

ISSN 2227-1848



УЛЬЯНОВСКИЙ  
МЕДИКО-БИОЛОГИЧЕСКИЙ  
ЖУРНАЛ



№ 4  
—  
2016



### Учредитель

Федеральное государственное  
бюджетное образовательное  
учреждение высшего образования  
«УЛЬЯНОВСКИЙ  
ГОСУДАРСТВЕННЫЙ  
УНИВЕРСИТЕТ»

Журнал зарегистрирован  
в Федеральной службе  
по надзору в сфере связи,  
информационных технологий  
и массовых коммуникаций  
(Роскомнадзор)

(Свидетельство о регистрации средства  
массовой информации  
ПИ № ФС77-47790  
от 14 декабря 2011 г.)

ISSN 2227-1848

**Журнал включен Высшей  
аттестационной комиссией  
Министерства образования и науки РФ  
в Перечень российских рецензируемых  
научных журналов, в которых должны  
быть опубликованы основные научные  
результаты диссертаций на соискание  
ученых степеней доктора  
и кандидата наук**

Распространяется на территории  
Российской Федерации  
и в зарубежных странах

Цена - свободная

Основан в 2011 году  
Выходит 4 раза в год

Подписной индекс  
в каталоге «Пресса России»:  
44070

Очередной номер журнала  
можно приобрести в редакции

**Адрес редакции:**  
Россия, 432017, г. Ульяновск,  
ул. Набережная реки Свияги,  
д. 40, корп. 3  
Тел.: 8(8422)32-10-23  
E-mail: ulsubook@yandex.ru

**Редакционная группа:**  
Е.Г. Туженкова, Е.П. Мамаева,  
Н.А. Крашенинникова, Н.В. Пенькова

Оригинал-макет подготовлен  
и тираж отпечатан  
в Издательском центре  
Ульяновского государственного  
университета:  
432017, г. Ульяновск,  
ул. Л. Толстого, 42

Подписано в печать 08.12.2016.  
Дата выхода в свет 08.12.2016.

Формат 60×84 1/8.  
Усл. печ. л. 20. Тираж 500 экз.  
Заказ № 167 /

# УЛЬЯНОВСКИЙ МЕДИКО-БИОЛОГИЧЕСКИЙ ЖУРНАЛ

**№ 4**  
**2016**

**Главный редактор – В.И. Мидленко**  
**Зам. главного редактора – М.В. Балыкин, А.М. Шутов**  
**Ответственный секретарь – И.В. Антипов**

### Редакционный совет

К. Аллегра (Рим, Италия)  
П.Л. Антигнани (Рим, Италия)  
Е.С. Белозеров (Санкт-Петербург)  
В.И. Горбунов (Ульяновск)  
А.Г. Зарифьян (Бишкек)  
Л.В. Кактурский (Москва)  
М.В. Кукош (Нижний Новгород)  
В.З. Кучеренко (Москва)  
Е.И. Маевский (Пушино)  
А.Л. Максимов (Магадан)  
О.П. Мелехова (Москва)  
А.Б. Песков (Ульяновск)  
А. Скудери (Сорокаба, Бразилия)  
С.И. Сороко (Санкт-Петербург)  
М.М. Танащян (Москва)  
Б.П. Чураков (Ульяновск)  
А.С. Шаназаров (Бишкек)

### Редакционная коллегия

И.В. Благовещенский (Ульяновск)  
М.И. Бочаров (Ухта)  
Ш.К. Батырханов (Алматы)  
Л.А. Белова (Ульяновск)  
В.Х. Габитов (Бишкек)  
Ю.П. Герасименко (Санкт-Петербург)  
Т.П. Генинг (Ульяновск)  
С.Г. Кривошеков (Новосибирск)  
А.И. Кусельман (Ульяновск)  
В.Вл. Машин (Ульяновск)  
А.И. Мидленко (Ульяновск)  
В.К. Островский (Ульяновск)  
В.Е. Радзинский (Москва)  
Е.М. Романова (Ульяновск)  
В.И. Рузов (Ульяновск)  
В.И. Сергеев (Москва)  
В.Г. Стороженко (Москва)  
Л.И. Трубникова (Ульяновск)  
М.М. Филиппов (Киев)  
Р.М. Хайруллин (Ульяновск)  
Э. Хусейин (Киршехир, Турция)  
А.Л. Чарышкин (Ульяновск)

© Ульяновский государственный университет, 2016

\* Воспроизведение всего или части данного  
издания недопустимо без письменного  
разрешения редакции.

16+



**Founder**  
ULYANOVSK  
STATE  
UNIVERSITY

The journal is registered  
in the Federal Service  
for Supervision  
in the Sphere of Communications,  
Information Technology  
and Mass Communications.  
Certificate of Registration  
of Media Outlet ПИ  
№ ФС77-47790, December 14, 2011.

ISSN 2227-1848

**The journal is included by the Higher  
Attestation Commission of the Ministry  
of Education and Science of the Russian  
Federation in the list of Russian reviewed  
scientific journals, in which major scientific  
results of theses for academic degrees  
of doctor and candidate of science have  
to be published**

Circulates  
on the territory  
of the Russian Federation  
and abroad

Price is not fixed

Founded in 2011  
Issued 4 times a year

Index in catalogue "Press of Russia":  
44070

The journal is available  
in the editor's office

**Editor's office:**  
Russia, 432017, Ulyanovsk,  
Naberezhnaya Sviyaga River St., 40, building 3  
Tel. 8(8422)32-10-23  
E-mail: ulsubook@yandex.ru

**Editorial team:**  
E.G. Tuzhenkova, E.P. Mamaeva,  
N.A. Krashennnikova, N.V. Penkova

The dummy is prepared  
and circulation is printed  
in the Publishing Center  
The Ulyanovsk State University:  
432017, Ulyanovsk,  
L. Tolstoy St., 42

Sent for the press 08.12.2016.  
Date of the press 08.12.2016.

Format 60×84 1/8.  
Print. page 20.  
Circulation is 500 copies.  
Order No. 167 /

# ULYANOVSK MEDICO-BIOLOGICAL JOURNAL

**№ 4**

**2016**

**Editor-in-chief** – V.I. Midlenko  
**Vice editor-in-chief** – M.V. Balykin, A.M. Shutov  
**Executive Secretary** – I.V. Antipov

## Editorial Team

C. Allegra (Rome, Italia)  
P.L. Antignani (Rome, Italia)  
E.S. Belozero (St. Petersburg)  
V.I. Gorbunov (Ulyanovsk)  
A.G. Zarifyan (Bishkek)  
L.V. Kaktursky (Moscow)  
M.V. Kukosh (Nizhny Novgorod)  
V.Z. Kucherenko (Moscow)  
E.I. Maevsky (Pushchino)  
A.L. Maksimov (Magadan)  
O.P. Melekhova (Moscow)  
A.B. Peskov (Ulyanovsk)  
A. Scuderi (Sorocaba, Brazil)  
S.I. Soroko (St. Petersburg)  
M.M. Tanashyan (Moscow)  
B.P. Churakov (Ulyanovsk)  
A.S. Shanazarov (Bishkek)

## Editorial Board

I.V. Blagoveshchenky (Ulyanovsk)  
M.I. Bocharov (Ukhta)  
Sh.K. Batyrkhanov (Almaty)  
L.A. Belova (Ulyanovsk)  
V.H. Gabitov (Bishkek)  
Yu.P. Gerasimenko (St. Petersburg)  
T.P. Gening (Ulyanovsk)  
S.G. Krivoshechekov (Novosibirsk)  
A.I. Kuselman (Ulyanovsk)  
V.VI. Mashin (Ulyanovsk)  
A.I. Midlenko (Ulyanovsk)  
V.K. Ostrovsky (Ulyanovsk)  
V.E. Radzinsky (Moscow)  
E.M. Romanova (Ulyanovsk)  
V.I. Ruzov (Ulyanovsk)  
V.I. Sergeev (Moscow)  
V.G. Storozhenko (Moscow)  
L.I. Trubnikova (Ulyanovsk)  
M.M. Philippov (Kiev)  
R.M. Khairullin (Ulyanovsk)  
E. Huseyin (Kirsehir, Turkey)  
A.L. Charyshkin (Ulyanovsk)

## СОДЕРЖАНИЕ

|   |           |
|---|-----------|
| <b>КЛИНИЧЕСКАЯ МЕДИЦИНА.....</b>  | <b>8</b>  |
| <b>Бархина Т.Г., Гуцин М.Ю., Гусниев С.А., Польшер С.А., Юдина Е.Б.</b><br>КЛИНИКО-МОРФОЛОГИЧЕСКОЕ СОСТОЯНИЕ ДЫХАТЕЛЬНОЙ СИСТЕМЫ<br>ПРИ РАЗЛИЧНЫХ ФОРМАХ РИНИТОВ И БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМЕ.....  | 8         |
| <b>Смирнова А.Ю., Гноевых В.В., Шорохова Ю.А., Чернова Н.Г.</b><br>ПРЕДИКТОРЫ СНИЖЕНИЯ КОНТРОЛЯ ПЕРСИСТИРУЮЩЕЙ<br>БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМЫ У КУРИЛЬЩИКОВ.....   | 14        |
| <b>Лучникова Т.А., Приходько О.Б.</b><br>ВЗАИМОСВЯЗЬ УРОВНЯ КОНТРОЛЯ БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМЫ И ОКСИДА<br>АЗОТА В ВЫДЫХАЕМОМ ВОЗДУХЕ У БЕРЕМЕННЫХ В АМУРСКОЙ ОБЛАСТИ.....   | 20        |
| <b>Киселева Л.М., Котов М.А., Васильева Е.В.,<br/>Волков А.Ф., Ильмухина Л.В., Резникова Е.Н.</b><br>ВАРИАБЕЛЬНОСТЬ КЛИНИКО-ИНСТРУМЕНТАЛЬНЫХ И ЛАБОРАТОРНЫХ<br>ПРОЯВЛЕНИЙ ПЕРВИЧНОЙ ЛИМФОМЫ ГОЛОВНОГО МОЗГА<br>У ВИЧ-ИНФИЦИРОВАННЫХ БОЛЬНЫХ.....    | 27        |
| <b>Черникова В.В., Повереннова И.Е., Качковский М.А.</b><br>ПРОГНОЗИРОВАНИЕ РИСКА РАЗВИТИЯ КАРДИОМИОПАТИИ<br>У ДЕТЕЙ С МИОДИСТРОФИЕЙ ДЮШЕННА .....  | 37        |
| <b>Мидленко В.И., Смолькина А.В., Мидленко О.В.,<br/>Барбашин С.И., Чавкин П.М., Ванюшин П.Н.</b><br>ПРЕДОПЕРАЦИОННОЕ И ПОСЛЕОПЕРАЦИОННОЕ ВЕДЕНИЕ<br>БОЛЬНЫХ ПОЖИЛОГО И СТАРЧЕСКОГО ВОЗРАСТА С ЯЗВЕННЫМИ<br>ГАСТОДУОДЕНАЛЬНЫМИ КРОВОТЕЧЕНИЯМИ ..... | 43        |
| <b>МЕДИКО-БИОЛОГИЧЕСКИЕ НАУКИ .....</b>   | <b>53</b> |
| <b>Шабалин В.Н., Шатохина С.Н.</b><br>СТАРЕНИЕ КАК ФУНДАМЕНТАЛЬНЫЙ МЕХАНИЗМ АДАПТАЦИИ<br>И РАЗВИТИЯ ЖИВОЙ МАТЕРИИ .....   | 53        |
| <b>Самойлова А.В., Гунин А.Г., Милаев С.Г., Сусликов В.Л., Губанова Е.А.</b><br>РЕГИОНАЛЬНЫЕ ЭКОЛОГО-ГЕОХИМИЧЕСКИЕ ХАРАКТЕРИСТИКИ<br>ТЕРРИТОРИИ ПРОЖИВАНИЯ КАК ПРИЧИННЫЕ ФАКТОРЫ НАРУШЕНИЙ<br>РЕПРОДУКТИВНОГО ЗДОРОВЬЯ ДЕВУШЕК-ПОДРОСТКОВ.....      | 61        |
| <b>Клиникова А.А., Данилова Г.А., Александрова Н.П.</b><br>ИЗМЕНЕНИЕ ВЕНТИЛЯТОРНОГО ОТВЕТА НА ГИПЕРКАПНИЮ<br>В УСЛОВИЯХ ЛИПОПОЛИСАХАРИДНОЙ МОДЕЛИ<br>СИСТЕМНОГО ВОСПАЛЕНИЯ.....   | 69        |

|  |            |
|--|------------|
| <b>ФИЗИОЛОГИЯ.....</b>   | <b>77</b>  |
| <b>Ведаева О.А., Павленко С.И., Кротова И.Г.</b><br>ВЛИЯНИЕ МЕНТАЛЬНОГО СТРЕССА НА ПАРАМЕТРЫ ПАТТЕРНА ДЫХАНИЯ<br>У СТУДЕНТОВ С РАЗНОЙ ЦИРКАДИАННОЙ ТИПОЛОГИЕЙ.....   | 77         |
| <b>Вётош А.Н., Шараев А.П.</b><br>ОСОБЕННОСТИ ПАРАМЕТРИЧЕСКОГО ОПИСАНИЯ РЕАКЦИИ ОРГАНИЗМА<br>ЧЕЛОВЕКА НА СТАБИЛЬНЫЙ ГИПОКСИЧЕСКИЙ СТИМУЛ.....  | 85         |
| <b>Михайловская А.Н.</b><br>СПИРОМЕТРИЧЕСКИЕ И АКУСТИЧЕСКИЕ ПОКАЗАТЕЛИ ФОРСИРОВАННОГО<br>ВЫДОХА У ЖЕНЩИН В УСЛОВИЯХ 9-СУТОЧНОЙ ИЗОЛЯЦИИ.....   | 94         |
| <b>Попова Ю.А., Суворов А.В.</b><br>ГАЗОВЫЙ СОСТАВ И КИСЛОТНО-ОСНОВНОЕ СОСТОЯНИЕ КРОВИ<br>У ЗДОРОВЫХ ОБСЛЕДУЕМЫХ-ЖЕНЩИН В УСЛОВИЯХ<br>9-СУТОЧНОЙ ИЗОЛЯЦИИ В ГЕРМООБЪЕКТЕ.....  | 102        |
| <b>Сегизбаева М.О., Данилова Г.А., Солнушкин С.Д., Чихман В.Н., Александрова Н.П.</b><br>ОЦЕНКА РЕЗЕРВНЫХ ВОЗМОЖНОСТЕЙ ИНСПИРАТОРНОЙ МУСКУЛАТУРЫ<br>ЧЕЛОВЕКА С ИСПОЛЬЗОВАНИЕМ ИНДЕКСА «НАПРЯЖЕНИЕ – ВРЕМЯ» .....   | 111        |
| <b>Якупов Р.Н., Котова Е.Ю., Балыкин Ю.М.,<br/>Машин В.В., Балыкин М.В., Герасименко Ю.П.</b><br>ВЛИЯНИЕ ЧРЕСКОЖНОЙ ЭЛЕКТРОСТИМУЛЯЦИИ СПИННОГО МОЗГА<br>И МЕХАНОТЕРАПИИ НА ВОЗБУДИМОСТЬ СПИНАЛЬНЫХ НЕЙРОННЫХ СЕТЕЙ<br>И ЛОКОМОТОРНЫЕ ФУНКЦИИ ПАЦИЕНТОВ С НАРУШЕНИЯМИ МОЗГОВОГО<br>КРОВООБРАЩЕНИЯ ..... | 120        |
| <b>Лукина С.А., Тимофеева М.Р., Канунникова О.М.</b><br>МЕТАБОЛИЧЕСКИЕ ФУНКЦИИ ЛЕГКИХ ПРИ ДИСФУНКЦИИ СТРИАТУМА<br>И ЧЕРНОЙ СУБСТАНЦИИ МОЗГА.....   | 128        |
| <b>Беляков В.И.</b><br>ЗНАЧЕНИЕ НОРАДРЕНЕРГИЧЕСКИХ СТРУКТУР ФАСТИГИАЛЬНОГО ЯДРА<br>МОЗЖЕЧКА В РЕГУЛЯЦИИ ДЫХАНИЯ У КРЫС.....  | 135        |
| <b>Мельникова Н.Н., Арокина Н.К.</b><br>ИССЛЕДОВАНИЕ КРОВОТОКА В ГОЛОВНОМ МОЗГЕ КРЫС<br>ПРИ ИММЕРСИОННОМ ОХЛАЖДЕНИИ И ИСКУССТВЕННОЙ<br>ВЕНТИЛЯЦИИ ЛЕГКИХ.....  | 144        |
| <b>Орлова А.О., Инюшкин А.Н.</b><br>МОДУЛИРУЮЩЕЕ ВЛИЯНИЕ ГАМК И ГАБАЗИНА<br>НА РЕСПИРАТОРНЫЕ РЕАКЦИИ В УСЛОВИЯХ ЭЛЕКТРОСТИМУЛЯЦИИ<br>БОЛЬШОГО ЯДРА СРЕДИННОГО ШВА .....  | 151        |
| <b>Донина Ж.А., Александрова Н.П.</b><br>РОЛЬ МЕХАНОРЕФЛЕКТОРНОЙ РЕГУЛЯЦИИ ДЫХАНИЯ В ФОРМИРОВАНИИ<br>КОМПЕНСАТОРНЫХ РЕАКЦИЙ НА АНТИОРТОСТАТИЧЕСКУЮ НАГРУЗКУ<br>У НАРКОТИЗИРОВАННЫХ КРЫС.....   | 159        |
| <b>ЮБИЛЕИ .....</b>  | <b>166</b> |
| <b>СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ.....</b>  | <b>170</b> |

# CONTENTS

|  |           |
|--|-----------|
| <b>CLINICAL MEDICINE .....</b>   | <b>8</b>  |
| <b>Barkhina T.G., Gushchin M.Yu., Gusniev S.A., Polner S.A., Yudina E.B.</b><br>CLINICAL AND MORPHOLOGICAL CONDITION OF RESPIRATORY SYSTEM<br>IN VARIOUS FORMS OF RHINITIS AND BRONCHIAL ASTHMA.....                                 | 8         |
| <b>Smirnova A.Yu., Gnoevykh V.V., Shorokhova Yu.A., Chernova N.G.</b><br>PREDICTORS OF BRONCHIAL ASTHMA CONTROL DECREASE IN SMOKERS.....   | 14        |
| <b>Luchnikova T.A., Prikhodko O.B.</b><br>LEVEL OF EXHALED NITRIC OXIDE AND CLINICAL COURSE<br>OF BRONCHIAL ASTHMA AT PREGNANCY IN THE AMUR REGION.....  | 20        |
| <b>Kiseleva L.M., Kotov M.A., Vasil'eva E.V., Volkov A.F., Il'muchina L.V., Reznikova E.N.</b><br>VARIABILITY OF CLINICAL , LABORATORY AND INSTRUMENTAL<br>MANIFESTATIONS OF PRIMARY LYMPHOMA<br>OF BRAIN HIV-INFECTED PATIENTS..... | 27        |
| <b>Chernikova V.V., Poverennova I.E., Kachkovskiy M.A.</b><br>PREDICTING RISK FOR CARDIOMYOPATHY IN CHILDREN<br>WITH DUCHENNE MUSCULAR DYSTROPHY .....   | 37        |
| <b>Midlenko V.I., Smolkina A.V., Midlenko O.V.,<br/>Barbashin S.I., Chavkin P.M., Vanyushin P.N.</b><br>PREOPERATIVE AND POSTOPERATIVE MANAGEMENT OF ELDERLY<br>AND OLD-AGED PATIENTS WITH GASTODUODENAL ULCER BLEEDING .....        | 43        |
| <b>MEDICAL BIOLOGICAL SCIENCES .....</b>   | <b>53</b> |
| <b>Shabalin V.N., Shatokhina S.N.</b><br>AGEING AS A FUNDAMENTAL MECHANISM OF LIVING MATTER<br>ADAPTATION AND DEVELOPMENT .....  | 53        |
| <b>Samoilova A.V., Gunin A.G., Milaev S.G., Suslikov V.L., Gubanova E.A.</b><br>REGIONAL ECOLOGICAL AND GEOCHEMICAL CHARACTERISTICS<br>OF AREA OF RESIDENCE AS CAUSAL FACTORS<br>OF REPRODUCTIVE DISORDERS IN ADOLESCENT GIRLS.....  | 61        |
| <b>Klinnikova A.A., Danilova G.A., Aleksandrova N.P.</b><br>CHANGE OF VENTILATORY RESPONSE TO HYPERCAPNIA<br>IN LIPOPOLYSACCHARIDE INFLAMMATION MODEL.....   | 69        |

|  |            |
|--|------------|
| <b>PHYSIOLOGY</b> .....  | <b>77</b>  |
| <b>Vedyasova O.A., Pavlenko S.I., Kretova I.G.</b><br>INFLUENCE OF MENTAL STRESS ON BREATHING PATTERN PARAMETERS<br>IN STUDENTS WITH DIFFERENT CIRCADIAN TYPOLOGY.....   | <b>77</b>  |
| <b>Vjotosh A.N., Sharaev A.P.</b><br>PECULIARITIES OF PARAMETRIC DESCRIPTIONS OF HUMAN REACTION<br>IN RESPONSE TO STABLE HYPOXIC STIMULUS.....   | <b>85</b>  |
| <b>Mikhaylovskaya A.N.</b><br>ACOUSTIC AND SPIROMETRIC PARAMETERS OF FORCED EXPIRATION<br>IN WOMEN UNDER 9-DAY ISOLATION IN CLOSED ENVIRONMENT .....   | <b>94</b>  |
| <b>Popova Y.A., Suvorov A.V.</b><br>BLOOD GASES AND ACID-BASE BALANCE IN HEALTHY WOMEN<br>UNDER 9-DAY ISOLATION IN CLOSED-ENVIRONMENT LIVING .....   | <b>102</b> |
| <b>Segizbaeva M.O., Danilova G.A., Solnushkin S.D., Chikhman V.N., Aleksandrova N.P.</b><br>ASSESSMENT OF INSPIRATORY MUSCLE RESERVE CAPACITY<br>BY THE TENSION-TIME INDEX METHOD.....   | <b>111</b> |
| <b>Yakupov R.N., Kotova E.Yu., Balykin Yu.M.,<br/>Mashin V.V., Balykin M.V., Gerasimenko Yu.P.</b><br>EFFECT OF TRANSCUTANEOUS ELECTRICAL SPINAL CORD STIMULATION<br>AND MECHANOTHERAPY ON EXCITABILITY OF SPINAL NEURAL NETWORKS<br>AND LOCOMOTOR FUNCTION IN PATIENTS WITH CEREBRAL CIRCULATION<br>DISORDERS ..... | <b>120</b> |
| <b>Lukina S.A., Timofeeva M.R., Kanunnikova O.M.</b><br>METABOLIC PULMONARY FUNCTION IN CASE OF STRIATUM<br>AND SUBSTANTIA NIGRA DYSFUNCTION .....   | <b>128</b> |
| <b>Belyakov V.I.</b><br>IMPORTANCE OF NORADRENERGIC STRUCTURES OF CEREBELLAR FASTIGIAL<br>NUCLEUS IN CONTROL OF BREATHING IN RATS.....   | <b>135</b> |
| <b>Melnikova N.N., Arokina N.K.</b><br>CEREBRAL BLOOD FLOW IN RATS UNDER IMMERSION COOLING<br>AND MECHANICAL VENTILATION.....  | <b>144</b> |
| <b>Orlova A.O., Inyushkin A.N.</b><br>MODULATORY EFFECTS OF GABA AND GABAZIN ON RESPIRATORY<br>RESPONSES DURING ELECTROSTIMULATION OF NUCLEUS RAPHE MAGNUS.....  | <b>151</b> |
| <b>Donina Zh.A., Aleksandrova N.P.</b><br>ROLE OF MECHANOREFLEX CONTROL OF BREATHING<br>DURING FORMATION OF COMPENSATORY RESPONSE<br>TO ANTIORTHOSTATIC LOAD IN ANESTHETIZED RATS.....   | <b>159</b> |
| <b>JUBILEES</b> .....  | <b>166</b> |
| <b>INFORMATION ABOUT THE AUTHORS</b> .....   | <b>170</b> |

# КЛИНИЧЕСКАЯ МЕДИЦИНА

УДК 616-053.2

## КЛИНИКО-МОРФОЛОГИЧЕСКОЕ СОСТОЯНИЕ ДЫХАТЕЛЬНОЙ СИСТЕМЫ ПРИ РАЗЛИЧНЫХ ФОРМАХ РИНИТОВ И БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМЕ

Т.Г. Бархина<sup>1</sup>, М.Ю. Гущин<sup>1</sup>, С.А. Гусниев<sup>1</sup>, С.А. Польшер<sup>2</sup>, Е.Б. Юдина<sup>2</sup>

<sup>1</sup>ФГБНУ «Научно-исследовательский институт морфологии человека», г. Москва, Россия;

<sup>2</sup>ФГБУ «ГНЦ Институт иммунологии» ФМБА России, г. Москва, Россия

e-mail: tbarkhina@mail.ru

*Цель.* Установить морфофункциональные критерии изменений в дыхательных путях при различных формах ринитов с определением их роли в формировании бронхиальной астмы (БА).

*Материалы и методы.* Были исследованы соскобы слизистой оболочки полости носа, бронхоальвеолярные смывы и биопсии пациентов с ринитами и БА методами световой, сканирующей (СЭМ) и трансмиссионной (ТЭМ) электронной микроскопии.

*Результаты.* При изучении светооптических и полутонких срезов верхних отделов дыхательных путей (ДП) выявлены наиболее чувствительные отделы слизистой оболочки нижней носовой раковины: в первую очередь страдают эпителиальные клетки, особенно реснитчатые (РК), в которых наблюдаются повреждения ресничек и апикальная часть эпителия. При всех формах ринитов с помощью световой микроскопии обнаруживаются аналогичные изменения как в эпителии, так и в собственной пластинке слизистой оболочки (СПСО), особенно в сосудах микроциркуляторного русла (МЦР), которые реагируют на патологию полиморфными изменениями эндотелиальных клеток: от резкого истончения до их значительного утолщения. Встречается и чередование «светлых» и «темных» эндотелиоцитов, свидетельствующее о нестабильности сосудов МЦР и о серьезных изменениях в проницаемости клеточных мембран. При неаллергическом рините с эозинофильным синдромом обнаружены интраэпителиальные лимфоциты, плазмоциты, а в собственной пластинке слизистой оболочки – контакт макрофагов и фибробластов, большое количество тучных клеток. Во всех случаях наблюдения при аллергическом рините (АР) встречались интраэпителиальные тромбоциты, а лимфоциты и плазмоциты в эпителии при электронно-микроскопическом исследовании обнаруживались крайне редко. При полипозном риносинусите (ПРС) и вазомоторном рините (ВЗМР) интраэпителиальные клетки иммунного ряда встречаются также редко. При изучении же поверхности слизистой верхних отделов ДП при АР и БА отмечена тенденция к однотипным изменениям. В отдельных участках эпителия при АР наблюдалась мощная экструзия секрета бокаловидных клеток (БК), сопровождаемая скоплением муцина в поврежденных зонах.

*Заключение.* Во всех случаях наблюдения при АР чаще всего встречаются интраэпителиальные тромбоциты, а лимфоциты и плазмоциты в эпителии при электронно-микроскопическом исследовании наблюдаются крайне редко. При ПРС и ВЗМР интраэпителиальные клетки иммунного ряда встречаются также редко. При изучении же поверхности слизистой ДП при АР и БА отмечается тенденция к однотипным изменениям, что наряду с клиническими показателями подтверждает общую закономерность гиперреактивности этих отделов. В отдельных участках эпителия при АР наблюдается настолько мощная экструзия секрета БК, что гранулы муцина покрывают плотным слоем поврежденные зоны. Эти изменения в большей степени характерны для верхних отделов ДП.

**Ключевые слова:** риниты, бронхиальная астма, морфология.

**Введение.** Результаты эпидемиологических исследований по изучению распространенности бронхиальной астмы (БА) у различных категорий пациентов и заболеваний аллергического характера обобщены в ряде публикаций [1, 2]. Учитывая тенденцию аллергопатологии к омоложению, раннему ее дебюту и росту числа осложнений, исследование всех аспектов проблемы возникновения и формирования патологии дыхательных путей (ДП) вызывает у клиницистов и ученых все больший интерес.

В предыдущих публикациях нами было установлено, что клинические проявления БА в различных возрастных группах имеют как сходные, так и альтернативные проявления [3]. Была подчеркнута важная роль изучения мукоцилиарной недостаточности (МЦН) при заболеваниях респираторного тракта (при аллергических и неаллергических ринитах и БА). Установлено, что правильное понимание механизмов развития МЦН и индивидуальный подход к каждому пациенту могут позволить адекватно определять лечебную тактику и выбирать комплексную терапию, направленную на коррекцию МЦН. Нами было показано, что функциональные и морфологические изменения эпителия возникают гораздо раньше, чем появляются клинические симптомы [3, 4].

Установлено, что при БА наблюдаются морфофункциональные сдвиги не только в клетках дыхательных путей, но и в органах других систем, а также в периферической крови. Учитывая первичность воздействия причинно-значимых аллергенов на эпителий верхних ДП и преимущественное изучение их в нижних ДП, мы предприняли попытку разграничить исследование этих воздействий. Это было необходимо, так как слизистая оболочка носа и прилегающие к ней структуры имеют существенные различия со слизистыми оболочками бронхов и бронхиол. Общность механизмов развития гиперреактивности (ГР) верхних и нижних ДП описана для пациентов разных возрастов при любых степенях тяжести заболевания и подтверждена клиническими и морфологическими методами изучения [5]. Нам было необходимо уточнить, в каких именно областях носа имеются

самые чувствительные локусы, чаще всего подвергающиеся аллергическим и другим воздействиям, приводящим к ринитам. Важно дать и характеристику аллергического повреждения, а также определить дифференциально-диагностические критерии при различных ринитах, фактически предшествующих БА.

Слизистая оболочка носа человека выполняет несколько важных функций: дыхательную, обонятельную, защитную и резонаторную. В связи с этими функциями и возрастает его значимость в первичности аллергической реакции [6, 7]. Именно поэтому повреждения при аллергической агрессии больше сказываются на этом отделе дыхательной системы, так как на его слизистую оболочку приходится наибольшее напряжение.

У больных аллергическим ринитом и БА и особенно при их сочетаниях тканевая назальная и бронхиальная гиперреактивность находятся в прямой зависимости от степени тяжести и длительности заболевания [5, 8–10]. Однако клеточные и субклеточные изменения при этом касаются разных популяций и имеют некоторые характерные особенности, что частично подтверждено в эксперименте. Именно поэтому данные исследования в этом направлении остаются актуальными.

**Цель исследования.** Анализ корреляции клинических, аллергологических и морфологических критериев повреждений ДП (верхних и нижних отделов) при разных формах ринитов (аллергическом (АР), неаллергическом рините с эозинофильным синдромом (НАРЭС), полипозном риносинусите (ПРС), вазомоторном рините (ВЗМР)) и БА и оценка полученных данных в экспериментальном моделировании.

**Материалы и методы.** Были исследованы соскобы слизистой оболочки из полости носа, бронхоальвеолярные смывы и биопсии у пациентов с ринитами и БА. Материал был исследован с помощью методов световой, сканирующей (СЭМ) и трансмиссионной (ТЭМ) электронной микроскопии. У ряда пациентов из периферической крови выделены суспензия лейкоцитов, изучены эритроциты и тромбоциты.

**Результаты и обсуждение.** При изучении светооптических и полутонких срезов верхних отделов ДП выявлены наиболее чувствительные отделы слизистой оболочки нижней носовой раковины. В первую очередь страдают эпителиальные клетки, особенно реснитчатые (РК), в которых повреждаются реснички и апикальная часть эпителия; несколько разноплановая картина наблюдается в бокаловидных клетках (БК), что в значительной степени связано со всей секреторной системой. Кстати говоря, от меры созревания муцина и его экстрезии зависит и дальнейшее развитие заболевания. При всех формах ринитов с помощью световой микроскопии обнаруживаются аналогичные изменения как в эпителии, так и в собственной пластинке слизистой оболочки (СПСО), особенно в сосудах микроциркуляторного русла (МЦР), которые реагируют на патологию полиморфизмом изменений эндотелиальных клеток: от резкого истончения до их значительного утолщения. Встречается и чередование «светлых» и «темных» эндотелиоцитов, свидетельствующее о нестабильности сосудов МЦР и о серьезных изменениях в проницаемости клеточных мембран. Фактически дифференциально-диагностические критерии разных форм ринитов нами получены только при изучении образцов, полученных при электронной микроскопии. Самым показательным является наличие различных интраэпителиальных клеток.

При НАРЭС обнаружены интраэпителиальные лимфоциты, плазмоциты, а в СПСО – контакт макрофагов и фибробластов, большое количество тучных клеток. Во всех случаях наблюдения при АР чаще всего встречаются интраэпителиальные тромбоциты, а лимфоциты и плазмоциты в эпителии при электронно-микроскопическом исследовании встречались крайне редко. При ПРС и ВЗМР интраэпителиальные клетки иммунного ряда наблюдаются также редко. При изучении же поверхности слизистой ДП при АР и БА отмечается тенденция к однотипным изменениям, что наряду с клиническими показателями подтверждает общую закономерность гиперреактивности этих отделов. В отдельных участках эпителия при АР наблюдается настоль-

ко мощная экстрезия секрета БК, что гранулы муцина покрывают плотным слоем поврежденные зоны. Эти изменения в большей степени характерны для верхних отделов ДП.

В то же время исследование повреждения эпителия слизистых оболочек носа и бронхов показывает аналогичные изменения РК, которые наблюдаются на всем протяжении дыхательного тракта с различной степенью выраженности. Это зависит в первую очередь от возраста больного и степени тяжести заболевания. В РК отмечены три основных ультраструктурных признака: деформация, пространственные нарушения направления ресничек; субмикроскопические признаки внутриклеточного отека; деструкция органелл, ответственных за белковый, липидный, водно-солевой обмен. Эти признаки представлены в слизистой оболочке носа при любой степени тяжести ринита, а в бронхах – при средней и тяжелой степенях. У молодых пациентов преобладают секреторные процессы, которые мы рассматриваем как компенсаторные функции, с возрастом на фоне сокращения компенсаторных возможностей организма изменения сдвигаются в сторону ослабления секреторных процессов наряду с уменьшением количества макрофагов и тучных клеток. БК подвергаются более значительным изменениям в верхних ДП с определенными характерными признаками в различных отделах носовой полости. Ультраструктурные изменения в БК отличаются значительной гетерогенностью: отечность, гипертрофия и гиперплазия БК; перерастянность секреторными гранулами, нарушение целостности апикальных мембран; при ТЭМ отмечены гетерогенные по электронной плотности гранулы муцина, нарушения целостности апикальных мембран, значительные повреждения ядер, признаки готовности клеток к апоптозу. Выявлены признаки альтерации не только эпителиального слоя, но и клеточных элементов СПСО. Это явление особенно характерно при различных формах ринитов. Например, при ПРС в СПСО преобладают слизистые и серозные железы, отмечается наличие миофибробластов наряду с отеком и инфильтрацией эозинофилами, лимфоцитами и тучными клетками. Для ВЗМР ха-

рактерной морфологической чертой является наличие маленьких эрозий и псевдоэрозий как в эпителии, так и в субэпителиальной зоне и вблизи базальной мембраны. При АР, особенно в сочетании с БА, слизистая оболочка подвергается тотальному изменению: утолщение и расслоение базальной мембраны, увеличение количества макрофагов с измененной ультраструктурой, тучных клеток, эозинофилов, нейтрофилов и отдельных базофилов, а также изменения в сосудах МЦР.

Утолщение и расслоение компонентов базальной мембраны и реакция клеток СПСО при БА являются характерными чертами с учетом комплексного изменения ряда клеточных популяций. В СПСО носа и бронхов выявляются сосуды МЦР со значительными изменениями во всех структурных компонентах, в просвете которых обнаруживаются агрегированные формы эритроцитов, тромбоцитов и гранулоцитов, непосредственно контактирующие с эндотелиальными клетками. Более того, у пациентов разного возраста при изучении с помощью СЭМ биоптатов слизистых оболочек ДП и элементов периферической крови наблюдаются сходные изменения агрегации форменных элементов. Весь комплекс изменений при ринитах и БА разных степеней тяжести ведет к серьезным перестройкам в морфологии ДП в ответ на аллергическую агрессию, что приводит к наруше-

ниям в ДП и периферической крови, свидетельствуя о системности реакции.

При наличии сопутствующей патологии наблюдалась постоянная агрегация эритроцитов с преобладанием их патологических форм с отслойкой плазмалеммы. При тяжелом течении заболевания наблюдались «тени» эритроцитов с полным отделением их мембраны, что свидетельствует о повышенном гемолизе, усугубляющем уже имеющуюся гипоксию тканей, что в целом приводит к системной и дыхательной недостаточности и толерантности к проводимой противоастматической терапии.

Подобные изменения форменных элементов крови получены и при экспериментальном моделировании аутоиммунного процесса.

**Заключение.** Изучение с помощью разноплановых методов клинко-морфологического комплекса разных форм ринитов, в той или иной степени способствующих усилению патологии дыхательной системы, а также сочетания ринитов и бронхиальной астмы позволило расширить наши представления о сходстве и различии изменений не только в самих ДП, но и в прилегающих тканях. Следует также отметить, что не только АР, но и НАРЭС и другие формы ринитов могут вызывать изменения клеточно-гуморальных взаимодействий в слизистых оболочках дыхательных путей.

## Литература

1. *Богова А.В., Ильина Н.И., Лусс Л.В.* Тенденции в изучении эпидемиологии аллергических заболеваний в России за последние 10 лет. Рос. аллергол. журн. 2008; 6: 3–13.
2. *Чигаева Е.В., Сизякина Л.П., Сарычев А.М., Анисимова Л.А., Харитоновна М.В.* Распространенность аллергопатологии у пациентов с аутоиммунными заболеваниями. РАЖ. 2013; 2 (2): 311–312.
3. *Бархина Т.Г., Утешева В.А., Гуцин М.Ю., Юдина Е.Б., Хайруллин Р.М.* Эозинофилиты. Морфологические аспекты диагностики. Морфологические ведомости. 2015; 2: 7–14.
4. *Бархина Т.Г., Гуцин М.Ю., Гуменюк С.А., Польшнер С.А., Голованова В.Е.* Морфофункциональные особенности мукоцилиарной системы дыхательных путей при аллергическом рините и бронхиальной астме. Вестник Тверского гос. ун-та. Сер. «Биология и экология». 2013; 29 (2): 29–40.
5. *Польшнер С.А.* Роль иммунных и морфофункциональных нарушений в формировании и прогнозе аллергического ринита и бронхиальной астмы. Современные подходы к диагностике и терапии: дис. ... д-ра мед. наук. М.; 2008. 307.
6. *Гуцин И.С.* Патофизиология аллергии. Российская ринология. 2004; 1: 6–22.
7. *Геренг Е.А., Суходоло И.В., Пleshко Р.И.* Ультраструктурные характеристики капилляров слизистой оболочки бронхов при различных клинических фенотипах тяжелой бронхиальной астмы. Бюллетень СО РАМН. 2010; 30 (6): 105–109.

8. Федосеев Г.Б., Трофимов В.И., Петрова М.А. Многоликая бронхиальная астма: диагностика, лечение и профилактика. СПб.: Нордмедиздат; 2011. 344.
9. Хаитов Р.М., Ильина Н.И. Аллергология и иммунология. Национальное руководство. Краткое издание. 640 с.
10. Ober C., Yao T.-C. The genetics of asthma and allergic disease: a 21st century perspective. *Immunological Reviews*. 2011; 242 (1): 10–30.

## CLINICAL AND MORPHOLOGICAL CONDITION OF RESPIRATORY SYSTEM IN VARIOUS FORMS OF RHINITIS AND BRONCHIAL ASTHMA

T.G. Barkhina<sup>1</sup>, M.Yu. Gushchin<sup>1</sup>, S.A. Gusniev<sup>1</sup>, S.A. Polner<sup>2</sup>, E.B. Yudina<sup>2</sup>

<sup>1</sup>*Institute of Immunology of Russia, Moscow, Russia;*

<sup>2</sup>*Research Institute of Human Morphology, Russian Academy of Medical Sciences, Moscow, Russia*

e-mail: tbarkhina@mail.ru

*Objective. The aim of the paper is to find out morphofunctional modification criteria in airways in various forms of rhinitis and to define their role in the pathogenesis of bronchial asthma (BA).*

*Materials and Methods. Nasal mucosal scrapings, biopsy and bronchoalveolar lavage of patients with rhinitis and BA were examined. Scanning electron microscopy (SEM) and transmission electron microscopy (TEM) were used for this purpose.*

*Results. While studying the light-optical and semifine sections of the upper respiratory tract (RT) the most sensitive sections of the mucous membrane of the inferior turbinate were identified. The epithelial cells were the first to suffer, especially ciliated epithelium (CE) and apical membrane. In CE cilia were damaged. In all types of rhinitis light microscopy revealed similar changes both in the epithelium and lamina propria (LP), especially the microvasculature, which responded to the pathology with endothelial cells polymorphism. They either became thinner or thickened. There occurred the sequence of «light» and «dark» endothelial cells, indicating microvasculature instability and serious changes in the permeability of cell membranes. In non-allergic rhinitis with eosinophilic syndrome intraepithelial lymphocytes and plasma cells were detected. In the lamina propria contact of macrophages and fibroblasts and a large number of mast cells were observed. Intraepithelial platelets are often detected in allergic rhinitis (AR), while electron-microscopic examination revealed that lymphocytes and plasma cells in the epithelium were extremely rare. In polypous rhinosinusitis (PRS) and vasomotor rhinitis (VMR) intraepithelial cells of the immune series were also rare. The mucosal surface of the upper RT demonstrated similar changes in case of allergic rhinitis and BA. Significant extrusion of goblet cells secretion was observed in certain parts of epithelium. It was accompanied by accumulation of mucin in the affected areas.*

*Conclusion. Intraepithelial platelets were often detected in allergic rhinitis (AR), while electron-microscopic examination revealed that lymphocytes and plasma cells in the epithelium were extremely rare. In polypous rhinosinusitis (PRS) and vasomotor rhinitis (VMR) intraepithelial cells of the immune series were also rare. The mucosal surface of the upper RT demonstrated similar changes in case of allergic rhinitis and BA. Along with clinical findings it confirmed the hyperactivity of these organs. Significant extrusion of goblet cells secretion was observed in certain parts of epithelium, so that the injured zones were covered with a thick layer of mucin. These changes were mainly typical for upper RT.*

**Keywords:** rhinitis, bronchial asthma, morphology.

### References

1. Bogova A.V., Il'ina N.I., Luss L.V. Tendentsii v izuchenii epidemiologii allergicheskikh zabolevaniy v Rossii za poslednie 10 let [Trends in studying of allergic disorders in Russia during the last 10 years]. *Ros. allergol. zhurn.* 2008; 6: 3–13 (in Russian).
2. Chigaeva E.V., Sizyakina L.P., Sarychev A.M., Anisimova L.A., Kharitonova M.V. Rasprostranennost' allergopatologii u patsientov s autoimmunnymi zabolevaniyami [Allergic abnormalities in patients with autoimmune disorders]. *RAZh.* 2013; 2 (2): 311–312 (in Russian).

