<0,01$), первичной заболеваемости системы кровообращения ($r=0,7$; $p<0,01$), частоты возникновения инсультов ($r=0,8$; $p<0,01$) и частоты возникновения инфарктов миокарда ($r=0,7$; $p<0,01$).

Проведенное исследование убедительно демонстрирует, что комплексное воздействие неблагоприятных метеорологических условий и промышленного загрязнения атмосферы приводит к достоверному увеличению сезонных показателей заболеваемости сердечно-сосудистой системы среди жителей Донецка. Полученные результаты подчеркивают важность интегрального подхода при разработке профилактических стратегий. Этот подход должен учитывать климатические риски (сезонные колебания температур, атмосферного давления), экологическую нагрузку (концентрации вредных веществ в воздухе) и индивидуальные факторы здоровья населения. Такая многофакторная модель профилактики позволит минимизировать негативное влияние окружающей среды на сердечно-сосудистую систему и повысить эффективность медицинских мероприятий по сохранению здоровья городского населения. Особое внимание следует уделить разработке адаптивных программ для групп риска в периоды экстремальных метеорологических условий и повышенного загрязнения атмосферного воздуха.

*Y.G. Vykhovanets, S.M. Tetyura, Z.G. Gabaraeva,
T.A. Vykhovanets, A.N. Chernyak*

METEOROLOGICAL DETERMINANTS OF CARDIOVASCULAR MORBIDITY: SPATIOTEMPORAL ANALYSIS IN AN INDUSTRIAL CITY

Abstract. *The study results demonstrate a significant impact of the combined effect of meteorological fluctuations and anthropogenic air pollution on the seasonal dynamics of cardiovascular pathology among the population of an industrial region. A correlation was established between periods of adverse weather conditions and a significant*

increase in the following epidemiological indicators: overall and primary incidence of circulatory system diseases; frequency of hypertension cases (including newly diagnosed ones); number of acute cerebrovascular events (strokes). The obtained data indicate a synergistic effect of natural and anthropogenic factors, necessitating the development of special preventive measures for various population groups during periods of seasonal meteorological parameter fluctuations.

Key words: *meteorological factors, atmospheric air, cardiovascular pathology.*

ЛИТЕРАТУРА

1. Беляева В.А. Сердечно-сосудистые заболевания у населения предгорных территорий и погодные факторы // Гигиена и санитария. – 2019. – Т.98, №10. – С. 1148-1154.
2. Бокша В.Г. Справочник по климатотерапии. – Киев: Здоровья, 1989. – 203 с.
3. Виноградова В.В., Бородин Т.Л. Климатические факторы и социально-экономические показатели: исследование статистической связи по регионам России // Известия Российской академии наук. Серия географическая. – 2022. – Т.86, №4. – С. 578-593.
4. Евзельман М.А., Орлова А.Д., Митяева Е.В., Камчатнов П.Р. Метеорологические факторы риска развития ишемического инсульта // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. – 2019. – Т.119, №8-2. – С. 35-38.
5. Зенченко Т.А., Бреус Т.К. Влияние климата и погоды на самочувствие и здоровье людей. Современные представления // Геосферные исследования. – 2020. – №3. – С. 80-96.
6. Клюева М.В., Школьник И.М., Рудакова Ю.Л. и др. Влияние изменения климата на уровень роста сердечно-сосудистых заболеваний в Ленинградской области // Метеорология и гидрология. – 2021. – №5. – С. 99-112.
7. Макоева Ф.К. Гигиеническая оценка комплексного влияния экологических факторов на состояние здоровья населения // Профилактическая и клиническая медицина. – 2022. – №1(82). – С. 5-10.
8. Непесов С.Н., Ракманкулов Я.Б., Машадов Г.А., Атабаева Х.А. Оценка санитарно-гигиенического состояния атмосферного воздуха в городских условиях // Ео ipso. – 2024. – №5. – С. 110-113.
9. Носков С.Н., Бузинов Р.В., Сюрин С.А. и др. Современные представления о влиянии земной и космической погоды на здоровье человека (обзор) // Журнал

- медико-биологических исследований. – 2023. – Т.11, №2. – С. 232-247.
10. *Растокина Т.Н., Кудрявцев А.В., Унгурияну Т.Н.* Связь между температурой атмосферного воздуха и артериальным давлением у взрослого населения в разные сезоны года // *Экология человека.* – 2023. – №6. – С. 417-427.
 11. *Реброва Е.С., Киселева Ю.О.* Климаточувствительные заболевания, показатели оценки воздействия метеофакторов на здоровье // *Студенческий форум.* – 2024. – №4-1(271). – С. 17-20.
 12. *Салтыкова М.М., Бобровницкий И.П., Яковлев М.Ю., Банченко А.Д.* Влияние погоды на пациентов с болезнями системы кровообращения: главные направления исследований и основные проблемы // *Экология человека.* – 2018. – №6. – С. 43-51.
 13. *Сараджишвили С.Э. Почернин В.С.* Статистическая обработка данных. – Санкт-Петербург: Санкт-Петербургский политехнический университет Петра Великого, 2024. – 36 с.
 14. *Цаллагова Р.Б., Копытенкова О.И., Макоева Ф.К., Наниева А.Р.* Оценка риска здоровью населения с болезнями органов кровообращения при неблагоприятных погодных условиях // *Гигиена и санитария.* – 2020. – Т.99, №5. – С. 488-492.
 15. *Яковлев М.Ю. Рахманин Ю.А., Бобровницкий И.П.* Экологически обусловленные заболевания, вызванные изменением метеорологических факторов: диагностика и пути противодействия // *Метеорология и гидрология.* – 2024. – №2. – С. 59-69.
 16. *Ashe N., Wozniak S., Conner M., Ahmed R., Keenan O., Demetres M.R., Makarem N., Tehranifar P., Nandakumar R., Ghosh A.K.* Association of extreme heat events with sleep and cardiovascular health: a scoping review // *Syst. Rev.* – 2025. – Vol.14(1). – P. 19.
 17. *Juginović A., Vuković M., Aranza I., Biloš V.* Health impacts of air pollution exposure from 1990 to 2019 in 43 European countries // *Sci. Rep.* – 2021. – Vol.11(1). – P. 22516.
 18. *Sadeghimoghaddam A., Khankeh H., Norozi M., Fateh S., Farrokhi M.* Investigating the effects of dust storms on morbidity and mortality due to cardiovascular and respiratory diseases: A systematic review // *J. Educ. Health Promot.* – 2021. – Vol.10(1). – P. 191.
 19. *Wu W.T., Kono M., Lee C.P., Chang Y.Y., Yang Y.H., Lin C.C., Liu T.M., Li H.C., Chen Y.M., Chen P.C.* Climate Change Projections for Stroke Incidence in Taiwan: Impact of 2°C and 4°C Global Warming Level // *J. Epidemiol. Glob. Health.* – 2024. – Vol.14(3). – P. 1319-1331.
 20. *Wu Y., Feng X., Li J., Li M., Wang Y., Lu W., Luo H.* Exposure to high-temperature and high-humidity environments associated with cardiovascular mortality // *Ecotoxicol. Environ. Saf.* – 2025. – Vol.290. – P. 117746.
 21. *Zhu S., Zhang J., Liu C., Li D., Hong Y., Zhang F.* Global burden of non-optimal temperature attributable stroke: The long-term trends, population growth and aging effects // *Prev. Med.* – 2024. – Vol.178. – P. 107813.

УДК 616-001.31-002-024.84-043.4-008.9

¹А.Д. Есаулов, ¹А.И. Фабер, ²А.В. Мазниоглов

ОСОБЕННОСТИ СИСТЕМНОГО ВОСПАЛИТЕЛЬНОГО ОТВЕТА И МЕТАБОЛИЗМА ПРИ ТЯЖЕЛОЙ МЕХАНИЧЕСКОЙ ТРАВМЕ

¹ФГБОУ ВО «Донецкий государственный медицинский университет имени М. Горького»
МЗ РФ

Кафедра патологической физиологии им. проф. Н.Н. Транквилилати

²ГБУ ДНР «Республиканский центр травматологии, ортопедии и нейрохирургии»

Реферат. В представленном обзоре проанализированы данные и некоторые особенности системной воспалительной реакции при тяжелой механической травме. В частности, рассмотрены вопросы влияния диссеминированной воспалительной реакции, сопровождающаяся активацией и выбросом большого количества биологически активных соединений (цитокинов) в патогенезе синдрома полиорганной недостаточности. Показано, что основным механизмом повреждения эндотелия канальцев почек под влиянием цитокинов, лейкотриенов и липополисахарида микробов являются локальные изменения фибринолитической активности крови с последующим внутриклеточным отеком, увеличением числа лизосом, которые атакуют мембраны с отложением в них фибрина. Состояние длительной гипоксии органов становится фактором прогрессивного торможения всех энергозависимых процессов, которые ответственны за структурное обеспечение внутриклеточной реакции. Между тем, при гиперметаболизме происходит мобилизация энергии и субстратов для поддержания воспаления, иммунных реакций и регенерации тканей. Изменения в системе кровообращения и на уровне гиперметаболизма играют решающую роль в том, будет ли шок обратимым, в случае устранения вызвавших его причин, или нет.

Ключевые слова: травма, системный воспалительный ответ, гиперметаболизм.

В настоящее время исследователи рассматривают любое критическое состояние в травматологии и хирургии как вариант развития тяжелой системной воспалительной реакции (СВР), вызванной воздействием повреждающего фактора механического, инфекционного (перитонит) или неинфекционного (некротизирующий панкреатит, кишечная непроходимость, мезентериальный тромбоз) генеза [1, 11, 19, 39, 42, 44]. Суммарные эффекты, оказываемые медиаторами повреждения,

формируют генерализованную системную воспалительную реакцию или синдром системного воспалительного ответа (ССВО) [2, 7, 8, 22, 28, 29, 34, 45].

Клиническими критериями развития ССВО являются следующие [36, 37]:

- температура тела больше 38°C или менее 36°C;
- частота сердечных сокращений более 90 в минуту;
- частота дыханий более 20 в минуту или артериальная гипоксемия менее 32 мм рт. ст.;
- лейкоцитоз более 12000 Г/л или лейкопения менее 4000 Г/л или наличие более 10% незрелых форм нейтрофилов [4, 10, 18, 40, 48].

Большинство авторов выделяют три стадии развития ССВО.

В первой стадии имеет место локальная продукция цитокинов в ответ на травму или инфекцию. На данной стадии медиаторы ССВО способны выполнять ряд защитных функций, участвуя в процессах заживления ран и защиты клеток организма от патогенных микроорганизмов [4, 9, 13, 29].

Во второй стадии происходит выброс малого количества цитокинов в системный кровоток. Даже малые количества медиаторов воспаления способны активировать макрофаги, тромбоциты, продукцию гормона роста. Развивающаяся острофазовая реакция контролируется провоспалительными медиаторами и их эндогенными антагонистами, такими как антагонисты интерлейкинов (ИЛ) -1, -10, -13, фактора некроза опухоли (ФНО). За счет баланса между цитокинами, антагонистами медиаторных рецепторов и антителами в нормальных условиях создаются предпо-

© А.Д. Есаулов, А.И. Фабер, А.В. Мазниоглов

© Архив клинической и экспериментальной медицины, 2024

сылки для заживления ран, уничтожения патогенных микроорганизмов, поддержания гомеостаза [32, 35, 41].

В третьей стадии наблюдается генерализация воспалительной реакции. В том случае, если регулирующие системы не способны поддерживать гомеостаз, деструктивные эффекты цитокинов и других медиаторов начинают доминировать, что приводит к нарушению проницаемости и функции эндотелия капилляров, формированию отдаленных очагов системного воспаления, развитию моно- и полиорганной дисфункции [13, 14, 48].

Ряд исследований подтвердил, что основу патогенеза синдрома полиорганной дисфункции в травматологии и хирургии составляет именно диссеминированная воспалительная реакция, сопровождающаяся активацией и выбросом большого количества биологически активных соединений [8, 13, 16]. Полиорганную недостаточность (ПОН) у этих больных следует рассматривать как наиболее тяжелую степень ССВО [24, 29].