3. Barkhina T.G., Utesheva V.A., Gushchin M.Yu., Yudina E.B., Khayrullin R.M. Eozinofily. Morfologicheskie aspekty diagnostiki [Morphological aspects of diagnostics of eosinophilicities (review)]. *Morfologicheskie vedomosti*. 2015; 2: 7–14 (in Russian).
4. Barkhina T.G., Gushchin M.Yu., Gumenyuk S.A., Pol'ner S.A., Golovanova V.E. Morfofunktsional'nye osobennosti mukotsiliarnoy sistemy dykhatel'nykh putey pri allergicheskom rinite i bronkhial'noy astme [Morphological and functional features of airway mucociliary system in allergic rhinitis and bronchial asthma]. *Vestnik Tverskogo gos. un-ta. Ser. «Biologiya i ekologiya»*. 2013; 29 (2): 29–40 (in Russian).
5. Pol'ner S.A. *Rol' immunnykh i morfofunktsional'nykh narusheniy v formirovani i prognoze allergicheskogo rinita i bronkhial'noy astmy. Sovremennye podkhody k diagnostike i terapii* [The role of immune and morphofunctional disorders in development and prognosis of allergic rhinitis and bronchial asthma. Modern approaches to diagnosis and treatment]: dis. ... d-ra med. nauk. M.; 2008. 307 (in Russian).
6. Gushchin I.S. Patofiziologiya allergii [Allergic pathophysiology]. *Rossiyskaya rinologiya*. 2004; 1: 6–22 (in Russian).
7. Gereng E.A., Sukhodolo I.V., Pleshko R.I. Ul'trastrukturnye kharakteristiki kapillyarov slizistoy obolochki bronkhov pri razlichnykh klinicheskikh fenotipakh tyazhely bronkhial'noy astmy [Ultrastructural characteristics of capillary mucous bronchus layer in different clinical phenotypes of severe bronchial asthma]. *Byulleten' SO RAMN*. 2010; 30 (6): 105–109 (in Russian).
8. Fedoseev G.B., Trofimov V.I., Petrova M.A. *Mnogolikaya bronkhial'naya astma: diagnostika, lechenie i profilaktika* [Many-faced bronchial asthma: diagnostics, treatment and prevention]. SPb.: Nordmedizdat; 2011. 344 (in Russian).
9. Khaitov R.M., Il'ina N.I. *Allergologiya i immunologiya. Natsional'noe rukovodstvo. Kratkoe izdanie* [Allergology and immunology. National guidelines. Brief summary]. 640 (in Russian).
10. Ober C., Yao T.-C. The genetics of asthma and allergic disease: a 21st century perspective. *Immunological Reviews*. 2011; 242 (1): 10–30.

УДК 616.248:616.155.1:613.84

## ПРЕДИКТОРЫ СНИЖЕНИЯ КОНТРОЛЯ ПЕРСИСТИРУЮЩЕЙ БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМЫ У КУРИЛЬЩИКОВ

А.Ю. Смирнова, В.В. Гноевых, Ю.А. Шорохова, Н.Г. Чернова

ФГБОУ ВО «Ульяновский государственный университет», г. Ульяновск, Россия

e-mail: arximed4@mail.ru

*Цель.* Выявить факторы, влияющие на контроль бронхиальной астмы у курильщиков. *Материалы и методы.* Обследовано 138 лиц молодого возраста, из них 103 больных персистирующей бронхиальной астмой (БА) и 35 некурящих здоровых лиц, составивших контрольную группу. Методы исследования включали спирометрию (Spirosift-3000, Fukuda Denshi Corp., Япония) и транскутанную пульсоксиметрию (MP-110, МЕК, Корея); фракцию окиси углерода в выдыхаемом воздухе (FeCO) и уровень карбоксигемоглобина (HbCO) измеряли с помощью Micro CO monitor, (Micro Medical, Великобритания) и анализатора Smoke Check monitor (Micro Medical, Великобритания). Оценку морфофункционального состояния циркулирующего пула эритроцитов проводили на гематологическом анализаторе COULTER® HmX. Оценку степени контроля БА осуществляли двумя основными способами: с помощью АСТ-теста (Asthma Control Test) и шкалы контроля над БА (Asthma Control Scoring System, ACSS).

*Результаты.* У курильщиков с БА выявлено более выраженное воспаление дыхательных путей, определяемое по уровню углекислого газа в выдыхаемом воздухе, что привело к дополнительному нарушению вентилиционной способности лёгких по обструктивному типу с закономерным ухудшением оксигенации крови и изменением морфофункциональных характеристик эритроцитов. Фактор табакокурения в основной группе больных БА вызвал более выраженные адаптивные изменения морфофункциональных характеристик красной крови, что проявилось дополнительным увеличением по сравнению с контрольной группой числа эритроцитов, уровня гемоглобина, среднего содержания гемоглобина в эритроците и выраженности анизоцитоза. Перечисленные изменения пульмокардиальной системы у курильщиков с БА приводят к потере контроля над заболеванием, в первую очередь влияя на функциональную составляющую общего контроля в сочетании с тенденцией к ухудшению клинического контроля над астмой.

**Ключевые слова:** табакокурение, бронхиальная астма, морфофункциональные характеристики эритроцитов, контроль астмы.

**Введение.** Табакокурение негативным образом вмешивается в процесс насыщения гемоглобина кислородом, нарушая оксигенацию крови и отдачу кислорода тканям [1, 2]. В ряде исследований выявлено, что у курильщиков с ХОБЛ и курильщиков без обструкции отмечается достоверное повышение эритроцитарных показателей в сравнении с некурящими. Табакокурение инициирует повышение гемоглобинообразования и пролиферативной активности эритроцитарного ростка костного мозга, что является проявлением компенсаторной реакции на дополнительное усиление гипоксемии у курильщиков [3–6].

**Цель исследования.** Оценить влияние морфофункциональных характеристик эритро-

цитов у больных персистирующей бронхиальной астмой на контроль заболевания.

**Материалы и методы.** Для достижения поставленной цели было обследовано 103 больных персистирующей бронхиальной астмой (БА) и 35 некурящих здоровых лиц, составивших контрольную группу (КГ). Влияние табакокурения на функциональное состояние пульмокардиальной системы оценивали, разделив больных БА на группу курящих (БАк, основная группа (ОГ), n=46) и группу некурящих (БАНк, группа сравнения (ГС), n=47).

Диагноз бронхиальной астмы выставлялся в соответствии с положениями Глобальной стратегии лечения и профилактики бронхи-

альной астмы (GINA, пересмотры 2007, 2009, 2010 гг.) и рекомендациями Российского респираторного общества.

Методы исследования включали спирографию (Spirosift-3000, Fukuda Denshi Corp., Япония) и транскутанную пульсоксиметрию (MP-110 «МЕК», Корея); фракцию окиси углерода в выдыхаемом воздухе (FeCO) и уровень карбоксигемоглобина (HbCO) измеряли с помощью Micro CO monitor (Micro Medical, Великобритания) и анализатора Smoke Check monitor (Micro Medical, Великобритания). К некурящим относили лиц с FeCO от 1 до 6 ppm и HbCO от 1,16 до 0,96 %, к малокурящим – лиц с FeCO от 7 до 10 ppm и HbCO от 1,12 до 1,6 %, к курящим – лиц с FeCO от 11 до 20 ppm и HbCO от 1,76 до 3,2 %, к интенсивно курящим – лиц с FeCO более 20 ppm и уровнем HbCO более 3,2 %. Оценку морфофункционального состояния циркулирующего пула эритроцитов проводили на гематологическом анализаторе COULTER® HmX.

Оценку степени контроля бронхиальной астмы проводили двумя основными способами: с помощью АСТ-теста (Asthma Control Test) [1] и шкалы контроля над бронхиальной астмой (Asthma Control Scoring System, ACSS), разработанной Boulet et al., учитывающей как клинические данные (количество приступов, использование короткодействующих  $\beta_2$ -агонистов, ограничение физической нагрузки), так и объективные показатели лабораторно-инструментальных и функциональных исследований (объём форсированного выдоха за 1 с (ОФВ<sub>1</sub>), вариабельность пиковой скорости выдоха (ПСВ) при пикфлоуметрии, количество эозинофилов в индуцированной мокроте). ACSS включает клиническую и функциональную оценки, а также оценку выраженности воспаления (по выраженности эозинофилии мокроты).

**Результаты и обсуждение.** Распространённость табакокурения среди больных бронхиальной астмой составила 0,51 (95 % ДИ (0,40–0,62)), что характеризует её как достаточно высокую.

Мониторинг потребления табака у курящих больных персистирующей астмой по результатам СО-метрии выдыхаемого воздуха

выявил существенное преобладание категории курящих, составивших 0,59 (95 % ДИ (0,42–0,76)) от общего числа пациентов основной группы. Малокурящие и интенсивно курящие больные встречались в основной группе с одинаковой относительной частотой – 0,21 (95 % ДИ (0,06–0,34)).

По результатам АСТ-теста, полный контроль (25 баллов) над симптомами бронхиальной астмы был достигнут у 35,1 % некурящих и лишь у 11,1 % курящих больных, частичный контроль (20–24 балла) – у 21,6 % некурящих и лишь у 15,6 % курящих пациентов, а неконтролируемая БА (<20 баллов) была выявлена у 43,2 % некурящих и 73,3 % курящих больных.

Анализ уровня контроля персистирующей БА с использованием Asthma Control Scoring System of Boulet et al. выявил негативное влияние курения в первую очередь на функциональную составляющую общего контроля в сочетании с тенденцией к ухудшению клинического контроля над астмой (рис. 1).

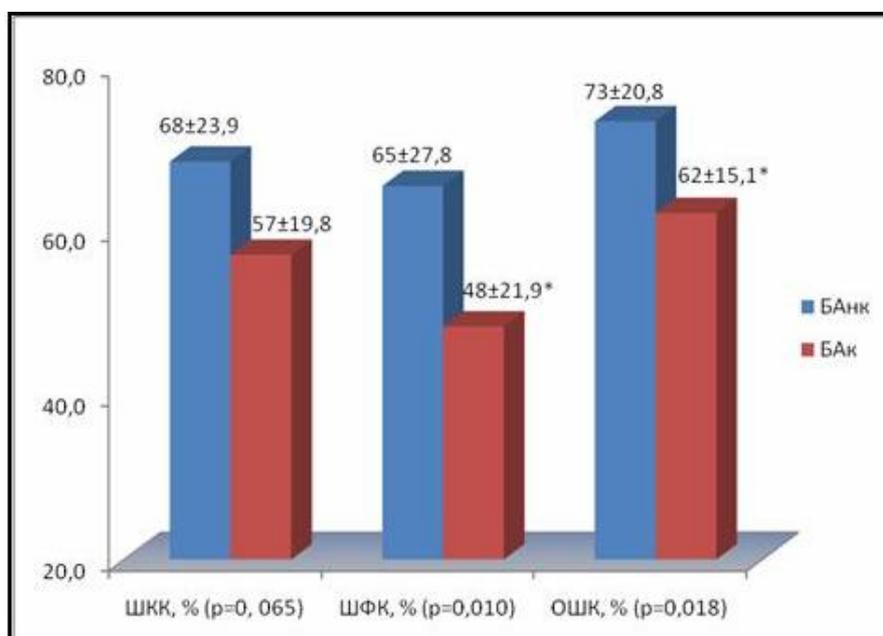
У больных персистирующей БА мы выявили преимущественно обструктивные нарушения вентиляционной способности лёгких.

Табакокурение у больных БА дополнительно ухудшило показатели жизненной емкости легких (ЖЕЛ), форсированной жизненной ёмкости лёгких (ФЖЕЛ), ОФВ<sub>1</sub>, ПСВ, ОФВ<sub>1</sub>/ЖЕЛ, ОФВ<sub>1</sub>/ФЖЕЛ, максимальных объёмных скоростей на уровнях 25, 50 и 75 % ФЖЕЛ (МОС<sub>25</sub>, МОС<sub>50</sub>, МОС<sub>75</sub>) по сравнению с некурящими пациентами.

Проведение СО-метрии выдыхаемого воздуха (для оценки интенсивности воспаления дыхательных путей у некурящих больных БА) позволило выявить достоверное ( $p=0,001$ ) увеличение (хотя и в пределах условной нормы) уровня СО в выдыхаемом воздухе с  $2,20 \pm 1,21$  ppm у здоровых некурящих лиц до  $3,4 \pm 1,0$  ppm у некурящих больных персистирующей БА. Персистирующее воспаление дыхательных путей и связанные с ним обструктивные нарушения вентиляционной способности лёгких закономерно привели к ухудшению оксигенации крови у курящих больных БА по сравнению с контрольной группой. Табакокурение привело к

достоверному ( $p=0,001$ ) дополнительному снижению скорректированного по окиси углерода уровня насыщения крови кислородом ( $SpO_2$   $96,0\pm 1,4\%$ ) в основной группе как

по сравнению с контрольной группой ( $98,00\pm 1,03\%$ ), так и по сравнению с некурящими больными бронхиальной астмой ( $97,00\pm 1,87\%$ ).



**Рис. 1.** Влияние табакокурения на контроль персистирующей БА (Asthma Control Scoring System of Boulet et al.).

Примечание. ШКК – шкала клинического контроля;

ШФК – шкала функционального контроля;

ОШК – общая шкала контроля бронхиальной астмы;

\* – достоверное ( $p<0,05$ ) отличие показателей при сравнении групп БАНк и БАк

Сравнительный анализ состояния циркулирующего пула эритроцитов крови показал, что как у курящих, так и некурящих больных персистирующей БА по сравнению с контрольной группой достоверно ( $p<0,05$ ) увеличился средний объём эритроцита и уровень гематокрита. Фактор табакокурения в основной группе больных БА вызвал более выраженные адаптивные изменения морфофункциональных характеристик красной крови, что проявилось дополнительным увеличением ( $p<0,05$ ) по сравнению с контрольной группой числа эритроцитов, уровня гемоглобина, среднего содержания гемоглобина в эритроците и выраженности анизоцитоза.

В целом, в основной группе больных персистирующей БА все анализируемые морфофункциональные параметры красной крови (за исключением средней концентрации гемоглобина в эритроците) были существенно выше, чем в ГС (табл. 1).

Таким образом, выявленное нами воспаление дыхательных путей с закономерным ухудшением лёгочной вентиляции и нарушением оксигенации крови вызвало у больных персистирующей бронхиальной астмой адаптивные изменения морфофункциональных характеристик циркулирующего пула эритроцитов, которые оказались наиболее выражены у курильщиков.

Таблица 1

**Влияние табакокурения на морфофункциональные характеристики циркулирующего пула эритроцитов у больных персистирующей БА**

| Показатель | КГ |      |      | БАНк |       |       | БАк |       |       | р, тест<br>Манна-Уитни |
|------------|----|------|------|------|-------|-------|-----|-------|-------|------------------------|
|            | n  | M    | SD   | n    | M     | SD    | n   | M     | SD    | БАНк – БАк             |
| Эр, млн    | 16 | 4,8  | 0,53 | 73   | 4,8   | 0,51  | 45  | 5,2*  | 0,59  | 0,001                  |
| MCV, fL    | 16 | 87,6 | 2,96 | 34   | 89,3* | 3,01  | 42  | 91,8* | 2,80  | 0,001                  |
| MCH, pg    | 16 | 30,1 | 1,19 | 34   | 30,7  | 1,56  | 42  | 31,5* | 1,11  | 0,007                  |
| MCHC, g/dL | 16 | 34,3 | 0,67 | 34   | 33,4  | 5,35  | 42  | 33,5  | 4,83  | 0,751                  |
| RDW, %     | 16 | 12,6 | 0,65 | 34   | 12,7  | 0,91  | 38  | 13,3* | 1,19  | 0,031                  |
| HCT, %     | 16 | 0,42 | 0,04 | 34   | 0,45* | 0,048 | 40  | 0,48* | 0,041 | 0,044                  |
| Hb, г/л    | 60 | 146  | 12,6 | 76   | 150   | 15,4  | 45  | 162*  | 14,0  | 0,001                  |

**Примечание.** Эр – эритроциты; MCV – средний объём эритроцита; MCH – среднее содержание гемоглобина в эритроците; MCHC – средняя концентрация гемоглобина в эритроците; RDW – ширина распределения эритроцитов по размерам (анизоцитоз); HCT – гематокрит; M – среднее значение; SD – стандартное отклонение; \* – достоверное ( $p < 0,05$ ) отличие показателей от их уровня в контрольной группе; р – вероятность  $\alpha$ -ошибки при сравнении групп БАНк и БАк.

Поиск предикторов (многофакторный линейный регрессионный анализ с пошаговым исключением) из числа параметров, характеризующих функциональное состояние пульмокардиальной системы, показал, что на уровень контроля БА (АСТ-тест) существенное ( $p < 0,05$ ) влияние оказали обструктивные нарушения вентиляционной способности лёгких и снижение скорректированной по карбоксигемоглобину оксигенации крови, а также такой вид изменений морфофункционального состояния циркулирующего пула крас-

ных клеток крови, как избыточное увеличение среднего объёма эритроцитов в сочетании со снижением  $SpO_{2\text{корр}}$ ; на уровень функционального и клинического контроля (Asthma Control Scoring System of Boulet et al.) – только выраженность бронхообструктивного синдрома; на уровень общего контроля БА – ухудшение вентиляционной способности лёгких, а также избыточное увеличение среднего объёма эритроцитов в сочетании со снижением скорректированной по карбоксигемоглобину оксигенации крови (табл. 2).

Таблица 2

**Корреляции между параметрами состояния пульмокардиальной системы и уровнем контроля персистирующей бронхиальной астмы**

|                                   | $\beta$ | CO ( $\beta$ ) | p     | R    | R <sup>2</sup> | p     |
|-----------------------------------|---------|----------------|-------|------|----------------|-------|
| Уровень контроля по АСТ-тесту     |         |                |       | 0,63 | 0,39           | 0,000 |
| Оценка свободного члена регрессии |         |                | 0,010 |      |                |       |
| ОФВ <sub>1</sub>                  | 0,42    | 0,105          | 0,000 |      |                |       |
| $SpO_{2\text{корр}}$              | 0,30    | 0,105          | 0,006 |      |                |       |
| Уровень контроля по АСТ-тесту     |         |                |       | 0,57 | 0,33           | 0,000 |
| Оценка свободного члена регрессии |         |                | 0,007 |      |                |       |

|  | $\beta$ | CO ( $\beta$ ) | p     | R    | R <sup>2</sup> | p     |
|--|---------|----------------|-------|------|----------------|-------|
| SpO <sub>2</sub> к <sub>орр</sub>                          | 0,50    | 0,101          | 0,000 |      |                |       |
| MCV  | -0,20   | 0,101          | 0,048 |      |                |       |
| <i>ШКК, Asthma Control Scoring System of Boulet et al.</i> |         |                |       | 0,61 | 0,37           | 0,000 |
| Оценка свободного члена регрессии                          |         |                | 0,001 |      |                |       |
| ОФВ <sub>1</sub>   | 0,61    | 0,101          | 0,000 |      |                |       |
| <i>ШФК, Asthma Control Scoring System of Boulet et al.</i> |         |                |       | 0,80 | 0,64           | 0,000 |
| Оценка свободного члена регрессии                          |         |                | 0,566 |      |                |       |
| ОФВ <sub>1</sub>   | 0,80    | 0,076          | 0,000 |      |                |       |
| <i>ОШК, Asthma Control Scoring System of Boulet et al.</i> |         |                |       | 0,65 | 0,42           | 0,000 |
| Оценка свободного члена регрессии                          |         |                | 0,000 |      |                |       |
| ОФВ <sub>1</sub>   | 0,65    | 0,097          | 0,000 |      |                |       |
| <i>ОШК, Asthma Control Scoring System of Boulet et al.</i> |         |                |       | 0,52 | 0,27           | 0,001 |
| Оценка свободного члена регрессии                          |         |                | 0,122 |      |                |       |
| SpO <sub>2</sub> к <sub>орр</sub>                          | 0,43    | 0,115          | 0,001 |      |                |       |
| MCV  | -0,24   | 0,115          | 0,041 |      |                |       |

**Примечание.**  $\beta$  – коэффициент корреляции; CO ( $\beta$ ) – стандартная ошибка коэффициента корреляции; R – коэффициент множественной регрессии; R<sup>2</sup> – коэффициент детерминации; p – вероятность  $\alpha$ -ошибки коэффициентов корреляции и регрессии.

**Заключение.** Выявленное увеличение числа эритроцитов, гемоглобина, гематокрита, среднего содержания гемоглобина в эритроците и выраженности анизоцитоза в основной группе, вероятно, обусловлено компенсаторным повышением пролиферативной активности эритроцитарного ростка костного мозга в ответ на персистирующее воспаление дыхательных путей, бронхиальную обструкцию, снижение оксигенации крови и многофакторное негативное воздействие на пульмокардиальную систему больных БА табачного дыма.

Персистирующее воспаление дыхательных путей и связанные с ним обструктивные

нарушения вентиляционной способности лёгких с закономерным ухудшением оксигенации крови и изменением морфофункциональных характеристик эритроцитов у больных персистирующей БА приводят к снижению контроля над заболеванием, в первую очередь влияя на функциональную составляющую общего контроля в сочетании с тенденцией к ухудшению клинического контроля над астмой при использовании Asthma Control Scoring System of Boulet et al. для оценки уровня контроля заболевания.

### Литература

1. Гринпи М.А., Наточин Ю.В. ред. Патология лёгких: пер. с англ. М.: Бином; 1997. 273.
2. Уэст Дж. Физиология дыхания. Основы. М.: Мир; 1988. 200.
3. Белевский А.С., ред. Глобальная стратегия лечения и профилактики бронхиальной астмы (пересмотр 2011 г.). М.: Российское респираторное общество; 2012. 108.
4. Гноевых В.В. Дисфункции пульмокардиальной системы при табакокурении у лиц молодого возраста и хронические обструктивные заболевания лёгких: автореф. дис. ... д-ра мед. наук. Ульяновск; 2007. 41.

5. Смирнова А.Ю., Гноевых В.В., Шалашова Е.А., Куприянов А.А., Портнова Ю.А., Григорьев С.П., Александров О.В. Клиническое значение дисфункций пульмокардиальной системы у курильщиков с персистирующей бронхиальной астмой. *Российский медицинский журнал*. 2011; 4: 9–13.
6. Привалова Е.В., Вавилова Т.В., Кузубова Н.А. Морфофункциональные характеристики эритроцитов у курильщиков с обструктивной болезнью легких. *Пульмонология*. 2008; 6: 48–52;

## PREDICTORS OF BRONCHIAL ASTHMA CONTROL DECREASE IN SMOKERS

A.Yu. Smirnova, V.V. Gnoevykh, Yu.A. Shorokhova, N.G. Chernova

*Ulyanovsk State University, Ulyanovsk, Russia*

e-mail: arximed4@mail.ru

*Objective.* The aim of the research is to reveal factors which influence bronchial asthma control.

*Materials and Methods.* A total of 138 young patients were examined, including 103 patients with persistent bronchial asthma (BA) and 35 healthy non-smokers (control group). Research methods included spirometry (Spirosift-3000, Fukuda Denshi Corp., Japan) and transcutaneous pulse oximetry (Mr-110, MEK, Korea). Exhaled carbon monoxide (FeCO) and the level of carboxyhemoglobin (HbCO) were measured by a Micro CO monitor (Micro Medical, UK) and by the Smoke Check monitor (Medical Micro, UK). Evaluation of morphofunctional characteristics of the circulating pool of red blood cells was carried out using hematology analyzer COULTER® HmX. The assessment of BA control level was conducted in two main ways: using the Asthma Control Test (ACT) and Asthma Control Scoring System (ACSS).

*Results.* Smokers with BA demonstrated more serious airway inflammation according to the level of exhaled carbon dioxide. It led to embarrassment of ventilation (obstructive type) with impairment of blood oxygenation and changes in morphological and functional characteristics of erythrocytes. Smoking in the main group of patients with BA caused more distinct adaptive changes of morphological and functional characteristics of red blood cells. In comparison with the control group smokers demonstrated increased number of red blood cells, increased Hb level, increased Hb concentration in red blood cells, and severe anisocytosis. The abovementioned changes of pulmocardiac system in smokers with BA lead to lack of disease control primarily affecting the functional component of the total control in combination with increase of clinical asthma control.

**Keywords:** tobacco smoking, bronchial asthma, red blood cells, asthma control.

### References

1. Grippi M.A., Natochin Yu.V. *Patofiziologiya legkikh* [Pulmonary Pathophysiology]. M.: Binom; 1997. 273 (in Russian).
2. John West. *Fiziologiya dykhaniya. Osnovy* [Respiratory physiology: the essentials]. Moscow: Mir; 1988. 200 (in Russian).
3. Belevskiy A.S. *Global'naya strategiya lecheniya i profilaktiki bronkhial'noy astmy* [Global strategy of bronchial asthma treatment and prevention]. M.: Rossiyskoe respiratornoe obshchestvo; 2012. 108 (in Russian).
4. Gnoevykh V.V. *Disfunktsii pul'mokardial'noy sistemy pri tabakokurenii u lits mladogo vozrasta i khronicheskie obstruktivnye zabolevaniya legkikh* [Disfunctions of pulmocardiac system in young smokers and chronic obstructive pulmonary diseases]: avtoref. dis. ... d-ra med. nauk. Ul'yanovsk; 2007. 41 (in Russian).
5. Smirnova A.Yu., Gnoevykh V.V., Shalashova E.A., Kupriyanov A.A., Portnova Yu.A., Grigor'ev S.P., Aleksandrov O.V. Klinicheskoe znachenie disfunktsiy pul'mokardial'noy sistemy u kuril'shchikov s persistiruyushchey bronkhial'noy astmoy [Clinical value of disfunctions of pulmocardiac system in smokers with persistent bronchial asthma]. *Rossiyskiy meditsinskiy zhurnal*. 2011; 4: 9–13 (in Russian).
6. Privalova E.V., Vavilova T.V., Kuzubova N.A. Morfofunktsional'nye kharakteristiki eritrotsitov u kuril'shchikov s obstruktivnoy bolezn'yu legkikh [Morphological and functional characteristics of red blood cells in smokers with obstructive pulmonary disease]. *Pul'monologiya*. 2008; 6: 48–52 (in Russian).

УДК 616.248-084:618.2-06

## ВЗАИМОСВЯЗЬ УРОВНЯ КОНТРОЛЯ БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМЫ И ОКСИДА АЗОТА В ВЫДЫХАЕМОМ ВОЗДУХЕ У БЕРЕМЕННЫХ В АМУРСКОЙ ОБЛАСТИ

Т.А. Лучникова, О.Б. Приходько

ГБОУ ВО «Амурская государственная медицинская академия», г. Благовещенск, Россия

e-mail: tanechkaluch89@mail.ru

*Бронхиальная астма (БА) является одним из распространенных заболеваний легочной системы и занимает одно из ведущих мест в структуре аллергических заболеваний у беременных женщин.*

*Цель работы – изучить клинико-эпидемиологические особенности течения БА у беременных в течение последних 5 лет и определить содержание оксида азота в выдыхаемом воздухе на различных сроках гестации у больных БА в Амурской области.*

*Материалы и методы. Обследовано 86 беременных с БА за последние 5 лет: 41 женщина с БА легкой степени тяжести, 39 пациенток со среднетяжелой БА и 6 пациенток с тяжелой БА. Средняя продолжительность заболевания составила  $8,7 \pm 0,7$  года. Проведено исследование уровня оксида азота в выдыхаемом воздухе на аппарате NO Breath (Великобритания) в каждом триместре беременности.*

*Результаты. Выявлено, что за последние годы увеличился процент среднетяжелой и тяжелой БА (3 %), преимущественно аллергической формы ( $p < 0,05$ ). Наряду с ведущим значением бытовой сенсibilизации, в 2 раза увеличился процент лекарственной и в 1,5 раза – микогенной сенсibilизации в связи с крупномасштабным наводнением в Амурской области в 2013 г. Определена прямая зависимость между степенью тяжести, уровнем контроля БА на различных сроках гестации и уровнем NOex. При легком течении БА самый высокий уровень NOex наблюдался в I триместре, что связано с изменением гормонального фона во время беременности. Уровень NOex увеличивался при среднетяжелой и тяжелой астме во II и III триместрах, что, возможно, связано с самостоятельной отменой базисной терапии беременной. Постоянный прием ингаляционных глюкокортикостероидов достоверно снижал уровень NOex при БАСТ и БАТТ, что уменьшало число обострений БА во время беременности.*

**Ключевые слова:** бронхиальная астма, беременность, оксид азота в выдыхаемом воздухе.

**Введение.** Бронхиальная астма (БА) является одним из распространенных заболеваний легочной системы и занимает ведущее место в структуре аллергических заболеваний у беременных женщин. По данным Института иммунологии, в России БА страдает от 2 до 18 % всего населения [1]. Распространенность БА среди беременных женщин Европы составляет около 4 % [2], в РФ колеблется от 0,4–1,3 [3] до 5,2 % [4]. В Амурской области заболеваемость БА во время беременности составляет 4,8 на 1000 чел. [5]. При этом в последние годы увеличился процент манифестации БА во время беременности на 1,3 % из-за изменившихся условий окружающей среды, в частности крупномасштабного наводнения в 2013 г. [5, 6]. Изучение

вопроса взаимного влияния БА и беременности остается актуальным в связи с увеличением распространенности БА у женщин репродуктивного возраста, а следовательно, повышением риска развития акушерских осложнений, увеличением случаев неблагоприятных перинатальных исходов, заболеваемости новорожденных и детей. Трудности раннего распознавания БА у беременных и подбора терапии диктуют необходимость расширения диагностических возможностей и поиска средств мониторинга эффективности лечения.

В настоящее время является общепризнанным факт, что в основе патогенеза БА лежит хроническое аллергическое воспаление дыхательных путей. Однако методики и

тесты, широко используемые в рутинной диагностике, не достаточно чувствительны, чтобы исключить БА [7], в результате чего лечебные мероприятия часто проводятся без достаточного доказательства как наличия воспаления дыхательных путей, так и степени его выраженности. Пациенты, клинически хорошо отвечающие на применение ингаляционных глюкокортикостероидов (ИГКС), могут иметь признаки воспаления дыхательных путей и гиперреактивности бронхов, а также высокий риск частых обострений и ремоделирование дыхательных путей. В связи с этим на сегодняшний день все большее распространение приобретает такой неинвазивный метод исследования, как измерение содержания оксида азота в выдыхаемом воздухе [8]. В отечественной медицине этот метод получил широкую популярность в педиатрии [9, 10]. Однако работы по исследованию оксида азота в выдыхаемом воздухе у больных БА во время беременности встречаются редко [11]. Вследствие этого представляется актуальным определение уровня оксида азота в выдыхаемом воздухе у больных БА в различные периоды гестации как для достижения и поддержания контроля БА, назначения адекватного объема терапии, так и для предупреждения возможных обострений заболевания во время беременности.

**Цель исследования.** Изучение клинико-эпидемиологических особенностей течения БА у беременных в течение последних 5 лет и определение содержания оксида азота в выдыхаемом воздухе на различных сроках гестации у больных БА.

**Материалы и методы.** Для исследования были отобраны беременные на разных сроках гестации, страдающие БА различных степеней тяжести и уровней контроля, состоявшие на учете в городских женских консультациях и проходившие лечение в городском родильном доме и областном перинатальном центре. В исследование были включены пациентки, регулярно посещающие перинатолога во время беременности, имеющие одноплодную беременность, подтвержденную результатами ультразвукового исследования. В исследование не вошли беременные с многоплодной беременностью и женщины,

у которых беременность завершилась самопроизвольным абортom до 22 нед.

Беременным подробно разъяснялась методика определения оксида азота в выдыхаемом воздухе, значимость этого метода для самой пациентки и плода. Им выдавались результаты исследования и в случае необходимости проводилась коррекция терапии БА. У всех участвующих в исследовании женщин было получено добровольное информированное согласие.

В исследовании сопоставлялись клинико-функциональные особенности течения БА у пациенток в два временных периода: 2002–2008 и 2010–2016 гг. В период 2002–2008 гг. обследовалось 166 беременных с БА в различные сроки беременности. При этом легкая степень тяжести БА (БАЛТ) наблюдалась у 104 женщин, среднетяжелая БА (БАСТ) – у 48, тяжелая (БАТТ) – у 14.

В период 2010–2016 гг. обследовалось 86 пациенток с БА в динамике беременности: 41 пациентка с БАЛТ; 39 пациенток с БАСТ; 6 пациенток с БАТТ. Средняя продолжительность заболевания составила  $8,7 \pm 0,7$  года.

Анализировалось клиническое течение БА на различных сроках гестации, и определялся уровень оксида азота в выдыхаемом воздухе (NOex) на аппарате NO Breath (Великобритания) в каждом триместре беременности. Для этого после глубокого вдоха пациентка делала продолжительный выдох в течение 12 с через специальный загубник, ориентируясь на устройство обратной связи на мониторе. Проба проводилась трехкратно. В качестве единицы измерения NOex использовали 1 ppb – одна частица газа на  $10^9$  воздушной смеси, выдыхаемой пациенткой.

Статистическая обработка осуществлялась с использованием параметрической и непараметрической статистики в зависимости от вида и характера распределения на базе пакета Statistica 6.1. Для сравнения групп использовался критерий Стьюдента, U-критерий Манна–Уитни и  $\chi^2$ . Различия считали статистически значимыми при  $p < 0,05$ . При проведении корреляционного анализа использовалась корреляция Спирмена (R).

**Результаты и обсуждение.** В ходе исследования было выявлено, что в последние

годы (2010–2016 гг.) наблюдается увеличение числа беременных с тяжелым течением астмы, а также преобладание среди беременных с БА доли пациенток со среднетяжелым течением заболевания (39 (45,3 %) беременных), хотя в предыдущий временной период (2002–2008 гг.) наибольшее количество беременных женщин имели легкую степень течения БА – 104 (62,6 %) чел., тогда как БАСТ наблюдалась у 48 (28,9 %) чел. В последние годы отмечается тенденция к увеличению числа беременных с аллергической формой бронхиальной астмы и к уменьшению – с неаллергической (112 (67,5 %) пациенток в 2002–2008 гг. и 70 (81,4 %) в 2010–2016 гг.,  $p < 0,05$ ). При этом аллергическая форма чаще встречается при БАЛТ и БАСТ, а неаллергическая и смешанная – при БАТТ, что связано с отягощенным бронхолегочным анамнезом, привычными интоксикациями (курением) у данной категории беременных. Вы-

явлен рост частоты поливалентной сенсибилизации (70 (81,4 %) чел.) [7]. На фоне сохраняющегося ведущего значения бытовой сенсибилизации увеличилась частота эпидермальной (42 %) и лекарственной (58 %), в структуре которой ведущее место занимают антибактериальные препараты, витамины и местные анестетики; значимую роль приобрела микогенная сенсибилизация (29 %), особенно в период наводнения в Амурской области в 2013 г.

Было установлено, что уровень NOex у беременных с БА в I триместре в среднем составил  $31,16 \pm 1,12$  ppb, во II триместре –  $30,68 \pm 1,24$  ppb, в III триместре –  $30,65 \pm 1,27$  ppb. Таким образом, NOex на всем протяжении беременности был достоверно выше границ нормы (20 ppb).

Далее NOex определялся в зависимости от тяжести течения БА во время беременности (табл. 1).

Таблица 1

**Уровень оксида азота в выдыхаемом воздухе в зависимости от степени тяжести БА в динамике беременности, ppb**

| Степень тяжести БА | I триместр         | II триместр        | III триместр       |
|--------------------|--------------------|--------------------|--------------------|
| БАЛТ, n=41         | $23,43 \pm 0,8^*$  | $22,07 \pm 0,81^*$ | $22,30 \pm 0,89^*$ |
| БАСТ, n=39         | $36,94 \pm 1,22^*$ | $36,12 \pm 1,18^*$ | $35,07 \pm 1,50^*$ |
| БАТТ, n=6          | $46,3 \pm 5,1^*$   | $54,16 \pm 4,48^*$ | $59,3 \pm 3,1^*$   |

**Примечание.** \* – достоверность различий показателей в зависимости от степени тяжести в пределах триместра (критерий Стьюдента,  $p < 0,05$ ).

Из данных, приведенных в табл. 1, следует, что существует прямая зависимость между степенью тяжести заболевания и уровнем NOex. Так, отмечена тенденция к повышению уровня NOex в зависимости от триместра беременности и степени тяжести. При БАЛТ и БАСТ наибольший уровень NOex определялся в I триместре. Это связано с изменением гормонального фона женщины, увеличением уровня провоспалительных цитокинов, а также нежеланием пациенток принимать базисную противовоспалительную терапию. У пациенток с БАТТ самый высокий уровень NOex приходится на II и III триместры, так как чаще наблюдались обострения БА именно в этот временной

промежуток гестационного периода.

Согласно последней редакции GINA, при назначении терапии необходимо отталкиваться не от степени тяжести БА, а от уровня контроля заболевания. Уровень контроля указывает, насколько выражены симптомы БА у пациента или насколько уменьшилась их выраженность (вплоть до полного отсутствия) в результате лечения [13]. Данный показатель определяется взаимосвязью генетических особенностей, патологических процессов, лежащих в основе заболевания, лечения, которое получает пациент, факторов окружающей среды и психосоциальных факторов.

В работе использованы критерии уровня контроля БА согласно GINA [13], вклю-

чающие количество дневных и ночных симптомов, кратность применения  $\beta_2$ -агонистов короткого действия в течение суток, ограничение физической активности.

Контроль БА имеет две составляющие: контроль симптомов (ранее обозначался как текущий клинический контроль) и определе-

ние риска неблагоприятных исходов в будущем. Для оценки контроля БА использовался тест по контролю астмы (Asthma Control Test). Результат 20–25 баллов классифицировался как хорошо контролируемая БА, 16–20 баллов – как частично контролируемая БА и 5–15 баллов – как неконтролируемая БА [13].

Таблица 2

**Уровень оксида азота в выдыхаемом воздухе в зависимости от уровня контроля БА у пациенток в динамике беременности, ppb**

| Уровень контроля БА              | I триместр  | II триместр | III триместр |
|----------------------------------|-------------|-------------|--------------|
| Контролируемая БА, n=31          | 24,90±1,22* | 23,51±1,05* | 22,67±1,01*  |
| Частично контролируемая БА, n=37 | 32,08±1,52* | 32,05±1,86* | 30,88±1,82*  |
| Неконтролируемая БА, n=18        | 40,05±2,56* | 40,22±2,74* | 43,94±3,2*   |

**Примечание.** \* – достоверность различий показателей по критерию Стьюдента в зависимости от уровня контроля бронхиальной астмы ( $p < 0,01$ ).

Из данных табл. 2 следует, что уровень NOex достоверно коррелировал с уровнем контроля БА. При этом стоит отметить, что при контролируемой БА уровень NOex во II и III триместрах приближался к нормальным значениям, что свидетельствует о меньшем количестве обострений. При неконтролируемом течении БА уровень NOex увеличился в III триместре, что диктует необходимость корректировки лечения в этот период беременности. Негативное влияние неконтролируемой БА на развитие плода, особенно в III триместре беременности, усугубляется быстрым созреванием плаценты с формированием хронической плацентарной недостаточности, что приводит к развитию хронической внутриутробной гипоксии и задержке внутриутробного развития плода.

Приведенные в табл. 1 и 2 данные свидетельствуют о том, что уровень NOex имеет связь с различными схемами лечения и мониторинга БА в зависимости как от степени тяжести БА, так и от уровня контроля заболевания. В нашем исследовании беременные в качестве поддерживающей базисной терапии получали ИГКС (преимущественно будесонид), что согласуется с рекомендациям GINA по лечению БА во время беременности [13]. При БАТТ во время обострений заболевания базисная терапия дополнялась назначением системных глюкокортикостероидов (преднизолон).

Было проанализировано содержание оксида азота в выдыхаемом воздухе у беременных в зависимости от применения базисной терапии (табл. 3).

Таблица 3

**Зависимость содержания оксида азота в выдыхаемом воздухе от применения базисной терапии БА, ppb**

| Наличие базисной терапии ИГКС                               | БАСТ        | БАТТ        |
|---|-------------|-------------|
| Прием препаратов на протяжении всего периода гестации, n=26 | 38,12±1,20* | 46,30±5,18* |
| Отказ от базисной терапии во время беременности, n=19       | 56,5±1,8*   | 62,4±2,1*   |

**Примечание.** \* – различия показателей в зависимости от применения терапии ( $p < 0,05$ ).

Из полученных данных можно сделать вывод, что у беременных со среднетяжелым и тяжелым течением БА постоянный прием ИГКС достоверно снижал уровень оксида азота, следовательно, у них наблюдалось меньшее количество обострений БА во время беременности.

**Заключение.** Результаты проведенного исследования позволяют сделать вывод о клинической значимости определения уровня NOex у больных БА во время беременности, что будет способствовать прогнозированию обострений БА, снижению их количества, а

следовательно, и уменьшению неблагоприятного воздействия на развитие плода.

В целом, у пациенток с БА уровень NOex коррелировал со степенью тяжести течения заболевания, уровнем контроля и сроком беременности. Таким образом, уровень NOex может использоваться как для определения динамики течения заболевания в гестационном периоде, так и для подбора адекватного объема поддерживающей терапии БА, что является необходимым условием благоприятного исхода беременности, как для женщины, так и для ее потомства.

### Литература

1. Чучалин А.Г. Роль респираторных инфекций в обострениях бронхиальной астмы. Пульмонология. 2007; (5): 14–18.
2. Распопина Н.А. Бронхиальная астма при беременности: автореф. дис. ... д-ра мед. наук. Москва; 2004. 44.
3. Утешев Д.Б., Крылов И.А., Буюклинская О.В. Бронхиальная астма и беременность: тактика ведения. Проблемы женского здоровья. 2007; 2 (4): 34–37.
4. Кунаев В.И., Косарев В.В., Филиппова Т.Ю. Особенности контроля бронхиальной астмы у женщин в период беременности. Самара: Литфонд; 2004. 103.
5. Лучникова Т.А., Приходько О.Б. Особенности социально-экономического статуса у беременных, больных бронхиальной астмой. Бюллетень физиологии и патологии дыхания. 2015; 56: 78–82.
6. Мизерницкий Ю.Л., Цыпленкова С.Э., Мельникова И.М. Современные методы оценки функционального состояния бронхолегочной системы у детей. М.: ИД «МЕДПРАКТИКА-М»; 2012. 176.
7. Приходько О.Б. Клинико-функциональные особенности бронхолегочной системы и нейровегетативной регуляции у больных бронхиальной астмой во время беременности и их влияние на потомство: автореф. дис. ... д-ра мед. наук. Благовещенск, 2010.
8. Цыпленкова С.Э., Мизерницкий Ю.Л. Уровень оксида азота в выдыхаемом воздухе как биологический маркер аллергических воспалений дыхательных путей у детей. Пульмонология. 2007; 4: 69–78.
9. Luchnikova T.A., Prikhodko O.B., Babtseva A.F., Romantsova E.B., Pogrebnaya M.V., Smorodina E.I. Evolution clinical and epidemiological course of bronchial asthma in during pregnancy. In: The 11th Sino-Russia Forum of Biomedical and Pharmaceutical Science The conference proceedings. Kharbin; 2014: 166–167.
10. Hunter C.J., Brightling C.E., Woltman G. et al. A comparison of the validity of difference diagnostic test in adults with asthma. Chest. 2002; 121: 1051–1057.
11. Shaw D.E., Wilson E., Pavord I.D. Exhaled nitric oxide in asthma. In: Horvath I., de Jongste J.C. (Eds.). Exhaled Biomarkers: European Respiratory Monograph. 2010: 32–33.
12. Powell H., Murphy V.E., Taylor D.R. et al. Management of asthma in pregnancy guided by measurement of fraction of exhaled nitric oxide: a double blind, randomized controlled trial. Lancet. 2011; 378: 983–990.
13. Global Initiative for Asthma (GINA). 2014: 2–31, 147.
14. Lim A., Stewart K., Konig K., George J. Systematic review of the safety of regular preventive asthma medications during pregnancy. Ann Pharmacother. 2011; 45: 931–945.
15. Murphy V.E., Gibson P.G. Asthma in pregnancy. Clin. Chest. Med. 2011; 32: 93–110.

## LEVEL OF EXHALED NITRIC OXIDE AND CLINICAL COURSE OF BRONCHIAL ASTHMA AT PREGNANCY IN THE AMUR REGION

T.A. Luchnikova, O.B. Prikhodko

*Amur State Medical Academy, Blagoveshchensk, Russia*

e-mail: tanechkaluch89@mail.ru

*Bronchial asthma (BA) is one of the most common diseases of pulmonary system. It occupies one of the leading places among the allergic diseases in pregnant women.*

*The main aim of this research is to study clinical and epidemiological features of BA in pregnant women during the last 5 years and to determine the level of exhaled nitric oxide at different gestational age in patients with BA in the Amur region.*

*Materials and Methods. During last five years a total of 86 pregnant women with BA were examined. Among them there were 41 patients with mild case of BA, 39 patients with moderate BA, and 6 patients with severe BA. An average disease lasted for  $8.7 \pm 0.7$  years. The level of exhaled nitric oxide was measured in each trimester of pregnancy using breathing apparatus NO Breath (Great Britain).*

*Results. The result obtained show that the percentage of moderate and severe BA, mainly allergic form ( $p < 0.05$ ), has increased by 3 % recently. Along with a leading level of household sensitization, there was a 2-fold increase in drug allergy and a 1.5-fold increase in mycogenic sensitization because of a large-scale flood in the Amur region in 2013. Direct correlation between severity of the disease, control ratio of BA at different gestational age and NOex level was defined. At mild BA the highest level of NOex was observed in the 1<sup>st</sup> trimester. It was connected with a shift of endocrine profile during pregnancy. NOex level increased at moderate and severe BA in the 2<sup>nd</sup> and 3<sup>rd</sup> trimesters. It may be related to spontaneous self-cessation of therapy during pregnancy.*

*Continuous treatment by inhaled glucocorticosteroids reliably reduced NOex level in moderate and severe BA that led to decrease in BA attacks during pregnancy.*

**Keywords:** bronchial asthma, pregnancy, exhaled nitric oxide.

### References

1. Chuchalin A.G. Rol' respiratornykh infektsiy v obostreniyakh bronkhial'noy astmy [Role of respiratory infections in bronchial asthma attacks]. *Pul'monologiya*. 2007; (5): 14–18 (in Russian).
2. Raspopina N.A. *Bronkhial'naya astma pri beremennosti* [Bronchial asthma in pregnancy]. Avtoref. dis. d-ra med. nauk. Moscow; 2004. 279 (in Russian).
3. Uteshev D.B., Krylov I.A., Buyuklinskaya O.V. Bronkhial'naya astma i beremennost': taktika vedeniya [Bronchial asthma and pregnancy: management of a disease]. *Problemy zhenskogo zdorov'ya*. 2007; 2 (4): 34–37 (in Russian).
4. Kupaev V.I., Kosarev V.V., Filippova T.Yu. *Osobennosti kontrolya bronkhial'noy astmy u zhenshchin v period beremennosti* [Management of bronchial asthma during pregnancy]. Samara: Litfond; 2004. 103 (in Russian).
5. Luchnikova T.A., Prihod'ko O.B. Osobennosti sotsial'no-ekonomicheskogo statusa u beremennykh, bol'nykh bronkhial'noy astmoy [Peculiarities of social and economic status of pregnant women with bronchial asthma]. *Byulleten' fiziologii i patologii dykhaniya*. 2015; 56: 78–82 (in Russian).
6. Mizernitskiy Yu.L., Tsyplenkova S.E., Mel'nikova I.M. *Sovremennye metody otsenki funktsional'nogo sostoyaniya bronkholegochnoy sistemy u detey* [Modern methods of functional assessment of bronchopulmonary system in children]. M.: ID «MEDPRAKTIKA-M»; 2012. 176 (in Russian).
7. Prihod'ko O.B. *Kliniko-funktsional'nye osobennosti bronkholegochnoy sistemy i neyrovegetativnoy regulyatsii u bol'nykh bronkhial'noy astmoy vo vremya beremennosti i ikh vliyanie na potomstvo* [Clinical and functional peculiarities of respiratory system and neurovisceral regulation in pregnant women with bronchial asthma and their effects on fetus]: avtoref. dis. ... d-ra med. nauk. Blagoveshchensk; 2010: 87–88 (in Russian).
8. Tsyplenkova S.E., Mizernitskiy Yu.L. Uroven' oksida azota v vydykhaemom vozdukhke kak biologicheskiy marker allergicheskikh vospaleniya dykhatel'nykh putey u detey [The level of nitric oxide

- in exhaled air as a biological marker of allergic airway inflammation in children]. *Pul'monologiya*. 2007; 4: 69–78 (in Russian).
9. Luchnikova T.A., Prikhodko O.B., Babtseva A.F., Romantsova E.B., Pogrebnaya M.V., Smorodina E.I. Evolution clinical and epidemiological course of bronchial asthma in during pregnancy. In: *The 11th Sino-Russia Forum of Biomedical and Pharmaceutical Science The conference proceedings*. Kharbin; 2014: 166–167.
  10. Hunter C.J., Brightling C.E., Woltman G. et al. A comparison of the validity of difference diagnostic test in adults with asthma. *Chest*. 2002; 121: 1051–1057.
  11. Shaw D.E., Wilson E., Pavord I.D. Exhaled nitric oxide in asthma. In: Horvath I, de Jongste J.C. (Eds.). *Exhaled Biomarkers: European Respiratory Monograph*. 2010: 32–33.
  12. Powell H., Murphy V.E., Taylor D.R. et al. Management of asthma in pregnancy guided by measurement of fraction of exhaled nitric oxide: a double blind, randomized controlled trial. *Lancet*. 2011; 378: 983–990.
  13. *Global Initiative for Asthma (GINA)*. 2014. 147.
  14. Lim A., Stewart K., Konig K., George J. Systematic review of the safety of regular preventive asthma medications during pregnancy. *Ann Pharmacother*. 2011; 45: 931–945.
  15. Murphy V.E., Gibson P.G. Asthma in pregnancy. *Clin. Chest. Med*. 2011; 32: 93–110.

УДК 616.831-006.44-07:616.988

## ВАРИАБЕЛЬНОСТЬ КЛИНИКО-ИНСТРУМЕНТАЛЬНЫХ И ЛАБОРАТОРНЫХ ПРОЯВЛЕНИЙ ПЕРВИЧНОЙ ЛИМФОМЫ ГОЛОВНОГО МОЗГА У ВИЧ-ИНФИЦИРОВАННЫХ БОЛЬНЫХ

Л.М. Киселева<sup>1</sup>, М.А. Котов<sup>1</sup>, Е.В. Васильева<sup>1</sup>,  
А.Ф. Волков<sup>2</sup>, Л.В. Ильмухина<sup>1</sup>, Е.Н. Резникова<sup>1</sup>

<sup>1</sup>ФГБОУ ВО «Ульяновский государственный университет», г. Ульяновск, Россия;  
<sup>2</sup>ГБУЗ «Центральная городская клиническая больница г. Ульяновска», г. Ульяновск, Россия

e-mail: kiseleva.l.m.73@mail.ru

*Цель исследования.* Изучение вариабельности клинических, лабораторных и инструментальных проявлений первичной лимфомы центральной нервной системы у больных ВИЧ-инфекцией.

*Материалы и методы.* Произведен ретроспективный анализ медицинской документации 28 пациентов инфекционного профиля с подтвержденным диагнозом ВИЧ-инфекции и лимфомы головного мозга, находившихся на лечении в ГБУЗ ЦГКБ г. Ульяновска в период с 2007 по 2015 г. Среди больных с ВИЧ-инфекцией преобладали лица мужского пола – 82,7 %. Средний возраст пациентов составлял 34±3 года, 79,6 % больных были в возрасте от 17 до 45 лет.

Верификация диагноза ВИЧ-инфекции проводилась по классификации В.И. Покровского. Обще-клинические исследования осуществлялись в соответствии с действующими стандартами. Оценка тяжести заболевания, выраженности клинических проявлений, а также наличия сопутствующей патологии и осложнений сопоставлялась с данными магнитно-резонансной томографии (количество, размер и локализация очагов), показателями уровня вирусной нагрузки, CD4<sup>+</sup>-клеток.

*Результаты.* На основе анализа медицинской документации пациентов со СПИД-ассоциированной лимфомой головного мозга выявлена вариабельность клинических, лабораторных и инструментальных проявлений первичной лимфомы головного мозга у ВИЧ-инфицированных больных. Определена зависимость между уровнем иммуносупрессии и частотой возникновения СПИД-ассоциированной лимфомы у больных с поздней стадией ВИЧ/СПИДа с оппортунистическими инфекциями, высокой вирусной нагрузкой и степенью иммуносупрессии.

Первичная лимфома центральной нервной системы – поздняя манифестация ВИЧ-инфекции, наиболее часто связана с вирусом Эпштейна-Барр (ВЭБ). В наших наблюдениях ВЭБ подтвержден у 67 % больных с лимфомами головного мозга.

*Выводы.* Клинические проявления первичной лимфомы головного мозга зависят от локализации очагов, активности оппортунистических инфекций. Диагностика лимфом головного мозга основывается на данных магнитно-резонансной томографии, сопоставленных с результатами ликворограммы, показателями вирусной нагрузки и уровнем CD4<sup>+</sup>-клеток.

**Ключевые слова:** ВИЧ-инфекция, СПИД-ассоциированные заболевания, лимфомы головного мозга.

**Введение.** Проблема ВИЧ-инфекции и СПИД-ассоциированных заболеваний остается актуальной [1, 2]. По данным Федерального научно-методического центра по профилактике и борьбе со СПИДом, кумулятивное количество ВИЧ-инфицированных в РФ на май 2015 г. составило 933 419 чел., из них

умерло 192 465 чел. Число живых зарегистрированных ВИЧ-позитивных – 723 419 чел. По оценкам специалистов, в нашей стране проживает около 1 300 000 граждан РФ и около 100 000 временно пребывающих иностранцев, инфицированных ВИЧ (ФЦ СПИД, 2015). Ульяновская область по темпам роста

числа больных ВИЧ-инфекцией входит в первую десятку регионов страны, здесь на май 2015 г. зарегистрировано 14 805 ВИЧ-инфицированных, умерло 3794 чел., на стадии СПИД находилось 2724 больных, из них умерло 1569 чел. По пораженности ВИЧ-инфекцией регион находится на 3-м месте по Приволжскому федеральному округу (Приволжский окружной центр по профилактике и борьбе со СПИД, 2015).

Хорошо известно, что ВИЧ-инфекция служит фактором высокого риска развития злокачественных новообразований, что обусловлено нарушениями в иммунном статусе [3, 4]. При ВИЧ-инфекции в патологический процесс в той или иной степени вовлекаются все жизненно важные органы и системы. Однако его основной мишенью являются клетки иммунной и нервной систем. Поражения нервной системы клинически выявляются у 30–40 % пациентов с ВИЧ-инфекцией, при патоморфологическом исследовании – у 30–100 % чел. [5].

Риск развития первичной лимфомы центральной нервной системы (ПЛЦНС) у ВИЧ-инфицированных лиц в 1000 раз выше, чем у неинфицированных. Треть больных ПЛЦНС – ВИЧ-инфицированные, распространенность ПЛЦНС среди них зависит от уровня иммуносупрессии и наличия или отсутствия антиретровирусной терапии (АРТ). При наличии АРТ распространенность ПЛЦНС составляет 26/100 000, а при ее отсутствии – 297/100 000. Среди СПИД-ассоциированных злокачественных новообразований она занимает второе место после саркомы Капоши [6, 7]. Это единственная лимфома, возникновение которой связывают с низким уровнем CD4. Этиологическим фактором развития ПЛЦНС является вирус Эпштейна–Барр (ВЭБ) [8].

Крайне важными аспектами остаются своевременная диагностика и терапия коморбидных состояний, определяющих вариабельность клиники ВИЧ-инфекции и исходы болезни. Несмотря на то что ВИЧ-инфекция сегодня – самое изучаемое и самое изученное инфекционное заболевание, мы по-прежнему не знаем ответа на ряд ключевых вопросов патогенеза болезни, поскольку клинические проявления заболевания варьируют в широ-

ком диапазоне: от астеновегетативных проявлений до выраженных генерализованных форм, – и оценка вариабельности изучаемых параметров крайне актуальна для пациентов с мультиморбидностью.

Смертность от ВИЧ-инфекции в России за последнее десятилетие резко увеличилась, а учитывая большое число инфицированных пациентов и вероятное увеличение распространенности заболевания, в последующие несколько десятилетий можно ожидать постоянного роста заболеваемости, смертности и, следовательно, затрат, связанных со СПИД-ассоциированными заболеваниями, в т.ч. и с ПЛЦНС.

**Цель исследования.** Изучение вариабельности клинических, лабораторных и инструментальных проявлений первичной лимфомы центральной нервной системы у больных ВИЧ-инфекцией.

**Материалы и методы.** Произведен ретроспективный анализ медицинской документации 28 пациентов инфекционного профиля с подтвержденным диагнозом ВИЧ-инфекции и лимфомы головного мозга, находившихся на лечении в ГБУЗ «Центральная городская клиническая больница г. Ульяновска» в период с 2007 по 2015 г. Среди больных с ВИЧ-инфекцией преобладали лица мужского пола – 82,7 % (23 чел.). Средний возраст пациентов составлял 34±3 года, 79,6 % больных были в возрасте от 17 до 45 лет. 81,7 % больных имели давность болезни более 10 лет. При постановке диагноза ВИЧ-инфекции руководствовались классификацией В.И. Покровского, общеклиническое обследование больных проводилось согласно стандартам.

Изучение анамнеза заболевания и жизни больных позволило установить, что 63 % пациентов являлись потребителями инъекционных наркотиков, 22 % из них имели терминальную стадию болезни, 78 % – 4В стадию ВИЧ-инфекции. При этом АРТ получали только 44 % пациентов.

Комплексное исследование больных включало сбор анамнеза, эпидемиологических данных, клинический осмотр с обследованием систем органов в динамике. Оценка тяжести заболевания и выраженности клинических проявлений, выявление сопутствующей

шей патологии и осложнений осуществлялись с учетом данных магнитно-резонансной томографии (количество, размер и локализация очагов), показателей уровня вирусной нагрузки, CD4<sup>+</sup>-клеток и иных параметров дополнительных лабораторных исследований.

Математическая обработка статистических данных производилась на персональном компьютере с помощью пакета программ Microsoft Office Excell 2007, использовались параметрические методы оценки результатов: вычисление средней арифметической (M) и ее средней ошибки (m). Различия между сопоставимыми группами по избранным критериям оценивали по t-критерию Стьюдента, достоверность изменений признавалась при вероятности ошибки менее 5 % ( $p \leq 0,05$ ). Качественные величины описывались по частоте встречаемости. Корреляционный анализ проводился с использованием коэффициента линейной корреляции Пирсона.

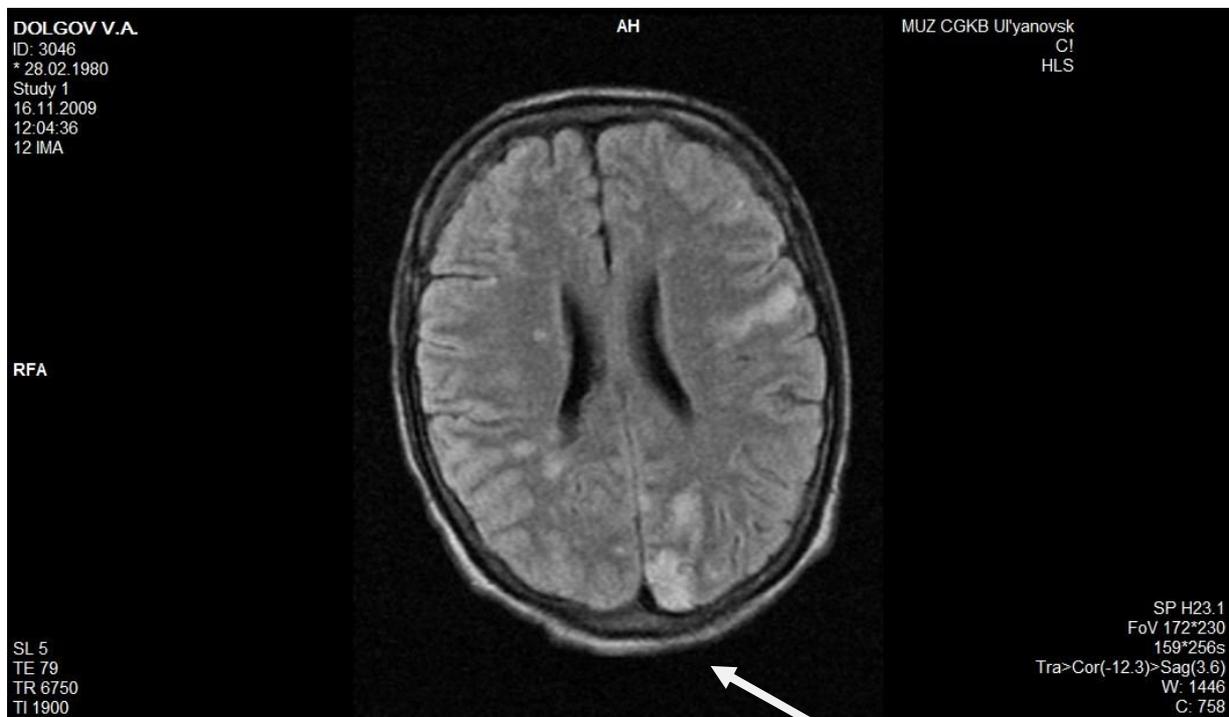
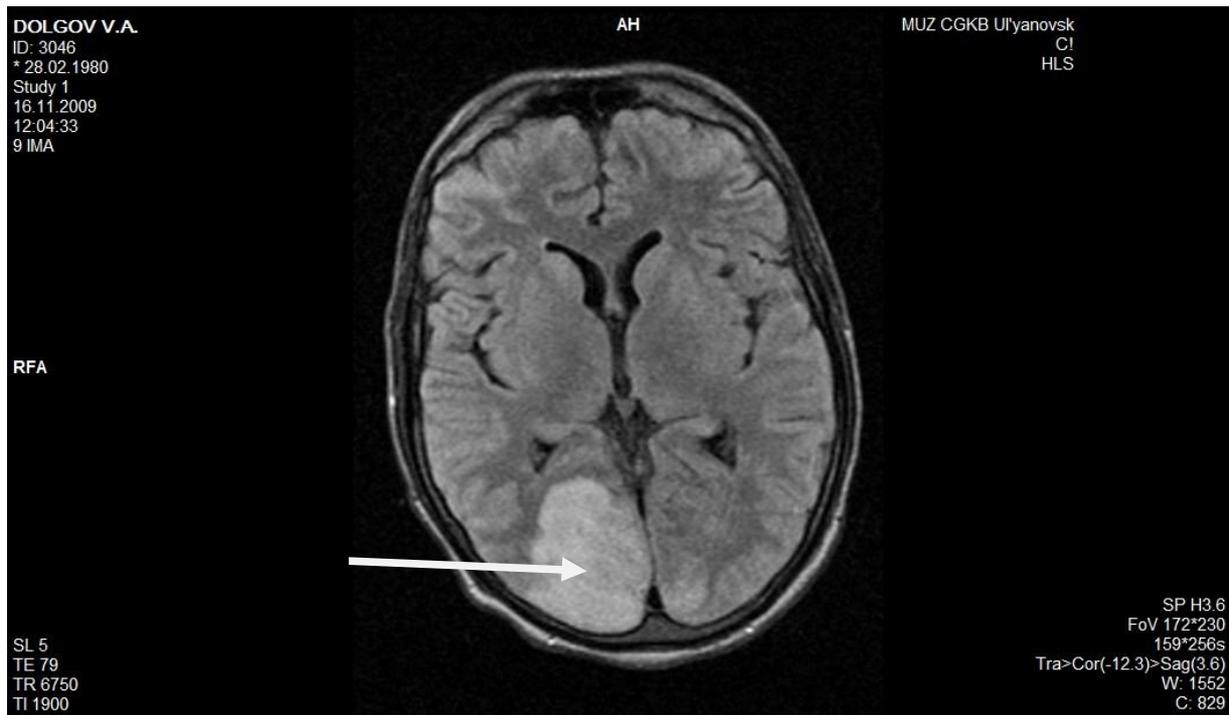
**Результаты и обсуждение.** При поступлении в инфекционный стационар в экстренном порядке или при обращении за амбулаторной медицинской помощью в исследуемой группе больных отмечались следующие диагнозы: острый менингоэнцефалит – 7,4 %, острый асептический менингит – 18,2 %, полинейропатии – 16,7 %, ВИЧ-энцефалопатии или ВИЧ-ассоциированная деменция – 13,9 %, ВИЧ-миелопатия – 4,2 %. Жалобы у больных со СПИД-ассоциированной лимфомой головного мозга были обусловлены локализацией патологического очага и сопутствующими оппортунистическими инфекциями: лихорадка, ночная потливость, потеря веса – 100 %, головная боль, головокружение – 80,4 %, тошнота, рвота – 40,6 %, тремор нижних конечностей – 20,7 %, слабость и атрофия мышц – 1,8 %, вегетативные нарушения – 72,3 %.

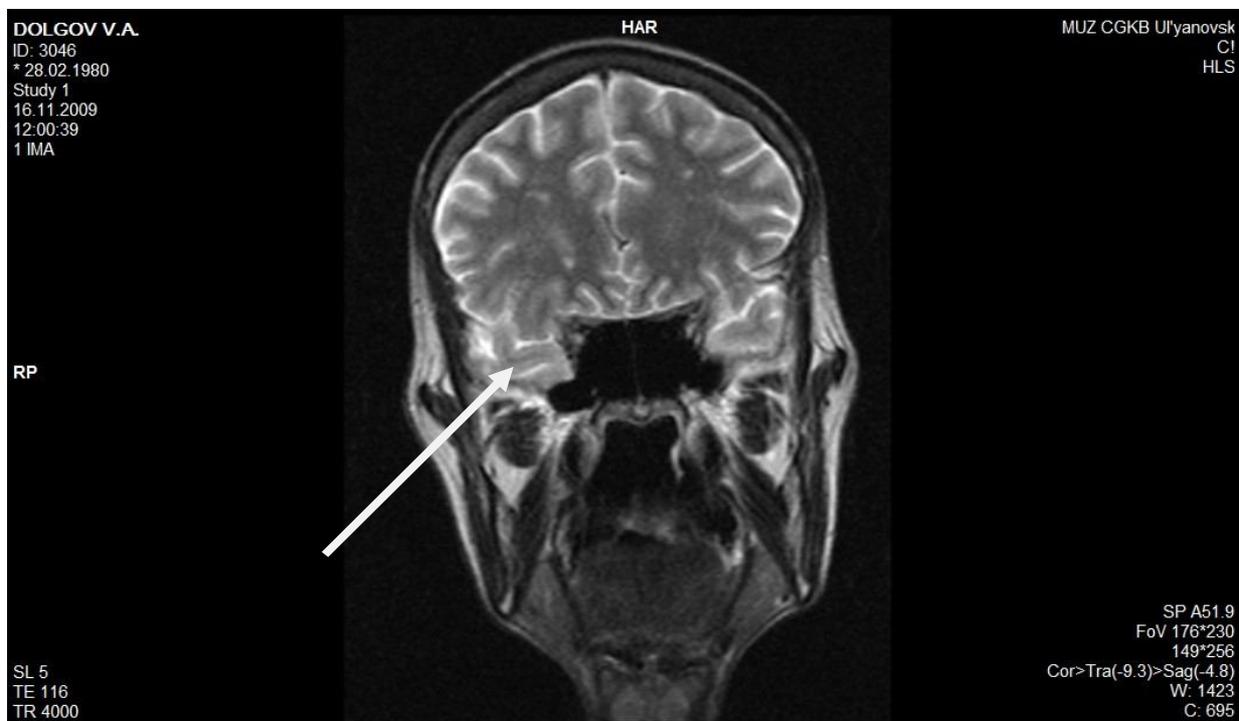
При изучении данных неврологического статуса были выявлены следующие неврологические симптомы: гемипарез – 45,6 %, моторная афазия – 45,5 %, менингеальные проявления – 33,2 %, гиперкинезы – 22,8 %, вестибуло-мозжечковый синдром – 11,6 %, расстройства психики, изменение личностных

характеристик и поведения, нарушения концентрации внимания – 56,3 %, эпилептические приступы – 13,1 %. Неврологические проявления в наших наблюдениях носили очаговый характер, в 45,6 % случаев были обусловлены локализацией патологического очага.

Лабораторные исследования указывали на вовлечение в инфекционный процесс многих органов и систем, в т.ч. печени, что в основном было обусловлено сопутствующими оппортунистическими инфекциями (прежде всего хронической HCV-инфекцией): ускоренное СОЭ – у 100 % больных, анемия – у 45 %, лейкоцитоз – у 11 %, палочкоядерный сдвиг – у 22 %, цитоллиз – у 55 % больных. При исследовании ликвора нормальный состав был выявлен у 30 %, плеоцитоз (повышение белка, обнаружение ДНК ВЭБ в полимеразной цепной реакции (ПЦР), количество CD4<sup>+</sup>-клеток менее 100 (у 20 %) и менее 50 клеток/мл (у 80 %)) – у 45 % больных. Однако данные изменения носили неспецифический характер и не позволяли заподозрить ВИЧ-инфекцию и СПИД-ассоциированные состояния. Наблюдалась клинико-лабораторная диссоциация: изменения лабораторных тестов незначительны, а клиническая картина у пациентов выраженная. В связи с этим возникла необходимость в проведении МРТ- и КТ-обследования.

МРТ головного мозга подтвердила наличие лимфом у пациентов: были выявлены множественные лимфомы диаметром от 0,29 до 7 см, глубоко расположенные во всех отделах головного мозга, в белом веществе, часто вдоль стенки желудочков, в базальных ядрах, мозжечке, в 11 % случаев наблюдалась асимметрия желудочков головного мозга (рис. 1). Изменения на МРТ не имели специфического характера, однако, учитывая анамнез и динамику прогрессирования заболевания, диагноз СПИД-ассоциированной лимфомы головного мозга не вызывал сомнений, что и подтвердилось в последующем у 2/3 больных данными аутопсий. Гистологическая картина соответствовала диффузной крупноклеточной неходжкинской лимфоме.





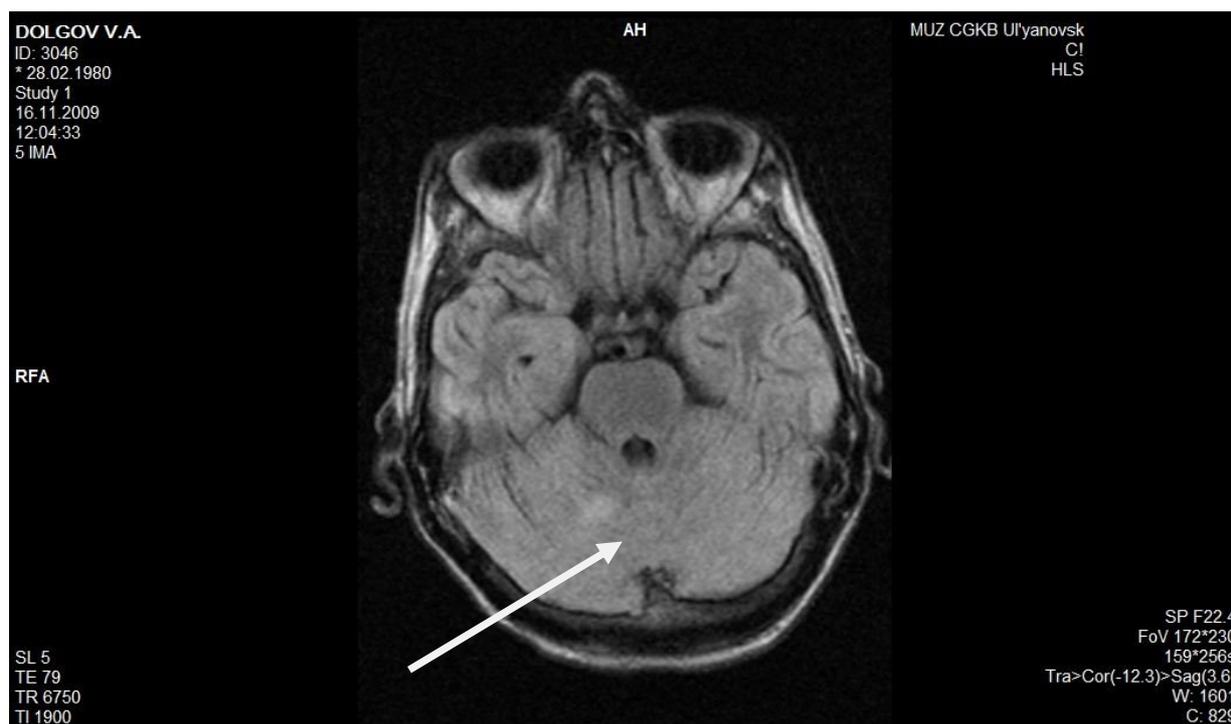


Рис. 1. МРТ головного мозга: очаги демиелинизации

Наличие у больных оппортунистических инфекций было подтверждено проведением серологических тестов, в результате которых выявлена следующая структура возбудителей: цитомегаловирус (CMV) – 44 %, вирус Эпштейна–Барр (EBV) – 67 %, вирусы простого герпеса 1-го и 2-го типов (HSV) – 44 %, вирус гепатита С (HCV) – 90 %, кандиды (*Candida Albicans*) – 44 %. Среди СПИД-ассоциированных инфекций в наблюдаемой группе преобладали герпетические вирусы и вирус гепатита С.

При оценке результатов обнаружения антител к ВЭБ – иммуноглобулинов классов М и G – методом ИФА и ДНК вируса методом ПЦР было установлено, что по мере прогрессирования болезни растет показатель частоты обнаружения иммуноглобулинов классов М и

G, а также ДНК вируса. Однако специфичность качественного определения ДНК в ликворе низкая. Рекомендуется количественное определение: пороговое значение – 10 000 копий/мл [3].

Внедрение АРТ существенным образом влияет на тяжесть течения ВИЧ-инфекции, в т.ч. на частоту формирования и тяжесть вторичных инфекций. Учитывая вышеизложенное, у ВИЧ-инфицированных больных в стадиях 4А и 4В была проведена оценка влияния коморбидного состояния с гнойно-воспалительными и септическими инфекциями (ГСИ) и без таковых (без ГСИ) на показатели вирусной нагрузки и CD4<sup>+</sup>-клеток у больных ВИЧ-инфекцией, получавших и не получавших АРТ.

Таблица 1

## Показатели вирусной нагрузки и CD4+-клеток у больных ВИЧ-инфекцией, получавших и не получавших АРТ

| Вирусная нагрузка (копий РНК в 1 мл плазмы), мл <sup>-1</sup> |                                    |                                     |                                     |                                       |
|---|------------------------------------|-------------------------------------|-------------------------------------|---------------------------------------|
| Стадия болезни  | Получавшие АРТ                     |                                     | Не получавшие АРТ                   |                                       |
|   | 4А                                 | 4В                                  | 4А                                  | 4В                                    |
| Без ГСИ   | 335647,2±71824,5<br>n=36           | 424468,5±97631,8<br>n=29            | 507831,4±146031,9<br>n=23           | 1230463,4±46938,2<br>n=27             |
| ГСИ   | 688305,3±89335,4<br>n=13<br>p<0,01 | 854377,8±142318,4<br>n=17<br>p<0,01 | 988757,3±146712,6<br>n=21<br>p<0,01 | 32178481,7±798409,5<br>n=19<br>p<0,01 |
| Уровень CD4+-клеток в 1 мкл крови у больных ВИЧ-инфекцией     |                                    |                                     |                                     |                                       |
| Без ГСИ   | 347,2±26,2<br>n=36                 | 186,4±11,9<br>n=29                  | 241,8±13,9<br>n=23                  | 98,5±19,4<br>n=27                     |
| ГСИ   | 208,5±17,3<br>n=13<br>p<0,01       | 131,7±18,3<br>n=17<br>p<0,01        | 189,4±17,6<br>n=21<br>p<0,01        | 55,7±4,0<br>n=19<br>p<0,01            |

**Примечание.** p – достоверность различий по отношению к показателям больных без ГСИ.

Изучение лабораторных предикторов показало снижение показателей абсолютного числа CD4+-клеток, особенно значимое у пациентов, не получавших АРТ, что свидетельствовало о развитии иммуносупрессии. Уровень CD4+-клеток в 1 мл крови больных с гнойно-воспалительными инфекциями в стадии 4А на фоне терапии и в стадии 4В без АРТ оказался в 1,7 раза ниже, чем у пациентов, не имеющих гнойно-воспалительных осложнений. Показатели вирусной нагрузки у больных с гнойно-воспалительными инфекциями в стадии 4А, получавших АРТ, были в 2 раза выше, а в стадии 4В, не получавших АРТ, – в 2,6 раза выше, чем у пациентов без осложнений.

Полученные в результате исследования данные свидетельствуют о четко выраженном влиянии гнойно-воспалительных и септических осложнений на степень выраженности вирусной нагрузки и отражают активность инфекционного процесса и степень иммунной супрессии у больных ВИЧ-инфекцией 4А и 4В стадий. Коморбидность и мультиморбидность, свойственная ВИЧ-инфекции, увеличивает тяжесть состояния и ухудшает прогноз.

Первичная лимфома центральной нервной системы является поздней манифестацией

ВИЧ-инфекции, развивается у 10 % больных СПИДом и наиболее часто связана с вирусом Эпштейна–Барр. В наших наблюдениях ВЭБ подтвержден у 67 % больных с лимфомами головного мозга.

Поскольку первичная лимфома центральной нервной системы почти всегда развивается при глубоком иммунодефиците, на фоне тяжелого состояния больного, а неврологические нарушения связываются со многими причинными обстоятельствами, то в первую очередь следует исключить церебральный токсоплазмоз и лимфомы головного мозга. В связи с этим крайне важна своевременная МРТ с оценкой вариабельности клинико-лабораторных проявлений ПЛЦНС у ВИЧ-инфицированных больных, о чем свидетельствуют наши предварительные изыскания.

При прогрессировании ВИЧ-инфекции неуклонно снижается количество CD4+-клеток, которые выполняют ключевую роль в клеточной защите. Проникая через гематоэнцефалический барьер, вирус инфицирует нейроны, астроциты, микроглиальные клетки, эндотелий кровеносных сосудов, фибробластоподобные клетки, вызывает аномальное размножение в головном мозге глиальных клеток, окружающих нейроны, а также поражения, возникающие в результате потери бе-

лого вещества мозга, развитие первичной лимфомы мозга, атрофию нервов и другие неврологические нарушения, что, как полагают, связано с нейротоксическим действием поверхностного белка gp120 вируса и появлением аутоантител к антигенам ткани мозга [6].

Однако решающий фактор, который определяет продолжительность жизни больного с ПЛЦНС, – максимально возможное восстановление иммунной системы и своевременное проведение интенсивной АРТ.

Перспективы разработки темы – продолжение изучения роли различных факторов, способствующих активации воспалительных реакций при ВИЧ-инфекции и прогрессировании заболевания. Необходимо проведение дальнейшего когортного исследования для оценки роли герпетических вирусов в возникновении ПЛЦНС на разных стадиях ВИЧ-инфекции, в т.ч. и для более раннего назначения АРТ.

#### **Выводы:**

1. В структуре наблюдаемых ВИЧ-инфицированных больных преобладают лица молодого возраста (79,6 %), мужчины (82,7 %), с наличием наркотического анамнеза (63 %), давностью заболевания более 10 лет (81,7 %),

с продвинутой стадией болезни (4В – 78 %, терминальной – 22 %).

2. Первичная лимфома центральной нервной системы развивается в 4А и терминальных стадиях ВИЧ-инфекции; ведущим этиологическим фактором является вирус Эпштейна–Барр, верифицированный нами у 67 % больных. На фоне нарастающей иммуносупрессии у больных ВИЧ-инфекцией отмечается активация герпетических вирусов (Эпштейна–Барр, простого герпеса 1-го и 2-го типов, герпес-зостер, цитомегаловирус, герпеса 6, 7, 8-го типов) и вируса гепатита С.

3. Клинические проявления первичной лимфомы головного мозга зависят от локализации очагов, активности оппортунистических инфекций. Диагностика лимфом головного мозга основывается на данных магнитно-резонансной томографии, сопоставленных с результатами ликворограммы, показателями вирусной нагрузки и уровнем CD4+-клеток.

4. Ранняя диагностика ВИЧ-инфекции и СПИД-ассоциированных заболеваний позволяет своевременно назначить антиретровирусную терапию, улучшить качество жизни и прогноз больных.

#### **Литература**

1. Белозеров Е.С., Буланьков Ю.И., Гуляев Н.И., Митин Ю.П. ВИЧ-инфекция: руководство для врачей. СПб.: Инфомед; 2012. 172.
2. Киселева Л.М., Каримов И.Р., Ильмухина Л.В., Волков А.Ф. К вопросу о структуре оппортунистических инфекций на поздних стадиях ВИЧ-инфекции: материалы 45 межрегиональной научно-практической конференции «Повышение качества и доступности медицинской помощи – стратегическое направление и развитие здравоохранения». Ульяновск; 2010: 246–249.
3. Бартлетт Дж. Клинические аспекты ВИЧ-инфекции. М.: Валент; 2012. 528.
4. Лобзин Ю.В., Белозеров Е.С., Беляева Т.В., Волжанин В.М. Вирусные болезни человека. СПб.: СпецЛит; 2015. 400.
5. Пивник А.В., Пархоменко Ю.Г., Криволапов Ю.А., Тишкевич О.А., Коровушкин В.Г., Ковригина А.М., Груздев М.Б., Гриншпун Л.Д., Бердышева И.А., Серегин Н.В., Туаева А.О., Ликунов Е.Б., Бойко Д.В. Соматические проблемы ВИЧ-медицины; СПИД-ассоциированные лимфомы. Онкогематология. 2007; 3: 27–37.
6. Леонова О.Н., Степанова Е.В., Фоменкова Н.В., Смирнова Н.Л., Чикова Р.С., Шеломов А.С. Поражение нервной системы у больных с ВИЧ-инфекцией на опыте отделения паллиативной медицины. ВИЧ-инфекция и иммуносупрессии. 2011; 2: 62–69.
7. Миненко С.В., Ларина Ю.В., Птушкин В.В., Хуажева Н.К., Лунин В.В., Перестронина Т.Н., Бяччев Э.Р., Пшонкин А.В., Семочкин С.В., Шейх Ж.В., Яковлев В.Н., Алексеев В.Г. Лечение лимфом центральной нервной системы – обзор литературы и собственные данные. Онкогематология. 2011; 3: 50–57.
8. Свиридова М.Б., Волчкова Е.В., Чуланов В.П. Множественная лимфома у пациента с реактивацией вируса Эпштейна–Барр: материалы VI ежегодного Всероссийского конгресса по инфекционным болезням. М.; 2014: 280.

## VARIABILITY OF CLINICAL, LABORATORY AND INSTRUMENTAL MANIFESTATIONS OF PRIMARY BRAIN LYMPHOMA IN HIV-POSITIVE PATIENTS

L.M. Kiseleva<sup>1</sup>, M.A. Kotov<sup>1</sup>, E.V. Vasil'eva<sup>1</sup>, A.F. Volkov<sup>2</sup>,  
L.V. Il'mukhina<sup>1</sup>, E.N. Reznikova<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Ulyanovsk State University, Ulyanovsk, Russia;

<sup>2</sup>Central City Clinical Hospital, Ulyanovsk, Russia

e-mail: kiseleva.l.m.73@mail.ru

*Objective.* The objective of this paper is to study variability of clinical, laboratory and instrumental manifestations of primary central nervous system lymphoma in HIV-positive patients.