Патогенез системной ПОН (СПОН) до конца не ясен, но считается, что он связан с высоким уровнем циркулирующих цитокинов или эйкозаноидов [8, 13, 24].

СПОН отличается определенной клинической симптоматикой, характерной для нарушений функции различных органов, возникающих вслед за такими острыми повреждениями как травма, кровопотеря, ожоги, острый панкреатит, инфекция и т.д. Причинные изменения лежат на клеточном уровне и обусловлены дефицитом кровоснабжения и нарушениями циркуляции в самих органах [3, 13, 15, 27, 33]. Это ведет к нарушению транспортной функции клеточных мембран, повышению их проницаемости и возрастанию энергетических потребностей клетки [38, 46]. Описанные изменения могут быть обратимыми, если применение интенсивных мероприятий позволяет своевременно разорвать порочный круг [16, 48].

Главным фактором инициирования СПОН является эндотоксин, представляющий собой липополисахаридную субстанцию, токсический эффект которой обусловлен входящим в ее состав липидом А [9, 12, 14].

Выделяющийся эндотоксин активирует множественные биологические системы: кининовую, систему коагуляции, комплемента, клетки периферической крови – нейтрофилы, эозинофилы, моноциты, макрофаги, а также эндотелиоциты [16]. Далее происходит инициирование освобо-

ждения множества медиаторов, что образно названо «метаболической анархией», проявляется повышением уровня лактата, общих липосахаридов, простагландинов, ростом активности циклооксигеназы, коагулопатией, низким уровнем циркулирующих антител. Такое состояние отражает избыточную неуправляемую продукцию цитокинов [18, 23, 27, 31].

Повреждение эндотелиальных клеток при ССВО приобретает особое значение в развитии СПОН, так как в отличие от ранее существовавших взглядов на эндотелий, как на пассивный барьер, теперь известна его важная роль в регуляции микроциркуляции путем влияния на баланс: «констрикция – расслабление» и сосудистую проницаемость [8, 24].

Под влиянием липида А эндотоксина нарушается целостность мембран эритроцитов, эозинофилов, нейтрофилов, макрофагов полиморфноядерных лейкоцитов, следствием чего является выброс этими клетками в кровоток ряда биологически активных веществ – цитокинов, таких, как ФНО-бета и ФНО-альфа, интерлейкинов (ИЛ1 - ИЛ6) и пр. [32, 40, 43].

Большинство цитокинов – это эндогенные пирогены, ответственные за развитие типичного для сепсиса и ССВО гипертермического синдрома [16, 18]. К таковым относятся провоспалительные (ФНО-альфа; ИЛ-1, -6, -8 и др.) и противовоспалительные (ИЛ-4, -10, -11, -13 и др.) цитокины.

ИЛ-1 – соединение, выделяемое при антигенной стимуляции моноцитами, макрофагами и другими антигенпрезентирующими клетками. Его действие в основном направлено на Т-хелперы (амплифайеры) и макрофаги-эффекторы. ИЛ-1 стимулирует гепатоциты, благодаря чему в крови возрастает концентрация белков, получивших наименование реакторов острой фазы, т.к. их содержание всегда увеличивается в острой фазе воспаления. К таким белкам относится фибриноген, С-реактивный белок, α 1-антитрипсин и др. Белки острой фазы воспаления играют важную роль в репарации тканей, связывают протеолитические ферменты, регулируют клеточный и гуморальный иммунитет.

Увеличение концентрации реакторов острой фазы является приспособительной реакцией, направленной на ликвидацию патологического процесса. Кроме того, ИЛ-1 усиливает фагоцитоз, а также ускоряет рост кровеносных сосудов в зонах повреждения [8, 24, 40].

ИЛ-2 выделяется Т-амплифайерами

под действием ИЛ-1 и антиген; является стимулятором роста для всех видов Т-лимфоцитов и активатором К-клеток [32, 35, 41].

ИЛ-3 выделяется стимулированными Т-хелперами, моноцитами и макрофагами. Его действие направлено преимущественно на рост и развитие гладких клеток и базофилов, а также предшественников Т- и В-лимфоцитов [8].

ИЛ-4 продуцируется в основном стимулированными Т-хелперами и имеет чрезвычайно широкий спектр действия, так как способствует росту и дифференцировке В-лимфоцитов, активирует макрофаги, Т-лимфоциты и гладкие клетки, индуцирует продукцию иммуноглобулинов отдельных классов [10].

ИЛ-5 выделяется стимулированными Т-хелперами и является фактором пролиферации и дифференцировки эозинофилов, а также В-лимфоцитов [13].

ИЛ-6 продуцируется стимулированными моноцитами, макрофагами, эндотелием, Т-хелперами и фибробластами; вместе с ИЛ-4 обеспечивает рост и дифференцировку В-лимфоцитов, способствуя их переходу в антителопродуценты, то есть плазматические клетки [18, 24].

ИЛ-7 изначально выделен из стромальных клеток костного мозга; усиливает рост и пролиферацию Т- и В-лимфоцитов, а также влияет на развитие тимоцитов в тимусе [29].

ИЛ-8 образуется стимулированными моноцитами и макрофагами. Его назначение сводится к усилению хемотаксиса и фагоцитарной активности нейтрофилов [5]. ИЛ-8 определяет инфильтрацию очагов воспаления, синовиальное воспаление, ангиогенез, фиброз тканей [41].

ИЛ-9 продуцируется Т-лимфоцитами и гладкими клетками. Действие его направлено на усиление роста Т-лимфоцитов. Кроме того, он способствует развитию эритроидных колоний в костном мозге [7].

ИЛ-10 образуются макрофагами и усиливает пролиферацию зрелых и незрелых тимоцитов, а также способствует дифференцировке Т-киллеров [10].

ИЛ-11 продуцируется стромальными клетками костного мозга. Играет важную роль в гемопоэзе, особенно тромбоцитопоэзе [13].

ИЛ-12 усиливает цитотоксичность Т-киллеров и NK-клеток [7].

ИЛ-13 продуцируется Th2-лимфоцитами и имитирует влияние ИЛ-4 на иммуноглобулины [18].

ИЛ-14 формально называется факто-

ром роста В-лимфоцитов с высоким молекулярным весом, он стимулирует рост и дифференцировку В-клеток [29, 32].

ИЛ-15 действует на активированные Т-клетки, В-клетки и NK-клетки, индуцируя их пролиферацию и дифференцировку [7, 48].

Помимо интерлейкинов и их рецепторов на иммунную систему влияют другие цитокины и монокины. Интерферон-гамма, секретируемый активированными Т-клетками, является одним из важнейших цитокинов, индуцирующих экспрессию молекул второго класса [4, 10, 13].

ФНО – инициатор освобождения фосфолипаз, нарушения продукции NO, ингибирования ангиотензина II, что приводит к повреждению систолической и диастолической функций левого желудочка, угнетению сократительной способности миокарда и артериальной гипотензии [43].

Прекалликреин – это важнейший компонент коагуляции, является как активатором калликреин-кининовой системы, так и стимулятором хемотаксиса нейтрофилов. Он также активирует выделение эластазы, метаболитов кислорода, разрушающих сосудистый эндотелий [47]. Эффекты этих биологически активных веществ приводят к нарушению модуляции свертывания крови [48]. В частности, они приводят к нарушению синтеза фактора Виллебранда и активатора плазминогена [13]. Поврежденный эндотелий способен вырабатывать фактор активации тромбоцитов – сильный стимулятор их агрегации, тромбоксан A2, серотонин, фибронектин [14, 16].

Избыточная системная активация макрофагальных цитокинов является весьма вредной, так как стимулирует синтез дополнительных естественных медиаторов воспаления, таких как лейкотриены, эйкозаноиды, интерлейкины, тромбоксан, брадикинин. Перечисленные медиаторы воспаления участвуют в нарушении микроциркуляции, проницаемости капилляров и формируют отеки в результате увеличения гидростатического капиллярного давления и активации вазодилатации [18, 24].

Одновременно с этим изменяются активность клеточного кальция и метаболизм белка в скелетных мышцах, усиливается распад глюкозы, нарастает ацидоз, повышается концентрация острофазовых протеинов [9, 12].

Точный механизм поражения гепатоцитов и синусоидальных клеток печени под влиянием цитокинов изучен недоста-

точно. Имеются данные, что ФНО в сочетании с IL-6 оказывает прямое гепатотоксическое действие [13, 43].

Основным механизмом повреждения эндотелия канальцев почек под влиянием ФНО, лейкотриенов и липополисахарида микробов считают локальные изменения фибринолитической активности, повреждение эндотелия с последующим внутриклеточным отеком, увеличением числа лизосом, которые атакуют мембраны с отложением в них фибрина [49].

Нарушения коагуляции при ССВО сопровождаются тромбоцитопенией, появлением продуктов деградации фибриногена, а также фибронектина – ключевого модулятора иммунного ответа, который обеспечивает бактериальную опсонизацию и активацию Т-лимфоцитов, активацию свертывания [7, 9, 13]. В присутствии тромбопластина, поступающего в кровоток из поврежденных тканей и клеток, на фоне нарушенных функций эндотелиоцитов оба пути коагуляции формируют блокирование капиллярной циркуляции – основы СПОН [14, 24].

В ответ на инфекцию и экстремальные воздействия наступает иммунопаралич. Так называют феномен изменения соотношения клеток иммунного реагирования, неестественного увеличения активации комплемента и лимфоцитов [9, 29]. Это проявляется Т-клеточной дисфункцией – неполноценной пролиферацией на стимул, вплоть до стадии глубокого стресса под воздействием двух цитокинов – ИЛ-2 и гамма-интерферона, вследствие их неадекватной продукции. Наряду с этим системная гиперактивация моноцит-макрофагальных цитокинов вредна, так как стимулирует синтез дополнительных естественных медиаторов воспаления, таких как эйкозаноиды, ИЛ-8 и др. [13, 29].

Активация системы комплемента под влиянием эндотоксина сопровождается значительной инволюцией обоих его путей: С3а и С5а. Эта активация обеспечивает продукцию анафилотоксинов, интерлейкинов, простагландинов, фактора активации тромбоцитов, ФНО- α , тромбосана A2, а также активацию полиморфноядерных лейкоцитов с высвобождением лизосомальных ферментов, радикалов кислорода, продуктов арахидоновой кислоты [9, 24].

На основании цитокиновой теории СПОН R.C. Bone ввел термин «компенсаторный противовоспалительный ответ» (compensatory antiinflammatory response syndrome – CARS) со следующими клини-

ческими вариантами:

1. Превалирование ССВО (inflammatory response syndrome – SIRS) (органный дисфункция; апоптоз);

2. Превалирование CARS (супрессия иммунной системы; повышенная чувствительность к инфекции);

3. Сбалансированность SIRS и CARS (возврат к здоровью) [24].

Высокий уровень провоспалительных цитокинов сохраняется более 48 часов [7, 29], вызывая внутрисосудистую воспалительную реакцию, повреждение эндотелия и генерализованное увеличение сосудистой проницаемости [10, 16]. Затем наступает уменьшение содержания провоспалительных цитокинов. Уменьшение содержания провоспалительных цитокинов через 48 часа можно объяснить компенсаторным выбросом противовоспалительных медиаторов [18]. Предполагается, что ИЛ-10 может служить потенциальным медиатором, запускающим CARS. Действуя через ц-АМФ, ИЛ-10 ингибирует избыточную продукцию ФНО-альфа и является макрофагугнетающим фактором [48].

Таким образом, степень нарушения микроциркуляции и формирования множественной недостаточности органов при СПОН зависит от сочетанного повреждения гомеостаза под воздействием цитокинов.

Как известно, любая травма тела приводит к местным и генерализованным реакциям организма. Выделяют четыре типа таких реакций: реакция сердечно-сосудистой системы, вторичное токсическое поражение из-за всасывания продуктов распада ткани, нейроэндокринный ответ и метаболическая реакция [14, 15, 27, 28].

Первичным нарушением при всех критических состояниях является дисрегуляция кислородного обмена между кровью и тканями. Состояние длительной гипоксии органов становится фактором прогрессивного торможения всех энергозависимых процессов, которые ответственны за структурное обеспечение внутриклеточной реакции [16, 27]. Формирующаяся гипоксия тканей приводит к увеличению содержания в них молочной кислоты и тем самым к ацидозу [10, 15]. В дальнейшем в системе кровообращения происходят дополнительные изменения. Эти изменения обуславливаются механизмами возникновения шока и играют решающую роль в том, будет ли шок обратимым, в случае устранения вызвавших его причин [14].

Среди множества метаболических расстройств особого внимания заслуживает

так называемый оксирадикальный стресс, который формирует аутоповреждения при сепсисе [12, 28, 35, 38]. Оксирадикальная активация фосфолипидов инициирует не только продукцию эйкозаноидов, но и ответственна за альтерацию мембран клеток и внутриклеточных органелл. Усиление продукции оксирадикалов способствует накоплению веществ, инактивирующих естественные продукты синтеза эндотелиальных клеток, нейронов, эндокарда, миокарда, тромбоцитов, обеспечивая адекватную микроциркуляцию [10, 46, 47].

Ряд исследователей считает, что нарушение метаболизма и является ключевым звеном в развитии ПОН [12, 14, 24]. Более того, синдром ПОН они рассматривают как клинически конечную стадию системного гиперметаболического ответа организма [20, 25].

Рассмотрим изменения метаболизма при синдроме системного воспалительного ответа [3, 26].

Метаболизм углеводов. Сразу после травмы возрастает скорость продукции глюкозы гепатоцитами [14, 16, 17]. Усиливается мобилизация аминокислот из миоцитов и висцеральных клеток для глюконеогенеза [23]. Появляется толерантность клеток к глюкозе [16, 25]. Сочетание толерантности периферических тканей к глюкозе и чрезмерной активации глюконеогенеза составляет основной тип нарушения углеводного обмена.

Метаболизм белков. После травмы наступает перераспределение протеинов для глюконеогенеза, синтез острофазовых белков, цитокинов [9, 21]. Несмотря на повышенный синтез белка, преобладает распад белковых субстанций, что проявляется в отрицательном азотистом балансе [27].

Метаболизм липидов. После травмы происходит активация липолиза [28]. Наблюдается снижение утилизации жирных кислот и триглицеридов тканями [6, 30, 35]. Наступает снижение активности липопротеинлипазы [5, 35, 38].

Большинство авторов говорят о наличии единого синдрома гиперметаболизма (гиперкатаболизма, аутоканнибализма) [25, 47]. Этот синдром представляет собой суммарный метаболический ответ организма на генерализованную воспалительную реакцию [14, 25].

Основной чертой всей совокупности изменений обмена веществ при синдроме гиперметаболизма является сочетание гиперпотребности организма в различных субстратах для адаптации к повышенным затратам энергии с толерантностью тка-

ней к этим же субстратам. Глобальной физиологической характеристикой гиперметаболизма является увеличение скорости обмена веществ в два и более раз по сравнению с основным обменом, что сопровождается значительным увеличением потребления кислорода, отрицательным азотистым балансом, гиперпродукцией CO_2 [25].

Тканевая дизоксия служит базой для формирования аномального механизма экстракции O_2 периферическими тканями [15, 27]. Происходит это за счет недостаточной десатурации поступающего в капилляры гемоглобина [15]. Системный выброс цитокинов, катехоламинов, ангиотензина II, простагландинов способствует формированию тканевого шунта со снижением перфузии [29]. Следствием прогрессирующего течения гиперметаболизма является не только специфическая органная дисфункция, но и белково-энергетическая недостаточность с последующей кахексией [29, 41].

При гиперметаболизме происходит мобилизация энергии и субстратов для поддержания воспаления, иммунных реакций и регенерации тканей. Увеличение потребления O_2 и выработки углекислоты является следствием возрастающей почти в два раза энергопотребности покоя [15]. В то время как имеет место суммарное увеличение количества потребляемых нутриентов, включая глюкозу, отмечается абсолютное снижение калорий, получаемых при окислении глюкозы, и увеличение количества калорий, выделяющихся при окислении аминокислот [9, 15]. Имеет место увеличение активности процессов гликогенолиза и глюконеогенеза, причем введение глюкозы и инсулина никак не влияет на скорость биохимических реакций [17]. Основными субстратами для глюконеогенеза являются лактат, глутамин, аланин, глицин, серин, глицерол [9, 16]. Несмотря на повышенную продукцию гепатоцитами глюкозы, синтез инсулина не увеличивается, что приводит к спонтанной гипергликемии [15]. Избыточное поступление в организм глюкозы приводит к гипреосмолярному синдрому, жировой инфильтрации печени, увеличению продукции CO_2 [28, 33]. Для обмена липидов характерно усиление липолиза и торможение липогенеза. Увеличивается оборот жирных кислот с длинной и средней цепью [33]. Изменяется плазменный профиль жирных кислот: концентрация олеиновой кислоты увеличивается, а линолевой и арахидоновой снижается [16, 23].

В значительной степени возрастает катаболизм белков [9]. Несмотря на ускоренный синтез протеинов, реакции распада и потребления белков создают отрицательный азотистый баланс [9]. Аминокислоты мобилизуются из скелетной мускулатуры, соединительной ткани, нефункционирующего кишечника и поддерживают раневой процесс, синтез острофазовых молекул [9, 16].

Повреждение ткани стимулирует продукцию цитокинов макрофагами, которые в свою очередь увеличивают выработку острофазовых молекул, при этом снижается или даже прекращается синтез других («спокойных») органических белков [7]. Из-за короткой жизни (период полураспада 1-2 дня) острофазовые белки увеличивают белковый профиль плазмы, однако содержание висцеральных белков снижается [9]. По мере выздоровления или при адекватной нутритивной поддержке соотношение сменяется в обратную сторону [9]. Суточная экскреция аминокислот с мочой достигает 25-30 г и не подвергается полной коррекции парентеральным введением донаторов азота и энергии [33, 49].

Данные биохимические характеристики гиперметаболизма создают множество порочных кругов, результатом взаимодействия которых, является потеря структуры и несостоятельность продукции энергии клеткой [24, 25]. Некоторые авторы даже вводят понятие гиперметаболической гипоксии как вида тканевой гипоксии, обусловленной дисбалансом процессов синтеза и ресинтеза молекулы АТФ митохондрией клетки [27, 28].

Таким образом, мы рассмотрели патофизиологические аспекты системного воспалительного ответа и гиперметаболизма в динамике травматической болезни. Между тем многие стороны начального этапа патогенеза травматической болезни, связанные с гиперметаболизмом, изучены недостаточно. В литературе крайне мало работ, в которых были бы приведены критерии гиперметаболизма, используемые для уточнения тяжести и прогноза течения травматической болезни. Требуют решения вопросы дальнейшего изучения природы толерантности тканей к субстратам при их гиперпотребности, а также исследование влияния провоспалительных цитокинов – ИЛ-6, ИЛ-8 и ФНО-альфа на механизмы толерантности и гиперпотребности тканей к этим субстратам. Мало разработаны вопросы связи показателей обменных нарушений с транслокацией микроорганизмов и структурой бактериаль-

ного сепсиса.

A.D. Esaulov, A.I. Faber, A.V. Maznioglov

FEATURES OF SYSTEMIC INFLAMMATORY RESPONSE AND METAMORPHOSIS MA IN SEVERE MECHANICAL INJURY

Abstract. The presented review analyzes the data and some features of the systemic inflammatory response in severe mechanical injury. In particular, the issues of the influence of a disseminated inflammatory reaction, accompanied by the activation and release of a large number of biologically active compounds (cytokines) in the pathogenesis of multiple organ failure syndrome, are considered. It has been shown that the main mechanism of damage to the endothelium of the renal tubules under the influence of cytokines, leukotrienes and lipopolysaccharide of microbes are local changes in the fibrinolytic activity of the blood, followed by intracellular edema, an increase in the number of lysosomes that attack the membranes with the deposition of fibrin in them. The state of prolonged hypoxia of organs becomes a factor in the progressive inhibition of all energy-dependent processes that are responsible for the structural support of the intracellular reaction. Meanwhile, hypermetabolism mobilizes energy and substrates to support inflammation, immune responses, and tissue regeneration. Changes in the circulatory system and at the level of hypermetabolism play a crucial role in whether the shock will be reversible if the causes that caused it are eliminated or not.

Key words: trauma, systemic inflammatory response, hypermetabolism.

ЛИТЕРАТУРА

1. Агаджанян В.В., Устьянцева И.М., Пронских А.А., Кравцов С.А., Новокшенов А.В., Агаларян А.Х. и др. Политравма. Неотложная помощь и транспортировка. – Новосибирск: Наука, 2008. – 320 с.
2. Агаджанян В.В., Устьянцева И.М., Хохлова О.И. Синдром системного воспалительного ответа и полиорганная дисфункция у детей с политравмой // Политравма. – 2012. – №4. – С. 69-81.
3. Агаджанян В.В. Организация медицинской помощи при множественной и сочетанной травме (политравме): клинические рекомендации (протокол лечения) // Политравма. – 2015. – №4. – С. 6-19.
4. Анкин Н.Л. и др. Оценка динамики показателей течения воспалительного процесса у пациентов с открытыми переломами костей голени // Хирургия. Восточная Европа. – 2018. – Т.7, №3. – С. 317-325.
5. Борисов М.Б., Гаврилин С.В. Синдром жи-

- ровой эмболии при тяжелых сочетанных травмах // Вестник хирургии им. И.И. Грекова. – 2006. – №5. – С. 68-71.
6. Бояринова Л.В., Бояринов Г.А., Соловьева О.Д. и др. Окислительный стресс и дислипидемия в патогенезе сочетанной черепно-мозговой травмы // Медицинский альманах. – 2016. – №5. – С. 127-130.
 7. Варюшина Е.А. Провоспалительные цитокины в регуляции процессов воспаления и репарации: дис. д-ра биол. наук – Санкт-Петербург: 2012. – 256 с.
 8. Возианов А.Ф., Бутенко А.К. Цитокины. Биологические и противовоспалительные свойства. – К.П. – Зак – Київ: «Наукова думка», 1998. – 317 с.
 9. Вологжанин Д.А., Сосюрин А.Е., Калинина Н.М. и др. Белковый обмен и иммунный статус пострадавших при травматической болезни // Российский биомед. журнал. – 2005. – Т.1, №6. – С. 530-540.
 10. Володин Н.Н., Дегтярева М.В., Дмитриук С.В. и др. Справочник по иммунотерапии для практического врача. – СПб: Диалог, 2020. – 446 с.
 11. Габдулхаков Р.М., Гараев Р.Г., Нигматуллин К.А., Тимербулатов М.В., Викторов В.В. Стратегия обеспечения догоспитальной помощи при политравме // Гений ортопедии. – 2008. – №4. – С. 123-125.
 12. Гребенчиков О.А., Забелина Т.С., Филипповская Ж.С. и др. Молекулярные механизмы окислительного стресса // Вестник интенсивной терапии. – 2016. – №3. – С. 13-21.
 13. Демьянов А.В., Котов А.Ю., Симбирцев А.С. Диагностическая ценность исследования уровня цитокинов в клинической практике // Цитокины и воспаление. – 2020. – Т.2, №3. – С. 20-35.
 14. Ельский В.Н., Климовицкий В.Г., Золотухин С.Е. и др. Избранные аспекты патогенеза и лечения травматической болезни. – Донецк: «Лебедь», 2002. – 360 с.
 15. Еременко А.А. Оценка кислородного статуса больных в критических состояниях / Неотложная медицина в мегаполисе: Научн. матер. межд. форума. – М., 2004. – С. 76-77.
 16. Зайчик А.Ш., Гурилов Л.П. Основы патологии. – ЭЛБИ-СПб: Санкт-Петербург, 2000. – 687 с.
 17. Калмыкова З.А., Кононенко И.В., Скляник И.А., Шестакова М.В., Мокрышева Н.Г. Гипергликемия и возможные механизмы повреждения β -клеток у пациентов с COVID-19 // Сахарный диабет. – 2020. – Т.23, №3. – С. 229-234.
 18. Камышников В.С. Справочник по клинико – биохимическим исследованиям в лабораторной диагностике. – М.: МЕДпресс-информ, 2020. – 920 с.
 19. Капитонов В.М., Остапенко Д.А. «Окислительный стресс» и его коррекция у больных с тяжелой сочетанной травмой // Общая реаниматология. – 2010. – Т. VI, №4. – С. 70-75.
 20. Касимов Р.Р., Махновский А.И., Миннуллин Р.И., Чуприна А.П., Лютов В.В., Блинда И.В. и др. Медицинская эвакуация: организация и критерии транспортабельности пострадавших с тяжелой травмой // Политравма. – 2018. – №4. – С. 14-21.
 21. Киреева Е.А. Изменения белкового метаболизма после скелетной травмы // Гений ортопедии. – 2013. – №4. – С. 109-113.
 22. Киреева Е.А., Стогов М.В., Карасев А.Г. Лабораторные биохимические маркеры тяжести травмы в остром периоде после множественных переломов костей конечностей // Клиническая лабораторная диагностика. – 2016. – Т.61, №6. – С. 348-351.
 23. Кривенко С.Н., Рушай А.К., Донченко Л.И. и др. Особенности метаболических процессов острого периода множественной травмы конечностей // Скорая мед. помощь. – 2003. – Т.4, №4. – С. 39-40.
 24. Лейдерман И.Н. Синдром полиорганной недостаточности (ПОН). Метаболические основы // Вестник интенсивной терапии. – 1999. – №3. – С. 19-22.
 25. Лейдерман И.Н., Руднов В.А., Клейн А.В., Николаева Э.К. Синдром гиперметаболизма – универсальное звено патогенеза критических состояний // Вестник интенсивной терапии. – 1997. – №3. – С. 17-23.
 26. Лукин С.Ю. Иммунные, метаболические и гемостатические изменения у пациентов с тяжелой травмой в посттравматическом периоде // Современные проблемы науки и образования. – 2017. – №2; URL: <https://science-education.ru/ru/article/view?id=26322> (дата обращения: 14.02.2025).
 27. Лукьянова Л.Д. Биоэнергетическая гипоксия: понятие, механизмы и способы коррекции // Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. – 1997. – Т.124, №6. – С. 244-254.
 28. Лысенко В.И. Оксидативный стресс как неспецифический фактор органических повреждений (обзор литературы и собственных исследований) // Медицина