*Materials and Methods.* The authors conducted a retrospective analysis of medical records of 28 contagious patients with confirmed cases of HIV and brain lymphoma who received medical treatment at Central City Clinical Hospital in Ulyanovsk during 2007–2015. The majority of HIV-positive patients were males (82,7 %); only 17,3 % were females. The median age of patients enrolled in clinical trials was 34±3 years; 79,6 % of patients were aged between 17 to 45 years.

HIV diagnosis verification was carried out according to V.I. Pokrovsky classification. General clinical studies were conducted using current standards. Assessment of disease severity, intensity of clinical manifestations, comorbidities and sequela was associated with Magnetic Resonance Imaging (MRI) results (number, size and localization of tumors), viral load levels, and CD4<sup>+</sup> cells.

*Results and Discussion.* Analysis of medical records of patients with AIDS-related brain lymphoma allowed us to identify variability of clinical, laboratory and instrumental manifestations of primary brain lymphoma in HIV-positive patients. The correlation between the level of immunosuppression and incidence of AIDS-related lymphoma in patients with advanced HIV/AIDS, opportunistic infections, high viral load and degree of immunosuppression was defined.

Primary central nervous system lymphoma is considered to be the late manifestation of HIV infection. It is usually associated with Epstein-Barr virus (EBV). In our trial EBV was confirmed in 67 % of patients with brain lymphoma.

*Conclusions.* Clinical manifestations of primary brain lymphoma depend on localization of tumors and opportunistic infections. Diagnosis of brain lymphoma is based on the results of MRI, spinal fluid test, viral load levels, and CD4<sup>+</sup> cells.

**Keywords:** HIV infection, AIDS related diseases, brain lymphoma.

### References

1. Belozerov E.S., Bulan'kov Yu.I., Gulyaev N.I., Mitin Yu.P. *VICH-infektsiya: rukovodstvo dlya vrachey* [HIV-infection: Physician's manual]. St. Petersburg: Infomed; 2012. 172 (in Russian).
2. Kiseleva L.M., Karimov I.R., Il'mukhina L.V., Volkov A.F. K voprosu o strukture opportunisticheskikh infektsiy na pozdnykh stadiyakh VICH-infektsii [Some words about the peculiarities of opportunistic infections in patients with advanced HIV]. *Materialy 45 mezhregional'noy nauchno-prakticheskoy konferentsii «Povyshenie kachestva i dostupnosti meditsinskoy pomoshchi – strategicheskoe napravlenie i razvitie zdravookhraneniya»* [Proceedings of the 45<sup>th</sup> multiregional research and practical conference «Improvement of health care quality and accessibility – strategic orientation and health care development»]. Ulyanovsk; 2010: 246–249 (in Russian).
3. John Bartlett. *Klinicheskie aspekty VICH-infektsii* [Clinical aspects of HIV/AIDS]. M.: Valent; 2012. 528 (in Russian).
4. Lobzin Yu.V., Belozerov E.S., Belyaeva T.V., Volzhanin V.M. *Virusnye bolezni cheloveka* [Human viral diseases]. St. Petersburg: SpetsLit; 2015. 400 (in Russian).
5. Pivnik A.V., Parkhomenko Yu.G., Krivolapov Yu.A., Tishkevich O.A., Korovushkin V.G., Kovrigina A.M., Gruzdev M.B., Grinshpun L.D., Berdysheva I.A., Seregin N.V., Tuaeava A.O., Likunov E.B., Boyko D.V. Somaticheskie problemy VICH-meditsiny; SPID-assotsiirovannyye limfomy [Somatic problems of HIV medicine; AIDS-related lymphoma]. *Onkologematologiya*. 2007; 3: 27–37 (in Russian).

6. Leonova O.N., Stepanova E.V., Fomenkova N.V., Smirnova N.L., Chikova R.S., Shelomov A.S. *Porazhenie nervnoy sistemy u bol'nykh s VICH-infektsiy na opyte otdeleniya palliativnoy meditsiny. VICH-infektsiya i immunosupressii* [Nervous system impairment in HIV-positive patients: case studies of palliative care department. HIV and immunosuppression]. 2011; 2: 62–69 (in Russian).
7. Minenko S.V., Larina Yu.V., Ptushkin V.V., Khuazheva N.K., Lunin V.V., Perestronina T.N., Biyachuev E.R., Pshonkin A.V., Semochkin S.V., Sheykh Zh.V., Yakovlev V.N., Alekseev V.G. *Lechenie limfom tsentral'noy nervnoy sistemy – obzor literatury i sobstvennye dannye* [Treatment of central nervous system lymphoma – literature review and case studies]. *Onkogematologiya*. 2011; 3: 50–57 (in Russian).
8. Sviridova M.B., Volchkova E.V., Chulanov V.P. *Mnozhestvennaya limfoma u patsienta s reaktivatsiy virusa Epshteyna–Barr* [Multiple lymphoma in patient with reactivation of Epstein-Barr virus]. *Materialy VI ezhegodnogo Vserossiyskogo kongressa po infektsionnym boleznyam* [Proceedings of 6<sup>th</sup> annual All-Russian congress on infectious diseases]. M.; 2014: 280 (in Russian).

УДК 616.127-007.17-053.2

## ПРОГНОЗИРОВАНИЕ РИСКА РАЗВИТИЯ КАРДИОМИОПАТИИ У ДЕТЕЙ С МИОДИСТРОФИЕЙ ДЮШЕННА

В.В. Черникова<sup>1</sup>, И.Е. Повереннова<sup>2</sup>, М.А. Качковский<sup>3</sup>

<sup>1</sup>ГБУЗ «Самарская областная клиническая больница им. В.Д. Серedaвина», г. Самара, Россия;

<sup>2</sup>ГБОУ ВПО «Самарский государственный медицинский университет», г. Самара, Россия;

<sup>3</sup>Медицинский университет «Реавиз», г. Самара, Россия

e-mail: v.v.chernikova@mail.ru

*Миодистрофия Дюшенна является наследственным первично-мышечным заболеванием с рецессивным, сцепленным с X-хромосомой типом наследования. При болезни Дюшенна, наряду с поражением скелетной мускулатуры, может наблюдаться кардиомиопатия. Нарушение сердечной функции – частое проявление и нередкая причина смерти при этом заболевании. Кардиомиопатия протекает на фоне гипо- и адинамии пациента, поэтому не проявляется симптомами сердечной недостаточности и часто остается нераспознанной (субклинической) и нелеченой, пока не достигнет стадии необратимых изменений.*

*Цель исследования. Раннее выявление изменений со стороны сердечно-сосудистой системы при миодистрофии Дюшенна.*

*Материалы и методы. По данным регистра медико-генетической консультации Самарской областной клинической больницы им. В.Д. Серedaвина была выделена группа из 30 больных мужского пола с миодистрофией Дюшенна (средний возраст 7,67±3,25 года). Всем больным проведено неврологическое и кардиологическое обследование с использованием электромиографии, электроэнцефалографии, эхо-кардиографии.*

*Результаты и обсуждение. У всех обследованных детей с прогрессирующей мышечной дистрофией Дюшенна, независимо от возраста и выраженности двигательных нарушений, выявлены кардиологические изменения в виде нарушения ритма и проводимости сердца, нарушения процессов реполяризации в миокарде, что может быть расценено как ранние проявления кардиомиопатии.*

*Заключение. У пациентов с болезнью Дюшенна необходимо проводить расширенное кардиологическое обследование для выявления ранних изменений со стороны сердца и их коррекции на доклиническом этапе.*

**Ключевые слова:** прогрессирующая мышечная дистрофия, кардиомиопатия, нарушения проводимости сердца.

**Введение.** Частота наследственных мышечных дистрофий в Самарской области составляет 11,2 на 100 000 населения, среди них частота миодистрофии Дюшенна – 10,4 на 100 000 лиц мужского пола. Болезнь наследуется по рецессивному, сцепленному с X-хромосомой типу.

Ген миодистрофии Дюшенна–Беккера DMD (Duchenne muscular dystrophy) – самый крупный ген, он занимает около 2 % X-хромосомы [1]. Более чем в 60 % случаев у мальчиков с миодистрофией Дюшенна–Беккера обнаруживаются протяженные делеции, в 30 % – точковые мутации, в 5–10 % – дупликации [1, 2]. Располагающийся субсар-

колеммально в скелетной и сердечной мышечной ткани, а также в сердечной мышце дистрофин связан с системой Т-каналцев и дистрофин-ассоциированным комплексом белков. При миодистрофии Дюшенна–Беккера происходит разрушение дистрофин-ассоциированного комплекса (за счет мутации в гене DMD), что ведет к развитию кардиомиопатии [1, 3]. При прогрессирующих мышечных дистрофиях клинический симптомокомплекс складывается из двигательных нарушений различной степени выраженности: мышечная слабость, изменение походки, быстрая утомляемость, ограничение движений в конечностях. Также отмечаются ви-

зуально-пальпаторные изменения мышц в виде атрофий или псевдогипертрофий. Локализация поражения скелетных мышц, как правило, тазовая, плечевая, также может отмечаться диффузное поражение [3, 4].

Нарушение сердечной функции – частое проявление и нередкая причина смерти при миодистрофии Дюшенна [5–7]. Кардиомиопатия у детей с миодистрофией Дюшенна развивается на фоне гипо- и адинамии пациента, поэтому не проявляется сердечной недостаточностью I и IIА стадии, не провоцирует клинические проявления жизнеугрожаемых нарушений ритма и проводимости сердца, что приводит к поздней диагностике и «внезапным» летальным исходам [3, 8]. При миодистрофии Дюшенна чаще выявляются выраженные изменения миокарда метаболического характера, перегрузка левого желудочка, ишемические изменения в миокарде, нарушения проводимости сердца в виде блокады ножек пучка Гисса [3, 9, 10]. Таким образом, кардиомиопатия остается нераспознанной (субклинической) и нелеченой, пока не достигнет стадии необратимых изменений. Объективные изменения миокарда у больных с прогрессирующей мышечной дистрофией подтверждаются современными высокоинформативными методами исследования [11, 12].

**Цель исследования.** Раннее выявление изменений со стороны сердечно-сосудистой системы при миодистрофии Дюшенна.

**Материалы и методы.** С помощью регистра Самарской области по нервно-мышечным заболеваниям было отобрано и обследовано 30 детей (все мужского пола, в возрасте от 4 до 10 лет) с прогрессирующей мышечной дистрофией Дюшенна с целью раннего выявления изменений со стороны сердца. Особенности неврологических и кардиологических нарушений у больных с миодистрофией Дюшенна рассматривались в трех возрастных группах пациентов: 4–5 лет (9 больных), 6–7 лет (11 пациентов), 8–10 лет (10 наблюдений).

Всем больным проведено клиническое обследование, игольчатая электромиография мышц конечностей, биохимический анализ крови на креатинфосфокиназу (КФК) и лак-

татдегидрогеназу (ЛДГ), аспартатамиотрансферазу (АСТ) и аланинаминотрансферазу (АЛТ), электроэнцефалография (ЭКГ) и эхокардиография (Эхо-КГ), молекулярно-генетическое исследование.

**Результаты и обсуждение.** Возраст первых проявлений заболевания при миодистрофии Дюшенна в виде двигательных нарушений у обследованных больных составил в среднем  $2,5 \pm 1,1$  года. В зависимости от тяжести миопатических проявлений больные были разделены на три группы: стадия начальных проявлений заболевания (возраст 4–5 лет, могут прыгать и бегать) – 9 наблюдений; стадия компенсации (6–7 лет, не могут прыгать и бегать, могут ходить и самостоятельно встать с пола) – 11 больных; стадия субкомпенсации (8–10 лет, могут ходить, не могут самостоятельно встать с пола) – 10 пациентов.

В первой группе у всех детей была отмечена двигательная неловкость, неустойчивость при ходьбе, частые спотыкания. Грубых нарушений походки не выявлено. У всех имелаась легкая слабость в проксимальных отделах конечностей (до 4 баллов), визуально-пальпаторные изменения мышц в виде легкой гипотрофии мышц тазового пояса, проксимальных отделов нижних конечностей. Псевдогипертрофия икроножных мышц отмечена у 8 больных. В рефлекторной сфере выявлено снижение коленных рефлексов у всех больных, у 4 детей снижены рефлексы двуглавой и трехглавой мышц рук. Миопатические приемы Говерса (неполные) отмечены у всех обследованных, также наблюдалось незначительное ограничение объема движений, преимущественно в голеностопных суставах, тенденция к ретракции ахилловых сухожилий. При осмотре обращали на себя внимание вторичные деформации скелета: сколиоз грудного и поясничного отделов, умеренно выраженный гиперлордоз поясничного отдела.

Во второй группе у всех мальчиков выявлено нарушение походки по типу «утиной». Все использовали вспомогательные приемы при подъеме из горизонтального положения или из положения сидя (приемы Говерса). Сила мышц в проксимальных отделах верхних и нижних конечностей была сниже-

на до 3 баллов, также мышечная слабость распространялась на мышцы спины и плечевой пояс. Псевдогипертрофии мышц отмечены у 9 пациентов. Особенно были выражены эти изменения в икроножных, дельтовидных и ягодичных мышцах и проявлялись высокой плотностью и увеличенными размерами мышц даже в состоянии покоя. Мышечные гипотрофии локализовались в мышцах тазового пояса с максимальной выраженностью в проксимальных отделах нижних конечностей, а также распространялись на мышцы спины, плечевого пояса, проксимальные отделы верхних конечностей. Симптомы крыловидных лопаток и свободных надплечий отмечены у 10 больных.

В рефлекторной сфере выявлено отсутствие коленных рефлексов у 8 детей, у 2 мальчиков коленные рефлексы были снижены, но вызывались. Сниженные рефлексы двуглавой и трехглавой мышц отмечены в 9 наблюдениях. У 8 больных имелись ретракции ахилловых сухожилий. Умеренное ограничение объема движений в плечевых, тазобедренных, коленных и голеностопных суставах было у 6 пациентов. У всех детей отмечены вторичные деформации скелета в виде сколиоза грудного и поясничного отделов, умеренно выраженный гиперлордоз поясничного отдела.

В третьей группе у всех пациентов выявлены выраженные двигательные нарушения в виде походки по типу «валкой» или «утиной». Все больные использовали при вставании из положения сидя вспомогательные приемы (приемы Говерса) в полном объеме. Сила мышц была снижена в проксимальных отделах верхних и нижних конечностей до 2,0–2,5 баллов, наблюдалась выраженная слабость мышц спины и плечевого пояса. Псевдогипертрофии мышц конечностей отмечены у 9 пациентов, мышечные гипотрофии были максимально выражены в проксимальных отделах нижних и верхних конечностей, а также в мышцах спины, тазового и плечевого пояса. Выявлены симптомы крыловидных лопаток и свободных надплечий у всех больных. В рефлекторной сфере отмечено отсутствие коленных рефлексов у 8 мальчиков, у двух больных коленные рефлексы

были снижены, но вызывались. Были снижены рефлексы двуглавой и трехглавой мышц у 9 больных, а также ахилловы рефлексы у 7 пациентов. У 9 больных отмечено умеренное ограничение объема движений в плечевых, тазобедренных, коленных суставах и выраженное ограничение в голеностопных суставах. У всех детей выявлены вторичные деформации скелета в виде сколиоза грудного и поясничного отделов, гиперлордоза поясничного отдела. У 3 больных имелись деформации грудной клетки по типу килевидной и ладьевидной груди.

Всем пациентам проведена игольчатая электромиография мышц конечностей, у всех зарегистрирован первично-мышечный характер процесса (30 наблюдений).

По данным лабораторных методов исследования в первой группе среднее значение КФК составило 15094 Ед./л, ЛДГ – 1699 Ед./л; во второй группе КФК – 11394 Ед./л, ЛДГ – 1364 Ед./л; в третьей группе КФК – 9683 Ед./л, ЛДГ – 1235 Ед./л. В 26 наблюдениях выявлено повышение АСТ от 79 до 275 МЕ/л и АЛТ от 100 до 249 МЕ/л.

Весьма важной проблемой у больных с миодистрофией Дюшенна является поражение мышцы сердца. Начальные проявления кардиальной патологии возникают уже в раннем периоде заболевания и прогрессируют с годами [3, 10, 12]. Кардиомиопатия остается основной причиной смерти пациентов с миодистрофией Дюшенна [3, 7, 10]. Наиболее частыми изменениями со стороны сердца являются нарушения ритма, проводимости и нарушения метаболизма сердечной мышцы [2, 3, 9].

Было проведено ЭКГ-исследование во всех трех группах больных. В первой группе (возраст 4–5 лет, легкие двигательные нарушения) выявлены следующие изменения. Синусовая аритмия обнаружена у всех больных, нарушение проводимости в виде неполной блокады правой ножки пучка Гиса – у 8 пациентов, нарушение процессов реполяризации в миокарде (снижение зубца Т в V1, V2, III или aVF отведениях) – у 7 чел. Сочетание изменений ЭКГ по трем признакам (нарушение ритма, нарушения проводимости сердца и нарушение процессов реполяризации в миокарде) отмечено у 7 больных.

Во второй группе (возраст 6–7 лет, умеренно выраженные двигательные нарушения) синусовая аритмия отмечена у всех 11 больных, нарушение проводимости в виде неполной блокады правой ножки пучка Гиса – у 8, нарушение процессов реполяризации в миокарде – у 8 (снижение зубца Т в двух отведениях – у 5 пациентов, в трех отведениях – у 3 детей). Сочетание изменений по трем признакам (нарушение ритма, нарушения проводимости сердца и нарушение процессов реполяризации в миокарде) выявлено у 6 мальчиков с миодистрофией Дюшенна.

В третьей группе (возраст 8–10 лет, выраженные двигательные нарушения) по данными ЭКГ у всех зарегистрирована синусовая аритмия, нарушение проводимости в виде неполной блокады правой ножки пучка Гиса – у 9 больных, нарушение процессов реполяризации в миокарде – у 9 (снижение зубца Т в двух отведениях – у 3, в трех отведениях – у 5 больных). Сочетание нарушения ритма, нарушения проводимости сердца и нарушения процессов реполяризации в миокарде в третьей группе отмечено у 6 больных.

По данным Эхо-КГ-исследования грубых нарушений гемодинамики ни в одном случае выявлено не было, но были обнаружены дополнительные фальшхорды в полости левого желудочка у 6 больных первой группы, у 3 – второй группы и у 4 – третьей группы.

Всем пациентам проведена молекулярно-генетическая диагностика. У 24 больных выявлены делеции экзонов, у 3 – дубликации экзонов, у 3 – мутации (делеции и дубликации) в гене дистрофина не выявлены, что не

исключает наличие точечных мутаций.

Таким образом, во всех трех группах детей с прогрессирующей мышечной дистрофией Дюшенна независимо от возраста и выраженности двигательных нарушений выявлены изменения на ЭКГ в виде нарушения ритма, нарушения проводимости сердца, нарушения процессов реполяризации в миокарде. Изменения на ЭКГ по двум признакам (нарушение ритма и нарушения проводимости сердца или нарушение процессов реполяризации в миокарде) отмечены у 6 больных, по трем признакам (нарушение ритма, нарушения проводимости сердца и нарушение процессов реполяризации в миокарде) – у 24 больных.

По мере прогрессирования двигательных нарушений отмечена тенденция к повышению риска развития нарушения проводимости сердца. Также нарушения на ЭКГ преимущественно по трем признакам (нарушение ритма, нарушения проводимости сердца и нарушение процессов реполяризации в миокарде) отмечены во всех трех группах пациентов.

**Заключение.** Учитывая данные проведенного исследования, у пациентов с болезнью Дюшенна необходимо проводить расширенное кардиологическое обследование для выявления ранних изменений со стороны сердца и их коррекции на доклиническом этапе. С этой целью в последние годы в лечении кардиомиопатии у больных с прогрессирующей мышечной дистрофией используют современные группы препаратов, в частности ингибиторы АПФ, блокаторы рецепторов ангиотензина II и  $\beta$ -адреноблокаторы [9–11].

## Литература

1. Горбунова В.Н., Савельева-Васильева Е.А., Красильников В.В. Молекулярная неврология. Ч. 1. Заболевания нервно-мышечной системы. СПб.: Интермедика; 2000. 320.
2. Комарова Н.В., Логинова А.Н., Рыжкова О.П., Поляков А.В. Разработка эффективной системы детекции дубликаций в гене дистрофина на основе метода MLPA. Медицинская генетика. 2015; 3: 17.
3. Грознова О.С., Тренева М.С. Генетические аспекты возникновения жизнеугрожаемых состояний у больных миопатией. Российский вестник перинатологии и педиатрии. 2011; 5: 38–41.
4. Баранич Т.И., Артемьева С.Б., Клейменова Н.В., Хавхун Л.В. Конечностно-поясная прогрессирующая мышечная дистрофия типа 2А (кальпаинопатия). Российский вестник перинатологии и педиатрии. 2015; 4: 69–74.
5. Holland A. Proteomic Profiling of the Dystrophin-Deficient mdx Phenocopy of Dystrophinopathy-Associated Cardiomyopathy. Biomed Res. Int. 2014; 2014: 15.

6. *Tamura T.* Management of myocardial damage in muscular dystrophy. *Brain Nerve.* 2011; 63 (11): 1217–1228.
7. *Van Spaendonck-Zwarts K.Y., Van Rijsingen I.A., Van den Berg M.P. et al.* Genetic analysis in 418 index patients with idiopathic dilated cardiomyopathy: overview of 10 years' experience. *Eur. J. Heart Fail.* 2013; 14 (11): 1199–1207.
8. *Шаркова И.В., Дадали Е.Л.* Современная классификация, генетическая гетерогенность и дифференциальная диагностика прогрессирующих мышечных дистрофий. *Медицинская генетика.* 2015; 14 (4): 41–42.
9. *Чечуро В.В., Леонтьева И.В., Сухоруков В.С., Клейменова Н.В., Грознова О.С.* Эффективность энерготропной терапии у детей с миокардиодистрофией. *Вопросы практической педиатрии.* 2011; 6 (6): 77–81.
10. *Politano L., Nigro G.* Treatment of dystrophinopathic cardiomyopathy: review of the literature and personal results. *Acta Myologica.* 2012; XXXI: 24–30.
11. *Kwon H.W., Kwon B.S., Kim G.B.* The Effect of Enalapril and Carvedilol on Left Ventricular Dysfunction in Middle Childhood and Adolescent Patients With Muscular Dystrophy. *Korean Circ. J.* 2012; 3: 184–191.
12. *Lee T.H., Eun L.Y., Choi J.Y.* Myocardial atrophy in children with mitochondrial disease and Duchenne muscular dystrophy. *Korean J. Pediatr.* 2014; 57 (5): 232–239.

## PREDICTING RISK FOR CARDIOMYOPATHY IN CHILDREN WITH DUCHENNE MUSCULAR DYSTROPHY

V.V. Chernikova<sup>1</sup>, I.E. Poverennova<sup>2</sup>, M.A. Kachkovskiy<sup>3</sup>

<sup>1</sup>*Samara Regional Clinical Hospital named after V.D. Seredavin, Samara, Russia;*

<sup>2</sup>*Samara State Medical University, Samara, Russia;*

<sup>3</sup>*Medical University «REAVIZ», Samara, Russia*

e-mail: v.v.chernikova@mail.ru

*Duchenne muscular dystrophy is an inherited primary muscle disease with recessive X-linked inheritance type. Skeletal muscles damage is peculiar to this disease but cardiomyopathy can also be observed. Cardiac dysfunction is a frequent manifestation and a common cause of death at this disease. Cardiomyopathy proceeds on the background of hypodynamia and adynamia, therefore heart failure symptoms are not obvious and the illness remains undiagnosed (subclinical) and unattended, until it reaches its irreversible stage.*

*Objective.* The objective of the study is to detect the early changes in cardiovascular system at Duchenne muscular dystrophy.

*Materials and Methods.* According to the register of genetic consultation (Samara Regional Clinical Hospital named after V.D. Seredavin) a group of 30 male patients with Duchenne muscular dystrophy (mean age 7.67±3.25) was detected. All patients underwent neurological and cardiological examination. Electromyography, electroencephalography, and echocardiography were used for this purpose.

*Results.* All examined children with progressing muscular dystrophy, regardless of age and severity of motor disorders revealed the following changes in the cardiovascular system: rhythm disturbance, cardiac conduction disturbances, and disturbances of depolarization processes in myocardium. All these symptoms can be regarded as early signs of cardiomyopathy.

*Conclusion.* Patients with Duchenne muscular dystrophy need complete cardiac examination to detect early changes in heart and to correct them at preclinical stage.

**Keywords:** progressive muscular dystrophy; cardiomyopathy; cardiac conduction disturbances.

**References**

1. Gorbunova V.N., Savel'eva-Vasil'eva E.A., Krasil'nikov V.V. *Molekulyarnaya nevrologiya. Chast' 1. Zabolevaniya nervno-myshechnoy sistemy* [Molecular neurology. Part 1. Diseases of neuromuscular system]. St. Petersburg: Intermedika, 2000. 320 (in Russian).
2. Komarova N.V., Loginova A.N., Ryzhkova O.P., Polyakov A.V. Razrabotka effektivnoy sistemy detektsii duplikatsiy v gene distrofina na osnove metoda MLPA [Elaboration of an effective system of duplicate detection in a dystrophin gene using MLPA method]. *Meditsinskaya genetika*. 2015; 3: 17 (in Russian).
3. Groznova O.S., Treneva M.S. Geneticheskie aspekty voznikoveniya zhizneugrozhayemykh sostoyaniy u bol'nykh miopatiey [Genetic aspects of life-threatening conditions in patients with myopathy]. *Rossiyskiy vestnik perinatologii i pediatrii*. 2011; 5: 38–41 (in Russian).
4. Baranich T.I., Artem'eva S.B., Kleymenova N.V., Khavkhun L.V. Konechnostno-poyasnaya progressiruyushchaya myshechnaya distrofiya tipa 2A(kal'painopatiya) [Limb-girdle muscular dystrophy type 2A (calpainopathy)]. *Rossiyskiy vestnik perinatologii i pediatrii*. 2015; 4: 69–74 (in Russian).
5. Holland A. Proteomic Profiling of the Dystrophin-Deficient mdx Phenocopy of Dystrophinopathy-Associated Cardiomyopathy. *Biomed Res. Int*. 2014; 2014: 15.
6. Tamura T. Management of myocardial damage in muscular dystrophy. *Brain Nerve*. 2011; 63 (11): 1217–1228.
7. Van Spaendonck-Zwarts K.Y., Van Rijsingen I.A., Van den Berg M.P. et al. Genetic analysis in 418 index patients with idiopathic dilated cardiomyopathy: overview of 10 years' experience. *Eur. J. Heart Fail*. 2013; 14 (11): 1199–1207.
8. Sharkova I.V., Dadali E.L. Sovremennaya klassifikatsiya, geneticheskaya geterogenost' i differentsial'naya diagnostika progressiruyushchikh myshechnykh distrofiy [Modern classification, genetic heterogeneity and differential diagnostics of progressing muscle dystrophy]. *Meditsinskaya genetika*. 2015; 14 (4): 41–42 (in Russian).
9. Chechuro V.V., Leont'eva I.V., Sukhorukov V.S., Kleymenova N.V., Groznova O.S. Effektivnost' energotropnoy terapii u detey s miokardiodistrofiy [The efficacy of energotropic therapy in children with myocardiodystrophy]. *Voprosy prakticheskoy pediatrii*. 2011; 6 (6): 77–81 (in Russian).
10. Politano L., Nigro G. Treatment of dystrophinopathic cardiomyopathy: review of the literature and personal results. *Acta Myologica*. 2012; XXXI: 24–30.
11. Kwon H.W., Kwon B.S., Kim G.B. et al. The Effect of Enalapril and Carvedilol on Left Ventricular Dysfunction in Middle Childhood and Adolescent Patients With Muscular Dystrophy. *Korean Circ. J*. 2012; 3: 184–191.
12. Lee T.H., Eun L.Y., Choi J.Y. Myocardial atrophy in children with mitochondrial disease and Duchenne muscular dystrophy. *Korean J. Pediatr*. 2014; 57 (5): 232–239.

УДК 616.33-036

## ПРЕДОПЕРАЦИОННОЕ И ПОСЛЕОПЕРАЦИОННОЕ ВЕДЕНИЕ БОЛЬНЫХ ПОЖИЛОГО И СТАРЧЕСКОГО ВОЗРАСТА С ЯЗВЕННЫМИ ГАСТРОДУОДЕНАЛЬНЫМИ КРОВОТЕЧЕНИЯМИ

В.И. Мидленко<sup>1</sup>, А.В. Смолькина<sup>1</sup>, О.В. Мидленко<sup>1</sup>, С.И. Барбашин<sup>1</sup>,  
П.М. Чавкин<sup>1</sup>, П.Н. Ванюшин<sup>2</sup>

<sup>1</sup>ФГБОУ ВО «Ульяновский государственный университет», г. Ульяновск, Россия;

<sup>2</sup>ГУЗ Ульяновская областная клиническая больница, г. Ульяновск, Россия

e-mail: smolant1@yandex.ru

*Цель.* Улучшить результаты оперативного лечения больных пожилого и старческого возраста с язвенными гастродуоденальными кровотечениями (ЯГДК) путём применения локального лечения клеевыми аппликациями, управляемой новокаиновой симпатической денервации (УНСД) и магнитотерапии.

*Материалы и методы.* Под наблюдением находились 223 пациента в возрасте 60 лет и старше с ЯГДК. Нами прооперировано 159 (71 %) чел. В комплексном лечении у 42 больных были использованы УНСД в до- и послеоперационном периодах и магнитотерапия (аппарат «Магнитер») – в послеоперационном периоде. Для профилактики послеоперационного панкреатита (ПОП), гастростаза, снижения пареза кишечника 40 больным до операции выполнена УНСД, в случае возникновения послеоперационных осложнений УНСД применялась в комплексном лечении данного осложнения. В консервативном лечении ЯГДК при достижении устойчивого местного клеевого эндоскопического гемостаза 29 больным назначалась общая гемостатическая терапия, а 22 чел. велись без неё.

*Результаты.* Применение УНСД за 30 мин до операции и в течение первых 3–5 сут после операции позволяет уменьшить на 35 % частоту развития ПОП и на 55 % частоту развития динамической кишечной непроходимости. УНСД и магнитотерапия в комплексном лечении оперированных по поводу ЯГДК больных старше 60 лет позволяют ускорить положительную динамику основных клинико-лабораторных показателей, уменьшить на 50 % частоту послеоперационных осложнений. Такая тактика ведения больных этого контингента дает возможность снизить послеоперационную летальность на 44 %, сократить сроки лечения больных на 5,7 дня.

*Заключение.* У больных старше 60 лет с ЯГДК наблюдаются более значительные нарушения функции свёртывающей системы крови.

Отказ от назначения пациентам старших возрастных групп гемостатических препаратов системного действия при обеспечении устойчивой остановки кровотечения местным клеевым эндоскопическим гемостазом является патогенетически обоснованным и позволяет уменьшить риск возникновения тромбоэмболических осложнений.

**Ключевые слова:** язвенные гастродуоденальные кровотечения, клеевой эндоскопический гемостаз, магнитотерапия, управляемая новокаиновая симпатическая денервация.

**Введение.** В Российской Федерации язвенной болезнью желудка (ЯБЖ) и двенадцатиперстной кишки (ДПК) страдают 1,7–5 % населения, причем количество пациентов с кровотечением из хронических язв составляет 90–160 чел. на 100 тыс. населения и имеет отчетливую возрастающую тенденцию [1–3].

В случаях развития осложнений этой нозологии приходится сталкиваться с различными трудностями в диагностике, тактике ведения, а также со значительными финансовыми затратами [4, 5]. У больных ЯБЖ и ДПК в 10–15 % случаев возникают кровотечения, из них 10–14 % пациентов погибают в клинике,

а при рецидиве кровотечений летальность возрастает до 30–40 % [6, 7]. Несмотря на успехи медикаментозного лечения ЯБЖ и ДПК и внедрение эндоскопических технологий, проблема язвенных гастродуоденальных кровотечений (ЯГДК) сохраняет свою актуальность [8, 9, 10], и это связано с оказанием неотложной медицинской помощи [11, 12].

Особую группу составляют больные пожилого и старческого возраста, число которых значительно возросло [13–15]. Особенности физиологии стареющего организма находят отражение в механизмах развития, течения и результатах лечения осложнённой кровотечением ЯБЖ и ДПК [16, 17]. У большинства больных старше 60 лет развивается ДВС-синдром, гиперкоагуляция является естественным компенсаторным механизмом при кровотечении и развитии острой кровопотери, риск тромбозов увеличивается на фоне атеросклеротического поражения сосудов, создающего условия для постоянной активации системы сосудистого и микроциркуляторного гемостаза [18, 19]. Сопутствующие заболевания, сопровождающиеся сердечно-сосудистой и дыхательной недостаточностью, вызывают гипоксию слизистой оболочки желудка и ДПК и снижение резистентности. Это способствует обострению хронической язвы с последующим разрушением сосуда и возникновением язвенного кровотечения [14, 20, 21].

Всё это указывает на необходимость поиска новых, более эффективных методов лечения ЯГДК у лиц пожилого и старческого возраста, позволяющих добиться оптимального результата при минимальном риске возникновения осложнений.

**Цель исследования.** Улучшить результаты оперативного лечения больных пожилого и старческого возраста с язвенными гастродуоденальными кровотечениями путём применения локального лечения клеевыми аппликациями, управляемой новокаиновой симпатической денервации и магнитотерапии.

**Материалы и методы.** Исследования проводились на клинической базе кафедры госпитальной хирургии, анестезиологии, реаниматологии, урологии, травматологии и ортопедии медицинского факультета им. Т.З. Бик-

тимирова Ульяновского государственного университета (зав. кафедрой – заслуженный работник высшей школы РФ, академик РАЕН, доктор медицинских наук, профессор В.И. Мидленко) в ГУЗ «Ульяновский областной клинический центр специализированных видов медицинской помощи имени заслуженного врача России Е.М. Чучалова» и ГУЗ Ульяновская областная клиническая больница.

Под наблюдением находились 223 пациента в возрасте 60 лет и старше с осложнённой кровотечением язвенной болезнью желудка и двенадцатиперстной кишки. Из этой группы нами прооперировано 159 (71 %) чел. В комплексном лечении у 42 пациентов были использованы управляемая новокаиновая симпатическая денервация (УНСД) в до- и послеоперационном периодах и магнитотерапия (аппарат «Магнитер») – в послеоперационном периоде (группа исследования 1). Для профилактики послеоперационного панкреатита, гастростаза, снижения пареза кишечника 40 больным в предоперационном периоде выполнена УНСД, в случае возникновения послеоперационных осложнений УНСД применялась в комплексном лечении данного осложнения (группа исследования 2). 77 пациентам послеоперационный период проводили по общепринятой схеме лечения (группа сопоставления).

В консервативном лечении 51 пациента с ЯГДК (из 64 больных, пролеченных без оперативного лечения) при достижении устойчивого местного клеевого эндоскопического гемостаза 29 больным назначалась общая гемостатическая терапия, а 22 пациента велись без неё.

Всем больным выполнено клиническое обследование по общепринятой схеме. Диагноз заболевания ставился на основании жалоб больного, анамнеза, данных объективного исследования. Характер язвенного процесса, его локализация уточнялись фиброгастродуоденоскопией эндоскопом CIF-30 фирмы Olympus. Изучались клинические и биохимические показатели крови. Степень кровопотери оценивали по количеству эритроцитов, содержанию гемоглобина, гематокриту и дефициту циркулирующей крови по таблицам

А.И. Горбашко (1974) и Я.А. Жизненского (1994). Анализ функционального состояния свертывающей системы крови проводился по десяти параметрам гемостазиограммы; кроме того, у лиц пожилого и старческого возраста оценивалась динамика показателей гемокоагуляции до и после лечения в зависимости от характера гемостатической терапии.

**Методы лечения.** При язвенных гастродуоденальных кровотечениях использовали диагностическую и лечебную фиброгастродуоденоскопию (ФГДС) с клеевыми аппликациями тромбина, разработанными на кафедре под руководством профессора В.И. Мидленко, на язвенный дефект. В случаях продолжающегося кровотечения операцию выполняли по экстренным показаниям, а при устойчивом гемостазе оперировали по срочным показаниям. С целью восполнения общего объема циркулирующей крови (ОЦК) назначались инфузии растворов кристаллоидов, коллоидов, при выраженной кровопотере

переливалась плазма.

УНСД выполнялась путём катетеризации левого паравертебрального пространства на уровне VIII–IX грудных позвонков слева. За 30 мин до операции и в послеоперационном периоде каждые 8 ч вводилось 20,0 мл 2 % раствора новокаина в течение 3–5 сут. Применялась магнитотерапия аппаратом «Магнитер» на область VII–IX грудных позвонков 1 раз в день в течение 5 сут (режим работы переменный, индукция 30 мТл).

**Результаты и обсуждение.** Анализ результатов исследования показал, что язвенная болезнь желудка и двенадцатиперстной кишки, осложненная кровотечением, нередко сочеталась с сопутствующими хроническими заболеваниями, которые наблюдались у 209 (93,7 %) больных (табл. 1). У 159 (76,1 %) больных с сопутствующей патологией имело место сочетание нескольких хронических заболеваний. Продолжительность заболевания язвенной болезнью колебалась от нескольких месяцев до 45 лет.

Таблица 1

**Сочетание осложненной кровотечением язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки с заболеваниями других органов**

| Сопутствующие заболевания                 | Всего больных |      | Локализация язвенного процесса |            |               |
|---|---------------|------|--------------------------------|------------|---------------|
|   |               |      | Желудок                        | ДПК        | Желудок + ДПК |
|   | абс. число    | %    | абс. число                     | абс. число | абс. число    |
| Заболевания сердца                        | 136           | 65   | 43                             | 88         | 5             |
| Гипертоническая болезнь                   | 82            | 39,2 | 26                             | 54         | 2             |
| Заболевания печени и желчевыводящих путей | 52            | 24,9 | 12                             | 34         | 6             |
| Заболевания лёгких                        | 45            | 21,5 | 12                             | 31         | 2             |
| Заболевания почек и мочевыводящих путей   | 33            | 15,8 | 13                             | 18         | 2             |
| Сахарный диабет                           | 21            | 10   | 4                              | 6          | -             |
| Другие заболевания                        | 42            | 20   | 18                             | 22         | 2             |

Всего было оперировано 159 чел.: с выполнением резекции желудка по различным методикам: по Бильрот I – 66 (41,5 %), по Бильрот II Гофмейстер–Финстерер – 38 (23,8 %), по Бильрот II Витебский – 29 (18,2 %), по Бальфору – 14 (8,8 %) чел.; с в гастротомией

с прошиванием кровоточащего сосуда – 41 (25,9 %) чел. Достаточно большое количество выполненных гастротомий с прошиванием кровоточащего сосуда можно объяснить возрастом пациентов и сопутствующей патологией, что соответствует данным литерату-

ры [14, 18, 21].

В послеоперационном периоде выполнен

анализ клинических признаков развивающихся осложнений (табл. 2).

Таблица 2

**Результаты исследования послеоперационных больных**

| Наименование симптомов                                       | Группа исследования 1, n=42 | Группа исследования 2, n=40 | Группа сопоставления, n=77 | p     |
|--|-----------------------------|-----------------------------|----------------------------|-------|
| Боль в эпигастрии с рвотой                                   | 1 (2,3 %)                   | 2 (5 %)                     | 9 (11,6 %)                 | <0,05 |
| «Затянувшаяся» динамическая кишечная непроходимость          | 2 (4,7 %)                   | 4 (7,5 %)                   | 14 (18,2 %)                | <0,05 |
| Общая слабость, тошнота                                      | 15 (35,7 %)                 | 14 (35 %)                   | 29 (37,7 %)                | >0,05 |
| Динамическая кишечная непроходимость с симптомами перитонита | 1 (2,3 %)                   | 1 (2,5 %)                   | 3 (3,9 %)                  | <0,05 |
| Иктеричность кожи и склер                                    | 2 (4,7 %)                   | 2 (5 %)                     | 8 (10,4 %)                 | <0,05 |
| Тахикардия без перитониальных симптомов                      | 3 (7,1 %)                   | 4 (10 %)                    | 15 (19,5 %)                | <0,05 |

Всем больным в послеоперационном периоде выполняли исследование амилазы мочи. Было выявлено её повышение у 4 (9,5 %) пациентов группы исследования 1, у 4 (10 %) больных группы исследования 2 и у 18 (23,4 %) больных группы сопоставления. Данные наших наблюдений достоверно показывают, что в группах исследования снижение количества амилазы мочи и его возвращение к норме происходит в более короткие сроки по сравнению с группой сопоставления.

Больным с ЯГДК в раннем послеоперационном периоде на фоне стандартного комплекса лечебных мероприятий проведена УНСД в сочетании с магнитотерапией разработанным нами способом. В послеоперационном периоде с первых суток производилось изучение внутрикишечного давления методом открытого катетера: до, во время и после сеанса магнитотерапии. В группе исследования данная методика применена у 18 больных, из которых 9 чел. прооперирова-

ны по способу Бильрот I и 9 – по способу Бильрот II в модификации Гофмейстера-Финстерера. Произведено сравнение данной группы с 18 больными, не получавшими УНСД и магнитотерапию, из группы сопоставления в том же соотношении по методу резекции, полу и возрасту. Внутридуоденальное давление у больных в первые 3 сут после резекции по Бильрот I составляло от 110 до 380 мм вод. ст. Внутрикшечное давление в эти же сроки после операции Бильрот II колебалось от 45 до 110 мм вод. ст.

В группе исследования отмечалась двухфазная реакция на применение магнитного поля. Через 15 мин после начала магнитотерапии отмечено повышение как внутридуоденального давления после операции по способу Бильрот I, так и внутрикшечного давления при операции по способу Бильрот II, по сравнению с его уровнем до процедуры (табл. 3).

Таблица 3

**Изменение внутриполостного давления во время магнитотерапии**

| Показатель, мм вод. ст.                                    | Время от окончания операции |                      |                      |
|--|-----------------------------|----------------------|----------------------|
|  | 2-е сут                     | 3-и сут              | 4-е сут              |
| Среднее изменение внутридуоденального давления (Бильрот I) | 12,6±2,4<br>(p<0,05)        | 20,0±5,5<br>(p<0,05) | 24,8±3,9<br>(p<0,05) |

|   |                     |                      |                      |
|---|---------------------|----------------------|----------------------|
| Среднее изменение внутрикишечного давления (Бильрот II) | 3,7±5,2<br>(p>0,05) | 12,5±3,9<br>(p<0,05) | 17,8±5,4<br>(p<0,05) |
|---|---------------------|----------------------|----------------------|

Через 30 мин после окончания процедуры у пациентов, оперированных по Бильрот I, наблюдалось уменьшение внутрипросветного давления до минимального значения. После операции по методу Бильрот II в начальном

отделе тощей кишки статистически достоверных отличий, по сравнению с уровнем давления до сеанса магнитотерапии, не выявлено (табл. 4).