- невідкладних станів. – 2020. – Т.16, №1. – С. 31-35.
29. Маслова Н.Н., Семакова Е.В., Мешкова Р.Я. Состояние цитокинового статуса больных в разные периоды травматической болезни головного мозга // Иммунология, аллергология и инфектология. – 2001. – №3. – С. 26-30.
 30. Мороз В.В., Молчанова Л.В., Муравьева М.Ю., Марченков Ю.В., Решетняк В.И. Нарушения липидного обмена после тяжелой механической травмы // Общая реаниматология. – 2006. – Т.11, №5-6. – С. 40-43.
 31. Немченко Н.С., Гончаров А.В., Борисов М.Б. Метаболические основы патогенеза тяжелой сочетанной травмы // Вестник хирургии им. И.И. Грекова. – 2001. – Т.160, №5. – С. 114-119.
 32. Орадова А.Ш., Садуакасова К.З., Лесова С.Д. Лабораторная диагностика цитокинов (обзорная статья) // Вестник КазНМУ. – 2017. – №2. – С. 200-203.
 33. Политравма: диагностика: диагностика, тактика, лечение / А.К. Чертков, И.А. Обухов, А.В. Баженов и др. – Екатеринбург: УГМУ, 2016. – 16 с.
 34. Радивилко А.С., Григорьев Е.В. Полиорганная недостаточность при тяжелой сочетанной травме: структура и прогноз формирования // Медицина в Кузбассе. – 2016. – №1. – С. 90-98.
 35. Руководство по клинической и лабораторной диагностике / Под ред. М.А. Базарновой, А.И. Воробьевой. – Киев, 1996. – 450 с.
 36. Стогов М.В., Люлин С.В., Куреева Е.А., Тушина Н.В., Свириденко А.С. Оценка эффективности применения некоторых лабораторных тестов для мониторинга посттравматического состояния у пациентов с политравмой // Гений ортопедии. – 2017. – Т.23, №3. – С. 297-301.
 37. Устьянцева И.М., Петухова О.В. Влияние сроков оперативного лечения больных с политравмой на показатели метаболизма и стресс-реактивность организма // Политравма. – 2007. – №1. – С. 48-52.
 38. Хубутия М.Ш., Шабанов А.К., Булава Г.В., Дорфман А.Г. и др. Окислительный дистресс у пострадавших с тяжелой сочетанной травмой // Общая реаниматология. – 2014. – Т.10, №2. – С. 23-30.
 39. Amin S., Achenbach S.J., Atkinson E.J. et al. Trends in fracture incidence: A population-based study over 20 years // J. Bone Miner Res. – 2014. – Vol.29. – №3. – P. 581-589.
 40. Dinarello C.A. Immunological and inflammatory functions of the interleukin-1 family // Annu. Rev. Immunol. – 2009. – Vol. 27. – P. 519-550.
 41. Goldring S.R., Goldring M.B. The role of cytokines in cartilage matrix degeneration in osteoarthritis // Clin. Orthop. Relat. Res. – 2020. – S. 27-36.
 42. Faul M., Coronado V. Epidemiology of traumatic brain injury // Handbook Clin Neurol. – 2015. – Vol.127. – P. 3-13.
 43. Fischer B.A., Mundle S., Cole A.A. Tumor necrosis factor- α induced DNA cleavage in human articular chondrocytes may involve multiple endonucleolytic activities during apoptosis // Microsc. Res. Tech. – 2018. – Vol.50. – №3. – P. 236-242.
 44. Kippnich M., Jeltting Y., Markus C., Kredel M., Wurmb T., Kranke P. Polytrauma following a truck accident: how to save lives by guideline oriented emergency care // Anaesthesist. – 2017. – Vol.66(12). – P. 948-952.
 45. Kramer A.A., Sebat F., Lissauer M. A review of early warning systems for prompt detection of patients at risk for clinical Decline // J. Trauma Acute Care Surg. – 2019. – Vol.87, №1, Suppl.1. – S. 67-73.
 46. Lushchak V.I., Storey K.B. Oxidative stress concept updated: definitions, classifications and regulatory pathways implicated // EXCLI Journal. – 2021. – Vol.20. – P. 956-967.
 47. Săndesc D. Oxidative stress in the critically ill polytrauma patient // The Journal of Critical Care Medicine. – 2015. – №1. – P. 81-82.
 48. Taylor R.W. Sepsis, sepsis syndrome and septic shock // Clinical Care. – Philadelphia: Lippincott, 1992. – 537 p.
 49. Werb R., Linton A.L. Aetiology, diagnosis, treatment and prognosis of acute renal failure in an intensive care unit // J. Trauma. – 1994. – Vol.21. – P. 127-141.

УДК 616.72–002.77

В.В. Скворцов, Е.М. Скворцова, Г.С. Акимочкин, М.А. Чудасов

СИНДРОМ ФЕЛТИ В ПРАКТИКЕ СЕМЕЙНОГО ВРАЧА (КЛИНИЧЕСКАЯ ЛЕКЦИЯ)ФГБОУ ВО ВолгГМУ МЗ РФ
Кафедра внутренних болезней

Реферат. Синдром Фелти – редкое заболевание, являющееся осложнением ревматоидного артрита и ослабляющее иммунитет больного. На сегодняшний день критериями его диагностики являются наличие антинуклеарных антител (особенно антигранулоцитарных), выявление миелоидной гиперплазии костного мозга со сдвигом в сторону незрелых клеточных элементов. При данном заболевании имеет место поражение дистальных суставов конечностей: кистей и стоп. Замечено, что пациенты с синдромом Фелти имеют повышенную склонность к бактериальной инфекции,отяжеляющей течение основного заболевания. На УЗИ выявляется значительное увеличение селезёнки, которая, однако, безболезненна при пальпации. Спленомегалии сопутствует нейтропения, которую связывают с циркулирующими в крови в большом количестве иммунными комплексами. Статья повествует об основных пунктах клинической картины и диагностических критериях, позволяющих выявить данный синдром и оптимизировать терапию больных.

Ключевые слова: ревматоидный артрит, синдром Фелти, спленомегалия, нейтропения, системные проявления, диагностика, лечение.

В 1924 г. 29-летний американский врач Augustus Roi Felty впервые описал пятерых больных с поразительно похожими симптомами: артритом, спленомегалией и лейкопенией.

Спустя годы этот симптомокомплекс после проведения пациенту с ним спленэктомии стали называть синдромом Фелти (СФ) [2, 12]. Выделение СФ обосновывалось повышенной склонностью таких больных к бактериальной инфекции. Согласно определению, которое приводится академиком В.А. Насоновой, СФ – форма ревматоидного артрита (РА), характеризующаяся помимо поражения суставов нейтропенией и спленомегалией. Нейтропению связывают с обнаруживаемыми в большом количестве циркулирующими иммунными комплексами, которые могут нарушать функции нейтрофилов, способствуя их ускоренному фагоцитозу, прежде

всего в селезенке. Не исключается большая роль специфических антител к лейкоцитам, в т.ч. нейтрофильным [2, 12].

При СФ в большинстве случаев наблюдается типичное для РА поражение преимущественно мелких суставов кистей и стоп разной степени выраженности. Часто обнаруживаются внесуставные проявления РА: подкожные узелки, полиневропатия, генерализованная лимфаденопатия, гепатомегалия, полисерозит, миокардит, признаки синдрома Шегрена (Съегрена) [6, 10]. Повышенная частота возникновения инфекционных заболеваний объясняется снижением основных функций лейкоцитов (фагоцитоза, хемотаксиса, бактерицидной активности). Значительно увеличиваются размеры селезенки, в среднем ее вес при этом синдроме в 4 раза больше нормы. Диагноз ставят на основании появления у больных РА нейтропении и спленомегалии. Дифференциальную диагностику проводят с миелопролиферативными заболеваниями, лимфомами, саркоидозом, туберкулезом, при гепатомегалии – также с циррозом печени [11].

Таким образом, СФ – это осложнение РА. Данный синдром определяется наличием трех патологий: РА, спленомегалии и лейкопении. Этот синдром не слишком распространен. Он возникает в среднем только у 1% пациентов с РА [12]. Болеют чаще женщины в возрасте 50 лет и старше [2, 12].

У детей он встречается реже, чем у взрослых. Со времен А.Р. Felty почти не внесено принципиальных дополнений в понимание сущности этого синдрома. Болезнь протекает аналогично суставно-висцеральной форме РА, однако суставной синдром выглядит не столь злокачественно, как при указанной форме. Чаще на первое место выступают висцеральные проявления. Довольно рано, наряду с полиартри-

© В.В. Скворцов, Е.М. Скворцова, Г.С. Акимочкин, М.А. Чудасов

© Архив клинической и экспериментальной медицины, 2024

том или несколько позже, определяется увеличенная селезенка (плотная на ощупь, безболезненная). С течением времени она может достигнуть больших размеров.

Кроме перечисленных симптомов, течение СФ нередко сопровождается лихорадкой, мышечной атрофией, пигментацией и язвами на коже голеней, полисерозитом, полиневропатией, эписклеритом, лимфаденопатией, гепатомегалией [8].

В диагностике СФ решающее значение придается наличию в анамнезе РА и лабораторным показателям (высоким титрам ревматоидного фактора (РФ), лейкопении, нейтропении, тромбоцитопении). Лечебный алгоритм при СФ включает в основном назначение кортикостероидов и других иммунодепрессантов, плазмафереза; проведение спленэктомии [6, 7].

Этиология и патогенез

Механизм возникновения СФ сложен и до конца не изучен. Происхождение нейтропении связывают с несколькими причинами. С одной стороны, циркулирующие иммунные комплексы (ЦИК), в большом количестве обнаруживаемые в крови у этих больных, могут нарушать функции нейтрофилов, способствуя их ускоренному фагоцитозу прежде всего в селезенке, что ведет к ее гиперплазии. Это подтверждается работами В.А. Насоновой и сотр. (1980), Харда (E.R. Hurd, 1977), которые обнаружили в цитоплазме нейтрофилов включения, состоящие из иммуноглобулинов и комплемента. Не исключено, что основную роль в этом процессе играют специфические антитела к лейкоцитам, в том числе и нейтрофильным, обнаруживаемые у больных с СФ. Предполагают также, что в развитии нейтропении принимают участие гуморальные и клеточные факторы, угнетающие созревание лейкоцитов в костном мозге [4, 9].