Таблица 4

#### Внутриполостное давление через 30 мин после магнитотерапии

| Показатель, мм вод. ст.                                    | Время от окончания операции |                      |                      |
|--|-----------------------------|----------------------|----------------------|
|  | 2-е сут                     | 3-и сут              | 4-е сут              |
| Среднее изменение внутридуоденального давления (Бильрот I) | 18,5±5,5<br>(p<0,05)        | 11,4±5,5<br>(p<0,05) | 15,4±6,1<br>(p<0,05) |
| Среднее изменение внутрикишечного давления (Бильрот II)    | 3,4±5,6<br>(p>0,05)         | 5,2±4,1<br>(p>0,05)  | 4,8±5,4<br>(p>0,05)  |

В группе сопоставления у 18 пациентов, оперированных по методам Бильрот I и Бильрот II и не получавших УНСД и магнитотерапию, значимых изменений внутриполостного давления не выявлено.

Для оценки механизма физиологического действия переменного магнитного поля сразу после окончания сеанса магнитотерапии на 3-и сут от начала лечения в двенадцатиперстную или тощую кишку в течение 2 мин вводили 100 мл тёплого физиологического раствора температурой 37 °С.

Внутридуоденальное давление после резекции по Бильрот I возрастало в среднем на 28,5±1,1 % в группе исследования и на 31,0±1,3 % в группе сопоставления (p<0,05). Среди больных, оперированных по способу Бильрот II, достоверных отличий в уровне повышения внутритощекишечного давления не отмечено. Нормализация внутридуоденального давления в группе получающих магнитотерапию происходила через 26,0±1,2 мин, а в группе сопоставления – через 36,6±1,7 мин (p<0,05). Быстрее происходила нормализация внутрикишечного давления и в группе получавших магнитотерапию после резекции по методу Бильрот II в модификации Гофмейстера–Финстерера: 30,3±1,1 мин против 37,1±1,5 мин в группе сопоставления (p<0,05). Применение магнитотерапии позволило получить достоверный клинический эффект у всех больных в группе исследова-

ния вне зависимости от способа резекции.

В послеоперационном периоде были выявлены осложнения во всех группах больных с осложнённым кровотечением ЯБЖ и ДПК (табл. 5).

Отмечено более благоприятное течение послеоперационного периода у больных обеих групп исследования, при этом время пребывания в стационаре больных первой группы уменьшилось на 5,7 дня, второй – на 4,3 дня. В группе исследования 1 (n=42) умерло 4 пациента, послеоперационная летальность – 9,5 %, в группе исследования 2 (n=40) умерло 5 пациентов (12,5 %), а в группе сопоставления (n=77) умерло 13 пациентов, послеоперационная летальность – 16,9 %.

В группе больных пожилого и старческого возраста (n=51), поступивших с язвенным гастродуоденальным кровотечением, при наличии устойчивого клеевого эндоскопического гемостаза для оценки степени влияния проводимой гемостатической терапии на показатели гемокоагуляции нами была изучена динамика изменений гемостазиограмм пациентов, которым в комплексном лечении назначались гемостатические препараты системного действия, и пациентов, которым системные прокоагулянты не назначались. Для решения поставленной задачи всех больных пожилого и старческого возраста разделили на две группы:

1) системная гемостатическая терапия

- (СГТ) – 29 пациентов; ви оценивались в каждой группе по истечении 6 сут с момента поступления в клинику (табл. 6).
- 2) локальный гемостаз (ЛГ) – 22 пациента. Показатели свёртывающей системы кро-

Таблица 5

## Послеоперационные осложнения

| Наименование осложнения                           | Группа исследования 1, n=42 | Группа исследования 2, n=40 | Группа сопоставления, n=77 |
|---|-----------------------------|-----------------------------|----------------------------|
| Послеоперационный панкреатит                      | 3 (7,1 %)                   | 3 (7,5 %)                   | 9 (11,7 %)                 |
| Динамическая кишечная непроходимость              | 3 (7,1 %)                   | 4 (10 %)                    | 17 (22,1 %)                |
| Несостоятельность культи двенадцатиперстной кишки | 1 (2,4 %)                   | -                           | 1 (1,3 %)                  |
| Рецидив кровотечения                              | 1 (2,4 %)                   | -                           | 1 (1,3 %)                  |
| Анастомозит с повторной операцией                 | -                           | -                           | 1 (1,3 %)                  |
| Застойная пневмония                               | 2 (4,8 %)                   | 3 (7,5 %)                   | 5 (6,5 %)                  |
| ТЭЛА  | -                           | 1 (2,5 %)                   | 2 (2,6 %)                  |
| Инфаркт миокарда                                  | -                           | -                           | 1 (1,3 %)                  |
| Всего   | 10 (23,8 %)                 | 11 (27,5 %)                 | 37 (48,1 %)                |

Таблица 6

## Показатели гемокоагуляции больных через 6 дней консервативного лечения

| Показатель                                  | Норма       | СГТ                            | ЛГ                             | p       |       |
|---|-------------|--------------------------------|--------------------------------|---------|-------|
|   |             | M <sub>1</sub> ±m <sub>1</sub> | M <sub>2</sub> ±m <sub>2</sub> |         |       |
| Фибриноген, г/л                             | 2–4         | 3,31±1,68                      | 3,10±0,82                      | >0,05   |       |
| Фибринолитическая активность плазмы, мин    | 120–240     | 384,9±101,6                    | 326,1±47,8                     | <0,02   |       |
| Активность фибриназы, с                     | 43–73       | 78,8±9,3                       | 73,4±4,6                       | <0,02   |       |
| Каолиновое время рекальцификации, мин       | 70–80       | 63,4±8,8                       | 66,2±5,3                       | >0,05   |       |
| Аутокоагуляционный тест, с                  | на 6-й мин  | 8–12                           | 8,3±2,1                        | 8,4±1,6 | >0,05 |
|   | на 8-й мин  | 7–11                           | 7,6±1,8                        | 7,9±0,9 | >0,05 |
|   | на 10-й мин | 7–11                           | 6,8±1,1                        | 7,6±1,2 | <0,01 |
| Толерантность плазмы к гепарину, мин        | 11–16       | 10,7±2,8                       | 12,4±1,5                       | <0,01   |       |
| Время свёртывания крови, мин                | 5–10        | 7,11±1,20                      | 7,07±1,62                      | >0,05   |       |
| Количество тромбоцитов, ×10 <sup>9</sup> /л | 180–320     | 258,1±89,6                     | 243,4±41,1                     | >0,05   |       |

Статистически значимые различия выявлены при расчете средних величин фибринолитической активности плазмы (p<0,02), активности фибриназы (p<0,02), времени аутокоагуляционного теста на 10-й мин (p<0,01), толерантности плазмы к гепарину (p<0,01).

Данные изменения характеризовали тенденцию к нормализации гемокоагуляции по наиболее значимым и чувствительным параметрам: активности фибринолитической и противосвёртывающих систем, динамике аутокоагуляционного теста и XIII фактора свёр-

тывания – и демонстрировали эффективность избранной нами терапевтической стратегии лечения язвенных гастродуоденальных кровотечений с отказом от назначения системной гемостатической терапии.

#### Выводы:

1. У больных пожилого и старческого возраста с язвенными гастродуоденальными кровотечениями наблюдаются более значительные нарушения функции свёртывающей системы крови. Выраженность расстройств гемокоагуляции и их характер зависят от степени кровопотери и метода остановки кровотечения.

2. Отказ от назначения пациентам старших возрастных групп гемостатических препаратов системного действия при обеспечении устойчивой остановки кровотечения местным клеевым эндоскопическим гемостазом является патогенетически обоснованным и позволяет уменьшить риск возникновения тромбоэмболических осложнений.

3. Применение управляемой новокаиновой

симпатической денервации за 30 мин до операции и в течение первых 3–5 сут после операции позволяет уменьшить на 35 % частоту развития послеоперационного панкреатита и на 55 % частоту развития динамической кишечной непроходимости при осложнённой кровотечением язвенной болезни желудка и ДПК у лиц пожилого и старческого возраста.

4. Управляемая новокаиновая симпатическая денервация и магнитотерапия в комплексном лечении оперированных по поводу ЯГДК больных старше 60 лет позволяют ускорить положительную динамику основных клинико-лабораторных показателей, уменьшить на 50 % частоту послеоперационных осложнений.

5. Такая тактика предоперационного и послеоперационного ведения больных пожилого и старческого возраста с осложнённой кровотечением язвенной болезнью желудка и ДПК позволяет снизить послеоперационную летальность на 44 %, сократить сроки лечения больных на 5,7 дня.

#### Литература

1. Станулис А.И., Кузеев Р.Е., Гольаберг А.П., Митрофанов М.А., Голубев С.В. Хирургическое лечение гастродуоденальных кровотечений язвенной этиологии. Хирургия. 2001; 3: 4–7.
2. Черкасов М.Ф., Лагеза А.Б. Хирургическая тактика при лечении язвенных гастродуоденальных кровотечений. Современные проблемы науки и образования. 2013; 6.
3. Щёголев А.А. Язвенные гастродуоденальные кровотечения. Медицинская газета. 2015; 90: 8–9.
4. Корьмасов Е.А., Колесников В.В. Активная хирургическая тактика при язвенном гастродуоденальном кровотечении в XXI веке – реквием или ренессанс? Материалы первого съезда хирургов Приволжского федерального округа. 2–3 июня 2016. Нижний Новгород; 2013: 245.
5. Кукош М.В., Ветюгов Д.Е., Разумовский Н.К. Современное состояние диагностики и лечения гастродуоденальных кровотечений. Вестник экспериментальной и клинической хирургии. 2014; 1: 50–52.
6. Лебедев Н.В., Климов А.Е., Бархударов А.А. Гастродуоденальные язвенные кровотечения. Хирургия. 2014; 8: 23–27.
7. Хунафин С.Н., Федоров С.В., Петров Ю.В., Власов А.Ф., Загретдинов А.Ш. Гастродуоденальные язвенные кровотечения. Пермский медицинский журнал. 2014; XXXIII (5): 17–21.
8. Богдашкин П.М. Эффективность медикаментозного гемостаза при гастродуоденальных кровотечениях. Материалы первого съезда хирургов Приволжского федерального округа. 2–3 июня 2016. Нижний Новгород; 2013: 241.
9. Лебедев Н.В., Климов А.Е., Петухов В.А. Повторный эндоскопический гемостаз как альтернатива хирургическому лечению больных с язвенными гастродуоденальными кровотечениями. Хирургия. 2016; 6: 52–56.
10. Потахин С.Н., Шапкин Ю.Г., Климашевич В.Ю., Беликов А.В., Зевякина В.А. Современное состояние проблемы лечения язвенных гастродуоденальных кровотечений. Саратовский научно-медицинский журнал. 2014; 10 (1): 132–138.
11. Ступин В.А., Баглаенко М.В., Кан В.И., Силюянов С.В., Тронин Р.Ю., Ардабацкий Л.Р., Соколов Р.С., Мартиросов А.В. Структура летальности при язвенных гастродуоденальных кровотечениях. Хирургия. 2013; 5: 31–35.

12. Brehant O., Fuks D., Sabbagh C. Surgical management of duodenal ulcer with hemorrhage from the gastroduodenal artery: antrectomy versus conservative surgery? J. Chir. (Paris). 2008; 145 (3): 234–237.
13. Багненко С.Ф., Вербицкий В.Г. Антифибринолитическая терапия в комплексном лечении массивных язвенных желудочно-кишечных кровотечений. Хирургия. 2011; 4: 42–46.
14. Хусенов Б.А. Выбор метода гемостаза при желудочно-кишечных кровотечениях у больных пожилого и старческого возраста в условиях полиморбидности: дис. ... канд. мед. наук. Санкт-Петербург; 2015. 131.
15. Leontiadis G.I., Sharma V.K., Howden C.W. Proton pump inhibitor therapy for peptic ulcer bleeding: Cochrane collaboration meta-analysis of randomized controlled trials. Mayo Clin. Proc. 2007; 3: 286–296.
16. Брискин Б.С., Пузина С.Н., Костюченко Л.Н. Хирургические болезни в гериатрии: руководство для врачей. М.; 2006. 336.
17. Tsoi K., Chan H., Chiu P. Second-look endoscopy with thermal coagulation or injections for peptic ulcer bleeding: A meta-analysis. J. Gastroenterol. Hepatol. 2010; 25: 8–13.
18. Ванюшин П.Н. Предоперационное и послеоперационное ведение больных пожилого и старческого возраста с осложненными формами язвенной болезни желудка и ДПК: автореф. дис. ... канд. мед. наук. Ульяновск; 2007. 20.
19. Шугаев А.И., Земляной В.П., Сухомлин А.К., Красавцева Л.В. Особенности диагностики и лечения язвенных кровотечений у больных пожилого и старческого возраста с острым коронарным синдромом. Вестник Санкт-Петербургской медицинской академии последипломного образования. 2009; 2 (2): 80–83.
20. Сажин В.П., Савельев В.М., Сажин И.В., Климов Д.Е., Сорокин Н.О. Лечение больных с высокой вероятностью развития рецидивов язвенных гастродуоденальных кровотечений. Хирургия. 2013; 7: 20–23.
21. Федоров В.Э., Дубошина Т.Б., Харитонов Б.С., Лагун М.А. Осложненные формы язвенной болезни у лиц пожилого и старческого возраста. Здоровье – основа человеческого потенциала: проблемы и пути решения. 2012; 7 (2): 588–589.

## PREOPERATIVE AND POSTOPERATIVE MANAGEMENT OF ELDERLY AND OLD-AGED PATIENTS WITH GASTRODUODENAL ULCER BLEEDING

V.I. Midlenko<sup>1</sup>, A.V. Smolkina<sup>1</sup>, O.V. Midlenko<sup>1</sup>, S.I. Barbashin<sup>1</sup>,  
P.M. Chavkin<sup>1</sup>, P.N. Vanyushin<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Ulyanovsk State University, Ulyanovsk, Russia;  
<sup>2</sup>Ulyanovsk Regional Clinic Hospital, Ulyanovsk, Russia

e-mail: smolant1@yandex.ru

*Objective.* The aim of the paper is to improve the results of surgical treatment of elderly and old-aged patients with gastroduodenal ulcer bleeding (GDUB) using local treatment with adhesive applications, controlled novocaine sympathetic denervation (CNSD) and magnetic therapy.

*Material and Methods.* 223 patients aged 60 years and older with GDUB were examined. 159 (71 %) patients were operated on. 42 patients were exposed to CNSD both in pre- and postoperative period and to magnetic therapy («Magniter») only in postoperative period. To prevent postoperative pancreatitis (PP), gastrostasis, and reduction in the incidence of postoperative enteroparesis 40 patients were exposed to CNSD in preoperative period. In case of postoperative complications CNSD was used in its complex treatment. In conservative treatment of GDUB, when sustainable local endoscopic adhesive hemostasis was achieved, 29 patients were administered anticoagulation reversal, and 22 patients were treated without it.

*Results.* Application of CNSD 30 minutes before the operation and during the first three to five days after surgery reduced the incidence of PP by 35 % and incidence of dynamic ileus by 55 %. CNSD and magnetic therapy in complex treatment of elderly patients (more than 60 years old) with GDUB can accelerate the positive dynamics of the basic clinical and laboratory parameters, and to reduce postoperative complications by 50 %. Such method of treatment helps to reduce postoperative lethality by 44 %, and duration of treatment by 5.7 days.

*Conclusions.* Elderly patients with GDUB demonstrate more significant dysfunction of blood coagulation. Treating elderly and old-aged patients without systemic hemostatic drugs while providing a

*stable arrest of bleeding with local adhesive endoscopic hemostasis is pathogenetically justified and can reduce the risk of thromboembolic complications.*

**Keywords:** *gastroduodenal ulcer bleeding, adhesive endoscopic hemostasis, magnetic therapy, controlled novocaine sympathetic denervation.*

## References

1. Stanulis A.I., Kuzeev R.E., Gol'aberg A.P., Mitrofanov M.A., Golubev S.V. Khirurgicheskoe lechenie gastroduodenal'nykh krvotekheniy yazvennoy etiologii [Surgical treatment of gastroduodenal ulcer bleeding]. *Khirurgiya*. 2001; 3: 4–7 (in Russian).
2. Cherkasov M.F., Lageza A.B. Khirurgicheskaya taktika pri lechenii yazvennykh gastroduodenal'nykh krvotekheniy [Surgical technique in treatment of gastroduodenal ulcer bleeding]. *Sovremennye problemy nauki i obrazovaniya*. 2013; 6 (in Russian).
3. Shchegolev A.A. Yazvennye gastroduodenal'nye krvotekheniya [Gastroduodenal ulcer bleeding]. *Meditinskaya gazeta*. 2015; 90: 8–9 (in Russian).
4. Korymasov E.A., Kolesnikov V.V. Aktivnaya khirurgicheskaya taktika pri yazvennom gastroduodenal'nom krvotekhenii v XXI veke – rekviev ili renessans? [Active surgical tactics at gastroduodenal ulcer bleeding in the 21st century – requiem or renaissance?]. *Materialy pervogo s"ezda khirurgov Privolzhskogo federal'nogo okruga* [Proceedings of the First Congress of the Volga Region Surgeons]. 2–3 June 2016. Nizhniy Novgorod; 2013: 245 (in Russian).
5. Kukosh M.V., Vetyugov D.E., Razumovskiy N.K. Sovremennoe sostoyanie diagnostiki i lecheniya gastroduodenal'nykh krvotekheniy [Current status of diagnosis and treatment of gastroduodenal bleeding]. *Vestnik eksperimental'noy i klinicheskoy khirurgii*. 2014; 1: 50–52 (in Russian).
6. Lebedev N.V., Klimov A.E., Barkhudarov A.A. Gastroduodenal'nye yazvennye krvotekheniya [Gastroduodenal ulcer bleeding]. *Khirurgiya*. 2014; 8: 23–27 (in Russian).
7. Khunafin S.N., Fedorov S.V., Petrov Yu.V., Vlasov A.F., Zagretdinov A.Sh. Gastroduodenal'nye yazvennye krvotekheniya [Gastroduodenal ulcer bleeding]. *Permskiy meditsinskiy zhurnal*. 2014; XXXIII (5): 17–21 (in Russian).
8. Bogdashkin P.M. Effektivnost' medikamentoznogo gemostaza pri gastroduodenal'nykh krvotekheniyakh [Efficiency of medically-induced hemostasis in gastroduodenal bleeding]. *Materialy pervogo s"ezda khirurgov Privolzhskogo federal'nogo okruga* [Proceedings of the First Congress of the Volga Region Surgeons]. 2–3 June 2016. Nizhniy Novgorod; 2013: 241 (in Russian).
9. Lebedev N.V., Klimov A.E., Petukhov V.A. Povtorny endoskopicheskiy gemostaz kak al'ternativa khirurgicheskomu lecheniyu bol'nykh s yazvennymi gastroduodenal'nymi krvotekheniyami [Occasional endoscopic hemostasis as an alternative to surgical treatment of patients with gastroduodenal ulcer bleeding]. *Khirurgiya*. 2016; 6: 52–56 (in Russian).
10. Potakhin S.N., Shapkin Yu.G., Klimashevich V.Yu., Belikov A.V., Zevyakina V.A. Sovremennoe sostoyanie problemy lecheniya yazvennykh gastroduodenal'nykh krvotekheniy [Current status of gastroduodenal ulcer bleeding treatment]. *Saratovskiy nauchno-meditsinskiy zhurnal*. 2014; 10 (1): 132–138 (in Russian).
11. Stupin V.A., Baglaenko M.V., Kan V.I., Siluyanov S.V., Tronin R.Yu., Ardabatskiy L.R., Sokolov R.S., Martirosov A.V. Struktura letal'nosti pri yazvennykh gastroduodenal'nykh krvotekheniyakh [Mortality structure in gastroduodenal ulcer bleeding]. *Khirurgiya*. 2013; 5: 31–35 (in Russian).
12. Brehant O., Fuks D., Sabbagh C. Surgical management of duodenal ulcer with hemorrhage from the gastroduodenal artery: antrectomy versus conservative surgery? *J. Chir. (Paris)*. 2008; 145 (3): 234–237.
13. Bagnenko S.F., Verbitskiy V.G. Antifibrinoliticheskaya terapiya v kompleksnom lechenii massivnykh yazvennykh zheludochno-kishechnykh krvotekheniy [Antifibrinolytic therapy in treatment of complex gastrointestinal ulcer bleeding]. *Khirurgiya*. 2011; 4: 42–46 (in Russian).
14. Khusenov B.A. *Vybor metoda gemostaza pri zheludochno-kishechnykh krvotekheniyakh u bol'nykh pozhilogo i starcheskogo vozrasta v usloviyakh polimorbidnosti* [Choice of hemostatic method at gastrointestinal bleeding in elderly and old-aged patients under polymorbidity]: dis. ... kand. med. nauk. St. Petersburg; 2015. 131 (in Russian).
15. Leontiadis G.I., Sharma V.K., Howden C. W. Proton pump inhibitor therapy for peptic ulcer bleeding: Cochrane collaboration meta-analysis of randomized controlled trials. *Mayo Clin. Proc.* 2007; 3: 286–296.

16. Briskin B.S., Puzina S.N., Kostyuchenko L.N. *Khirurgicheskie bolezni v geriatricii: rukovodstvo dlya vrachey* [Surgical diseases in geriatrics: Guidance for physicians]. Moscow; 2006. 336 (in Russian).
17. Tsoi K., Chan H., Chiu P. Second-look endoscopy with thermal coagulation or injections for peptic ulcer bleeding: A meta-analysis. *J. Gastroenterol. Hepatol.* 2010; 25: 8–13.
18. Vanyushin P.N. *Predoperatsionnoe i posleoperatsionnoe vedenie bol'nykh pozhilogo i starcheskogo vozrasta s oslozhnennymi formami yazvennoy bolezni zheludka i DPK* [Preoperative and postoperative management of elderly and old-aged patients with complicated forms of gastric ulcer and duodenum]: avtoref. dis. ... kand. med. nauk Ulyanovsk; 2007. 20 (in Russian).
19. Shugaev A.I., Zemlyanoy V.P., Sukhomlin A.K., Krasavtseva L.V. Osobennosti diagnostiki i lecheniya yazvennykh krvotecheniy u bol'nykh pozhilogo i starcheskogo vozrasta s ostrym koronarnym sindromom [Diagnosis and treatment of ulcer bleeding in elderly and old-aged patients with acute coronary syndrome]. *Vestnik Sankt-Peterburgskoy meditsinskoy akademii poslediplomnogo obrazovaniya.* 2009; 2 (2): 80–83 (in Russian).
20. Sazhin V.P., Savel'ev V.M., Sazhin I.V., Klimov D.E., Sorokin N.O. Lechenie bol'nykh s vysokoy veroyatnost'yu razvitiya retsidivov yazvennykh gastroduodenal'nykh krvotecheniy [Treatment of patients with high probability of gastroduodenal ulcer bleeding relapse]. *Khirurgiya.* 2013; 7: 20–23 (in Russian).
21. Fedorov V.E., Duboshina T.B., Kharitonov B.S., Lagun M.A. Oslozhnennyye formy yazvennoy bolezni u lits pozhilogo i starcheskogo vozrasta [Complicated forms of peptic ulcer in elderly and old-aged patients]. *Zdorov'e-osnova chelovecheskogo potentsiala: problemy i puti resheniya.* 2012; 7 (2): 588–589 (in Russian).

# МЕДИКО-БИОЛОГИЧЕСКИЕ НАУКИ

УДК 612.67

## СТАРЕНИЕ КАК ФУНДАМЕНТАЛЬНЫЙ МЕХАНИЗМ АДАПТАЦИИ И РАЗВИТИЯ ЖИВОЙ МАТЕРИИ

В.Н. Шабалин<sup>1</sup>, С.Н. Шатохина<sup>2</sup><sup>1</sup>ГБНУ НИИ общей патологии и патофизиологии, г. Москва, Россия;<sup>2</sup>ГБУЗ МО «Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М.Ф. Владимирского», г. Москва, Россия

e-mail: sv\_n@list.ru

*Биология старения в настоящее время переживает кризис, связанный с тем, что старые принципы создания концептуальных моделей старения, сводившиеся по существу к абсолютизации отдельных наблюдаемых явлений и частных механизмов старения, оказались несостоятельными. Цель исследования – дать концептуальный анализ процесса старения живой материи как базисного механизма адаптации и развития живых организмов.*

*Материалы и методы. Применены логические методы, анализ, синтез, абстрагирование, обобщение, гипотезы.*

*Результаты и обсуждение. Показано, что старение и развитие – это двуединый, неразрывный процесс. Именно процесс старения определяет интегральное развитие жизни на Земле. Процессы самоорганизации в материальном мире всеобщи и являются основной движущей силой эволюции. В их основе лежит глобальный обмен веществ, энергии и информации. Создание структуры более высокого уровня невозможно без ликвидации менее совершенных форм с последующим использованием составляющих их элементов в дальнейшем развитии. Такая ликвидация может происходить только с помощью механизмов старения и смерти. В процессе старения структурные элементы организма делают определённый шаг в сторону совершенствования своего строения. Данная биологическая информация транслируется генетическим и пищевым путём вновь возникающим живым организмам, что непрерывно повышает интегральное структурно-функциональное качество живой материи, увеличивает её устойчивость и уровень адаптивности к среде.*

*Заключение. На основании проведенного анализа данных литературы и собственных логических выкладок мы даём следующее определение феномена старения: старение представляет собой процесс непрерывного преобразования живой материи путём формирования и архивирования организмами эволюционно эффективных структур белковых молекул в целях повышения собственных адаптационных возможностей и передачи этих структур в биосферу как опорного материала для дальнейшего качественного развития живой материи.*

**Ключевые слова:** старение, эволюция, адаптация, структура живой материи, самоорганизация, биологическая информация.

**Введение.** Проблема старения была и остается одной из наиболее актуальных в естествознании. В настоящее время она привлекает к себе всё больший интерес и биологов, и клиницистов. Вопросы пространственно-

временной организации живой материи, биологии старения, продолжительности жизни начинают занимать ведущее место в различных отраслях мировой науки [1]. Эта проблема входит в научную тематику сотен НИИ

и вузов. Вместе с тем человеческим обществом еще не полностью осознана сущность старения, значение этого процесса в эволюционном развитии жизни, его роль в формировании защитно-приспособительных, т.е. адаптационных, процессов живых организмов, обеспечивающих наиболее эффективные формы их взаимодействия с окружающей средой.

Биология старения в настоящее время переживает кризис, связанный с тем, что старые принципы создания концептуальных моделей старения, сводившиеся по существу к абсолютизации отдельных наблюдаемых явлений и частных механизмов старения, потерпели крах. Все так называемые теории старения, которых в настоящее время насчитывают более ста, в большинстве своём оказались несостоятельными по причинам фрагментарной трактовки системной возрастной трансформации биологических систем и представляют лишь исторический интерес.

**Цель исследования.** Дать концептуальный анализ процесса старения живой материи как базисного механизма адаптации и развития живых организмов.

**Материалы и методы.** Для исследования скрытых явлений и сложных внутренних процессов применены логические методы, анализ, синтез, абстрагирование, обобщение, гипотезы.

**Результаты и обсуждение.** Прежде всего, старение представляет собой физиологический процесс – неизбежный фактор развития организма. Жизнь не может протекать без старения; старение – наиболее фундаментальный биологический процесс, который определяет все остальные категории онтогенетической трансформации живого существа. Старение и развитие – это двуединый, неразрывный процесс. Глобальность проблемы старения состоит в том, что стареет не только индивид и не только биологический вид, а вся биосфера в целом. При этом именно процесс старения определяет развитие биосферы, т.е. интегральное развитие жизни на Земле.

Исследование сущности старения необходимо для правильного понимания основных механизмов жизни, её развития, основ её невообразимых по сложности структур и

функций. Фундаментальные исследования в области биологии старения приобретают всё большее значение для практической медицины. В то же время процесс и механизмы старения нельзя понять без анализа истоков образования и развития жизни на Земле [2].

Жизнь зародилась на дне океана вблизи горячих вулканических источников, богатых металлами, углеродом, азотом, различными химическими соединениями. Взаимодействуя друг с другом, эти соединения формировали качественно новые молекулы [3]. Так, в течение десятков миллионов лет в этой «химической кухне» готовились компоненты её величества Жизни. Первым «блюдом», которое было приготовлено на этой кухне, являлся так называемый первородный или предбиотический бульон. Он представлял собой самоорганизующуюся, быстро усложняющуюся в процессе развития субстанцию. То есть на ранних стадиях своего существования живая материя была представлена не отдельными организмами, а являлась единым живым веществом. В.И. Вернадский полагал, что это была «гипотетически особая, отличная от видов, неизвестная нам форма живого вещества» [4]. Живая материя на данной стадии развития была единой биожидкостной системой, имеющей сравнительно простую структурную организацию. Эта система стала прародителем всех существующих и существовавших на Земле биологических видов. Молекулы первичного бульона искали новые структурные формы, в результате старели, распадались, а их структурно продвинутые фрагменты вновь воссоединялись, но уже в более совершенные формы. Многие эксперты полагают, что объём биомассы на Земле ныне не увеличивается – эволюция эту проблему решила, в настоящее время она занята качественным преобразованием структуры биосферы.

Известно, что мать живой природы – неорганическая материя, но в неорганической материи нет ничего, хотя бы отдаленно напоминающего жизнь [5]. Рождённая косной природой, живая материя стала яростно накапливать внутренний энергетический потенциал, превращая его в бешеную волновую (вибрационную) пляску органических молекул, сопровождающуюся их непрерывным

распадом и воссозданием на новом структурном уровне.

Фундаментальный принцип эволюции состоит в непрерывном усложнении структуры живой материи. Постоянно возникающие под влиянием внешних и внутренних факторов состояния неравновесия в среде первичного бульона жизни удерживались с помощью межмолекулярных связей. Появлялись обособленные в пространственно-временном отношении большие и малые регионы, еще слабо отличающиеся по своему составу и характеру внутренних связей от общей биомассы [6, 7].

Анализ проблемы сущности жизни течёт от древности до наших дней. Существуют десятки определений жизни, но все они в лучшем случае характеризуют лишь некоторые её фрагменты. Наиболее общим считается определение Ф. Энгельса, сформулированное им в «Анти-Дюринге»: «Жизнь есть способ существования белковых тел, и этот способ существования состоит по своему существу в постоянном самообновлении химических составных частей этих тел» [8].

Естественные законы диалектики природы (закон единства и борьбы противоположностей, закон перехода количества в качество, закон отрицания отрицания) действуют одновременно и определяют единый процесс развития, протекающий в виде самоорганизации. Процессы самоорганизации в материальном мире всеобщы. Самоорганизация является основной движущей силой эволюции. В её основе лежит всеобщий обмен веществ, энергии и информации [9]. Самоорганизация материальных частиц рождает структуру. Структура – это пространственная ориентация элементов и характер взаимосвязи между ними [10]. Что является более важным в живых системах – составляющие их элементы или связи, существующие между этими элементами? Если взять даже самую сложную биологическую систему – организм человека, то мы не найдём в нём никаких элементов, отсутствующих в окружающей природе. И только особенности связей, существующие между этими элементами, превращают их комплекс в сложнейшую систему, наделенную исключительно высокими функциями [11].

Свойство белковых молекул исключи-

тельно быстро менять свою конформацию в ответ на изменение химического состава окружения позволяет им «просчитывать» тысячи тысяч возможных изомерных вариантов и образовывать структуры, адекватные постоянно меняющимся факторам окружающей среды. Такая работа белковых молекул и является фундаментальной основой эволюции.

Этот постоянно текущий высокоскоростной процесс изомеризации органических молекул и отличает живую материю от неживой. Однако все эти преобразования молекул происходят в определенных пределах, устанавливаемых условиями сохранения системы.

Э.С. Бауэр вывел (как основной закон) принцип устойчивого неравновесия: «Все живые системы никогда не бывают в равновесии и исполняют за счет своей свободной энергии постоянную работу против равновесия...» [12].

Трудно представить гигантский по объёму, глубине и сложности процесс переработки информации, происходящий в биосфере в интересах эволюции. Мириады атомов, молекул, клеток и многоклеточных организмов непрерывно работают в поиске более совершенных структур, направленном на их последовательное приближение к высшему совершенству морфологических и функциональных параметров. Данный поиск является фундаментальным смыслом существования живого организма.

Как же связаны между собой два великих процесса: процесс эволюции и процесс старения, – определяющих сущность и развитие живой материи? Проблему старения нельзя понять на основе исследования хронобиологических изменений индивида или даже биологического вида. Смысл старения и смерти, а значит и смысл жизни, может быть понят только исходя из интересов развития живой материи в целом. Непрерывный эволюционный поиск более совершенной структуры является фундаментальным свойством живой материи [13].

Создание структуры более высокого уровня невозможно без ликвидации менее совершенных форм с последующим использованием составляющих их элементов в дальнейшем развитии. Такая ликвидация мо-

жет происходить только с помощью механизмов старения и смерти. В течение жизни индивида структурные элементы его организма делают определённый шаг в сторону совершенствования своего строения. Попадая после смерти организма в общую массу биосферы, они повышают её интегральное структурное качество. В результате вновь формирующийся организм изначально имеет преимущество по сравнению с предшественниками. Каждый ныне существующий организм стоит на могучих плечах биологических структур, созданных предшествующей эволюцией, и в течение онтогенеза создаёт новые элементы этих структур, обеспечивая эволюционное продвижение в развитии живой материи [14].

Старение – это универсальный генетически детерминированный процесс изменения структуры, протекающий на молекулярном уровне. Поскольку все функциональные процессы в организме берут свое начало на молекулярном уровне, свое начало на этом же уровне берёт и старение. При физиологическом состоянии каждая молекула организма находится в структурной и функциональной (волновой) гармонии с окружающими ее молекулами. Молекулы, по тем или иным причинам входящие в диссонанс со своим окружением, получают соответствующие корректирующие сигналы и входят в нормальный процесс изомеризации или, наоборот, ауто-волновые посылы разрушающего действия и элиминируются из организма [15].

Все прижизненные изменения органических молекул происходят в результате их изомеризации (конформации). Возможности изомеризации молекулы белка фактически безграничны в своих качественных вариантах, но они ограничены в числе этих вариантов. То есть каждая белковая молекула в течение своей жизни может принять ограниченное число из возможных безгранично разнообразных изомерных форм. Здесь можно усмотреть аналогию с ограниченным числом клеточных делений. Так же как клетка стареет в процессе деления, белковая молекула стареет в процессе изомеризации.

Жизнь организма – это путь непрерывного структурного преобразования его молекул,

клеток, органов и организма в целом. Продвижение по этому пути может обеспечить только процесс старения. В 1882 г. австрийский биолог А. Вейсман предположил, что старение – это возникший в эволюции приспособительный механизм.

Базисные изменения, происходящие в стареющей молекуле белка, определяются прогрессирующим изменением химических связей, формирующих вторичную и третичную структуры. А.В. Нагорный отмечает, что при старении происходят качественные изменения белков организма – переход от подвижных, «динамических» белков в более устойчивые белки [16]. Действительно, старение белковых (или иных органических молекул) начинается с ригидности слабых связей. Если в процессе изомеризации молекула приобретает эффективную структуру в определённом её участке, то эта структура фиксируется путём упрочения её образующих связей.

По мере увеличения числа участков молекулы с эффективными структурами создаётся «архивная» часть молекулы. В процессе поисковой изомеризации архивная часть молекулы увеличивается, а функционально активная уменьшается. При этом снижается удерживаемый объём мицеллярной воды, величина которого прямо пропорциональна функциональной активности молекулы. Снижение и потеря изомеризационной активности органических молекул являются фундаментальными факторами процесса старения.

В итоге своей поисковой деятельности белковая молекула достигает предела накопления информации, в значительной степени изменяет свою структуру, становится химически и функционально малоподвижной, перестает отвечать физиологическим требованиям организма и в результате или используется собственным организмом, или выбрасывается в общую биосферу как информационный квант для использования другими организмами, преимущественно через пищевой канал передачи информации.

Организм человека может развиваться только при условии старения, смерти и переработки своих элементов (молекул, клеток и органов), выполнивших функциональное на-

значение. Биосфера есть единая живая система, непременным условием развития которой также является старение, смерть и переработка её элементов – живых организмов. Так же как организм «поедает» свои стареющие и повреждённые элементы – клетки, биосфера «поедает» свои стареющие и повреждённые элементы – организмы.

Образно выражаясь, можно отметить, что процесс старения нас создаёт и растворяет в бурном потоке бесконечной биологической жизни. Старение и смерть – это механизм перехода фрагмента живой материи из обособленной (индивидуализированной) фазы развития в фазу интегрированного развития биосферы. Смерть есть момент слияния человека с праосновой бытия.

В современной литературе весьма неопределённо трактуются взаимоотношения между старением и патологией [17]. Однако ещё Лактанций (III в.) отмечал, что все бедствия – и всего человечества, и отдельных людей – не бесполезны и ведут человечество, хотя и окольным путём, все к той же одной цели, которая поставлена людям, – совершенствованию. Действительно, физиологические формы развития обеспечивают преимущественно интересы индивида, патологические формы развития определяют интересы вида и живой материи в целом. Эти формы всегда сосуществуют. В «физиологическом коридоре» структурных преобразований белковые молекулы «сыпят золотой песочек» в закрома эволюции, а патологически изменённые иногда «приносят структурные самородки». Но поиск самородков связан с высоким риском, сопряжен с ошибками, которые приводят к патологии. Физиология – это стандартизованный поиск, а патология – нестандартный поиск новых структур.

Смерть и старение в живой природе – прочно связанные процессы, физиологическая смерть наступает в результате старения. Но не только данный факт придаёт старению статус нормы в эволюционном процессе. Роль старения значительно шире. Старение – закономерный процесс, следствие непрерывных биологических изменений, составляющих сущность жизни. Миллиарды органических молекул и миллионы клеток нашего ор-

ганизма ежедневно умирают с тем, чтобы дать место и материал для жизни идущим на смену молодым образованиям. И организмы в целом умирают, освобождая место в общей биомассе Земли для вновь возникающих организмов, передавая им материальный субстрат и соответствующую информацию для построения более совершенных структур. Таким образом, старение представляет собой, с одной стороны, деградацию организма как системы, с другой – высшую ступень исследований, проведенных организмом по поиску наиболее совершенных структур его тканей на молекулярном уровне.

Старение – это и механизм системного анализа информации, собранной организмом, выбора наиболее значимых информационных блоков и их использования в непрерывном процессе формирования новых более совершенных организмов. В результате каждый индивид в течение жизненного цикла, ежедневно сбрасывая в биосферу до 100 млрд собственных клеток с «улучшенной» структурой, вносит свой вклад корригирующей информации в «эволюционный котёл» жизни, в её более совершенную адаптацию к внутренней и внешней среде.

В последнее время «общую любовь» к человеку эволюция начала концентрировать на представителях старшего возраста. Так, если в течение XX в. численность людей на Земном шаре увеличилась в четыре раза, то людей старше 60 лет за этот период стало в 10 раз больше, и темпы увеличения их относительной и абсолютной численности сохраняются. Данный процесс принято считать демографическим старением. Однако границы биологического возраста при этом изменяются в сторону омоложения. Так, если ещё в XVII–XVIII вв. стариком считался 40-летний человек, то в настоящее время ВОЗ устанавливает 45 лет как верхнюю границу молодого возраста. То есть Природа нас адаптирует, сохраняя физиологическую активность на протяжении большего срока жизни. Следовательно, имеют место противоположные направления хронологического и биологического возрастов: хронологический возраст определяет демографическое старение, а биологический – демографическое омоложе-

ние. При этом основные причины данных возрастных изменений следует искать не только в социально-экономических, но и в биологических категориях. Зачем нужна эволюции старшая возрастная группа после прекращения возможности передачи генетической информации половым путём? Эволюция – это жёсткий механизм отбора лучшего в живой материи и безжалостного уничтожения малозначимого. Если старость не имеет большого значения в развитии жизни, то почему эволюция сохранила этот этап жизни? Для чего же нужно эволюции старение? Для чего нужна эволюции старость?

Дело в том, что генетический (половой) путь передачи биологической информации в эволюционном процессе не является единственным. Сейчас всё более активно дискутируется проблема так называемого горизонтального дрейфа генов [18]. Но передача наиболее мощного потока биологической информации осуществляется негенетическим путём – через пищевой кругооборот в биосфере. Этот путь реализуется в течение всей жизни организма: с одной стороны, посредством потребления им в пищу продуктов биосферы, которые содержат информационные структуры, созданные предшествовавшими и сосуществующими организмами; с другой – через сброс в биосферу собственных информационно насыщенных структур. Вертикальным генетическим путём передаётся информация систематизированная, чётко структурированная (в этом его преимущество), но это информация, собранная всего лишь одним организмом (в этом его слабость). Соматическим (пищевым) путём передаётся более разнообразная информация, собранная различными организмами (в этом его преимущество), но информация разрозненная, не систематизированная (в этом его слабость). Сочетание этих двух форм передачи информации и определяет эффективный эволюционный прогресс.

Геном человека достаточно стабильно удерживает структуру и функцию элементов организма в узком коридоре допустимых пределов отклонения. В молодом возрасте все части тела человека (как и других живых организмов) строго следуют указаниям гене-

тической программы развития и, подобно ученикам, повторяют пройденное родителями и прародителями. Известно, что ранний онтогенез – это в основном краткое повторение филогенеза, т.е. повторение этапов довидового эволюционного развития. Детство, молодость и зрелость – повторение видового пути в эволюции онтогенетического развития. Однако в зрелом, пожилом, старческом возрасте «жажда поиска» нестандартных путей развития у элементов нашего тела возрастает. Генетически детерминированная устойчивость организма слабеет, а его белковые молекулы получают всё большую свободу и независимость в своём поведении.

В результате в старости белковые молекулы организма входят в сферу эволюционной неопознанности, при этом эволюция проводит свой наиболее сложный «эксперимент». Белковые молекулы, в связи с возрастным уменьшением системной устойчивости организма, всё более и более уходят от «генетически детерминированных стандартов». Именно в этот период они начинают активный поиск принципиально новых структур. Поиск связан с увеличением риска возникновения патологических процессов в организме, но при этом защитно-приспособительные механизмы дают возможность найти эффективные тканевые структуры, значительно повышающие резистентность живой системы и её приспособляемость к окружающей среде.