Клиническая картина

Наиболее часто заболевание начинается с появления хронической нейтропении, хотя возможны и другие гематологические нарушения. Вторым по частоте признаком является анемия. У большинства больных вследствие этих изменений отмечаются инфекции, которые требуют назначения антибактериальной терапии. Реже встречаются симптоматические анемии. Тяжелая персистирующая анемия у таких пациентов является фактором риска пневмонии и сепсиса. Другими характер-

ными локализациями инфекции являются кожа, носоглотка, перианальная зона. Встречается также спленомегалия, гепатомегалия, иногда лихорадка, потливость по ночам, потеря веса. Даже при отсутствии тяжелой анемии может развиваться хроническая утомляемость [5].

СФ обычно возникает у пациентов с серопозитивным РА (т.е. с положительным РФ), суставная симптоматика характеризуется развитием полиартрита с преимущественным вовлечением мелких суставов кистей и стоп. Кроме этого, системные висцеральные поражения при СФ включают миокардит, полисерозит, эписклерит, гепатомегалию. Селезенка на ощупь плотная, безболезненная. Возможно появление пигментации и язв на коже голеней. Вследствие лейкопении и угнетения иммунитета больные с синдромом Фелти склонны к повторным ОРВИ, пневмониям, рецидивирующим пиодермиям. Течение СФ может осложниться разрывом селезенки, портальной гипертензией, желудочно-кишечными кровотечениями, амилоидозом [1].

В ранние сроки наступают лейкопения (до $2 \times 10^9/\text{л}$), гранулоцитопения, анемия, тромбоцитопения, объясняемые большинством авторов гиперспленизмом. Повышенному разрушению в селезенке подвергаются, в частности, нейтрофилы, нагруженные фагоцитированными иммунными комплексами. При гистологическом исследовании селезенки выявляют гиперплазию пульпы, переполнение сосудов кровью и расширение синусов, участки некроза, которые являются следствием васкулитов, характерных для РА [1, 3].

В развернутой стадии болезни в костном мозге обнаруживают торможение созревания гранулоцитов на стадии промиелоцитов и миелоцитов, уменьшение количества зрелых нейтрофилов, увеличение числа плазматических клеток [7].

Характерными признаками являются также увеличение лимфоузлов (в различной степени), пеллагроидная пигментация кожи на открытых участках тела, прогрессирующая потеря веса, амиотрофия, увеличение печени. Как следствие агранулоцитоза могут развиваться некротический стоматит, агранулоцитарная ангина, сепсис и другие инфекционные болезни [1].

Размеры селезенки обычно увеличены значительно, однако возможен СФ и без спленомегалии. На ранних стадиях развития синдрома лейкопении может быть непостоянной [6].

Классическим лабораторным призна-

ком СФ является нейтропения. Кроме того, у большинства больных отмечается повышенное содержание РФ и антинуклеарных антител. В то же время наличие антител к HLA-антигенам, а также к рибонуклеопротеину, для таких пациентов не характерно. У многих больных также выявляются анемия и тромбоцитопения. Нередко встречаются антинейтрофильные цитоплазматические антитела и снижение содержания компонентов комплемента. Изменения костного мозга при СФ неспецифичны, однако исследование костного мозга может быть выполнено для более точной оценки состояния гемопоэза и исключения гематологических и негематологических злокачественных заболеваний. Костный мозг при СФ может быть нормоцеллюлярным, но наиболее часто встречаются миелоидная гиперплазия и нарушение созревания белых кровяных клеток [3].

СФ имеет более гомогенную генетическую основу, чем РА. Свыше 90% пациентов с СФ позитивны по HLA DR4, тогда как при РА этот антиген встречается в 60-70% случаев (в популяционном контроле в 30%). Кроме того, при СФ отмечается повышение частоты DR4-гомозигот, особенно носителей *0401/*0404, что приводит к увеличению относительного риска развития заболевания. Поэтому, несмотря на то, что предрасположенность к РА прочно связана с устойчивым HLA DRβ эпитопом QRKRAA, который ассоциирован с несколькими DRβ1-аллелями, развитие СФ ассоциируется главным образом с *0401-аллелью. Примерно у 40% больных СФ наблюдается экспансия больших гранулярных лимфоцитов (БГЛ) в периферической крови. БГЛ-синдром представляет собой редкий вариант лейкоза с низкой степенью злокачественности, который характеризуется нейтропенией и спленомегалией [4].

Осложнения синдрома Фелти

- Разрыв селезенки.
- Интеркуррентные инфекции.
- Портальная гипертензия с желудочно-кишечным кровотечением.

Диагностика и лечение синдрома Фелти

Основу для постановки клинического диагноза составляет сочетание ревматоидного полиартрита и спленомегалии. Для общего анализа крови характерны лейкопения, нейтропения, тромбоцитопения, анемия. Иммунологическое исследование крови при СФ обнаруживает высокие ти-

тры РФ, наличие антинуклеарных антител (особенно антигранулоцитарных), ЦИК, гипергаммаглобулинемию свыше 19% (повышение IgG и IgM) [4].

По данным миелограммы выявляется миелоидная гиперплазия костного мозга со сдвигом в сторону незрелых клеточных элементов. Данные инструментальных исследований (УЗИ суставов, рентгенографии, МРТ и КТ) малоинформативны.

СФ следует дифференцировать с лимфомами, саркоидозом, циррозом печени, гепатолиенальным синдромом.

Поиск путей эффективного лечения СФ продолжается. В настоящее время для стимуляции гранулоцитопоеза используются препараты лития.

С целью уменьшения риска развития интеркуррентных инфекций целесообразно введение гранулоцитаростимулирующего фактора. В рамках терапии, направленной на блокирование образования антигранулоцитарных антител, показано назначение глюкокортикоидов, других иммунодепрессантов (D-пенициллина, солей золота, метотрексата), проведение плазмафереза. При выраженной лейкопении и спленомегалии показана спленэктомия, однако у четверти больных даже после удаления селезенки нейтропения рецидивирует. Профилактика СФ не разработана; прогноз весьма серьезный. СФ увеличивает риск возникновения неходжкинских лимфом [10, 11].

Примеры формулировки диагноза синдрома Фелти

У врачей, встречающихся с сочетанием у больного РА, нейтропении и спленомегалии, характерным для СФ, обычно возникают проблемы с формулировкой диагноза, что наглядно подтверждается примерами из выписных эпикризов:

– Диагноз: РА, серопозитивный, поздняя стадия, активность умеренная (DAS28=3,5), эрозивный (рентгенологическая стадия 3), СФ (гепатоспленомегалия, лейкопения в анамнезе), антитела к циклическому цитруллинсодержащему пептиду (АЦЦП) (+), ФК II.

– Диагноз: РА по типу СФ (лейкопения за счет нейтропении, спленомегалия), серопозитивный, неэрозивный, рентгенологическая стадия 2, АЦЦП (+), ФК2.

– Диагноз: РА, серопозитивный, поздняя стадия, активность 2 (DAS28=4,48), эрозивный (рентгенологическая стадия IV), с системными проявлениями (СФ, гепатоспленомегалия, нейтро- и тромбоцитопения, лейкопения), АЦЦП (+), ФК2.

Приведенные примеры диагнозов де-

лают невозможным статистический анализ СФ, хотя указание на него имеется в каждом из них. Вышеуказанные затруднения с оформлением диагноза и последующим статистическим анализом, по-видимому, обусловлены тем, что в медицинской литературе СФ характеризуется как внесуставное проявление, осложнение или особая форма РА [3, 8]. Согласно Международной статистической классификации болезней и проблем, связанных со здоровьем 10-го пересмотра, «синдром Фелти, ревматоидный артрит со спленомегалией и лейкопенией» (код М05.0) представлен в разделе «Серопозитивный ревматоидный артрит» (код М05) как самостоятельная болезнь. В Российских клинических рекомендациях «Ревматология» в разделе «Ревматоидный артрит» также можно прочесть: «Особые клинические формы ревматоидного артрита: синдром Фелти» (М05.0) [2, 9]. В действительности клиническое состояние, которое называют СФ, является сочетанием РА и таких внесуставных проявлений, как лейкопения (нейтропения) и спленомегалия.

Лечение

В настоящее время не существует общепринятых рекомендаций по лечению СФ. Хороший эффект может быть получен при назначении базисных противовоспалительных препаратов (БПВП). Если больной не получает соответствующей медикаментозной терапии, следует в первую очередь рассмотреть вопрос об использовании метотрексата [7, 8]. При его назначении больным СФ, развившемся на фоне серопозитивного эрозивного РА, отмечалось значительное увеличение числа нейтрофилов, которое сопровождалось значительным уменьшением числа припухших суставов и скорости оседания эритроцитов, что позволило существенно снизить дозировку глюкокортикоидов. Благоприятные результаты отмечались также при назначении лефлуномида, сульфасалазина, циклофосфамида и циклоспорина. Глюкокортикоиды часто назначаются больным СФ и позволяют существенно увеличить число нейтрофилов, но длительное их применение нежелательно, поскольку они могут повышать риск возникновения инфекций [7, 8].

Поскольку выработка аутоантител является одним из механизмов развития СФ, использование антиВ-клеточных препаратов может быть патогенетически оправданным. Narváez J. и соавт. представили ре-

зультаты применения ритуксимаба (РТМ) у 8 больных СФ. 4 из них получали РТМ в дозе 1000 мг дважды с двухнедельным интервалом. У остальных применялась другая дозировка. Значительное увеличение числа нейтрофилов после первого цикла лечения наблюдалось в 5 случаях [1]. Гематологическое улучшение сопровождалось снижением уровня острофазовых показателей и положительной динамикой других проявлений СФ (уменьшением активности артрита и системных проявлений, прекращением рецидивирующих инфекций). Больные наблюдались в течение 6-14 месяцев. За этот период у одного из них отмечался рецидив нейтропении и проведен повторный курс лечения РТМ с хорошим эффектом. Позднее были описаны еще 2 больных СФ, у которых назначение РТМ позволило нормализовать число нейтрофилов и подавить активность артрита. В то же время применение ингибиторов ФНО-α у 6 больных СФ не привело к увеличению числа нейтрофилов [11].

Синдром Фелти – это редкое заболевание, форма ревматоидного артрита, характеризующаяся помимо поражения суставов нейтропенией и спленомегалией, курс эффективного лечения которого продолжает разрабатываться. Для уменьшения интенсивности разрушения гранулоцитов применяют спленэктомию. Основную терапию составляют препараты, содержащие золото, базисные противовоспалительные препараты (метотрексат, делагил, лефлуномид), глюкокортикоиды (преднизолон, метипред), генноинженерные биологические препараты (ритуксимаб, ингибиторы ФНО-α, гемопоэтические факторы роста). Проводятся сеансы плазмафереза [3, 7, 9, 10].

V.V. Skvortsov, E.M. Skvortsova, G.S. Akimochkin,
M.A. Chudasov

FELTY SYNDROME IN THE PRACTICE OF A FAMILY DOCTOR (CLINICAL LECTURE)

Abstract. Felty syndrome is a rare disease that is a complication of rheumatoid arthritis, which weakens the patient's immune system. To date, the diagnostic criteria are the presence of antinuclear antibodies (especially antigranulocytic antibodies); detection of myeloid hyperplasia of the bone marrow with a shift towards immature cellular elements. With this disease, damage occurs to the distal joints of the extremities: hands and feet. It has been noted that patients with Felty syndrome have an increased tendency to bacterial infection, which aggravates the course of the underlying disease. On ultrasound, a significant increase in the spleen is

detected, which, however, is painless on palpation. Splenomegaly is accompanied by neutropenia, which is associated with immune complexes circulating in large quantities in the blood. The article describes the main points of the clinical picture and diagnostic criteria for identifying this syndrome and correcting the therapy of patients.