Известно, что творчество – хождение в неизвестное. Безусловно, молекулы в период старости организма совершают гораздо больше ошибок в своих структурных преобразованиях. Их «творческий» путь поиска совершенного постоянно натывается на построение структур, которые не являются эффективными для развития живой материи («ошибки поиска»), но вероятность нахождения ими абсолютно новой, оригинальной структуры, которая броском может подвинуть движение живой материи к совершенству, в тысячи раз больше, чем при их «системопослушном поведении» в молодом организме. Внешне начинают проявляться так называемые болезни старости. Для индивида это означает, что поиск с отрицательным результатом приводит к преждевременной

смерти, с положительным – к большей продолжительности жизни. Для вида и живой материи в целом нахождение организмом качественно новой эффективной структуры означает приобретение опорной точки для дальнейшего движения вперёд. Таким образом, старость и патологическое состояние организма пагубны для индивида, но имеют не меньшее, чем физиологическое, значение для эволюционного развития (адаптации) вида и живой природы в целом.

**Заключение.** На основании проведенно-

го анализа данных литературы и собственных логических выкладок мы даём следующее определение феномена старения: старение представляет собой процесс непрерывного преобразования живой материи путём формирования и архивирования организмами эволюционно эффективных структур белковых молекул в целях повышения собственных адаптационных возможностей и передачи этих структур в биосферу как опорного материала для дальнейшего качественного развития живой материи.

### Литература

1. Гаврилов Л.А., Гаврилова Н.С. Биология продолжительности жизни. М.: Наука; 1986. 168.
2. Чернилевский В.Е. Методологические аспекты проблемы старения. Происхождение старения в эволюции. Доклады МОИП. Секция геронтологии. 2008; 41: 70–82.
3. Крутько В.Н., Донцов В.И., Сердакова К.Г. Старение: системный взгляд. Труды ИСА РАН. 2006; 19: 5–32.
4. Вернадский В.И. Несколько слов о ноосфере. Успехи современной биологии. 1944; 18, вып. 2: 113–120.
5. Вернадский В.И. Живое вещество. М.: Наука; 1978. 358.
6. Комфорт А. Биология старения. М.: Мир; 1967. 398.
7. Вернадский В.И. Химическое строение биосферы Земли и ее окружения. М.: Наука; 2001. 376.
8. Энгельс Ф. Анти-Дюринг. В кн.: Маркс К., Энгельс Ф. Сочинения. 2-е изд. Т. 2.
9. Хакен Г. Тайны природы. Синергетика – учение о взаимодействии. М.: Мир; 2003. 320.
10. Полак Л.С., Михайлов А.С. Самоорганизация в неравновесных физико-химических системах. М.: Наука; 1983. 285.
11. Шатохина С.Н., Шабалин В.Н. Атлас структур неклоточных тканей человека в норме и патологии: в 3 т. Т. 1: Морфологические структуры мочи. М.; 2011. 207.
12. Бауэр Э.С. Теоретическая биология. М.; Л.: ВИЭМ; 1935. 206.
13. Шабалин В.Н., Кубатиев А.А., Яковлев О.Г., Лысов Н.А. Научная концепция физиологического старения и активного долголетия населения Российской Федерации. Самара: Реавиз; 2015. 127.
14. Шабалин В.Н., ред. Руководство по геронтологии. М.: Цитадель трейд; 2005. 800.
15. Петухов С.В. Солитоны в кооперативных биологических процессах надмолекулярного уровня. Дельфис: Этика и наука будущего. М.; 2003: 187–190.
16. Нагорный А.В., Никитин В.Н., Буланкин И.Н. Проблема старения и долголетия. М.: Медгиз; 1963. 755.
17. Воронцов Н.Н., Сухорукова Л.Н. Эволюция органического мира. М.: Наука; 1996. 230.
18. Грин Н., Стаут У., Тейлор Д. Биология: в 3 т. М.: Мир; 1996; 2. 334.

## AGEING AS A FUNDAMENTAL MECHANISM OF LIVING MATTER ADAPTATION AND DEVELOPMENT

V.N. Shabalin<sup>1</sup>, S.N. Shatokhina<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Institute of General Pathology and Pathophysiology, Russian Academy of Sciences, Moscow, Russia;

<sup>2</sup>Moscow Regional Research and Clinical Institute (MONIKI) named after M.F. Vladimirov, Moscow, Russia

e-mail: sv\_n@list.ru

*Introduction. The ageing biology is in crisis now. Old principles of creating conceptual models in ageing*

research were limited to idealization of certain observed phenomena and particular mechanisms of ageing but they proved to be invalid.

The objective of the study is to conduct conceptual analysis of living matter ageing process as a basic mechanism of living organism adaptation and development.

Materials and Methods. Logical methods, analysis, synthesis, abstraction, generalization, and hypothesizing are applied.

Results and Discussion. It was proved that ageing and development is a complex continuous process. It is the ageing process that defines the integrated development of life on the Earth. Self-organization processes are universal in the physical world and they are the main motive for development. The evolution itself is based on a global metabolism, energy and information. Creating the structure of a higher level is impossible without the elimination of less perfect forms with the subsequent use of their constituents in the further development. This elimination can occur only through the mechanisms of ageing and death. In the process of ageing structural body elements take certain steps towards its structural development. This biological information is transmitted by genetic and nutritional pathways to newly emerging living organisms. This process continuously improves integral structural and functional quality of living matter, increases its stability and adaptability to the environment.

Conclusion. Based on analysis of literature data and on personal logical outputs, the authors suggest the following definition of the ageing phenomenon: ageing is a process of continuous transformation of living matter, when the organisms generate and archive evolutionarily effective structures of protein molecules in order to improve their own adaptive resources and transfer these structures into biosphere as reference material for further qualitative development of living matter.

**Keywords:** ageing, development, adaptation, structure of a living matter, self-organization, biological information.

## References

1. Gavrilov L.A., Gavrilova N.S. *Biologiya prodolzhitel'nosti zhizni* [Biology of lifespan]. M.: Nauka; 1986. 168 (in Russian).
2. Chernilevskiy V.E. Metodologicheskie aspekty problemy stareniya. Proiskhozhdenie stareniya v evolyutsii [Methodological aspects of ageing problems]. *Doklady MOIP. Sektsiya gerontologii*. 2008; 41: 70–82 (in Russian).
3. Krut'ko V.N., Dontsov V.I., Serdakova K.G. Starenie: sistemnyy vzglyad [Ageing: system approach]. *Trudy ISA RAN*. 2006; 19: 5–32 (in Russian).
4. Vernadskiy V.I. Neskol'ko slov o noosfere [Some words on noosphere]. *Uspekhi sovremennoy biologii*. 1944; 18, vyp. 2: 113–120 (in Russian).
5. Vernadskiy V.I. *Zhivoe veshchestvo* [Living matter]. M.: Nauka; 1978. 358 (in Russian).
6. Komfort A. *Biologiya stareniya* [Biology of ageing]. M.: Mir; 1967. 398 (in Russian).
7. Vernadskiy V.I. *Khimicheskoe stroenie biosfery Zemli i ee okruzheniya* [Chemical composition of Earth biosphere and its surroundings]. M.: Nauka; 2001. 376 (in Russian).
8. Engel's F. Anti-Dyuring [Anti-Dühring]. V kn.: Marks K., Engel's F. *Sochineniya*. 2-e izd. T. 2 (in Russian).
9. Khaken G. *Tayny prirody. Sinergetika – uchenie o vzaimodeystvii* [Secrets of nature. Synergetics – theory of cooperation]. M.: Mir; 2003. 320 (in Russian).
10. Polak L.S., Mikhaylov A.S. *Samoorganizatsiya v neravnovesnykh fiziko-khimicheskikh sistemakh* [Self-organization in unbalanced physical and chemical systems]. M.: Nauka; 1983. 285 (in Russian).
11. Shatokhina S.N., Shabalin V.N. *Atlas struktur nekletochnykh tkaney cheloveka v norme i patologii* [Atlas of noncellular structures of human tissues]. T. 1: Morfologicheskie struktury mochi [Morphological structures of urine]. M.; 2011. 207 (in Russian).
12. Bauer E.S. *Teoreticheskaya biologiya* [Theoretical biology]. M.; L.: VIEM; 1935. 206 (in Russian).
13. Shabalin V.N., Kubatiev A.A., Yakovlev O.G., Lysov N.A. *Nauchnaya kontseptsiya fiziologicheskogo stareniya i aktivnogo dolgoletiya naseleniya Rossiyskoy Federatsii* [Scientific concept of physiological ageing and active longevity of the Russian Federation citizens]. Samara: Reaviz; 2015. 127 (in Russian).
14. Shabalin V.N. *Rukovodstvo po gerontologii* [Guidance on gerontology]. M.: Tsitadel' treyd; 2005. 800 (in Russian).
15. Petukhov S.V. Solitony v kooperativnykh biologicheskikh protsessakh nadmolekulyarnogo urovnya [Solitons in cooperative biological processes of supramolecular level]. *Del'fis: Etika i nauka budushchego*. M.; 2003: 187–190 (in Russian).
16. Nagornyy A.V., Nikitin V.N., Bulankin I.N. *Problema stareniya i dolgoletiya* [Problems of ageing and longevity]. M.: Medgiz; 1963. 755 (in Russian).

17. Vorontsov N.N., Sukhorukova L.N. *Evolyutsiya organicheskogo mira* [Evolution of organic world]. M.: Nauka; 1996. 230 (in Russian).
18. Grin N., Staut U., Teylor D. *Biologiya* [Biology]. M.: Mir; 1996; 2. 334 (in Russian).

УДК 618.2:613.95:502

## РЕГИОНАЛЬНЫЕ ЭКОЛОГО-ГЕОХИМИЧЕСКИЕ ХАРАКТЕРИСТИКИ ТЕРРИТОРИИ ПРОЖИВАНИЯ КАК ПРИЧИННЫЕ ФАКТОРЫ НАРУШЕНИЙ РЕПРОДУКТИВНОГО ЗДОРОВЬЯ ДЕВУШЕК-ПОДРОСТКОВ

А.В. Самойлова<sup>1</sup>, А.Г. Гунин<sup>1</sup>, С.Г. Милаев<sup>2</sup>,  
В.Л. Сусликов<sup>1</sup>, Е.А. Губанова<sup>1</sup>

<sup>1</sup>ФГБОУ ВО «Чувашский государственный университет им. И.Н. Ульянова», г. Чебоксары, Россия;  
<sup>2</sup>БУ МЗ ЧР «Президентский перинатальный центр», г. Чебоксары, Россия

e-mail: gubanova.elena@gmail.com

*Цель.* Изучение влияния эколого-геохимических факторов Чувашской Республики (ЧР) на становление репродуктивной системы девушек-подростков.

*Материалы и методы.* Обследовано 57 девочек-подростков ЧР в возрасте 15–17 лет с нарушением менструального цикла: 30 чел., проживающих в экологически благополучных районах ЧР; 27 чел., проживающих на техногенно загрязненных территориях.

Загрязнение атмосферного воздуха оценивалось по валовому объему выбросов загрязняющих веществ в атмосферу, удельному весу показателей, превышающих ПДК, индексу загрязнения атмосферы (ИЗА) (суммарному показателю загрязнения атмосферы), комплексному показателю загрязнения воздуха, средним концентрациям примесей в воздухе. Показатели исследовались в динамике за 5 лет с учетом требований СанПиН 2.1.6. «Атмосферный воздух, гигиенические требования к обеспечению качества атмосферного воздуха населенных мест». Проводилась оценка влияния загрязнений атмосферного воздуха на здоровье девочек-подростков г. Чебоксары.

*Результаты.* На основании данных о степени загрязнения атмосферного воздуха были определены и выделены 2 микрорайона: экологически неблагополучный район, выбрасывающий в атмосферу 2,36 тыс. т/г. загрязняющих веществ и примыкающий к самой загрязненной автомагистрали города с высокой интенсивностью транспортных потоков, достигающей 35,0 тыс. авт./сут; экологически благополучный район, не имеющий промышленных предприятий и ограниченный автомагистралями с низкой интенсивностью транспортных потоков – до 6,0 тыс. авт./сут. Проведен сравнительный эколого-геохимический анализ микроэлементного гомеостаза девушек из экологически благополучного и экологически неблагополучного районов ЧР в связи с влиянием антропогенных загрязнений в атмосфере. Установлено, что длительное проживание в условиях антропогенного загрязнения атмосферного воздуха приводит к изменениям показателей иммунной реактивности организма.

*Заключение.* Результаты проведенных исследований позволили отобрать наиболее информативные критерии для проведения мониторинга эколого-геохимического состояния территории проживания, что может способствовать выработке научно-обоснованных методов и средств по охране репродуктивного здоровья девушек-подростков.

**Ключевые слова:** региональные эколого-геохимические характеристики, репродуктивное здоровье, девушки-подростки, экологически (не)благополучный район, сравнительный эколого-геохимический анализ, микроэлементный гомеостаз.

**Введение.** Проблема охраны репродуктивного здоровья населения в современных условиях приобретает острую социальную значимость: многочисленные публикации констатируют заметное ухудшение репродуктивного здоровья женщин РФ, причем наибольшая частота заболеваний репродуктивной системы в последние десятилетия от-

мечается в детском и подростковом возрастах [1–4]. Такие негативные тенденции в состоянии здоровья девушек-подростков в последние годы приняли постоянный характер под воздействием ряда факторов, в т.ч. антропогенного загрязнения окружающей среды, приводящего к изменению минерального обмена, усугубляющегося природным избыт-

ком или дефицитом химических элементов в большинстве регионов России.

Влияние химических элементов на репродуктивную систему человека нашло отражение во многих трудах современных исследователей [3, 5]. Кроме того, имеется ряд публикаций, свидетельствующих о влиянии дефицита селена, цинка и избытка кадмия на возникновение гиперпластических процессов в миометрии [6, 7].

Чувашская Республика (ЧР) относится к числу неблагоприятных в экологическом отношении регионов России и является биогеохимической провинцией с дефицитом йода и селена – элементов, участвующих в регуляции репродуктивной функции человека. Любые нарушения поступления в организм макро- и микроэлементов влияют на его жизнедеятельность [3, 5, 6]. Однако отметим, что в ЧР общая заболеваемость болезнями мочеполовой системы среди подростков в возрасте 15–17 лет в 2014 и 2012 гг. составила 144,9 (на 1 тыс. подросткового населения) и 188,7 соответственно (снижение показателя на 30,2 %). В 2014 г. уровень расстройств менструальной функции у девушек снизился на 3,6 % [7]. Тем не менее весьма актуальными являются исследования взаимосвязи нарушений макро- и микроэлементного гомеостаза и патологии репродуктивной функции на ранних этапах ее становления.

В настоящее время оценка степени воздействия загрязняющих веществ на организм человека проводится с помощью гигиенической диагностики состояния микроэлементного гомеостаза. Известно, что неблагоприятные условия окружающей среды вызывают адаптивные реакции репродуктивной системы, приводящие при дезадаптации к патологическим состояниям. В последнее время ряд новых форм экологической патологии, установленных и обусловленных вредным действием стойких химических загрязнителей окружающей среды (синдром множественной химической чувствительности, синдром хронической усталости), в качестве обязательно клинического проявления включает в себя иммунологические расстройства, в т.ч. иммунодефицитные состояния [8].

**Цель исследования.** Изучение влияния эколого-геохимических факторов ЧР на становление репродуктивной системы девушек-подростков.

**Материалы и методы.** Нами обследовано 57 девочек-подростков (15–17 лет) с нарушением менструального цикла. Исследуемые были разделены на 2 группы в зависимости от места проживания: а) 30 чел., проживающих в экологически благополучных районах ЧР; б) 27 чел., проживающих на техногенно загрязненных территориях.

Исследование менструальной функции девушек в возрасте 15–17 лет предусматривало изучение следующих характеристик: возраст менархе, длительность установления ритма менструации, продолжительность менструального цикла, количество дней менструации, болевой синдром, объем кровопотери.

К нарушениям менструальной функции были отнесены: ранний и поздний возраст менархе; длительное установление ритма менструации; аменорея вторичная; нерегулярные, через 1–5 мес., редкие, скудные, по 1–7 дней менструации; умеренные или обильные, через 1–4 мес., длительные метроррагии.

Исследование распространенности нарушений репродуктивной функции среди девушек проводилось во время профилактических осмотров детскими гинекологами по методике, рекомендованной МЗ РФ и учитывающей основные нозологические формы по МКБ-10, с применением клинических методов исследования.

Девочки-подростки 15–17 лет, постоянно проживающие в экологически благополучном и экологически неблагоприятном районах, были отобраны по принципу «копия-пара», т.е. с соблюдением идентичности по отсутствию острой и хронической патологии, возрасту, отсутствию родовых травм, возрасту матери при рождении ребенка. Кровь девочек-подростков исследовалась на иммунологические показатели по методу Р.М. Хаитова. В сыворотке крови определяли макро- и микроэлементы атомно-абсорбционным методом на спектрометре «Квант Z ЭТА».

Результаты подвергались статистической обработке. Статистический анализ данных

осуществляли программными средствами Microsoft Excel, Statistica 6.0. При вычислении средней величины показателей и ошибки средней разницы принимались достоверными при  $p < 0,05$ .

Совместно с технопарками ЧР провели специальные исследования по оценке влияния загрязнений атмосферного воздуха на здоровье девочек-подростков г. Чебоксары. Загрязнение атмосферного воздуха оценивалось по валовому объему выбросов загрязняющих веществ в атмосферу, удельному весу показателей, превышающих ПДК, индексу загрязнения атмосферы (ИЗА) по 4 основным примесям: диоксиду серы, диоксиду азота, взвешенным веществам, оксиду углерода, по суммарному показателю загрязнения атмосферы  $K_{\text{сумм}} = C1/\text{ПДК}1 + C2/\text{ПДК}2 + C3/\text{ПДК}3 + C4/\text{ПДК}4$  [10], по комплексному показателю загрязнения воздуха  $P$  ( $P = \sum E_k - \text{сумма квадратов нормированных концентраций}$ ), по средним концентрациям примесей в воздухе, зарегистрированных на 4 стационарных постах наблюдения в г. Чебоксары в динамике за 5 лет.

Требования СанПиН 2.1.6 «Атмосферный воздух, гигиенические требования к обеспечению качества атмосферного воздуха населенных мест» учитывались при определении концентрации диоксида серы, диоксида азота, взвешенных веществ, оксида углерода, фенола, формальдегида и тяжелых металлов, при оценке качества атмосферного воздуха (проанализировано 3500 протоколов анализа атмосферного воздуха).

Расчет валового объема выбросов автотранспорта, позволяющий учитывать выбросы загрязняющих веществ транспортными потоками при движении автомобилей, осуществлялся по методике, разработанной и утвержденной Министерством транспорта РФ. Оценка уровня загрязнения атмосферного воздуха передвижными источниками проводилась по удельным выбросам загрязняющих веществ на единицу длины улично-дорожной сети (т/км) и по валовому объему выбросов загрязняющих веществ автомобильным

транспортом на основных магистралях города. Были определены и выделены на основании данных о степени загрязнений атмосферного воздуха два микрорайона: экологически неблагоприятный район (ЭНБР), выбрасывающий в атмосферу 2,36 тыс. т/г. загрязняющих веществ и примыкающий к самой загрязненной автомагистрали города с высокой интенсивностью транспортных потоков, достигающей 35,0 тыс. авт./сут; экологически благополучный район (ЭБР), не имеющий промышленных предприятий и ограниченный автомагистралями с низкой интенсивностью транспортных потоков – до 6,0 тыс. авт./сут.

Нами был проведен анализ официальных статистических материалов ГУЗ «Медицинский информационно-аналитический центр» Министерства здравоохранения Чувашской Республики, осуществлен анализ официальных материалов государственного доклада «О состоянии здоровья населения Чувашской Республики в 2014 г.».

**Результаты и обсуждение.** В результате комплексной оценки состояния окружающей среды г. Чебоксары (2009–2014 гг.) установлены: а) тенденция к росту уровня загрязнения воздуха диоксидом и оксидом азота, бенз(а)пирена; б) содержание взвешенных веществ, серы, окиси углерода и фенола статично на уровне ПДК.

Кроме того, нами были получены следующие результаты среднего значения комплексного показателя загрязнения атмосферного воздуха  $P$ : в ЭНБР этот показатель достоверно выше (1,9 ед.), чем в ЭБР (0,83 ед.,  $p < 0,05$ ).

Гигиеническая оценка сравниваемых микрорайонов проживания девочек-подростков указывает на наличие значительной разницы в показателях, характеризующих состояние атмосферного воздуха. Степень суммарного загрязнения воздуха в ЭНБР достоверно выше, чем в ЭБР (табл. 1).

Результаты сравнительного исследования иммунограмм девушек-подростков 15–17 лет, проживающих в районах с различным уровнем загрязнения воздуха, приведены в табл. 2.

Таблица 1

Средние концентрации загрязняющих веществ в воздухе  
опытных и контрольных микрорайонов, мг/м<sup>3</sup>

| Наименование загрязняющих веществ | ЭНБР        | ЭБР         |
|-----------------------------------|-------------|-------------|
| Взвешенные вещества               | 0,26±0,01   | 0,090±0,001 |
| Диоксид серы                      | 0,015±0,010 | 0,014±0,001 |
| Оксид углерода                    | 1,146±0,910 | 0,76±0,09   |
| Диоксид азота                     | 0,023±0,003 | 0,019±0,002 |
| Фенол                             | 0,0035      | -           |
| Формальдегид                      | 0,002       | -           |
| Кадмий                            | 0,00008     | -           |
| Кобальт                           | 0,00005     | -           |
| Медь                              | 0,00036     | -           |
| Хром                              | 0,0002      | -           |

Таблица 2

## Иммунограмма девушек-подростков

| Наименование показателей | Ед. измер. | ЭНБР       | ЭБР        | p      |
|--------------------------|------------|------------|------------|--------|
| Общее число лейкоцитов   | в 1 л      | 6,43±0,30  | 5,75±0,30  | 0,07   |
| Количество эозинофилов   | %          | 4,29±0,58  | 3,55±0,47  | 0,06   |
| Количество нейтрофилов   | %          | 51,33±2,21 | 54,15±2,01 | 0,08   |
| Лимфоциты                | %          | 41,10±2,16 | 39,70±1,99 | 0,08   |
| СД3 (Т-лимфоциты)        | %          | 46,71±1,80 | 53,10±1,48 | <0,05  |
| СД20 (В-лимфоциты)       | %          | 17,29±1,41 | 17,85±1,17 | 0,1    |
| СД4                      | %          | 25,43±1,11 | 28,95±1,18 | <0,05  |
| СД8                      | %          | 21,57±1,10 | 26,05±1,23 | <0,05  |
| СД4/СД8                  |            | 1,24±0,09  | 1,17±0,08  | 0,09   |
| Фагоцитарный индекс      | %          | 55,29±2,13 | 55,90±2,43 | >0,1   |
| Фагоцитарное число       | -          | 3,77±0,16  | 4,14±0,20  | 0,07   |
| ЦИК                      | усл. ед.   | 11,43±1,32 | 12,15±1,74 | 0,08   |
| IgM                      | г/л        | 1,14±0,06  | 1,32±0,08  | 0,08   |
| IgG                      | г/л        | 8,66±0,40  | 12,74±0,63 | <0,001 |
| IgE                      | МЕ/мл      | 135,2±9,2  | 112,1±6,1  | 0,06   |

Как видно из данных табл. 2, у девушек выявляются статистически значимые различия некоторых иммунных показателей: в ЭНБР по сравнению с ЭБР отмечены изменения показателей гуморального и клеточного звеньев иммунитета, проявляющиеся снижением количества СД3 (Т-лимфоцитов), СД4 (Т-лимфоцитов), СД8 (Т-лимфоцитов),

уровня иммуноглобулинов G, а также тенденцией к повышению количества эозинофилов и уровня IgE. Следует обратить внимание на обнаруженную нами тенденцию к снижению фагоцитарного индекса, относительного числа нейтрофилов, IgM и фагоцитарного числа у девушек из ЭНБР.

Таблица 3

**Содержание цинка, меди и свинца  
в сыворотке крови девочек-подростков из ЭНБР и ЭБР (M±m)**

| Район | Цинк      | Медь      | Свинец    |
|-------|-----------|-----------|-----------|
| ЭНБР  | 3,03±0,43 | 0,54±0,08 | 0,03±0,01 |
| ЭБР   | 2,55±0,47 | 1,34±0,42 | 0,02±0,01 |

В целом, сравнительное исследование уровней содержания цинка, меди и свинца в сыворотке крови у девочек-подростков ЧР (табл. 3) подтверждает, что одной из особенностей экологически обусловленных интоксикаций является длительный латентный период, в течение которого происходят метаболические изменения в ответ на постоянное накопление ксенобиотиков [3].

Надо отметить, что соответствующие метаболические изменения в популяции сопровождаются повышением неспецифической заболеваемости, когда на определенное количество химических соединений в организме не происходит формирования специфического «ответа», однако кумулируется ксенобиотический фактор, проявляющийся вначале реакцией адаптации, а затем трансформирующийся в преморбидные доклинические изменения, что в последующем проявляется клиническими синдромами.

Результаты дальнейшего анализа содержания цинка, меди и свинца в сыворотке крови у девочек-подростков, проживающих в различных районах г. Чебоксары, показывают: а) уровни содержания цинка и свинца в сыворотке крови сравниваемых групп девочек не отличаются, а содержание меди в сыворотке крови девочек из ЭНБР достоверно ( $p < 0,05$ ) снижено в 2,5 раза по сравнению с контрольной группой девочек; б) цинк является необходимым микроэлементом для пролиферации, дифференцировки, созревания и

активации лимфоцитов, которые участвуют в гуморальном и клеточном иммунитете, а недостаточность меди способствует развитию воспалительных и аутоиммунных заболеваний, характеризующихся увеличением уровней иммуноглобулинов, снижением количества Т-лимфоцитов и Т-супрессоров.

Особенно актуальной проблемой многопрофильных промышленных центров ЧР является загрязнение их природной среды тяжелыми металлами, например свинцом автотранспортного происхождения. Наши исследования, направленные на изучение влияния выбросов автотранспорта как источника свинца на состояние здоровья населения, свидетельствуют о накоплении данного металла в организме человека, проживающего вблизи автомагистралей. Стоит отметить тератогенное воздействие свинца на плод [5], так как свинец высокотоксичен и способен кумулироваться в организме, вызывая широкий спектр негативных эффектов: поражение эндокринной, нервной, кроветворной систем. Кроме того, экспериментальные исследования с особями женского пола свидетельствуют о том, что если хотя бы небольшое количество свинца, попавшего в организм матери, достигает предимплантационного эмбриона, это вызывает его гибель.

Анализ корреляционных связей между показателями микроэлементного гомеостаза указывает на обратную сильную корреляционную связь ( $r = -0,92$ ;  $p < 0,05$ ) между количеством

цинка в сыворотке крови у девочек из опытной группы и показателями иммунного ответа. А при анализе связи между микроэлементами сыворотки крови у девочек из сравниваемых микрорайонов и загрязняющими веществами атмосферного воздуха было установлено наличие сильной прямой связи ( $r=0,96$ ;  $p<0,05$ ) между концентрацией диоксида серы и содержанием свинца в крови. Средней силы обратная связь ( $r=-0,51$ ;  $p<0,05$ ) была установлена между Ксум и уровнем меди в крови, а также между ИЗА и уровнем меди в крови девушек из опытной группы. Анализ корреляционных связей убедительно свидетельствует о влиянии загрязняющих веществ атмосферного воздуха на формирование микроэлементного статуса девочек-подростков.

При этом важно, что анализ элементного гомеостаза у девочек-подростков позволяет выявить различия в концентрации многих микро- и макроэлементов, а его нарушение способствует появлению отклонений в половом развитии. Во многих районах ЧР большое влияние на репродуктивное здоровье оказывают избыток или дефицит химических элементов: отклонения в поступлении в организм микро- и макроэлементов, нарушенное их соотношение могут служить причиной заболеваний. У девочек, менструальный цикл которых установился более чем через год после менархе, выявлен достоверно низкий уровень свинца ( $\text{Pb}$ ), а также тенденция к увели-

чению содержания цинка и снижению содержания натрия и железа. У девочек, менструальный цикл которых установился через 2,5 и более лет после менархе, обнаружено достоверное увеличение уровней калия, фосфора и свинца, а также снижение уровня цинка. Имеется зависимость концентрации микроэлементов от длительности менструального цикла: у девочек с длительностью цикла более 35 дней достоверно повышен уровень меди и понижен – селена, а у девочек с длительностью цикла менее 21 дня понижен уровень натрия и повышено содержание кадмия.

**Заключение.** Результаты проведенных исследований позволили отобрать наиболее информативные критерии для проведения эколого-геохимической оценки территории проживания, что может способствовать выработке научно-обоснованных методов и средств по охране репродуктивного здоровья девушек-подростков. В рамках изложенного выше подхода очевидной является необходимость внедрения в систему клиничко-лабораторных исследований, направленных на решение проблемы охраны материнства и детства, методов атомно-абсорбционного и других анализов для определения химических элементов в биосубстратах и их соотношений. Эти сведения могут войти в банк данных о региональных биогеохимических особенностях микроэлементного фона организма девушек-подростков ЧР.

## Литература

1. Баранов А.А. Детские болезни. М.: Гозтар-Медиа; 2006. 880.
2. Ибрагимова М.Я., Сабирова Л.Я., Березкина Е.С. и др. Взаимосвязь дисбаланса макро- и микроэлементов и здоровья населения (обзор литературы). Казанский медицинский журнал. 2011; 4.
3. Малышева Н.В. Влияние эколого-геохимических факторов на становление репродуктивной функции: автореф. дис. ... канд. мед. наук. М.; 2007. 17.
4. Никитин А.И. Вредные факторы среды и репродуктивная система человека. СПб.: ЭЛБИ; 2005. 216.
5. Самойлова А.В., Сусликов В.Л., Губанова Е.А. Влияние эколого-геохимических факторов на иммунную систему девушек. Вестник Чувашского университета. 2014; 2: 343–346.
6. Сусликов В.Л. Геохимическая экология болезней: в 4 т. Т. 4. Атеросклероз. Чебоксары: Чувашский университет; 2011. 380.
7. Гичев Ю.П. Влияние загрязнения окружающей среды на здоровье человека: материалы 1-й Всероссийской научной конференции. 9–11 декабря 2002. Новосибирск; 2002: 28–29.
8. О состоянии здоровья населения Чувашской Республики в 2014 г.: государственный доклад. Чебоксары; 2015. 112.
9. Буштуева К.А. Руководство по гигиене атмосферного воздуха. М.; 1976. 416.
10. White P.J., Brown P.H. Plant nutrition for sustainable development and global health. Ann. Bot. 2010; 7: 1073–1080.

## REGIONAL ECOLOGICAL AND GEOCHEMICAL CHARACTERISTICS OF AREA OF RESIDENCE AS CAUSAL FACTORS OF REPRODUCTIVE DISORDERS IN ADOLESCENT GIRLS

A.V. Samoilova<sup>1</sup>, A.G. Gunin<sup>1</sup>, S.G. Milaev<sup>2</sup>, V.L. Suslikov<sup>1</sup>, E.A. Gubanova<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Chuvash State University, Cheboksary, Russia;

<sup>2</sup>Presidential perinatal center, Cheboksary, Russia

e-mail: gubanova.elena@gmail.com

*Objective.* The purpose of the paper is to study the influence of ecological and geochemical factors (the Chuvash Republic) on the reproductive system development in adolescent girls.

*Material and Methods.* A total of 57 girls with menstrual disorders (15–17 years old) living in the Chuvash Republic were enrolled in the study. 30 girls lived in environment-friendly areas of the Chuvash Republic and 27 were the residents of anthropogenically polluted areas. Air pollution was assessed in terms of gross pollutant emissions into the atmosphere, proportion of indices exceeding the maximum allowable concentration, air pollution index (API) (total level of air pollution), integrated air pollution index, average impurity concentrations in the air. All indicators were studied in dynamics (5 years), taking into account Sanitary Rules and Regulations 2.1.6. (SanPiN) «Atmospheric air, hygienic requirements to quality of atmospheric air in populated areas». The estimation of air pollution impact on the health of adolescent girls in Cheboksary was carried out.

*Results.* According to the data on air pollution 2 districts were distinguished: anthropogenically polluted district (APD) and environment-friendly district (EFD). APD was injecting into the atmosphere 2.36 thousand tons of pollutants per year. It was situated next to the most polluted highway in the city with high traffic intensity (nearly 35 000 automobiles per day). EFD roomed no industrial enterprises and was located next to highways with low traffic intensity (up to 6 000 automobiles per day). Comparative ecological and geochemical analysis of immune resistance and microelement homeostasis of girls from APD and EFD of the Chuvash Republic was conducted. It was found out that long-term residence in anthropogenically polluted districts lead to changes in parameters of immune responsiveness in girls.

*Conclusion.* The results obtained helped to select the most informative criteria for monitoring ecological and geochemical characteristics of the area of residence. It may contribute to the development of evidence-based methods and tools for protection of reproductive health of adolescent girls.

*Keywords:* regional ecological and geochemical characteristics, reproductive health, adolescent girls, anthropogenically polluted district, environment-friendly district, comparative ecological and geochemical analysis, trace element homeostasis.

### Referens

1. Baranov A.A. *Detskije bolezni* [Children diseases]. Moscow: Goetar-Media; 2006. 880 (in Russian).
2. Ibragimova M.Ya., Sabirova. L.Ya., Berezkina E.S. Vzaimosvyaz' disbalansa makro- i mikroelementov i zdorov'e naseleniya (obzor literatury). [Relationship of the imbalance of macro- and microelements and the health of the population (review)]. *Kazanskiy meditsinskiy zhurnal*. 2011; 4 (in Russian).
3. Malysheva N.V. *Vliyanie ekologo-geokhimicheskikh faktorov na stanovlenie reproduktivnoy funktsii* [Influence of ecological and geochemical factors on reproductive function formation]. Avtoref. dis. ... kand. med. nauk. Moscow; 2007. 17 (in Russian).
4. Nikitin A.I. *Vrednye faktory sredy i reproduktivnaya sistema cheloveka* [Hazard environmental factors and human reproductive system]. SPb.: ELBI; 2005. 216 (in Russian).
5. Suslikov V.L. *Geokhimicheskaya ekologiya bolezney* [Geochemical ecology of diseases]: v 4 t. T. 4. Ateroskleroz. Cheboksary: Chuvashskiy universitet; 2011. 380 (in Russian).
6. Samoylova A.V., Suslikov V.L., Gubanova E.A. Vliyanie ekologo-geokhimicheskikh faktorov na immunnuyu sistemu devushek [Influence of ecological and geochemical factors on the immune system of girls]. *Vestnik Chuvashskogo universiteta*. 2014; 2: 343–346 (in Russian).
7. Gichev Yu.P. Vliyanie zagryazneniya okruzhayushchey sredy na zdorov'e cheloveka [The impact of environmental pollution on human health]. *Materialy 1-y Vseros. nauch. konf. s mezhdunar. uchastiem* [Proceedings of the 1<sup>st</sup> All-Russian scientific conference with international participation]. 2002 December 9–11. Novosibirsk; 2002: 28–29 (in Russian).

8. *O sostoyanii zdorov'ya naseleniya Chuvashskoy Respubliki v 2014 godu: gosudarstvennyy doklad* [Health status of the Chuvash Republic population in 2014: State report]. Cheboksary; 2015. 112 (in Russian).
9. Bushtueva K.A. *Rukovodstvo po gigiene atmosfernogo vozdukha* [Air Hygiene Manual]. Moscow; 1976. 416 (in Russian).
10. White P.J., Brown P.H. Plant nutrition for sustainable development and global health. *Ann. Bot.* 2010; 7: 1073–1080.

УДК 612.217+612.285.1

## ИЗМЕНЕНИЕ ВЕНТИЛЯТОРНОГО ОТВЕТА НА ГИПЕРКАПНИЮ В УСЛОВИЯХ ЛИПОПОЛИСАХАРИДНОЙ МОДЕЛИ СИСТЕМНОГО ВОСПАЛЕНИЯ\*

А.А. Клиникова, Г.А. Данилова, Н.П. Александрова

ФГБУН Институт физиологии им. И.П. Павлова РАН, г. Санкт-Петербург, Россия

e-mail: klinnikova.an@gmail.com

*При системном воспалении возникают нарушения дыхания, такие как гипервентиляция, тахипноэ, апноэ, развитие гипоксических состояний, но хеморецепторные механизмы регуляции дыхания при системном воспалении и участие эндогенного увеличения уровня цитокинов в этих процессах практически не изучены.*

*Цель. Исследовать влияние липополисахарида (ЛПС), вызывающего системную воспалительную реакцию, на динамику вентиляторного гиперкапнического ответа.*

*Материалы и методы. Эксперименты проведены на 16 наркотизированных трахеостомированных спонтанно дышащих гиперкапнически-гипероксической газовой смесью крысах-самцах линии Wistar. Липополисахарид вводили в бедренную вену в количестве 200 мкг. Проводили 4-минутные пробы с возвратным дыханием до введения ЛПС и каждые 20 мин после введения ЛПС на протяжении 1,5 ч.  $PECO_2$  регистрировали с помощью квадрупольного масс-спектрометра MS 7-100. Регистрировали пневмотахограмму, по которой измеряли объемно-временные параметры дыхания (максимальную скорость вдоха, длительность вдоха и выдоха, частоту дыхания, среднюю скорость инспираторного потока).*

*Результаты. Установлено, что моделируемое липополисахаридом системное воспаление вызывает уменьшение хеморефлекторной чувствительности к гиперкапнической стимуляции: на фоне развития системной воспалительной реакции наблюдается снижение прироста минутного объема дыхания, дыхательного объема и средней скорости инспираторного потока в ответ на усиление гиперкапнического стимула. Респираторный эффект системного воспаления был наиболее выражен через 40 мин после введения ЛПС.*

*Заключение. Полученные данные позволяют сделать вывод о том, что системное воспаление оказывает ингибирующее влияние на центральный хеморецепторный контроль дыхания.*

**Ключевые слова:** центральная хеморецепция, липополисахарид, гиперкапния.

**Введение.** Как известно, для системного воспаления среди прочих неспецифических симптомов общего тяжелого заболевания характерны серьезные нарушения функции дыхания. Они выражаются в эпизодах апноэ (остановка дыхания), тахипноэ, гипервентиляции, развитии гипоксических состояний. При этом практически не изучены рефлекторные механизмы регуляции дыхания в условиях системного воспаления. Лишь в последние годы стали появляться экспериментальные данные, подтверждающие гипотезу о негативном влиянии воспаления на кардиореспираторные ответы и, в частности, на гипоксический вентиляторный

ответ [1, 2]. В наших предыдущих исследованиях было показано, что экзогенное увеличение системного или церебрального уровня основного провоспалительного цитокина ИЛ-1 $\beta$  ослабляет реакцию системы внешнего дыхания на изменение газового состава крови: наблюдается снижение вентиляторных ответов на гипоксию и гиперкапнию [3].

**Цель исследования.** Изучение влияния на хеморефлекторные механизмы регуляции дыхания бактериального липополисахарида (ЛПС), вызывающего мощную эндогенную индукцию провоспалительных цитокинов из клеток иммунной системы организма и инициирующего системную воспалительную реакцию [1, 4].

\* Исследование поддержано грантом Российского научного фонда (РНФ) № 15-15-00119.

Для этого в экспериментах на наркотизированных крысах при помощи метода возвратного дыхания гиперкапнически-гипероксической газовой смесью исследовалась динамика изменения вентиляторного ответа на гиперкапнию в условиях развития системной воспалительной реакции, вызванной внутривенным введением бактериального ЛПС.

**Материалы и методы.** Эксперименты проводились на 16 трахеостомированных спонтанно дышащих крысах-самцах линии Wistar, весом 250–300 г, наркотизированных внутрибрюшинным введением уретана из расчета 1400 мг/кг. Все эксперименты на животных были проведены с соблюдением основных норм и правил биомедицинской этики (European Community Council Directives 86/609/EEC).

В экспериментах применялась пневмотахографическая методика для регистрации объемно-временных параметров внешнего дыхания. При помощи миниатюрной пневмометрической трубки MLT-1L (ADInstruments), обеспечивающей ламинарность воздушного потока, регистрировалась объемная скорость воздушного потока (пневмотахограмма). По пневмотахограмме измерялась максимальная скорость вдоха, длительность вдоха и выдоха, рассчитывалась частота дыхания. Для определения дыхательного объема производилось интегрирование пневмотахографической кривой. Минутный объем дыхания рассчитывался как произведение величины дыхательного объема на количество дыхательных движений за одну минуту. Средняя скорость инспираторного потока (косвенный показатель центральной инспираторной активности) рассчитывалась как частное от деления величины дыхательного объема на продолжительность вдоха.

Системное воспаление моделировалось введением ЛПС, выделенного из микробных клеток сальмонеллы брюшного тифа (Sigma, ФНИЦЭМ им. Н.Ф. Гамалеи), в бедренную вену в количестве 200 мкг, растворенных в 2 мл физиологического раствора.

Вентиляторный ответ на гиперкапнию исследовался с помощью метода возвратного дыхания гиперкапнически-гипероксической ( $\text{CO}_2$  – 7 %,  $\text{O}_2$  – 60 %) газовой смесью. Вен-

тиляторная чувствительность к гиперкапническому стимулу определялась с помощью построения кривых роста вентиляции при увеличении парциального давления углекислого газа в конечной порции выдыхаемого воздуха ( $P_{\text{E}}\text{CO}_2$ ).  $P_{\text{E}}\text{CO}_2$  измерялось при помощи квадрупольного масс-спектрометра MS 7-100 (ИАП РАН, Санкт-Петербург).

Продолжительность проведения пробы с возвратным дыханием составляла 4 мин. Пробы проводились до введения ЛПС и через каждые 20 мин после введения ЛПС в течение 1,5 ч. На протяжении всего эксперимента велась непрерывная регистрация ректальной температуры.

Статистическая обработка данных проводилась программными средствами с использованием Microsoft Excel. Вычислялась средняя величина регистрируемых параметров и стандартная ошибка. Достоверность результатов определялась посредством однофакторного дисперсионного анализа и непараметрического критерия Уайта. Вероятность различий при  $p < 0,01$  и  $p < 0,05$  считалась достоверной.

**Результаты и обсуждение.** Установлено, что при спокойном дыхании воздухом внутривенное введение указанного количества липополисахарида (200 мкг на животное) не вызывает достоверных изменений дыхательного объема (ДО), частоты дыхания (ЧД), минутного объема дыхания (МОД) и средней скорости инспираторного потока (V<sub>инс</sub>) (табл. 1). Однако наблюдается хорошо выраженная тенденция к их увеличению на фоне действия ЛПС.

Анализ вентиляторного ответа на гиперкапнию показал существенное изменение чувствительности дыхательной системы к гиперкапнической стимуляции после введения ЛПС. Как и следовало ожидать, при возвратном дыхании гиперкапнически-гипероксической газовой смесью (7 %  $\text{CO}_2$ , 60 %  $\text{O}_2$ ) по мере роста парциального давления  $\text{CO}_2$  в крови наблюдалось увеличение средней скорости инспираторного потока, дыхательного объема и минутного объема дыхания как до введения липополисахарида, так и после его введения. Однако после введения ЛПС угол наклона линии тренда, усредняющей венти-

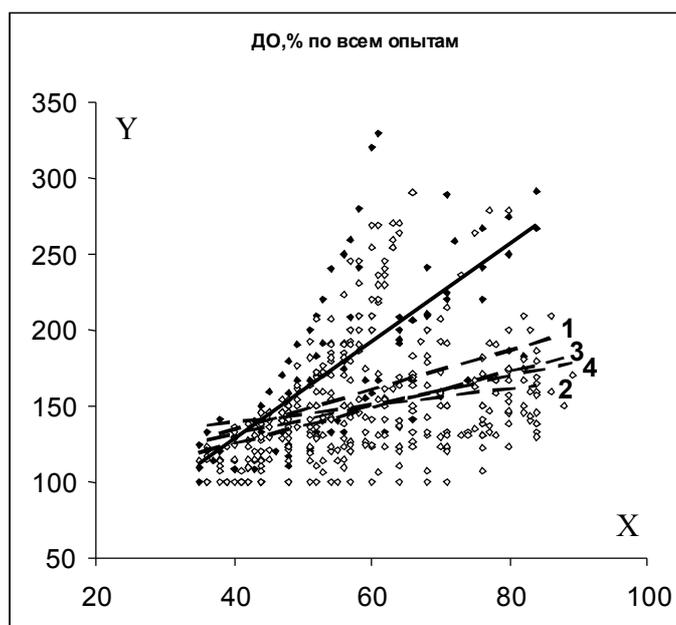
ляторные кривые, зарегистрированные в нескольких экспериментах, достоверно уменьшился. Линии тренда становились более пологими, что свидетельствует о снижении вентиляторной чувствительности к гиперкапни-

ческой стимуляции. Отмеченный респираторный эффект липополисахарида отчетливо проявлялся уже через 20 мин действия вещества и был выражен максимально через 40 мин после введения препарата (рис. 1)

Таблица 1

Объемно-временные параметры до и после введения липополисахарида

| Параметр      | Системное введение липополисахарида (n=16) |            |            |
|---------------|--|------------|------------|
|               | фон  | 40 мин     | 90 мин     |
| ДО, мл        | 1,43±0,09                                  | 1,57±0,09  | 1,55±0,09  |
| ЧДД, цикл/мин | 118,0±5,0                                  | 117,0±5,0  | 127,0±7,0  |
| МОД, мл/мин   | 166,4±10,5                                 | 185,2±16,4 | 192,1±10,6 |
| Винс, мл/с    | 5,89±0,38                                  | 6,62±0,61  | 6,85±0,39  |



**Рис. 1.** Изменение ДО при возвратном дыхании гиперкапнически-гипероксической газовой смесью при системном введении липополисахарида.

По оси ординат: дыхательный объем, % от фонового значения.

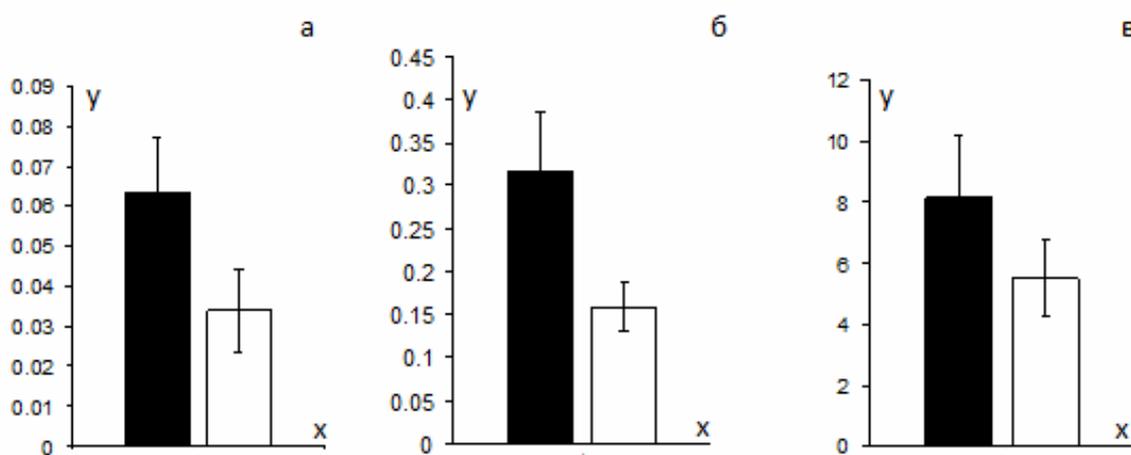
По оси абсцисс: парциальное давление  $CO_2$  в альвеолярном газе.

Сплошная линия – до введения ЛПС (фон),

линии 1, 2, 3, 4 – 20, 40, 60, 90 мин после введения ЛПС соответственно

Проведение количественных расчетов показало достоверное снижение величины прироста МОД, ДО и среднего инспираторного потока в ответ на гиперкапническую стимуляцию на фоне действия ЛПС. После инъекции липополисахарида величина при-

роста МОД при увеличении  $P_{E}CO_2$  на 1 мм рт. ст. снижалась на 32 %, дыхательного объема – на 46 % и средней скорости инспираторного потока на – 50 % по сравнению с фоновыми величинами ( $p < 0,01$ ) (рис. 2).



**Рис. 2.** Изменение прироста респираторных параметров при увеличении  $P_{E}CO_2$  в альвеолярном газе на 1 мм рт. ст. (slope):

а – дыхательного объема, б – средней скорости инспираторного потока, в – минутной вентиляции. Темные столбцы – до введения ЛПС (фон), светлые столбцы – после введения ЛПС.

По оси ординат: а – прирост ДО, мл/мм рт. ст.,  
 б – прирост среднего инспираторного потока, мл/с/мм рт. ст.,  
 в – прирост МОД, мл/мин/мм рт. ст.

Анализируя механизмы действия бактериального липополисахарида на систему внешнего дыхания, прежде всего следует иметь в виду, что ЛПС клеточной стенки грамотрицательных бактерий при попадании в системный кровоток вызывает усиленную продукцию многочисленных медиаторов воспаления (ИЛ-1 $\beta$ , ИЛ-6, фактор некроза опухоли (ФНО- $\alpha$ ) и др.), каждый из которых может оказывать специфическое воздействие на изучаемые рефлекторные механизмы [1, 5]. Попадая в системный кровоток, ЛПС связывает липополисахарид-связывающий белок, переносящий ЛПС на рецепторы макрофагов, взаимодействие с которыми через ряд посредников вызывает активацию синтеза ядерного фактора каппа В (NF $\kappa$ B), который усиливает транскрипцию генов, отвечающих за синтез провоспалительных цитокинов – ФНО- $\alpha$  и ИЛ-1 $\beta$ . Однако, как известно, ЛПС одновременно увеличивает и серьезный уровень ИЛ-10 – противовоспалительного цитокина, ингибирующего экспрессию перечисленных провоспалительных цитокинов [6]. Поэтому интенсивность и продолжительность действия ЛПС-индуцированного воспаления зависит от баланса между про- и противовоспалительными цитокинами. Таким образом, в данной работе исследуется

действие на систему внешнего дыхания не какой-то определенной группы цитокинов, а общего, глобального воспалительного ответа.

Необходимо отметить и тот факт, что в нашем исследовании введение ЛПС, обладающего, как известно, пирогенным эффектом, не вызывало значительного подъема температуры тела. Ректальная температура не поднималась выше 38 °С. Отсутствие пирогенного эффекта, возможно, было связано с действием общей анестезии. В наших предыдущих исследованиях на наркотизированных крысах как с внутривенным, так и с церебральным введением ИЛ-1 $\beta$  также не наблюдалось существенного подъема ректальной температуры. Кроме того, известно, что у новорожденных в ответ на инфекционное заражение часто наблюдается не гипертермия, а гипотермия [7]. Отсутствие гипертермии позволяет нам при интерпретации полученных данных не принимать во внимание участие терморегуляторных механизмов в респираторных эффектах ЛПС.

В наших предыдущих работах было показано, что экзогенное увеличение церебрального уровня основного провоспалительного цитокина ИЛ-1 $\beta$  оказывает такое же влияние на паттерн дыхания и вентиляторный ответ на гиперканию, как и введение

ЛПС в данном исследовании. ИЛ-1 $\beta$  оказывал небольшое активирующее действие на паттерн дыхания и значительно ослаблял вентиляторный ответ на гиперкапнию [8, 9]. Совпадает и динамика развития ответа на ИЛ-1 $\beta$  и ЛПС: максимальное ослабление вентиляторного ответа на гиперкапнию наблюдается через 40 мин после введения препаратов. Это позволяет предполагать, что респираторные эффекты воспаления определяются прежде всего действием эндогенно образующихся провоспалительных цитокинов.

Мы предполагаем, что обнаруженные нами респираторные эффекты воспаления, индуцированного действием ЛПС, связаны с его влиянием на центральные механизмы регуляции дыхания. Это предположение основано на способности цитокинов выполнять функцию медиаторов нейроиммунных взаимодействий в ЦНС. Участвуя в несинаптическом межклеточном взаимодействии, цитокины могут влиять на функциональное состояние нервных клеток и изменять работу различных нейронных сетей, в т.ч. и тех, которые контролируют функцию дыхания. Несмотря на то что цитокины являются крупными полипептидными молекулами, гематоэнцефалический барьер (ГЭБ) не препятствует проявлению центральных эффектов циркулирующих цитокинов. Это объясняется, во-первых, наличием в головном мозге циркумвентрикулярных областей, лишенных ГЭБ. В этих областях цитокины могут свободно проникать в ЦНС и оказывать свое действие на нервные клетки. Тем более что ГЭБ, как было недавно показано, практически отсутствует в каудально-медиальной области ядра одиночного тракта (NTS), т.е. там, где оканчиваются терминалы афферентных волокон от каротидных хеморецепторов, механорецепторов легких и дыхательных путей [10]. Капилляры этой локальной области хорошо фенестрированы, что предоставляет цитокинам крови возможность прямого выхода в периваскулярное пространство и взаимодействия с нейронами NTS.

Кроме того, известно, что увеличение уровня циркулирующих периферических цитокинов усиливает синтез церебральных ци-

токинов. Поэтому циркулирующие воспалительные медиаторы могут влиять на нейроны NTS непосредственно через локальный синтез соответствующих цитокинов в клетках головного мозга [11–13]. Так, например, установлено, что интраперитонеальное введение ИЛ-1 $\beta$  увеличивает уровень матричной РНК ИЛ-1 $\beta$ , ФНО- $\alpha$  и ИЛ-6 в ядре одиночного тракта, в гипоталамусе, гиппокампе, в соматосенсорной и инсулярной коре. К тому же при повышении уровня циркулирующих провоспалительных цитокинов (ИЛ-6, ФНО- $\alpha$  и ИЛ-1 $\beta$ ) происходит увеличение проницаемости ГЭБ, что делает возможным проникновение в ЦНС не только цитокинов, но и клеток, которые их продуцируют (макрофаги, моноциты, лимфоциты, нейтрофилы).

В основе центральных эффектов ИЛ-1 $\beta$  могут лежать и механизмы, связанные с индукцией посредников – вторичных мессенджеров, образование которых является результатом цитокин-рецепторного взаимодействия на клетках сосудистого эндотелия [14]. Роль таких посредников могут выполнять оксид азота (NO) и простагландины (PG). Они в большом количестве экспрессируются периваскулярными клетками и клетками церебрального эндотелия при активации имеющихся здесь цитокиновых рецепторов [15, 16]. Являясь небольшими растворимыми молекулами, PG и NO легко проникают через плазмолемму и гематоэнцефалический барьер. С их помощью цитокины могут влиять на функцию даже тех нейронов, которые не имеют цитокиновых рецепторов. Респираторные эффекты ИЛ-1 $\beta$ , опосредованные активацией циклооксигеназных и NO-зависимых путей, показаны нами в предыдущих исследованиях [9, 17, 18].

**Заключение.** Результаты проведенного исследования свидетельствуют о том, что внутривенное введение бактериального ЛПС оказывает влияние на систему внешнего дыхания. Наблюдается тенденция к изменению паттерна дыхания и значимое ослабление вентиляторного ответа на гиперкапническую стимуляцию. Полученные данные свидетельствуют о влиянии системного воспаления на рефлекторные механизмы регуляции дыхания.

**Литература**

1. *Fernandez R., Nardocci G., Simon F., Martin A., Becerra A., Rodriguez-Tirado C., Maisey K.R., Acuna-Castillo C., Cortes P.P.* Lipopolysaccharide signaling in the carotid chemoreceptor pathway of rats with sepsis syndrome. *Respiratory Physiology and Neurobiology*. 2011; 175: 336–348.
2. *McDonald F.D., Chandrasekharan R., Wilson R.J.A., Hasan S.U.* Cardiorespiratory control and cytokine profile in response to head stress, hypoxia, and lipopolysaccharid (LPS) exposure during early neonatal period. *Physiological Reports*. 2016; 4 (iss. 2), e12688: 1–13.
3. *Данилова Г.А., Александрова Н.П., Александров В.Г.* Изменение вентиляторного ответа на гиперкапнию при экзогенном повышении уровня интерлейкина-1 бета в крови и цереброспинальной жидкости. *Ульяновский медико-биологический журнал*. 2015; 2: 118–124.
4. *Nardocci G., Martin A., Abarzúa S., Rodríguez J., Simon F., Reyes E.P., Acuña-Castillo C., Navarro C., Cortes P.P., Fernández R.* Sepsis progression to multiple organ dysfunction in carotid chemo/barodenervated rats treated with lipopolysaccharide. *J. Neuroimmunol*. 2015; 278: 44–52.
5. *Yang Yi-Xin, Li Gui-Yuan.* Progression of lipopolysaccharide signal pathway. *J. Cent. South Univ. (Med Sci.)*. 2006; 31 (1): 141–145.
6. *Hedi H., Norbert G.* 5-Lipoxygenase Pathway, Dendritic Cells, and Adaptive Immunity. *J. Biomed. Biotechnol*. 2004; 2004 (2): 99–105.
7. *Nofer J.R., van der Giet M., Tölle M., Wolinska I., von Wnuck Lipinski K., Baba H.A., Tietge U.J., Gödecke A., Ishii I., Kleuser B., Schäfers M., Fobker M., Zidek W., Assmann G., Chun J., Levkau B.* HDL induces NO-dependent vasorelaxation via the lysophospholipid receptor S1P3. *J. Clin. Invest*. 2004; 113 (4): 569–581.
8. *Aleksandrova N.P., Danilova G.A.* Effect of intracerebroventricular injection of interleukin-1-beta on the ventilatory response to hyperoxic hypercapnia. *Eur. J. Med. Res*. 2010; 15 (II): 1–4.
9. *Aleksandrova N.P., Danilova G.A., Aleksandrov V.G.* Cyclooxygenase pathway in modulation of the ventilatory response to hypercapnia by interleukin-1 $\beta$  in rats. *Respir. Physiol. Neurobiol*. 2015; 209: 85–90.
10. *Gross P.M., Wall K.M., Pang J.J. et al.* Microvascular specializations promoting rapid interstitial solute dispersion in nucleus tractus solitaries. *Am. J. Physiol. Regul. Integr. Comp. Physiol*. 1990; 259: 1131.
11. *Dantzer R., Konsman J.P., Bluth R.M., Kelley K.W.* Neural and humoral pathways of communication from the immune system to the brain: parallel or convergent? *Auton. Neurosci*. 2000; 85: 60.
12. *Gordon F.J.* Effect of nucleus tractus solitarius lesions on fever produced by interleukin-1beta. *Auton. Neurosci*. 2000; 85: 102.
13. *Maier S.F., Goehler L.E., Fleshner M., Watkins L.R.* The role of the vagus 142 nerve in cytokine-to-brain communication. *Ann. NY Acad. Sci*. 1998; 840: 289.
14. *Ericsson A., Liu C., Hart R.P., Sawchenko P.E.* Type 1 interleukin-1 receptor in the rat brain: distribution, regulation, and relationship to sites of IL-1-induced cellular activation. *J. Comp. Neurol*. 1995; 361: 681–698.
15. *Nadeau S., Rivest S.* Effect of circulation tumor necrosis factor on the neuronal activity and expression of the genes encoding the tumor necrosis factor (p55 and p75) in the rat brain: a view from the blood-brain barrier. *Neuroscience*. 1999; 93 (4): 1449.
16. *Wong M.L., Bongiorno P.B., Gold P.W., Licinio J.* Localization of interleukin-1 beta converting enzyme mRNA in rat vasculature: evidence that the genes encoding the interleukin-1 system are constitutively expressed in brain blood vessels. *Pathophysiological implications. Neuroimmunomodulation*. 1995; 2 (3): 141.
17. *Александрова Н.П., Меркурьев В.А., Туманова Т.С., Александров В.Г.* Механизмы модуляции рефлекторного контроля дыхания при повышении системного уровня провоспалительного цитокина интерлейкина-1 $\beta$ . *Рос. физиол. журн. им. И.М. Сеченова*. 2015; 101 (10): 1158–1168.
18. *Александров В.Г., Александрова Н.П., Туманова Т.С., Евсеева А.Д., Меркурьев В.А.* Участие NO-ергических механизмов в реализации респираторных эффектов провоспалительного цитокина интерлейкина-1бета. *Рос. физиол. журн. им. И.М. Сеченова*. 2015; 101 (10): 1190–1198.

## CHANGE OF VENTILATORY RESPONSE TO HYPERCAPNIA IN LIPOPOLYSACCHARIDE INFLAMMATION MODEL

A.A. Klinnikova, G.A. Danilova, N.P. Aleksandrova

*Pavlov Institute of Physiology, Russian Academy of Sciences, St. Petersburg, Russia*

e-mail: klinnikova.an@gmail.com

*It is known that systemic inflammation influences respiratory function. Most lung disorders are associated with systemic inflammation, including chronic lung diseases, obstructive sleep apnea and others. At the same time very little is known about correlation between systemic inflammatory and ventilatory control. Hypercapnic and hypoxic chemoreception is a key element of a ventilatory control system.*

*Objective. The purpose of this study was to investigate the effects of lipopolysaccharide inflammation model on the ventilatory response to hypercapnia.*

*Materials and Methods. The experiment was conducted on 16 anesthetized tracheotomized spontaneously breathing hypercapnic hyperoxic gas mixture Wistar male rats. Lipopolysaccharide from Salmonella typhi was administrated in their femoral vein in the amount of 200 mg dissolved in 2 ml of saline. The hypercapnic ventilatory response was measured using rebreathing techniques. The end-tidal partial pressure of carbon dioxide (PETCO<sub>2</sub>) was analyzed with quadruple mass spectrometer. All animal procedures were conducted in accordance with the ethical guidelines of the European Community Council Directives 86/609/EEC.*

*Results. Under hypercapnic breathing stimulation a significant correlation between minute ventilation, tidal volume, mean inspiratory flow and increase in PETCO<sub>2</sub> was observed both before and after intravenous injections of lipopolysaccharide. However, the administration of lipopolysaccharide evoked changes in value of the hypercapnic responses. The level of the ventilatory response to carbon dioxide stimulation significantly decreased after lipopolysaccharide injection.*

*Conclusions. The data obtained demonstrated that systemic inflammation had an inhibitory effect on the central chemoreceptor breath control.*

**Keywords:** central chemoreception, lipopolysaccharide, hypercapnia.

### References

1. Fernandez R., Nardocci G., Simon F., Martin A., Becerra A., Rodriguez-Tirado C., Maisey K.R., Acuna-Castillo C., Cortes P.P. Lipopolysaccharide signaling in the carotid chemoreceptor pathway of rats with sepsis syndrome. *Respiratory Physiology and Neurobiology*. 2011; 175: 336–348.
2. McDonald F.D., Chandrasekharan R., Wilson R.J.A., Hasan S.U. Cardiorespiratory control and cytokine profile in response to head stress, hypoxia, and lipopolysaccharid (LPS) exposure during early neonatal period. *Physiological Reports*. 2016; 4 (iss. 2), e12688: 1–13.
3. Danilova G.A., Aleksandrova N.P., Aleksandrov V.G. Izmenenie ventilyatornogo otveta na giperkapniyu pri ekzogennom povyshenii urovnya interleykina-1  $\beta$  v krovi i tserebrospinal'noy zhidkosti [Change of ventilatory response to hypercapnia at exogenous raising of interleukin-1  $\beta$  in blood and cerebrospinal fluid.]. *Ul'yanovskiy mediko-biologicheskij zhurnal*. 2015; 2: 118–124 (in Russian).
4. Nardocci G., Martin A., Abarzúa S., Rodríguez J., Simon F., Reyes E.P., Acuña-Castillo C., Navarro C., Cortes P.P., Fernández R. Sepsis progression to multiple organ dysfunction in carotid chemo/barodenervated rats treated with lipopolysaccharide. *J. Neuroimmunol*. 2015; 278: 44–52.
5. Yang Yi-Xin, Li Gui-Yuan. Progression of lipopolysaccharide signal pathway. *J. Cent. South Univ. (Med Sci.)*. 2006; 31 (1): 141–145.
6. Hedi H., Norbert G. 5-Lipoxygenase Pathway, Dendritic Cells, and Adaptive Immunity. *J. Biomed. Biotechnol*. 2004; 2004 (2): 99–105.
7. Nofer J.R., van der Giet M., Tölle M., Wolinska I., von Wnuck Lipinski K., Baba H.A., Tietge U.J., Gödecke A., Ishii I., Kleuser B., Schäfers M., Fobker M., Zidek W., Assmann G., Chun J., Levkau B. HDL induces NO-dependent vasorelaxation via the lysophospholipid receptor S1P3. *J. Clin. Invest*. 2004; 113 (4): 569–581.

8. Aleksandrova N.P., Danilova G.A. Effect of intracerebroventricular injection of interleukin-1-beta on the ventilatory response to hyperoxic hypercapnia. *Eur. J. Med. Res.* 2010; 15 (II): 1–4.
9. Aleksandrova N.P., Danilova G.A., Aleksandrov V.G. Cyclooxygenase pathway in modulation of the ventilatory response to hypercapnia by interleukin-1 $\beta$  in rats. *Respir. Physiol. Neurobiol.* 2015; 209: 85–90.
10. Gross P.M., Wall K.M., Pang J.J. et al. Microvascular specializations promoting rapid interstitial solute dispersion in nucleus tractus solitaries. *Am. J. Physiol. Regul. Integr. Comp. Physiol.* 1990; 259: 1131.
11. Dantzer R., Konsman J.P., Bluthé R.M., Kelley K.W. Neural and humoral pathways of communication from the immune system to the brain: parallel or convergent? *Auton. Neurosci.* 2000; 85: 60.
12. Gordon F.J. Effect of nucleus tractus solitarius lesions on fever produced by interleukin-1beta. *Auton. Neurosci.* 2000; 85: 102.
13. Maier S.F., Goehler L.E., Fleshner M., Watkins L.R. The role of the vagus 142 nerve in cytokine-to-brain communication. *Ann. NY Acad. Sci.* 1998; 840: 289.
14. Ericsson A., Liu C., Hart R.P., Sawchenko P.E. Type 1 interleukin-1 receptor in the rat brain: distribution, regulation, and relationship to sites of IL-1-induced cellular activation. *J. Comp. Neurol.* 1995; 361: 681–698.
15. Nadeau S., Rivest S. Effect of circulation tumor necrosis factor on the neuronal activity and expression of the genes encoding the tumor necrosis factor (p55 and p75) in the rat brain: a view from the blood-brain barrier. *Neuroscience.* 1999; 93 (4): 1449.
16. Wong M.L., Bongiorno P.B., Gold P.W., Licinio J. Localization of interleukin-1 beta converting enzyme mRNA in rat vasculature: evidence that the genes encoding the interleukin-1 system are constitutively expressed in brain blood vessels. Pathophysiological implications. *Neuroimmunomodulation.* 1995; 2 (3): 141.
17. Aleksandrova N.P., Merkur'ev V.A., Tumanova T.S., Aleksandrov V.G. Mekhanizmy modulyatsii reflektornogo kontrolya dykhaniya pri povyshenii sistemnogo urovnya provospalitel'nogo tsitokina interleykina-1 $\beta$  [Mechanisms of modulation of reflex control of breathing at elevated systemic level of pro-inflammatory cytokine interleukin-1 $\beta$ ]. *Ros. fiziol. zhurn. im. I.M. Sechenova.* 2015; 101 (10): 1158–1168 (in Russian).
18. Aleksandrov V.G., Aleksandrova N.P., Tumanova T.S., Evseeva A.D., Merkur'ev V.A. Uchastie NO-ergicheskikh mekhanizmov v realizatsii respiratornykh effektov provospalitel'nogo tsitokina interleykina-1 $\beta$ . [NO-ergic mechanisms in implementation of respiratory effects of pro-inflammatory cytokine interleukin-1 $\beta$ ]. *Ros. fiziol. zhurn. im. I.M. Sechenova.* 2015; 101 (10): 1190–1198 (in Russian).

# ФИЗИОЛОГИЯ

УДК 612.2

## ВЛИЯНИЕ МЕНТАЛЬНОГО СТРЕССА НА ПАРАМЕТРЫ ПАТТЕРНА ДЫХАНИЯ У СТУДЕНТОВ С РАЗНОЙ ЦИРКАДИАННОЙ ТИПОЛОГИЕЙ

О.А. Ведясова, С.И. Павленко, И.Г. Кретьова

ФГАОУ ВО «Самарский национальный исследовательский университет им. академика С.П. Королёва»,  
г. Самара, Россия

e-mail: olgavedyasova@rambler.ru

*Цель работы – анализ реакций внешнего дыхания у студентов с разными хронотипами в условиях ментального стресса, создаваемого информационной нагрузкой, в утренние, дневные и вечерние часы.*

*Материалы и методы.* Обследовано 160 студентов (38 «жаворонков», 64 «голубя» и 58 «сов»). Циркадианную типологию (хронотипы) определяли по методике Д. Хорна – О. Эстерберга в модификации А.А. Путилова. Паттерн внешнего дыхания регистрировали методом спирографии до и сразу после выполнения ментальной нагрузки (тестов на внимание и счет в уме) утром с 7.30 до 9.00 ч, днем с 13.00 до 14.30 ч и вечером с 18.00 до 19.30 ч. Оценивали изменения объемных и частотных параметров паттерна дыхания.

*Результаты.* Наиболее выраженные изменения паттерна дыхания при ментальном стрессе отмечались у студентов-«жаворонков» в утренние часы, когда у них увеличивалась частота дыхания (ЧД), но уменьшался минутный объем дыхания (МОД) за счет снижения дыхательного объема (ДО), и днем, когда МОД увеличивался за счет отклонений частотных параметров спирограмм. Второе место по выраженности респираторных реакций занимали «голуби», у которых отмечалось увеличение ЧД и значимое уменьшение МОД, обусловленное снижением ДО, при стресс-нагрузке в дневные часы. У студентов-«сов» наблюдались незначительные вариации МОД при ментальной деятельности утром и вечером.

*Заключение.* Полученные данные свидетельствуют о специфике регуляторных влияний на внешнее дыхание и неодинаковой степени стабильности базальных паттернов дыхания в условиях ментального стресса у представителей с разными хронотипами.

**Ключевые слова:** паттерн внешнего дыхания, ментальный стресс, студенты, хронотипы.

**Введение.** Циркадианные ритмы представляют собой закономерные, с периодом около 24 ч, колебания интенсивности физиологических функций организма [1, 2], при этом в рамках циркадианной типологии выделяют три хронотипа: утренний («жаворонки»), дневной, или промежуточный, («голуби») и вечерний («совы») [3, 4]. Формирование биоритмов связано с активностью иерархически организованной системы центральных и периферических пейсмекеров, генерирующих сигналы, обусловленные эндоген-

ными и экзогенными влияниями [4, 5], причем у человека среди последних важную роль играют социальные факторы [1, 6].

В аспекте воздействия социальных факторов на ритмику физиологических функций особый интерес вызывают студенты, для которых характерны резкие изменения ритма жизни, необходимость адаптироваться к новым условиям и формам учебы, чрезмерные и нерегулярные информационные нагрузки [7], способствующие развитию ментального стресса. На примере многих физиологиче-

ских функций продемонстрировано, что реакции организма в стрессовых ситуациях, при нагрузках и патологиях зависят от индивидуальных биоритмов человека [8, 9]. Однако в ряду этих функций до сих пор наименее изученной остается хронотипическая зависимость циркадианных вариаций ритма и паттерна дыхания, причем как в покое, так и при психоэмоциональном напряжении и в экстремальных условиях [10, 11]. На современном этапе, когда все больше возрастает роль персонализированного хронотипического подхода к человеку в сферах образования и профессиональной деятельности [12], недостаток знаний о циркадианных особенностях внешнего дыхания, определяющего параметры гомеостаза в организме, является весьма ощутимым и представляет актуальную проблему, требующую тщательного изучения.

**Цель исследования.** Анализ реакций внешнего дыхания у студентов с разными хронотипами при ментальном стрессе, создаваемом дозированной умственной нагрузкой, в утренние, дневные и вечерние часы.

**Материалы и методы.** Работа выполнена на 160 студентах Самарского университета, которые предварительно были проинформированы о целях и характере проводимых процедур и дали добровольное согласие на участие в исследовании. Определение типов циркадианных ритмов (хронотипов) испытуемых проводили по методике Д. Хорна – О. Эстерберга в модификации А.А. Путилова [3]. Все студенты были разделены на три группы: «жаворонки» (38 чел.), «голуби» (64 чел.) и «совы» (58 чел.).

Параметры паттерна внешнего дыхания регистрировали на спирографе СМП-21/01-«Р-Д», использовали датчик спирографа, мундштуки, калибровочный шприц (3 л), персональный компьютер. Спирограмму у испытуемых записывали в положении сидя до и сразу после выполнения информационной нагрузки, вызывающей ментальный стресс, трижды в день: утром с 7.30 до 9.00 ч, днем с 13.00 до 14.30 ч и вечером с 18.00 до 19.30 ч. Нагрузка заключалась в последова-

тельном выполнении корректурной пробы Бурдона–Анфимова, теста «Расстановка чисел» и теста отсчитывания по Э. Крепелину. Анализировали жизненную емкость легких (ЖЕЛ, л), дыхательный объем (ДО, л), частоту дыхания (ЧД, цикл/мин), минутный объем дыхания (МОД, л/мин), емкость вдоха (Евд, л), резервные объемы вдоха (Рвд, л) и выдоха (Рвд, л), длительность вдоха (Твд, с) и выдоха (Твд, с), отношение Твд/Твд.

Результаты исследования представляли в виде средних значений и ошибки и изменений средних значений в % от исходного уровня. Статистическую обработку проводили с помощью программного пакета SigmaPlot 12.0. У студентов с одинаковыми хронотипами достоверность дневной динамики параметров паттерна дыхания на фоне покоя и их изменения в условиях ментального стресса оценивали по парному критерию Вилкоксона и парному t-тесту Стьюдента. Достоверность различий реакций дыхания между представителями с разными хронотипами определяли по критерию Манна–Уитни–Вилкоксона. Статистически значимыми считали различия при  $p < 0,05$ .

**Результаты и обсуждение.** В ходе исследования у представителей трех хронотипов выявлены различия в фоновых значениях параметров внешнего дыхания и характере его реакций на стресс-нагрузку в разные периоды дня. Интересно, что в состоянии психического покоя значимые вариации легочной вентиляции как интегрального показателя функции дыхания в течение дня были обнаружены только у студентов-«голубей» и «сов». Причем у первых отмечалось увеличение МОД днем и вечером (относительно утра) за счет роста ДО, а у вторых – вечером за счет роста ЧД. У «жаворонков» на фоне покоя МОД оставался стабильным, несмотря на изменения ЧД. Динамика фоновых значений параметров паттерна дыхания в течение дня у студентов с разными хронотипами характеризовалась ярко выраженными межгрупповыми различиями (табл. 1).

Таблица 1

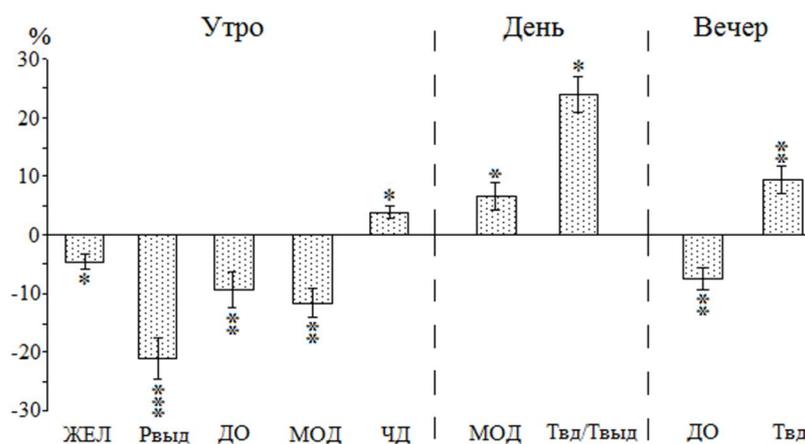
**Фоновые (в состоянии покоя) величины параметров паттерна дыхания  
у студентов с разными хронотипами в течение дня**

| Параметр           | Утро<br>7.30–9.00  | День<br>13.00–14.30 | Вечер<br>18.00–19.30 |
|--------------------|--------------------|---------------------|----------------------|
| <b>«Жаворонки»</b> |                    |                     |                      |
| ЖЕЛ, л             | 4,89±0,25 ♦♦       | 4,75±0,26 ***       | 4,90±0,24 ###; ♦     |
| Евд, л             | 1,40±0,12          | 1,42±0,14           | 1,56±0,14 **         |
| Рвд, л             | 2,62±0,22          | 2,75±0,21           | 2,88±0,19 ♦          |
| Рвыд, л            | 1,64±0,13 ♦♦♦; ▲   | 1,32±0,12**         | 1,31±0,14 **         |
| ДО, л              | 0,63±0,03          | 0,65±0,04           | 0,66±0,04            |
| ЧД, цикл/мин       | 19,77±0,78 ▲       | 18,94±0,51          | 18,49±0,57 *         |
| МОД, л/мин         | 12,45±0,88         | 12,31±0,75          | 12,20±0,71           |
| Твд, с             | 1,56±0,08          | 1,52±0,05           | 1,59±0,06            |
| Твыд, с            | 1,60±0,08          | 1,65±0,07           | 1,71±0,09            |
| Твд/Твыд           | 1,02±0,06          | 0,92±0,05 ♦         | 0,95±0,05            |
| <b>«Голуби»</b>    |                    |                     |                      |
| ЖЕЛ, л             | 4,13±0,18 ♦♦♦; ●●● | 4,45±0,20 **, ●     | 4,46±0,19 **, ♦; ●●  |
| Евд, л             | 1,37±0,12 ●●       | 1,37±0,14           | 1,34±0,11            |
| Рвд, л             | 2,39±0,13 ●●       | 2,51±0,17 ●         | 2,51±0,14 ♦          |
| Рвыд, л            | 1,18±0,09 ♦♦♦      | 1,28±0,09 *         | 1,30±0,09 *          |
| ДО, л              | 0,61±0,03          | 0,70±0,05 *         | 0,65±0,04            |
| ЧД, цикл/мин       | 19,20±0,65 ●       | 20,01±0,74          | 19,25±0,69           |
| МОД, л/мин         | 11,71±0,71         | 14,00±0,71 *        | 12,51±0,63 ×         |
| Твд, с             | 1,55±0,07 ●        | 1,61±0,07           | 1,72±0,07 ××; #      |
| Твыд, с            | 1,78±0,08          | 1,63±0,08           | 1,68±0,09            |
| Твд/Твыд           | 0,93±0,05          | 1,05±0,04 ♦         | 1,10±0,05 ×          |
| <b>«Совы»</b>      |                    |                     |                      |
| ЖЕЛ, л             | 4,98±0,19 ●●●      | 4,74±0,15 ●         | 5,03±0,15 ###; ●●    |
| Евд, л             | 1,61±0,10 ●●       | 1,36±0,10 *         | 1,47±0,09            |
| Рвд, л             | 3,04±0,16 ●●       | 2,77±0,15 ●         | 2,91±0,14            |
| Рвыд, л            | 1,26±0,07 ▲        | 1,35±0,09           | 1,42±0,07 *          |
| ДО, л              | 0,65±0,03          | 0,64±0,03           | 0,67±0,03            |
| ЧД, цикл/мин       | 17,39±0,61 ▲; ●    | 18,63±0,75 ××       | 19,01±0,85 ××        |
| МОД, л/мин         | 11,30±0,64         | 11,92±0,73          | 12,73±0,62 ×         |
| Твд, с             | 1,78±0,08 ●        | 1,69±0,07           | 1,69±0,07            |
| Твыд, с            | 1,95±0,11          | 1,76±0,07           | 1,77±0,07 ×          |
| Твд/Твыд           | 0,99±0,04          | 1,02±0,04           | 1,01±0,04            |

**Примечание.** \* (p<0,05), \*\* (p<0,01), \*\*\* (p<0,001) – достоверность отличий от утренних, # (p<0,05), ## (p<0,01), ### (p<0,001) – от дневных значений (парный t-тест Стьюдента); × (p<0,05), ×× (p<0,01) – достоверность отличий от утренних значений (парный тест Вилкоксона); ♦ (p<0,05), ♦♦ (p<0,01), ♦♦♦ (p<0,001) – достоверность различий между «жаворонками» и «голубями», ● (p<0,05), ●● (p<0,01), ●●● (p<0,001) – между «голубями» и «совами», ▲ (p<0,05) – между «жаворонками» и «совами» (тест Манна-Уитни-Вилкоксона).

В условиях ментального стресса, создаваемого информационной нагрузкой, наиболее выраженные респираторные реакции наблюдались у студентов-«жаворонков», особенно утром. Стресс-нагрузка в утренние часы вызывала у «жаворонков» увеличение ЧД на 4,5 % ( $p < 0,05$ ) при общем ослаблении легочной вентиляции (снижение МОД на 13,1 %;  $p < 0,01$ ), обусловленном в первую очередь уменьшением ДО на 9,5 % ( $p < 0,01$ )

относительно покоя. Одновременно уменьшались ЖЕЛ и Рвд в среднем на 13,2 %. Днем ментальная нагрузка у этих студентов способствовала увеличению МОД на 6,3 % ( $p < 0,05$ ) в сочетании с выраженным ростом Твд/Твд в среднем на 23,9 % ( $p < 0,05$ ) по сравнению с исходным уровнем. Реакции на ментальную деятельность в вечернее время у «жаворонков» выражались достоверным снижением ДО и пролонгированием фазы вдоха (рис. 1).

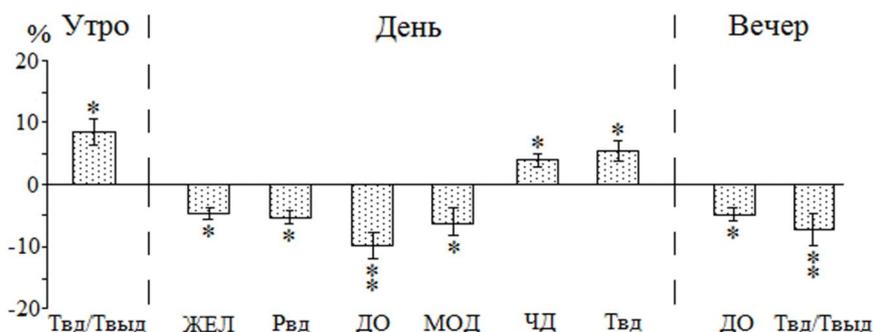


**Рис. 1.** Динамика параметров внешнего дыхания у студентов-«жаворонков» в условиях ментального стресса в течение дня.

Достоверные различия с показателями в состоянии покоя при:  
\* –  $p < 0,05$ , \*\* –  $p < 0,01$ , \*\*\* –  $p < 0,001$  (парный тест Вилкоксона)

Студенты дневного хронотипа («голуби») занимали второе место по уровню изменений паттерна дыхания при стресс-нагрузке, причем наиболее выраженные реакции у них отмечались в дневные часы. В это время у «голубей» на фоне небольшого увеличения ЧД (4,3 %;  $p < 0,05$ ) происходило значительное уменьшение ДО (на 10,1 %;  $p < 0,01$ ), опреде-

лившее интегральный эффект снижения МОД на 6,1 % ( $p < 0,05$ ) относительно покоя. Кроме того, отмечалось достоверное уменьшение ЖЕЛ и Рвд в среднем на 5 %. Утром и вечером выполнение тестовых заданий у «голубей» не вызывало изменений МОД, однако значимо меняло уровень таких параметров паттерна дыхания, как Твд/Твд и ДО (рис. 2).

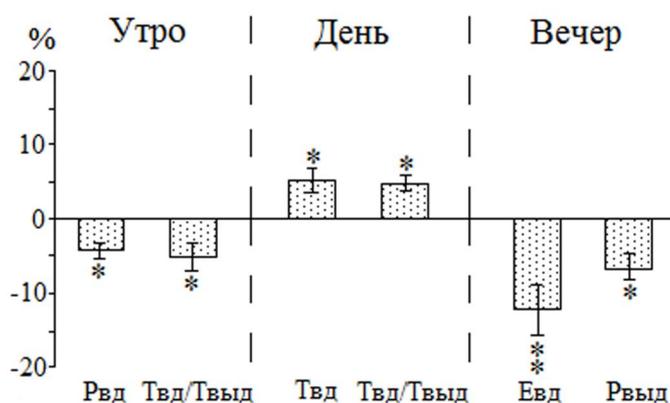


**Рис. 2.** Динамика параметров внешнего дыхания у студентов-«голубей» в условиях ментального стресса в течение дня.

Достоверные различия с показателями в состоянии покоя при:  
\* –  $p < 0,05$ , \*\* –  $p < 0,01$ , \*\*\* –  $p < 0,001$  (парный тест Вилкоксона)

У студентов-«сов» в условиях ментальной деятельности наблюдалось наименьшее количество реакций дыхания, причем при выполнении нагрузки в разные периоды дня у них формировались различные тенденции в виде изменений отдельных объемных и частотных показателей паттерна дыхания (рис. 3). Так, в утреннее время реакции на стресс-нагрузку проявлялись уменьшением

величин Рвд и Твд/Твыд. Днем в условиях ментального стресса менялись временные параметры паттерна дыхания, в частности увеличивались Твд и Твд/Твыд на 5,3 % ( $p < 0,05$ ) и 4,9 % ( $p < 0,05$ ) соответственно. Вечером отмечалось изменение объемных показателей спирограмм в виде снижения Евд на 12,2 % ( $p < 0,01$ ) и Рвыд на 6,3 % ( $p < 0,05$ ).