Key words: *rheumatoid arthritis, Felty syndrome, splenomegaly, neutropenia, systemic manifestations, diagnosis, treatment.*

ЛИТЕРАТУРА

1. Бестаев Д.В. Некоторые особенности внесуставных (экстраартикулярных) проявлений у больных ревматоидным артритом республики Судан // Вестник новых медицинских технологий. – 2023. – Т.30, №2. – С. 6-11.
2. Введенский С.А., Скворцов В.В. Синдром Фелти // Медицинская сестра. – 2019. – Т.21, №7. – С. 28-32.
3. Долженко Е.С., Косицина Е.К. Системные проявления ревматоидного артрита // European research: innovation in science, education and technology. – 2019. – С. 42-44.
4. Евстигнеева Л.П. Синдром Фелти, возможные причины, клинические проявления и варианты лечения / Дни ревматологии в Санкт-Петербурге. – 2020. – С. 66-67.
5. Зборовская И.А. Многоликий ревматоидный артрит: синдром Фелти / Дни ревматологии в Санкт-Петербурге-2019. – 2019. – С. 106-107.
6. Каратеев Д.Е., Олюнин Ю.А. О классификации ревматоидного артрита // Научно-практическая ревматология. – 2008. – №46(1). – С. 5-16.
7. Конорев М.Р. Современные подходы к фармакотерапии ревматоидного артрита // Вестник фармации. – 2020. – №1(87). – С. 6-18.
8. Муравьев Ю.В. Внесуставные проявления ревматоидного артрита // Научно-практическая ревматология. – 2018. – Т.56, №3. – С. 356-362.
9. Олюнин Ю.А. Синдром Фелти // Современная медицина. – 2019. – №1(13). – С. 145-148.
10. Фоломеева О.М., Насонов Е.Л., Андрианова И.А. Ревматоидный артрит в ревматологической практике России: тяжесть заболевания в российской популяции больных. Одномоментное (поперечное) эпидемиологическое исследование (RAISER) // Научно-практическая ревматология. – 2010. – №48(1). – С. 50-60.
11. Хоролец Е.В. Кардиоваскулярные осложнения при ревматоидном артрите // Главный врач Юга России. – 2020. – №2(72). – С. 39-43.
12. Dwivedi N. et al. Felty's syndrome autoantibodies bind to deiminated histones and neutrophil extracellular chromatin traps // Arthritis & rheumatism. – 2012. – Т.64, №4. – С. 982-992.

**НОВАЯ КОРОНАВИРУСНАЯ ИНФЕКЦИЯ COVID-19 И ГЕПАТОБИЛИАРНАЯ СИСТЕМА:
КЛИНИЧЕСКАЯ ЛЕКЦИЯ**

ФГБОУ ВО ВолгГМУ МЗ РФ
Кафедра внутренних болезней

Реферат. Недавняя вспышка новой коронавирусной инфекции COVID-19 привела к режиму пандемии. Диссеминированное повреждение легких с развитием острого респираторного дистресс-синдрома является основной причиной смертности при COVID-19. Хотя печеночная недостаточность не возникает при отсутствии ранее существовавшего заболевания печени, поражение печени при COVID-19 может коррелировать с общей тяжестью заболевания и служить прогностическим фактором развития острого респираторного дистресс-синдрома. Пациенты с хроническими заболеваниями печени подвергаются повышенному риску тяжелого течения заболевания и смерти после заражения SARS-CoV-2, а COVID-19 усугубляет повреждение печени у пациентов с хроническими заболеваниями печени. Симптомы поражения пищеварительной системы и нарушения функции печени часто встречаются у пациентов с COVID-19. И, скорее всего, нарушение функции печени обусловлено сочетанием нескольких механизмов повреждения, поэтому медицинские работники должны уделять внимание лечению ранее существовавшего заболевания печени и контролировать функцию печени у пациентов с COVID-19 во время проводимого лечения.

Ключевые слова: короновирусная инфекция, COVID-19, постковидный синдром, поражения печени.

*Постковидные поражения
желудочно-кишечного тракта*

Заболевание COVID-19, вызванное коронавирусом тяжелого острого респираторного синдрома-2 (SARS-CoV-2), приобрело статус пандемии и до сих пор представляет достаточную угрозу общественному здравоохранению. Но, как выяснилось, дыхательные пути не являются уникальным местом поражения для SARS-CoV-2; он локализуется и в почках, и в сердце, печени, головном мозге [5].

Представители семейства *Coronaviridae*, включая SARS-CoV-2, SARS-CoV и MERS-CoV – это оболочечные вирусы, характеризующиеся положительным геномом одноцепочечной РНК объемом около 30 КБ. Уста-

новлено, что ангиотензинпревращающий фермент 2 (АПФ2) является основным вирусным рецептором для SARS-CoV и SARS-CoV-2. Повсеместное распространение основного рецептора проникновения вируса АПФ2 может объяснить, как SARS-CoV-2 способен вызывать распространенное заболевание, поражающее системные органы [9].

Говоря об особенностях клинической картины, появились данные, что у некоторых пациентов наблюдаются только гриппоподобные симптомы: лихорадка, кашель, миалгия и выраженная астения, однако у ряда больных могут быстро развиваться и острый респираторный дистресс-синдром, и острая дыхательная недостаточность, и другие жизнеугрожающие осложнения. Нередко у пациентов с COVID-19 наряду с респираторной симптоматикой присутствуют симптомы и со стороны желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) и нарушения функции печени по данным биохимического анализа крови. При этом анамнез пациента указывает на заболевания гепатобилиарного тракта [2].

*Ковидное и постковидное поражение
печени*

Поражение печени, как-либо связанное с инфекцией COVID-19, определяется как любое повреждение печени, возникающее во время течения заболевания и лечения пациентов с COVID-19, с уже существующим заболеванием печени или без него [6]. Описывают множество потенциальных патомеханизмов повреждения:

- прямая цитотоксичность в результате активной вирусной репликации SARS-CoV-2 в печени,
- иммуноопосредованное повреждение печени вследствие тяжелой воспалительной реакции (SIRS) при COVID-19,
- гипоксические изменения, вызванные дыхательной недостаточностью,

© В.В. Скворцов, Д.М. Володина, Е.М. Скворцова
© Архив клинической и экспериментальной медицины, 2024

- сосудистые изменения из-за коагулопатии, эндотелиита или застойных явлений в сердце в связи с правожелудочковой недостаточностью,
- лекарственное повреждение печени [1, 6].

И даже это не является полным списком, так как возникшая патология любого органа в сочетании с инфекцией COVID-19 может привести к печеночному повреждению и наоборот – обострение хронического заболевания печени может привести к возникновению новой патологии в организме на фоне инфекционного заболевания [10].

По мнению некоторых ученых, SARS-CoV-2 способен индуцировать апоптоз гепатоцитов за счет выработки специфического белка 7a, который индуцирует клеточный апоптоз через каспазозависимый путь в различных органах (включая легкие, почки и печень), что дополнительно подтверждает возможность SARS-CoV-2 напрямую вызывать повреждение печени [1].

В одном из исследований описано, что пациенты с неалкогольной жировой болезнью печени (НАЖБП) имели более высокий риск прогрессирования инфекции COVID-19 до тяжелой формы и более длительное время выделения вируса. А как показал многофакторный анализ, пациенты с отклонениями в результатах исследований функции печени преимущественно были мужчинами старших возрастных групп с высоким индексом массы тела (ИМТ). Большинство из них в анамнезе имели фоновое заболевание печени, включая НАЖБП, алкогольную болезнь печени (АБП), хронический вирусный гепатит или другую патологию [1].

Ожирение и НАЖБП связаны с повышенной выработкой провоспалительных цитокинов: TNF- α , жировыми клетками и клетками Купфера. Среди всех интерлейкинов (ИЛ) ИЛ-6 играет важную роль в сети медиаторов воспаления и может провоцировать нарушения свертывания крови различными путями [5].

Таким образом, чрезмерная активация иммунной системы вызывает повреждение кровеносных сосудов, в особенности, микрососудистого русла, активируя механизмы свертывания крови и подавляя фибринолиз. Возникающая коагулопатия приводит к генерализованным нарушениям микроциркуляции, способствуя развитию полиорганной недостаточности (ПОН). Повышение уровня D-димера и фибриногена в анализах крови отмечается даже при легких формах COVID-19. Даль-

нейшее прогрессирование тяжести инфекции как раз связано с нарастанием явлений коагулопатии [1, 7].

Одна из них проявляется в виде стимуляции синтеза в печени тромбопоэтина, фибриногена, повышенной экспрессии фактора роста эндотелия сосудов, тканевых факторов моноцитов и активации внешней системы свертывания крови. Образующийся тромбин является стимулятором синтеза эндотелием сосудов провоспалительных цитокинов, что образует некий порочный круг [1, 4].

Обращаясь к исследовательским работам китайских ученых, которые изучали механизмы снижения уровня гемоглобина у больных COVID-19, выяснилось, что SARS-CoV-2 с эритроцитами взаимодействует посредственно – с помощью неструктурных белков вируса ORF1ab, ORF10 и ORF3a, которые не являются частью вирусной оболочки, но могут координировать атаку вируса на гем 1-бета-цепи гемоглобина и вытеснять из него железо с формированием порфирина. Поэтому в крови уменьшается количество гемоглобина, способного переносить кислород и углекислый газ, что приводит к тяжелой гипоксемии и может стать причиной воспалительного и ишемического повреждения органов, в том числе и паренхимы печени [1, 11].

При тяжелом течении COVID-19 на фоне дыхательной недостаточности и тяжелой гипоксии в некоторых случаях развивается выраженный цитолиз гепатоцитов, проявляющийся быстро нарастающим повышением аспартатаминотрансферазы в несколько десятков раз и в меньшей мере аланинаминотрансферазы при отсутствии других признаков печеночного повреждения. В основе этих патологических изменений лежат ишемические повреждения печени, связанные с метаболическим ацидозом, перегрузкой кальцием и нарушением проницаемости мембран митохондрий. Результатом гипоксии является активация клеток Купфера, которая способствует образованию активных форм кислорода. Данные процессы усиливают воспалительные и иммунные реакции, вовлекающие множество клеток и сигнальных молекул, и ведут к некрозу гепатоцитов [1, 3].

Еще одним описанным патологическим состоянием является стеатоз печени, микровезикулярный и макровезикулярный, наблюдавшийся при аутопсии пациентов с COVID-19, у которых данная инфекция была единственным фактором повреждения печени, а в некоторых случаях была доказана и гепатоцеллюлярная инфекция

SARS-CoV-2. Важно отметить, что накопление липидов в печени в результате инфекции COVID-19 необходимо дифференцировать от ранее существовавшей НАЖБП, жирового гепатоза [1, 10, 12].

Развитие ковидного стеатоза печени может быть спровоцировано нарушением липидного обмена и активности митохондрий в организме в результате прямых цитопатических эффектов SARS-CoV-2 и иммунопатологиями, вызванными цитокиновым штормом, а также побочными эффектами лекарственных средств [1, 12].

Одно американское исследование показало, что АБП и декомпенсированный цирроз были независимыми факторами риска высокой смертности у пациентов с COVID-19. Хотя в исследовании не была раскрыта классификация фиброза печени или осложнений у данных пациентов, высокого уровня смертности уже было достаточно для привлечения внимания врачей и пациентов [8].

Таким образом, еще одной патологией, которая может ухудшить течение коронавирусной болезни, является АБП – она вызывает неблагоприятные последствия у пациентов с COVID-19. Во-первых, алкоголь нарушает врожденную и адаптивную иммунную системы, влияя на функцию и выживаемость иммунных клеток, значительно ослабляя защиту организма от инфекции и, вероятно, делая пациентов более уязвимыми перед инфекцией SARS-CoV-2 и последующими вторичными бактериальными инфекциями. Во-вторых, хроническое употребление алкоголя повышает риск развития острого респираторного дистресс-синдрома – прямое воздействие алкоголя на иммунную функцию, снижение концентрации антиоксидантов и дисфункция альвеолярного эпителия в легких у людей с хроническим злоупотреблением алкоголем. В-третьих, метаболический синдром, формирующийся у большинства пациентов с злоупотреблением алкоголя в анамнезе, независимо связан с тяжелыми исходами COVID-19. А ограничения карантинного режима во время эпидемии могли спровоцировать частое употребление алкоголя и, соответственно, рецидивы АБП [5, 8].

Нельзя не отметить течение инфекции COVID-19 на фоне имеющегося цирроза печени. У таких пациентов повышена экспрессия ингибитора АПФ2 (ИАПФ2), и заражение SARS-CoV-2 при этом состоянии организма будет способствовать большему проникновению вируса в клетки. ИАПФ2 способствует переходу ангиотен-

зина II в ангиотензины 1-7, что приводит к активации цитокинов и индуцированному цитокинами некрозу или апоптозу гепатоцитов, тем самым усугубляя повреждение печени. В целом, цирроз печени увеличивает риск тяжелого заболевания и смерти от COVID-19, и наоборот, COVID-19 усугубляет повреждение печени у пациентов с циррозом. Поэтому пациенты с циррозом, у которых даже имеется отрицательный результат анализа на SARS-CoV-2, не должны прекращать прием лекарств, чтобы предотвратить ухудшение цирроза печени [12].

Данных о COVID-19 у пациентов, перенесших трансплантацию печени, недостаточно. Вопрос остается открытым: являются ли реципиенты трансплантата печени более восприимчивыми к инфекции SARS-CoV-2. Серия случаев из Италии показала, что дети, перенесшие трансплантацию печени, несмотря на подавленный иммунитет, не подвергались повышенному риску тяжелых легочных заболеваний по сравнению с населением в целом [1].

Таким образом, можно сказать, что любая патология печени будет усугублять течение инфекции COVID-19, так как рецепторы мишени SARS-CoV-2, хоть и в меньшем количестве, но присутствуют в печени, которая является одним из важнейших органов человека, отвечает за синтез белков, дезинтоксикацию, желчеобразование и многое другое. Но, как было указано выше, компоненты данных процессов также могут стать мишенью для вируса, что усугубит течение инфекции.

Повреждение печени у пациентов с COVID-19 – это комплексный процесс, опосредованный множеством факторов, включая повреждение печени, непосредственно вызванное SARS-CoV-2, лекарственно-индуцированное повреждение печени, гипоксию, реперфузионную дисфункцию, иммунный стресс и вспышки секреции воспалительных факторов, а значит, всегда требует проведения массивной комплексной терапии.

V.V. Skvortsov, D.M. Volodina, E.M. Skvortsova

THE NEW CORONAVIRUS INFECTION COVID-19 AND THE HEPATOBILIARY SYSTEM: A CLINICAL LECTURE

Abstract. The recent outbreak of coronavirus disease in 2019 led to an epidemic regime. Disseminated lung injury with the development of acute respiratory distress syndrome is the main cause of death in COVID-19. Although liver failure does not occur in the absence of a pre-existing liver disease, liver damage

in COVID-19 may correlate with the overall severity of the disease and serve as a prognostic factor for the development of acute respiratory distress syndrome. Patients with chronic liver disease are at increased risk of severe disease and death after infection with SARS-CoV-2, and COVID-19 exacerbates liver damage in patients with chronic liver disease. Symptoms of digestive system damage and liver dysfunction are common in patients with COVID-19. And most likely, liver dysfunction is caused by a combination of several damage mechanisms, so medical professionals should pay attention to the treatment of pre-existing liver disease and monitor liver function in patients with COVID-19 during the treatment.

Key words: coronavirus infection, COVID-19, postcovid syndrome, liver lesions.

ЛИТЕРАТУРА

1. Лялюкова Е.А., Долгалёв И.В., Чернышева Е.Н., Друк И.В., Коновалова Г.М., Лялюков А.В. COVID-19 и дисфункция печени: современные идеи и новые терапевтические стратегии // *Лечащий врач*. – 2021. – №2(24). – С. 20-25.
2. Селиванова Г.Б., Потешкина Н.Г. Целесообразность комплексного подхода к лечению заболеваний печени у различных пациентов при реабилитации после COVID-19 // *РМЖ. Медицинское обозрение*. – 2021. – №5(6). – С. 413-420.
3. Суркова Е.Ю., Мосина Л.М., Есина М.В. К вопросу о некоторых патогенетических особенностях поражения печени при COVID-19 // *Современные проблемы науки и образования*. – 2021. – №3. URL: <https://science-education.ru/ru/article/view?id=30880> (дата обращения: 22.11.2023).
4. Amin M. COVID-19 and the liver: overview // *Eur. J. Gastroenterol. Hepatol*. – 2021. – Vol.33(3). – P. 309-311.
5. Dawood D.R.M., Salum G.M., El-Meguid M.A. The Impact of COVID-19 on Liver Injury // *Am. J. Med. Sci.* – 2022. – Vol.363(2). – P. 94-103.
6. Gracia-Ramos A.E., Jaquez-Quintana J.O., Contreras-Omaña R., Auron M. Liver dysfunction and SARS-CoV-2 infection // *World J. Gastroenterol.* – 2021. – Vol.27(26). – P. 3951-3970.
7. Huang Y.K., Li Y.J., Li B., Wang P., Wang Q.H. Dysregulated liver function in SARS-CoV-2 infection: Current understanding and perspectives // *World J. Gastroenterol.* – 2021. – Vol.27(27). – P. 4358-4370.
8. Li P., Liu Y., Cheng Z., Yu X., Li Y. COVID-19-associated liver injury: Clinical characteristics, pathophysiological mechanisms and treatment management // *Biomed. Pharmacother.* – 2022. – Vol.154. – P. 113568.
9. Nardo A.D., Schneeweiss-Gleixner M., Bakail M., Dixon E.D., Lax S.F., Trauner M. Pathophysiological mechanisms of liver injury in COVID-19 // *Liver Int.* – 2021. – Vol.41(1). – P. 20-32.
10. Saviano A., Wrensch F., Ghany M.G., Baumert T.F. Liver Disease and Coronavirus Disease 2019: From Pathogenesis to Clinical Care // *Hepatology*. – 2021. – Vol.74(2). – P. 1088-1100.
11. Wenzhong L., Hualan L. COVID-19: Attacks the 1-Beta Chain of Hemoglobin and Captures the Porphyrin to Inhibit Human Heme Metabolism. *ChemRxiv* // Cambridge: Cambridge Open Engage, 2020. This content is a preprint and has not been peer-reviewed.
12. Xu Z., Shi L., Wang Y., Zhang J., Huang L., Zhang C. et al. Pathological findings of COVID-19 associated with acute respiratory distress syndrome // *Lancet Respir. Med.* – 2020. – Vol.8, Is.4. – P. 420-422.

ТРЕБОВАНИЯ К СТАТЬЯМ, ПРЕДСТАВЛЯЕМЫМ НА РАССМОТРЕНИЕ В РЕДАКЦИОННО-ИЗДАТЕЛЬСКИЙ ОТДЕЛ ЖУРНАЛА «АРХИВ КЛИНИЧЕСКОЙ И ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЙ МЕДИЦИНЫ»

К опубликованию принимаются:

- оригинальные статьи по клиническим, медико-биологическим, медико-профилактическим дисциплинам, освещающие результаты фундаментальных и прикладных научных исследований;
- научные обзоры по наиболее актуальным проблемам медицины;
- статьи по проблемам медицинского образования и подготовки кадров;
- лекции для врачей и студентов;
- наблюдения из практики;
- рекомендации для практических врачей;
- дискуссионные статьи;
- статьи по истории отечественной и мировой медицинской науки;
- информации о съездах, конференциях, симпозиумах; рецензии на статьи и новые издания.

До представления рукописи в журналы авторы просят иметь в виду следующее:

1. Все лица, обозначенные как **авторы**, должны соответствовать всем критериям этого понятия, которые подразумевают следующее: а) значительный вклад в концепцию и структуру исследования или в анализ и интерпретацию данных; б) написание текста статьи или внесение принципиальных изменений; в) одобрение окончательной версии, которая сдается в печать. Участие каждого автора в работе должно быть достаточным для того, чтобы принять на себя ответственность за ее содержание. Порядок, в котором будут указаны авторы, определяется их совместным решением. По желанию авторов, разъяснение может быть приведено в примечании. **Допускается участие не более 4-5 авторов.**

Недостаточным для авторства считается участие только в обеспечении финансирования или общее руководство исследовательским коллективом. Участники исследовательского коллектива, не соответствующие критериям авторства, должны быть перечислены, с их согласия, в разделе «Выражение признательности». В этом разделе следует уведомить о таком вкладе в работу, который требует упоминания, но не достаточен для присвоения авторства:

- а) общая поддержка руководителя учреждения; б) техническая помощь; в) фи-

нансовая и материальная поддержка с указанием ее характера; г) интеллектуальный вклад в создание статьи, который не был достаточен для авторства, например, «научный консультант», «рецензент проекта исследования», «помощь в клиническом испытании» или «помощь в сборе данных».

2. К рассмотрению принимаются статьи только ранее не опубликованные. Авторы могут представлять рукописи, отклоненные другими журналами, или работы, завершенные после предварительного сообщения в виде тезисов или стендового доклада на научно-практической конференции. Авторы должны ставить редакцию в известность обо всех предыдущих направлениях этой статьи в печать и о предыдущих публикациях, которые могут рассматриваться как избыточные или дублирующие публикации одной и той же работы. Если статья содержит ранее опубликованные материалы, в новой статье должны быть ссылки на них. Копии таких материалов следует прилагать к представляемой статье. Редакция вправе решать, является ли новая статья избыточной или дублирующей публикацией, и отклонить рукопись.

3. Рукописи не должны содержать материалы, нарушающие права больного на сохранение конфиденциальности (письменные описания, фотографии, родословная, фамилии или инициалы больных, номера историй болезни, позволяющие идентифицировать больного). В случаях, когда такая информация представляет большую научную ценность, необходимо получить письменное согласие больного или его родственников и сообщить об этом в статье.

Все материалы должны быть оформлены в соответствии со следующими требованиями.

1. Рукопись статьи должна быть представлена на русском или английском языках. Объем оригинальных, обзорных статей и лекций должен составлять 8-20 страниц машинописного текста через 1,5 интервала, рецензий (комментариев) – 4 страницы, наблюдений из практики, работ методического характера и прочих – 6-10 страниц.

Отдельно прилагаются список литературы, таблицы, иллюстрации, подписи к ним. Текст должен быть набран в тек-

стовом редакторе Word 95 и выше; шрифт Times New Roman размер 14 через 1,5 интервала; поля: правое – 10 мм, левое, нижнее и верхнее – по 20 мм; в формате А4.

Обязательно приложить к рукописи электронный вариант статьи в формате Word 95 (и выше). Графические объекты следует сохранять с разрешением 300 пикселей на дюйм в 256 градациях серого для фотографий и 600 пикселей на дюйм для рисунков (2 цвета) и архивировать стандартными архиваторами WinRAR или WinZIP.

Статьи и иллюстрации пересылаются электронной почтой.

2. Статья должна иметь визу руководителя кафедры или института, официальное направление от руководства учреждения, в котором проведены исследования, и экспертное заключение.

На первой странице в левом верхнем углу размещают шифр УДК, далее по центру – инициалы и фамилии авторов, ниже – название статьи и наименование учреждения, в котором выполнена работа, название страны. В названии статьи нельзя применять сокращения (аббревиатуры). Далее размещают реферат на основном языке статьи. Под ним пишут ключевые слова (число ключевых слов, в том числе входящих в краткие словосочетания, – не более 10). Они должны отражать органную топографию процесса, важнейшие особенности данного процесса, при необходимости – методику исследования.

3. Оригинальные статьи должны состоять из четких подразделов, каждый из которых отвечает определенной цели и содержит лишь соответствующий материал. Этими подразделами являются реферат, введение, материал и методы исследований, результаты и обсуждение, выводы. Внутри статьи на отдельных строках озаглавливают **только** два раздела: **методы исследования; результаты и обсуждение.**

4. Научные обзоры должны содержать анализ литературных данных, а также собственные исследования автора по проблеме, опубликованные ранее, и ссылки на них.

5. Направляя материал в печать, авторы должны учитывать рубрики журнала: «Оригинальные исследования», «Научные обзоры», «Проблемные статьи», «Лекции для врачей», «Лекции для студентов», «Организация здравоохранения», «Современные технологии в медицине», «Вопросы образования, последипломной практики и повышения квалификации врачей», «На-

блюдения из практики», «В помощь практикующему врачу», «Дискуссии», «Юбилеи и памятные даты».

Требования к отдельным разделам

Реферат объемом не более 150 слов должен содержать цель работы, короткое описание путей достижения этой цели (отбор объектов изучения, методы наблюдения или аналитические методы); основные результаты (по возможности, конкретные данные и их статистическая значимость), основные выводы. Должны быть выделены новые и важные аспекты исследования или наблюдения.

(!) В реферате нельзя применять сокращения (аббревиатуры).

Введение. Необходимо четко сформулировать цель исследования и обосновать необходимость его проведения. Желательно показать, каким образом результаты автора по-новому освещают данную проблему; что именно автор старался доказать (улучшить, распространить, возразить и пр.) и почему это важно сделать. Необходимо привести ссылки на ключевые работы (!), свидетельствующие о том, что работа современна и данные не устарели. В рамках разработки проблемы уместны ссылки авторов на собственные предыдущие исследования (самоцитирование). **В статье допускается не более трех источников самоцитирования.**

Методы исследования

Необходимо пояснить, каким образом отбирались лабораторные животные или больные для наблюдений и экспериментов, в том числе и в контрольные группы. Авторы должны подробно описать анализируемую популяцию (количество, возраст, пол и другие важные характеристики), методы, аппаратуру (в скобках указать фирму-производителя и его адрес – страну или город) и все процедуры, достаточные для того, чтобы другие исследователи могли воспроизвести результаты исследования. Обязательны ссылки на общепринятые методы, включая статистические; ссылки и краткое описание уже опубликованных, но недостаточно известных методов. Необходимо подробно охарактеризовать новые и существенно модифицированные методы, обосновывать их преимущества и оценить ограничения. Авторы несут ответственность за точное указание всех использованных лекарственных препаратов и химических веществ (международные

названия, дозы и пути введения).

Сообщения о проведении рандомизированных контролируемых исследований должны содержать информацию обо всех основных элементах исследования, включая протокол (изучаемая популяция, способы лечения или воздействия, исходы и обоснование статистического анализа), назначение лечения (методы рандомизации, способы сокрытия формирования групп лечения) и методы маскировки (обеспечения «слепого» контроля).

При подготовке научных обзоров следует включить в них раздел, в котором описывают методы, используемые для нахождения, отбора, получения информации и синтеза данных.

Описание статистического анализа данных (или результатов мета-анализа) должно быть обязательной частью этого раздела наравне с другими использованными авторами методами. При этом рекомендуется освещать следующие аспекты исследования.

Во-первых, необходимо описать задачи, которые ставились при анализе данных, например:

- описание изучаемых параметров в группах;
- парные или множественные групповые сравнения;
- исследование связей двух или нескольких параметров; анализ дожития и пр.

В этом разделе статьи не всегда следует упоминать названия конкретных статистических методов, которые были использованы при обработке полученных данных, так как выбор того или иного метода зависит от результатов предыдущих этапов анализа данных. Конкретные статистические методы иногда целесообразно упоминать по ходу изложения результатов (в разделе «Результаты»).

Во-вторых, при анализе данных контролируемых испытаний медицинских вмешательств необходимо указать, проводился ли статистический анализ данных, полученных только у тех больных, которые закончили лечение, или всех включенных в исследование. Если выбывшие из исследования составили более 20% от исходного числа участников испытания, то следует специально указать, не утрачена ли сопоставимость групп контроля и лечения в результате выбывания больных.

В-третьих, обязательно привести название пакета программ, его производителя и конкретные статистические модули, использованные при анализе данных. При-

менение собственных разработок не рекомендуется. В случае, если для анализа данных все же использовались оригинальные программные средства, необходимо дать ссылки на источники литературы, в которой опубликованы подробные описания используемых математических методов и алгоритмов.

Результаты и обсуждение

Результаты представляют в тексте, таблицах и на рисунках в логической последовательности. Можно использовать графики в качестве альтернативы таблицам с большим числом данных. Таблицы и графики не должны дублировать друг друга. Нерационально повторять в тексте все данные из таблиц и рисунков, желательно выделять и суммировать только важные наблюдения, либо представлять их в качестве иллюстрации главных положений. В обсуждении гипотеза, выдвинутая во введении, поддерживается качественными и количественными (статистическими) результатами. Авторы должны оценить значение полученных результатов и возможность их применения, а также сравнить собственные наблюдения с другими исследованиями в данной области. Возможно формулирование новых, достаточно аргументированных, гипотез, если это оправдано. В этот раздел могут быть также включены обоснованные рекомендации.

Представление и описание распределенных качественных данных

Качественные данные рекомендуется обобщать путем подсчета количества наблюдений каждой категории (частоты) или вычисления доли наблюдений конкретной категории в исследуемой выборке (т.е. относительных величин в форме процентов или отношений). Если используются относительные величины, необходимо указывать также абсолютные значения числителей и знаменателей.

Распределения качественных данных необходимо описывать в тексте, а не представлять в виде диаграмм, даже если число категорий (частот) велико.

Если порядковые данные были получены путем разбивки на интервалы (градации) области значений непрерывных данных, необходимо указать границы и привести их обоснование. Проценты удобно использовать для наглядности сопоставлений разных по объему групп. В случае представления данных в процентах необходимо указывать также исходные данные, на основании которых они вычис-

лялись. Если объем выборки больше 100, рекомендуется указывать процент не более чем с одним десятичным знаком. Если объем выборки меньше 100, то проценты указываются только целыми числами. Если численность выборки меньше 30, то проценты вычислять вообще не рекомендуется.

Представление и описание распределений количественных данных

Распределения непрерывных количественных данных описываются с помощью центральной тенденции и дисперсии. Меры центральной тенденции: среднее арифметическое (M), медиана (Me), мода (Mo) – показывают, в какой области значений параметра группируются данные. Меры дисперсии – среднееквадратическое отклонение (CKO), размах, интерквартильный размах – показывают распределение данных по области значений. Распределения, являющиеся нормальными (и только они!), должны описываться средним и CKO . Для описания распределений, не являющихся нормальными, необходимо применять медиану и интерквартильный размах. Интерквартильный размах указывается в виде 25% и 75% перцентилей, т.е. верхней границы 1-го и нижней границы 4-го квартилей. Однако допускается и указание других перцентилей, например 10% и 90%. Пример описания: Me (25%; 75%) = 60 (23; 78).

Стандартная ошибка среднего « m » (в отличие от CKO) приводится для оценки точности популяционного среднего, и она не является параметром описательной статистики. Если авторам все же необходимо привести именно точность оценки среднего, то рекомендуется приводить ее в виде 95% доверительного интервала ($ДИ$).

Если число наблюдений в исследовании не превышает 20, то для их анализа целесообразно применять непараметрические статистические критерии. В случае использования параметрических статистических критериев необходимо привести обоснование возможности их применения. Следует указывать реальное значение p (например, $p=0,0015$), т.е. указывать минимальный уровень значимости, при котором можно отвергнуть нулевую гипотезу, а не писать $p<0,05$.

Точность количественных данных

В средних значениях необходимо приводить не более чем на один десятичный знак больше, чем в исходных данных, а в CKO — не больше чем на два десятичных знака больше, чем в данных. Например, если артериальное давление измерялось

с точностью до разряда единиц, то не следует описывать распределение в виде $145,36 \pm 27,489$ мм рт. ст.

Все физические показатели и единицы измерения нужно указывать в системе СИ. Терминология должна соответствовать анатомической и гистологической номенклатурам. Названия болезней указывают в соответствии с действующей Международной классификацией болезней.

Выводы. Сделанные заключения должны быть связаны с целями исследования, авторы должны сформулировать краткие обобщения и отрицательные данные. Допустимо соображение о том, что для изучения вопроса необходима дальнейшая работа.

6. В конце статьи должны быть подписи всех авторов, указываются должности, ученые степени и звания, полные имя и отчество, служебные (обязательно) адреса и номера телефонов, факс, e-mail. По желанию авторов можно указать домашние адреса и телефоны.

7. Химические и математические формулы, таблицы, дозировки, цитаты визируются автором на полях. Авторы рукописей должны придерживаться международных номенклатур.

8. Допустимое количество иллюстраций в статье – 6 таблиц, либо 6 рисунков, либо 3 рисунка и 3 таблицы. Фотографии прямоугольные, контрастные, в высоком разрешении. На фотографиях макро- и микропрепаратов необходимо в подписях указать степень увеличения, метод фиксации, окраски срезов. Место, где в тексте должен быть помещен рисунок или таблица, следует отметить квадратом на левом поле, в квадрате указать номер рисунка или таблицы. Если рисунок дан в виде монтажа, детали которого обозначены буквами, обязательно общая подпись к нему и пояснение деталей. Рисунки нумеруют последовательно, в порядке их первого упоминания в тексте (рис. 1). Если рисунок в единственном числе, его не нумеруют и в тексте делают ссылку (рис.).

9. Таблицы должны быть наглядными, заголовки граф – соответствовать их содержанию, цифры в таблицах – тщательно проверены автором и соответствовать цифрам в тексте. Все графы в таблицах должны иметь названия. Аббревиатуры возможны, если они предварительно расшифровывались в тексте. Достоверность различий следует подтверждать статистическим анализом. Авторы должны убедиться, что все таблицы упомянуты в тексте. Таблицы нумеруют последовательно,

в порядке их первого упоминания в тексте (табл. 1). Если таблица в единственном числе, она не нумеруется и в тексте делается ссылка (табл.).

10. Ссылки в тексте должны быть приведены с номерами в квадратных скобках в соответствии с пристатейным списком литературы. **Литературные источники необходимо располагать в алфавитном порядке.**

11. Библиография должна содержать работы, главным образом, за последние 10 лет, в том числе публикации авторов статьи. Лишь в случае необходимости допустимы ссылки на отдельные более ранние публикации. В оригинальных статьях цитируют не более 30, а в научных обзорах – не более 50 источников. В список литературы не включают неопубликованные работы. Список литературы должен быть озаглавлен «ЛИТЕРАТУРА» и напечатан через 1,5 интервала на отдельном листе. Авторы должны убедиться, что все литературные источники упомянуты в тексте. Пристатейный список литературы должен быть оформлен в соответствии с требованиями государственного стандарта – ГОСТ 7.1-2003 или ГОСТ Р_7.05-2008.

Пример оформления литературного источника:

Фамилии и инициалы авторов. Название статьи // Название источника. – год. – Т., №. – С.

12. Рукопись должна быть тщательно отредактирована и выверена автором.

13. К статье должен быть приложен реферат, отражающий основные положения работы, не более 150 слов на английском языке. Реферат на английском языке должен содержать инициалы и фамилии всех

авторов, название статьи и ключевые слова и размещен на отдельной странице.

14. Если исследования, результаты которых отражены в статье, получили специальное финансирование (гранты и т.п.), то в конце статьи об этом должны быть сделаны указания.

Редакция осуществляет закрытое (!) рецензирование статей, а также оставляет за собой право сокращения и исправления присланных статей. Отклонив рукопись, редакция оставляет один ее экземпляр в своем архиве.

Публикация статей в журнале не свидетельствует о том, что редколлегия разделяет положения, излагаемые авторами. В необходимых случаях редколлегия оставляет за собой право высказывать свои взгляды на проблему в виде комментария.

Рукописи, оформление которых не соответствует указанным правилам, не регистрируются и возвращаются авторам без рассмотрения. **Дата поступления рукописи регистрируется при получении полного комплекта материалов.**

Статьи, отосланные авторам для исправления, должны быть возвращены в редакцию не позднее, чем через 2 недели после получения. Возвращение статьи в более поздние сроки соответственно меняет и дату ее поступления в редакцию.

Адрес редакционно-издательского отдела:

283003, г. Донецк, пр. Ильича, 16.,
ЦНИЛ 3-й этаж, каб. №53.
Тел.: +7(949) 359-23-18
E-mail: physiolog@mail.ru