**Рис. 3.** Динамика параметров внешнего дыхания у студентов-«сов» в условиях ментального стресса в течение дня.  
Достоверные различия с показателями в состоянии покоя при:  
\* –  $p < 0,05$ , \*\* –  $p < 0,01$ , \*\*\* –  $p < 0,001$  (парный тест Вилкоксона)

Межгрупповое сравнение реакций дыхания при ментальном стрессе выявило наличие наибольших различий в парах «голуби» – «совы», что проявлялось неоднозначными изменениями ЖЕЛ, Евд, Рвд, ДО и Твыд, особенно в утреннее время, и Рвыд в вечернее. В парах «жаворонки» – «голуби» различия в реакциях на стресс-нагрузку касались такого параметра паттерна дыхания, как ЖЕЛ (утром). Между «жаворонками» и «совами» существенной разницы в выраженности изменений дыхания при ментальной нагрузке не наблюдалось.

Полученные результаты свидетельствуют о том, что на фоне спокойного бодрствования изменчивость параметров паттерна дыхания у студентов в течение дня в целом соответствовала их индивидуальным хронотипам. ЧД и ДО как основные параметры, определяющие базальный паттерн дыхания, в условиях покоя у «жаворонков», «голубей» и «сов» характеризовались приуроченностью акрофаз к утренним, дневным и вечерним ча-

сам соответственно. Наблюдаемая в покое динамика показателей дыхания, на наш взгляд, обусловлена взаимодействиями нейросетей дыхательного центра, прежде всего комплекса пре-Бетцингера, где локализованы механизмы, обеспечивающие респираторный ритмогенез [13], с расположенными выше генераторами эндогенных биоритмов, среди которых ведущая роль отводится супрахиазматическому ядру [6].

Биоритмологическая зависимость паттерна дыхания проявилась у студентов и при ментальной нагрузке, причем в большей степени это касалось представителей утреннего и дневного хронотипов. Вызывает интерес определенное сходство в реакциях на нагрузку у «жаворонков» и «голубей», выразившееся в умеренном увеличении у них ЧД в утреннее и дневное время соответственно. Рост ЧД является показателем активации механизмов внимания и мыслительных процессов [14], а также рассматривается как один из вегетативных коррелятов разных видов

стресса [15, 16]. Снижение легочной вентиляции и дыхательного объема, наблюдаемое у «жаворонков» и «голубей» одновременно с приростом ЧД, является отражением изовентиляторных перестроек паттерна дыхания, что позволяет говорить об оптимальном уровне психоэмоционального напряжения у представителей данных хронотипов в указанные часы и оценивать совокупность их респираторных реакций как адекватный ответ на ментальную нагрузку, выполняемую в периоды максимальной суточной активности. В часы, не совпадающие с акрофазой функции дыхания, реакции на нагрузку проявлялись главным образом увеличением частотных и объемных параметров. Подтверждением служит увеличение МОД у «жаворонков» и рост показателей инспираторной активности у «сов» при ментальной деятельности в интервале времени от 13.00 до 14.30 ч. Поскольку данное время является для этих хронотипов периодом снижения среднесуточного уровня внимания и работоспособности, то наблюдаемое увеличение параметров дыхания свидетельствует о развитии ментального стресса и активации центральных механизмов респираторного контроля под влиянием психогенных воздействий [15]. Источником этих влияний являются структуры лимбической системы, а также ассоциативные и моторные области неокортекса [16].

Особенности респираторных реакций, связанные с циркадианной типологией испытуемых, при стресс-нагрузке могут быть обу-

словлены спецификой влияний на эндогенные задаватели биоритмов, нисходящих со стороны высших отделов головного мозга. В рамках мультиосцилляторной модели формирования биоритмов предполагается наличие в организме нескольких независимых пейсмейкеров, подчиненных главному пейсмейкеру – супрахиазматическому ядру [1, 6]. В условиях ментального стресса влияния супрахиазматического ядра на дыхательный центр, обладающий собственной ритмикой, скорее всего, носят модулирующий характер и в свою очередь могут корректироваться возбуждением, поступающим из подкорковых и корковых эмоциогенных зон [15, 16], а также экстрасупрахиазматических ритмогенных структур [17].

**Заключение.** Таким образом, параметры паттерна внешнего дыхания у студентов в состоянии относительного покоя и респираторные реакции в условиях ментальной деятельности зависят от циркадианной типологии испытуемых и времени суток. Результаты свидетельствуют о специфике регуляторных влияний, в т.ч. со стороны пейсмейкеров эндогенных ритмов, на внешнее дыхание и неодинаковой степени стабильности его базальных паттернов в условиях ментального стресса у представителей с разными хронотипами. Выявленная хронотипическая зависимость паттерна дыхания отражает различные возможности студентов-«жаворонков», «голубей» и «сов» в плане адаптации к временным режимам выполнения информационных нагрузок.

## Литература

1. Арушанян Э.Б., Попов А.В. Современные представления о роли супрахиазматических ядер гипоталамуса в организации суточного периодизма физиологических функций. Успехи физиологических наук. 2011; 42 (4): 39–58.
2. Metcalfe D. Entrainment of the circadian clock in humans: mechanism and implications for sleep disorders. The Premier Journal for Undergraduate Publications in the Neurosciences. 2004; 1 (1): 1–11.
3. Путилов А.А. «Совы», «жаворонки» и другие. О наших внутренних часах и их влиянии на здоровье и характер. М.: Совершенство; Новосибирск: Издательство Новосибирского университета; 1997. 264.
4. Bielen J., Melada A., Markelic I. Depression and circadian typology. Psychiatr. Danub. 2015; 27 (2): 190–192.
5. Hughes A.T., Piggins H.D. Disruption of daily rhythms in gene expression: the importance of being synchronised. Bioessays. 2014; 36 (7): 644–648. URL: <https://www.bioessays-journal.com> (дата обращения: 12.05.2016). DOI 10.1002/bies.201400043.
6. Silver R., Rainbow M. The suprachiasmatic nucleus and the circadian timekeeping system of the body. In: Pfaff D.W., ed. Neuroscience in the 21st Century. Springer Science-Business Media, LLC; 2013: 1847–1888. URL: [https://www.researchgate.net/publication/278654601\\_The\\_Suprachiasmatic\\_](https://www.researchgate.net/publication/278654601_The_Suprachiasmatic_)

- Nucleus and the Circadian Timekeeping System of the Body (дата обращения 14.05.2016). DOI 10.1007/978-1-4614-1997-6\_66.
7. Панихина А.В. Физиологические особенности адаптации студентов-первокурсников к условиям обучения в вузе. Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. 2011; 151 (3): 248–250.
  8. Демидова М.М., Тихоненко В.М. Циркадная ритмика показателей variability сердечного ритма у здоровых обследуемых. Вестник аритмологии. 2001; 23: 61–66.
  9. Dibner C., Schibler U. Circadian timing of metabolism in animal models and humans. J. Intern. Med. 2015; 277 (5): 513–527.
  10. Martinez-Lozano Sinues P., Tarokh L., Li X., Kohler M., Brown S.A., Zenobi R., Dallmann R. Circadian variation of the human metabolome captured by real-time breath analysis. PLoS One. 2014; 9 (12): 1–16. URL: <http://dx.doi.org/10.1371/journal.pone.0114422> (дата обращения: 11.05.2016). DOI: 10.1371/journal.pone.0114422.
  11. Sinues P.M., Kohler M., Zenobi R. Monitoring diurnal changes in exhaled human breath. Anal. Chem. 2013; 85 (1): 369–373.
  12. Dallmann R., Brown S.A., Gachon F. Chronopharmacology: new insights and therapeutic implications. Annu. Rev. Pharmacol. Toxicol. 2014; 54: 339–361.
  13. Schwarzscher S.W., Rueb U., Deller T. Neuroanatomical characteristics of the human pre-Bötzinger complex and its involvement in neurodegenerative brainstem diseases. Brain. 2011; 134: 24–35.
  14. Widjaja D., Orini M., Vlemincx E., Van Huffel S. Cardiorespiratory dynamic response to mental stress: a multivariate time-frequency analysis. Comput. Math. Methods Med. 2013: 1–12. URL: <http://dx.doi.org/10.1155/2013/451857> (дата обращения: 10.05.2016). DOI: 10.1155/2013/451857.
  15. Гришин О.В. Психогенная одышка и гипервентиляционный синдром: монография. Новосибирск: Манускрипт; 2012. 224.
  16. Masaoka Y., Izumizaki M., Homma I. Where is the rhythm generator for emotional breathing? Prog Brain Res. 2014; 209: 367–377. URL: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/B97804444632746000199> (дата обращения: 11.05.2016). DOI: 10.1016/B978-0-444-63274-6.00019-9.
  17. Guilding C., Piggins H.D. Challenging the omnipotence of the suprachiasmatic timekeeper: are circadian oscillators present throughout the mammalian brain? Eur. J. Neurosci. 2007; 25: 3195–3216.

## INFLUENCE OF MENTAL STRESS ON BREATHING PATTERN PARAMETERS IN STUDENTS WITH DIFFERENT CIRCADIAN TYPOLOGY

O.A. Vedyasova, S.I. Pavlenko, I.G. Kretova

*Academician Korolev Samara National Research University, Samara, Russia*

e-mail: [olgavedyasova@ramber.ru](mailto:olgavedyasova@ramber.ru)

*The work objective is to analyze external breathing reactions in students with different chronotypes under mental stress generated by an information load in the morning, in the afternoon and in the evening.*

*Materials and Methods. A total of 160 students were examined (38 «larks», 64 «doves» and 58 «owls»). Circadian rhythms (chronotypes) were determined by the morningness-eveningness questionnaire (MEQ), developed by James A. Horne and Olov Östberg (A.A. Putilov's version). Spirography test was used to record external respiration just before and after cognitive load (attention tests and mental arithmetic) in the morning (from 7:30 to 9:00), in the afternoon (from 13:00 to 14:30) and in the evening (from 18:00 to 19:30). The changes of volume and frequency parameters of breathing pattern were evaluated.*

*Results. The most significant changes in breathing pattern at cognitive loads were observed in «larks» in the morning and in the afternoon. In the morning their respiratory frequency increased but their respiratory minute volume decreased due to tidal volume reduction. In the afternoon their respiratory minute volume increased due to deviations of spirogram frequency parameters. «Doves» occupied the second place in the variability of respiratory reactions. In this group the authors observed the increase of respiratory frequency and significant decrease of respiratory minute volume caused by tidal volume reduction during daytime cognitive loads. Insignificant variations of respiratory minute volume at cognitive loads were observed among «owls» in the morning and in the evening.*

*Conclusion.* The data obtained indicate the specificity of regulatory influence on external breathing and the variability of basal breathing patterns under cognitive loads in students with different chronotypes.

*Keywords:* breathing pattern, cognitive loads, students, chronotypes.

## References

1. Arushanyan E.B., Popov A.V. Sovremennye predstavleniya o roli suprachiasmaticheskikh yader gipotalamusa v organizatsii sutochnogo periodizma fiziologicheskikh funktsiy [Recent data about the role of hypothalamic suprachiasmatic nucleus in circadian organization of physiological functions]. *Uspekhi fiziologicheskikh nauk*. 2011; 42 (4): 39–58 (in Russian).
2. Metcalfe D. Entrainment of the circadian clock in humans: mechanism and implications for sleep disorders. *The Premier Journal for Undergraduate Publications in the Neurosciences*. 2004; 1 (1): 1–11.
3. Putilov A.A. «Sovy», «zhavoronki» i drugie. O nashikh vnutrennikh chasakh i ikh vliyaniy na zdorov'e i kharakter [“Owls”, “larks”, etc. Our internal clock and its influence on health and character]. M.: Sovershenstvo; Novosibirsk: Izdatel'stvo Novosibirskogo universiteta; 1997. 264 (in Russian).
4. Bielen J., Melada A., Markelic I. Depression and circadian typology. *Psychiatr. Danub.* 2015; 27 (2): 190–192.
5. Hughes A.T., Piggins H.D. Disruption of daily rhythms in gene expression: the importance of being synchronised. *Bioessays*. 2014; 36 (7): 644–648. Available at: <https://www.bioessays-journal.com> (accessed: 12.05.2016). DOI 10.1002/bies.201400043.
6. Silver R., Rainbow M. The suprachiasmatic nucleus and the circadian timekeeping system of the body. In: Pfaff D.W., ed. *Neuroscience in the 21st Century*. Springer Science-Business Media, LLC; 2013: 1847–1888. Available at: [https://www.researchgate.net/publication/278654601\\_The\\_Suprachiasmatic\\_Nucleus\\_and\\_the\\_Circadian\\_Timekeeping\\_System\\_of\\_the\\_Body](https://www.researchgate.net/publication/278654601_The_Suprachiasmatic_Nucleus_and_the_Circadian_Timekeeping_System_of_the_Body) (accessed: 14.05.2016). DOI 10.1007/978-1-4614-1997-6\_66.
7. Panikhina A.V. Fiziologicheskie osobennosti adaptatsii studentov-pervokursnikov k usloviyam obucheniya v vuze [Physiology of adaptation of first-year students to studies at higher educational institutions]. *Byulleten' eksperimental'noy biologii i meditsiny*. 2011; 151 (3): 248–250 (in Russian).
8. Demidova M.M., Tikhonenko V.M. Tsirkadnaya ritmika pokazateley variabel'nosti serdechnogo ritma u zdorovykh obsleduemyykh [Circadian dynamics of heart rate variability in healthy persons]. *Vestnik aritmologii*. 2001; 23: 61–66 (in Russian).
9. Dibner C., Schibler U. Circadian timing of metabolism in animal models and humans. *J. Intern. Med.* 2015; 277 (5): 513–527.
10. Martinez-Lozano Sinues P., Tarokh L., Li X., Kohler M., Brown S.A., Zenobi R., Dallmann R. Circadian variation of the human metabolome captured by real-time breath analysis. *PLoS One*. 2014; 9 (12): 1–16. Available at: <http://dx.doi.org/10.1371/journal.pone.0114422> (accessed: 11.05.2016). DOI: 10.1371/journal.pone.0114422.
11. Sinues P.M., Kohler M., Zenobi R. Monitoring diurnal changes in exhaled human breath. *Anal. Chem.* 2013; 85 (1): 369–373.
12. Dallmann R., Brown S.A., Gachon F. Chronopharmacology: new insights and therapeutic implications. *Annu. Rev. Pharmacol. Toxicol.* 2014; 54: 339–361.
13. Schwarzacher S.W., Rueb U., Deller T. Neuroanatomical characteristics of the human pre-Bötzinger complex and its involvement in neurodegenerative brainstem diseases. *Brain*. 2011; 134: 24–35.
14. Widjaja D., Orini M., Vlemincx E., Van Huffel S. Cardiorespiratory dynamic response to mental stress: a multivariate time-frequency analysis. *Comput. Math. Methods Med.* 2013: 1–12. Available at: <http://dx.doi.org/10.1155/2013/451857> (accessed: 10.05.2016). DOI: 10.1155/2013/451857.
15. Grishin O.V. *Psikhogennaya odyshka i giperventilyatsionnyy sindrom: monografiya* [Psychogenic dyspnea and hyperventilatory syndrome]. Novosibirsk: Manuscript; 2012. 224 (in Russian).
16. Masaoka Y., Izumizaki M., Homma I. Where is the rhythm generator for emotional breathing? *Prog Brain Res.* 2014; 209: 367–377. Available at: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/B9780444632746000199> (accessed: 11.05.2016). DOI: 10.1016/B978-0-444-63274-6.00019-9.
17. Guilding C., Piggins H.D. Challenging the omnipotence of the suprachiasmatic timekeeper: are circadian oscillators present throughout the mammalian brain? *Eur. J. Neurosci.* 2007; 25: 3195–3216.

УДК 612.273; 612.017; 612.127.2

## ОСОБЕННОСТИ ПАРАМЕТРИЧЕСКОГО ОПИСАНИЯ РЕАКЦИИ ОРГАНИЗМА ЧЕЛОВЕКА НА СТАБИЛЬНЫЙ ГИПОКСИЧЕСКИЙ СТИМУЛ

А.Н. Вётош<sup>1,2,3</sup>, А.П. Шараев<sup>2</sup>

<sup>1</sup>ФГБУН «Институт эволюционной физиологии и биохимии им. И.М. Сеченова РАН»,  
г. Санкт-Петербург, Россия;

<sup>2</sup>ФГБОУ ВО «Национальный государственный Университет физической культуры, спорта и здоровья  
имени П.Ф. Лесгафта, Санкт-Петербург», Россия;

<sup>3</sup>ФГБОУ ВО «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова»,  
г. Санкт-Петербург, Россия

e-mail: vjotnn@yahoo.com

*Цель.* Исследовать индивидуальные вариации чувствительности и устойчивости к действию стабильного гипоксического стимула у здоровых испытуемых мужского пола.

*Материалы и методы.* Обследовано 159 взрослых практически здоровых мужчин в возрасте от 18 до 60 лет. Гипоксическое воздействие формировали на основе метода возвратного дыхания. Скорость нарастания гипоксического стимула составляла 1,7 % в мин. Содержание диоксида углерода в дыхательной газовой смеси не превышало 0,68 %. Каждый сеанс гипоксического тестирования длился 14 мин. Содержание кислорода во вдыхаемом воздухе, начиная с пятой минуты экспозиции, поддерживалось в пределах  $12 \pm 1$  %. Предложен алгоритм регистрации момента, когда степень насыщения оксигемоглобина крови испытуемого кислородом начинала уменьшаться по отношению к исходному значению под влиянием постепенного снижения содержания этого газа во вдыхаемом воздухе. Устойчивость к гипоксии определяли традиционно по величине снижения степени насыщения оксигемоглобина кислородом на 10–14-й мин экспозиции в условиях дефицита кислорода.

*Результаты.* Установлено, что в выборке из 97 испытуемых встречались все возможные варианты сочетаний степеней чувствительности и устойчивости к гипоксии. В то же время в группе из 62 действующих спортсменов высокой квалификации преобладало сочетание низкой чувствительности с высокой устойчивостью к недостатку кислорода. Это позволило считать величину снижения степени насыщения оксигемоглобина кислородом на 10–14-й мин экспозиции в условиях дефицита кислорода вариантом чувствительности к гипоксии и обосновать устойчивость к недостатку кислорода как способность сохранять в нормоксических пределах поступление кислорода в конечные точки его доставки в митохондриях.

*Ключевые слова:* ранние признаки гипоксии, сочетание чувствительности и устойчивости к гипоксическому воздействию, пульсоксиметрия.

**Введение.** Оптимизация параметрического описания состояния гипоксии в организме человека может быть реализована через сочетание реактивности и резистентности к действию гипоксического стимула [1, 2]. Под реактивностью представители казанской и киевской школ физиологии дыхания понимали способность организма чувствовать изменения в составе дыхательной газовой среды (ДГС) и отвечать на них изменениями процессов жизнедеятельности. В настоящее время в отечественной литературе слово «ре-

активность» постепенно замещает термин «чувствительность». Резистентность изначально рассматривалась как сопротивляемость действию изменений в ДГС, устойчивость процессов нормальной жизнедеятельности организма к вариациям состава дыхательных газов.

Пульсоксиметрическая регистрация степени насыщения оксигемоглобина кислородом в ходе выполнения дыхательных маневров позволяет определять как чувствительность, так и устойчивость организма челове-

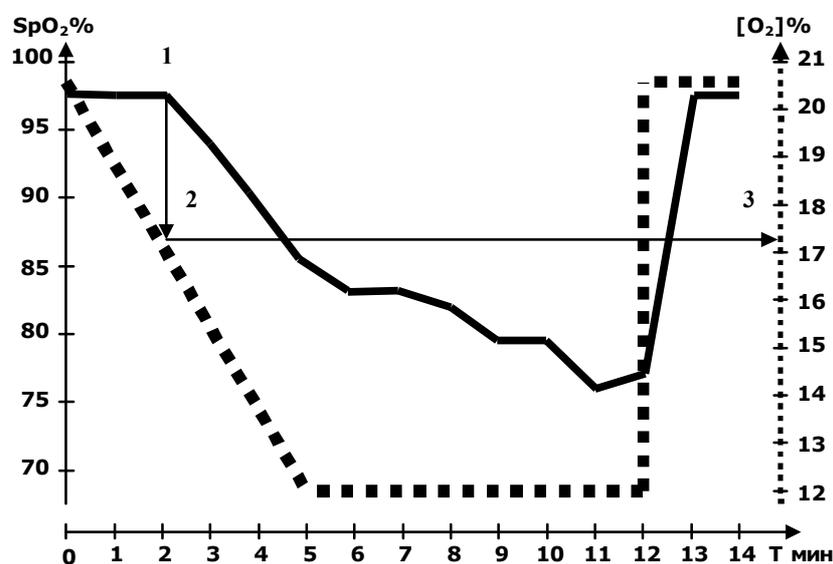
ка и животных к действию гипоксического стимула [3–5]. Однако вопрос о соотношении и взаимозависимости пульсоксиметрических данных о чувствительности и устойчивости к действию гипоксического стимула всё ещё находится в стадии разрешения.

**Цель исследования.** Изучить индивидуальные вариации чувствительности и устойчивости к действию стабильного гипоксического стимула у здоровых испытуемых мужского пола.

**Материалы и методы.** В исследовании приняли участие 159 взрослых практически здоровых мужчин в возрасте от 18 до 60 лет. От каждого участника исследований было получено письменное информированное согласие; схема исследования одобрена комиссией по биоэтике ИЭФБ им. И.М. Сеченова РАН. В ходе тестирования испытуемые дышали воздухом через маску из замкнутого контура. К традиционному аппарату для осуществления возвратного дыхания (маска, клапанная коробка, картридж с известковым химическим поглотителем диоксида углерода и дыхательный мешок) мы добавили окси-

метр, регулятор инъекции воздуха в дыхательный контур и побудитель расхода воздуха для вентиляции аппарата после завершения дыхательного маневра [4].

Дополнительные элементы конструкции позволили предъявлять испытуемым стабильный гипоксический стимул, изображенный пунктирной линией на рис. 1. В течение первых пяти минут исполнения дыхательного маневра процентное содержание кислорода во вдыхаемом воздухе уменьшалось с постоянной скоростью – от 20,5 до 12 об.%. В следующие 7 мин концентрация кислорода во вдыхаемом воздухе (по показаниям оксиметра, датчик которого располагался на входе в клапанную коробку) поддерживалась в пределах  $12 \pm 1$ %. По истечении 12 мин испытуемый снимал маску и возвращался к дыханию воздухом. Общее время регистрации степени насыщения оксигемоглобина кислородом ( $SpO_2$ ) составляло 14 мин. В ходе дыхательного маневра визуально регистрировали частоту дыхательных движений. Содержание двуоксида углерода в дыхательном контуре не превышало 0,68%.



**Рис. 1.** Динамика  $SpO_2$  испытуемого в ответ на предъявление стабильного гипоксического стимула (пояснения в тексте)

Датчик пульсоксиметра типа OxiPen фирмы EnviteC размещали на указательном пальце левой руки. Все исследования выполнялись в первой половине дня в положении

сидя. Испытуемые дышали воздухом в течение 2 мин и после этого переходили к исполнению описанного выше 14-минутного дыхательного маневра.

Все участники исследований были разделены на 2 подгруппы. Первая подгруппа (97 чел., возраст 23–60 лет, люди, ведущие активный здоровый образ жизни) профессионально связана с выполнением работ под водой. В её составе были инженерно-технические работники, практикующие водолазы и водолазные врачи.

Вторая подгруппа (62 чел., возраст 19–20 лет) – отобранные случайным образом студенты вуза спортивного профиля, первокурсники, кандидаты в мастера спорта и мастера спорта.

В ходе предъявления испытуемым гипоксического стимула каждые 60 с регистрировали степень насыщения оксигемоглобина кислородом, частоту сердечных сокращений и частоту дыхания.

**Результаты.** Алгоритм расчета чувствительности организма испытуемого к действию гипоксического стимула представлен на рис. 1. В ходе эксперимента степень насыщения оксигемоглобина кислородом (сплошная линия) по мере уменьшения процентного содержания кислорода во вдыхаемом воздухе (пунктирная линия) в подавляющем большинстве случаев некоторое время оставалась неизменной. В момент начала процесса уменьшения степени насыщения оксигемоглобина кислородом (1) мы фиксировали количество этого газа во вдыхаемом воздухе

(2)–(3) и считали данную величину пороговой, после которой организм конкретного испытуемого, чувствуя нарастающую гипоксическую гипоксию, непроизвольно реагировал уменьшением значения  $SpO_2$ . Таким образом, процентную концентрацию кислорода во вдыхаемом воздухе, при которой в количественной форме можно зафиксировать самую раннюю реакцию организма на действие гипоксического стимула, мы предлагаем считать мерой чувствительности организма испытуемого к недостатку кислорода [4]. 40 % испытуемых в исследованной нами первой группе имели чувствительность к действию гипоксического стимула в пределах 18–19 %. Мы отнесли их к нормочувствительным субъектам. Четверть обследованных субъектов первой группы имела более высокую чувствительность к недостатку кислорода, чем 19 %, и мы отнесли этих людей к повышенно чувствительным. Остальные 35 % реагировали на уменьшение кислорода в ДГС только тогда, когда содержание кислорода опускалось ниже 18 %. Такие испытуемые квалифицировались как субъекты с пониженной чувствительностью к недостатку кислорода.

Вариации устойчивости испытуемых к действию гипоксического стимула рассмотрим на примере данных, приведённых на рис. 2.

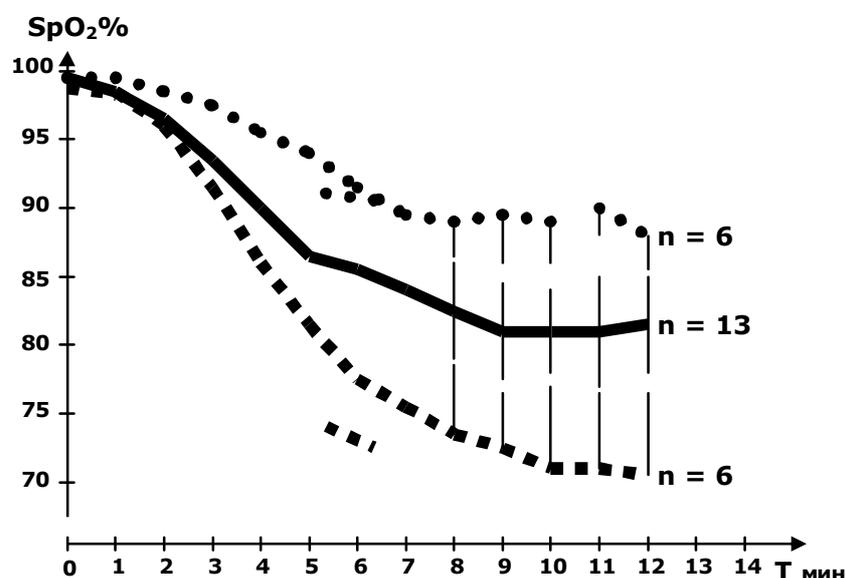


Рис. 2. Динамика средних значений  $SpO_2$

( нормоустойчивые, повышено устойчивые, малоустойчивые испытуемые)

В общем пуле данных регистрации динамики степени насыщения оксигемоглобина кислородом мы выделяли три группы реакций на стабильный гипоксический стимул. Испытуемые, чьи изменения пульсоксиграмы не опускались ниже 85 %, были отнесены нами к категории повышено устойчивых к гипоксии. Участники исследования, чье среднее значение вариаций пульсоксиграмы в последней четверти выполнения дыхательного маневра оставалось в пределах 85–76 %, квалифицировались как нормоустойчивые. Лица, чьи показатели SpO<sub>2</sub> в конце тестирования были ниже 76 %, характеризовались как низкоустойчивые к гипоксическому воздействию. Сочетания чувствительности к действию гипоксического стимула и устойчивости к недостатку кислорода для каждого из испытуемых в обследованной нами первой группе представлены в табл. 1. Комбинация трёх типов устойчивости с тремя типами чувствительности к гипоксии сводится к 9 вари-

антам. В клетках таблицы указаны количества испытуемых, имевших данный вариант сочетания устойчивости и чувствительности к действию стабильного гипоксического стимула.

Анализ данных (табл. 1) показывает преобладание в исследованной нами группе лиц с низкой чувствительностью к недостатку кислорода. Почти четверть из них имела сочетание низкой чувствительности с высокой устойчивостью к гипоксии. Однако другие варианты сочетаний основных параметров гипоксического состояния также имели место и были представлены значимым количеством участников исследования, что свидетельствует об отсутствии «запрещённых» комбинаций избранных нами количественных характеристик гипоксического состояния организма здорового человека. Какой-либо зависимости распределения сочетаний чувствительности и устойчивости к гипоксии от возраста испытуемых в нашей выборке обнаружено не было.

Таблица 1

**Сочетание различных видов чувствительности и устойчивости к действию стабильного гипоксического стимула в первой группе испытуемых, чел.**

| Устойчивость \ Чувствительность | Устойчивость     |                 |                 |
|---------------------------------|------------------|-----------------|-----------------|
|                                 | Высокоустойчивые | Нормоустойчивые | Низкоустойчивые |
| Высокочувствительные            | 3                | 6               | 4               |
| Нормочувствительные             | 9                | 15              | 9               |
| Низкочувствительные             | 23               | 17              | 11              |

Мы предположили, что наиболее часто встречающееся в обследованной группе испытуемых сочетание чувствительности и устойчивости к гипоксии характерно для индивидуумов с высоким уровнем активации физиологических резервов массопереноса дыхательных газов в организме. Для проверки этой гипотезы была сформирована вторая группа испытуемых, в которую вошли молодые действующие спортсмены высокой квалификации (1-й взрослый спортивный разряд, кандидаты в мастера и мастера спорта). Результаты обследования этого контингента представлены в табл. 2.

Данные, приведённые в табл. 2, наглядно подтверждают наше предположение о влиянии степени активации физиологических резервов на чувствительность и устойчивость организма к действию гипоксического стимула. Половина испытуемых второй группы, имевших на момент исследования высокую спортивную квалификацию и соответствующую ей степень тренированности, обладала сочетанием низкой чувствительности и высокой устойчивости к недостатку кислорода. Индивидуумов с низкой устойчивостью среди обследованных спортсменов не было вообще.

Таблица 2

**Сочетание различных видов чувствительности и устойчивости к действию стабильного гипоксического стимула у действующих спортсменов, чел.**

| Устойчивость<br>Чувствительность | Высокоустойчивые | Нормоустойчивые | Низкоустойчивые |
|----------------------------------|------------------|-----------------|-----------------|
| Высокочувствительные             | 5                | 5               | -               |
| Нормочувствительные              | 8                | -               | -               |
| Низкочувствительные              | 31               | 13              | -               |

**Обсуждение.** Полученные экспериментальные данные дают возможность сформулировать и обсудить два предположения. Во-первых, существует ли связь между параметром, который принято считать чувствительностью организма к действию гипоксического стимула [1, 2, 4, 6, 12, 13], и показателем, который позиционируется как устойчивость к недостатку кислорода [3, 4, 7–11, 13].

В исследованной нами выборке из 97 испытуемых были выявлены все без исключения возможные сочетания градаций чувствительности и устойчивости к действию гипоксического стимула (табл. 1). Такое распределение сочетаний свидетельствует в пользу слабой связи этих двух параметров, характеризующих гипоксическое состояние организма человека. Кроме того, неодновременность реализации в динамике пульсоксиметрии сначала признака чувствительности, а спустя несколько минут симптома устойчивости к действию гипоксии позволяет предполагать реализацию различных (сначала ранних, а затем поздних) физиологических механизмов.

На наш взгляд, связь между характеристиками, которые называют чувствительностью и устойчивостью к гипоксии, не причинно-следственная, а концептуальная. Эти параметры в их пульсоксиметрическом выражении отражают степень активизации физиологических резервов функциональных систем, обеспечивающих массоперенос кислорода в организме, о чём свидетельствуют данные табл. 2.

Таким же резервом можно считать увеличение минутного объёма дыхания (МОД) в

ответ на гипоксию, что многие годы позиционировалось как показатель чувствительности организма к недостатку кислорода [2, 14]. Увеличение частоты сердечных сокращений в условиях дефицита кислорода – ещё один пример рекрутирования физиологических резервов кислородотранспортных систем [10–12, 14].

Принимая предполагаемую концептуальную связь между чувствительностью к действию гипоксического стимула и той характеристикой, которую принято называть устойчивостью к гипоксии в пульсоксиметрическом проявлении, можно поставить эти параметры в один ряд признаков развития гипоксического состояния организма человека наряду с увеличением МОД, ростом ЧСС и другими проявлениями активизации физиологических резервов сопряженных систем массопереноса кислорода в организме. Всё это отдельные звенья «каскада резервов», накопленного каждым индивидуумом в ходе многократных погружений в гипоксические состояния различного генеза.

Оставаясь в рамках предложенной логики анализа данных, поставим на обсуждение второе предположение. Если чувствительность к действию гипоксического стимула и тот признак, который мы ранее считали характеристикой устойчивости при пульсоксиметрическом измерении степени насыщения оксигемоглобина кислородом, имеют равный диагностический статус и являются сигналами об активизации различных физиологических резервов, то что же мы должны считать истинной устойчивостью организма к гипоксии? Можно предположить, что истинная ус-

тойчивость – это способность сохранять в нормоксических пределах поступление кислорода в конечные точки его доставки в клетки организма на фоне развития гипоксического состояния, т.е. в митохондриях.

Уже более сорока лет разрабатываются аналитические методы лучевой диагностики в ближнем инфракрасном диапазоне степени оксигенации ферментов окислительного фосфорилирования митохондрий *in vivo* [15, 16]. Однако данный метод позволяет определять вариации кислородоснабжения митохондрий в конкретных точках конкретных органов и тканей организма. Поэтому за устойчивость организма к гипоксии сегодня объективно можно принять способность сохранения в нормоксических пределах поступление кислорода в митохондриях наиболее уязвимых тахитрофных органов на фоне развития гипоксического состояния. Устойчивость будет определяться суммой взаимодействующих резервов системы массопереноса кислорода в организме. Примером таких органов могут быть локусы ЦНС, клетки почек, печени и группы активно работающих ске-

летных мышц.

Эмпирически такого рода логика уже используется в практике физиологии спорта [17] и акушерства [18].

#### **Выводы:**

1. Самым ранним инструментальным признаком развития гипоксического состояния в организме человека в ответ на действие гипоксического стимула является уменьшение степени насыщения оксигемоглобина кислородом. Этот признак можно рассматривать как меру чувствительности организма к гипоксии.

2. Величина снижения степени насыщения оксигемоглобина кислородом к концу 10–15-минутной экспозиции в гипоксических условиях также является мерой чувствительности к гипоксии, но реализуется на иной физиологической основе.

3. Устойчивость к действию гипоксического стимула определяется суммой физиологических резервов систем массопереноса кислорода и может быть измерена как способность сохранять в нормоксических пределах поступление кислорода в конечные точки его доставки в митохондриях.

#### **Литература**

1. *Сиротинин Н.Н.* Эволюция резистентности и реактивности организма. М.: Медицина; 1981. 235.
2. *Серебровская Т.В.* Чувствительность к гипоксическому и гиперкапническому стимулу как отражение индивидуальной реактивности организма человека. Патологическая физиология и экспериментальная медицина. 1985; 5: 65–69.
3. *Кулешов В.И., Левшин И.В.* Выбор метода баротерапии. СПб.: Ювента; 2001. 208.
4. *Вётош А.Н., Алексеева О.С.* Типология пульсоксиметрических реакций взрослых мужчин на предъявление стабильного гипоксического стимула. Вестник Тверского государственного университета. Сер. Биология и экология. 2013; 2: 48–55.
5. *Донина Ж.А., Баранова Е.В., Александрова Н.П.* Сопряженные реакции дыхания и гемодинамики наркотизированных крыс на прогрессирующую острую нормобарическую гипоксию. Российский физиологический журн. им. И.М. Сеченова. 2015; 101 (10): 1169–1180.
6. *Сороко С.И., Бурых Э.А., Бекшаев С.С., Рожков В.П., Бойко Е.Р.* Индивидуальные особенности системных реакций организма человека на острую гипоксию. Российский физиологический журнал им. И.М. Сеченова. 2012; 98 (11): 1396–1415.
7. *Левшин И.В., Пашута В.Л., Ашкинази С.М., Поликарпочкин А.Н.* Индивидуальные особенности регуляции содержания оксигемоглобина при дефиците кислорода. Лечебная физкультура и спортивная медицина. 2010; 7: 23–28.
8. *Самойлов В.О., Максимов А.Л., Филиппова Е.Б., Королёв Ю.Н., Голубев В.Н., Головина А.С., Савокина О.В., Лесова Е.М., Антоненкова Е.В., Мясников А.А., Кулешов В.И.* Влияние интервальных гипоксических тренировок на функциональное состояние человека в условиях гипоксической гипоксии. Вестник Российской военно-медицинской академии. 2014; 48 (4): 158–163.
9. *Зарубина И.В.* Молекулярные механизмы индивидуальной устойчивости к гипоксии. Обзоры по клинической фармакологии и лекарственной терапии. 2005; 4 (1): 49–51.
10. *Бобылева О.В., Глазачев О.С.* Динамика показателей вегетативной реактивности и устойчивости к острой дозированной гипоксии в курсе интервальной гипоксической тренировки. Физиология

- человека. 2007; 33 (2): 81–89.
11. Диверт В.Э., Кривошеков С.Г., Водяницкий С.Н. Индивидуально-типологическая оценка реакций кардиореспираторной системы на гипоксию и гиперкапнию у здоровых молодых мужчин. Физиология человека. 2015; 41 (2): 64–73.
  12. Гришин О.В., Басалаева С.В., Уманцева Н.Д., Устюжанинова Н.В., Гришин В.Г., Митрофанов И.М. Увеличение скорости выделения CO<sub>2</sub> в покое при кратковременной гипоксии у здоровых людей. Физиология человека. 2011; 37 (5): 77–83.
  13. Балыкин М.В., Зайнеева Р.Ш., Каманина Т.В., Платонов А.С. Влияние гипоксической тренировки на кислородотранспортную функцию крови у лиц первого и второго зрелого возраста. Вестник Тверского государственного университета. Сер. Биология и экология. 2013; 2: 18–28.
  14. Колчинская А.З. Дыхание при гипоксии. В кн.: Бреслав И.С., Исаев Г.Г., ред. Физиология дыхания. СПб.: Наука; 1994: 589–623.
  15. Rosenthal M., Lamanna J.C., Jobsis F.F., Levasseur J.E., Kontos H.A., Patterson J.L. Effects of respiratory gases on cytochrome a in intact cerebral cortex: is there a critical pO<sub>2</sub>. Brain Research. 1976; 1 (108): 143–154.
  16. Pizza F., Biallas M., Wolf M., Werth E., Bassetti C.L. Nocturnal Cerebral Hemodynamics in Snorers and in Patients with Obstructive Sleep Apnea: A Near-Infrared Spectroscopy Study. Sleep. 2010; 2 (33): 205–210.
  17. Аракелян Г.Л. Устойчивость к гипоксии коры головного мозга юных спортсменов. Вестник Южно-Уральского государственного университета. Сер. Образование, здравоохранение, физическая культура. 2010; 213 (37): 40–43.
  18. Уракова Н.А., Ураков А.Л. Устойчивость плода к гипоксии и родам. Вестник Российской военно-медицинской академии. 2012; 40 (4): 221–223.

## PECULIARITIES OF PARAMETRIC DESCRIPTIONS OF HUMAN REACTION IN RESPONSE TO STABLE HYPOXIC STIMULUS

A.N. Vjotosh<sup>1,2,3</sup>, A.P. Sharaev<sup>2</sup>

<sup>1</sup>*Sechenov Institute of Evolutionary Physiology and Biochemistry, Russian Academy of Sciences,  
St. Petersburg, Russia;*

<sup>2</sup>*Lesgaft National State University of Physical Education, Sport and Health,  
St. Petersburg, Russia;*

<sup>3</sup>*North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov, St. Petersburg, Russia*

e-mail: vjotnn@yahoo.com

*Objective. The purpose of the paper is to examine individual sensibility and resistance to stable hypoxic stimulus in healthy males.*

*Materials and Methods. A total of 159 apparently healthy adult males aged from 18 to 60 were examined. Hypoxia was formed on the basis of rebreathing method. The rate of hypoxic stimulus growth was 1.7 % per minute. The content of carbon dioxide in the respiratory gas mixture did not exceed 0.68 %. Each hypoxic test lasted for 14 minutes. Starting from the fifth minute of exposure the oxygen content in the inhaled air was within 12±1 %. The authors suggest an algorithm for registering the moment when the degree of saturation of blood oxyhemoglobin in a trial subject with oxygen began to decrease in relation to the initial value under the influence of the gradual reduction of this very gas in the inhaled air. Resistance to hypoxia was determined by the reduction value of oxyhemoglobin saturation degree with oxygen at the 10–14<sup>th</sup> minute of exposure under oxygen deficiency.*

*Results. It was found out that in a sample of 97 trial subjects there were all possible combinations of individual sensibility and resistance levels to hypoxia. At the same time in a group of 62 professional athletes a combination of low sensitivity with high resistance to oxygen deficiency prevailed. This allowed us to consider the reduction value of oxyhemoglobin saturation degree with oxygen at the 10–14<sup>th</sup> minute of exposure under oxygen deficiency to be a form of sensitivity to hypoxia and to justify resistance to oxygen deficiency as an ability to save normoxic limits of oxygen supply to its final delivery points in the mitochondria.*

**Keywords:** *early signs of hypoxia, combination of sensitivity and resistance to hypoxic exposure, pulse*

oximetry.

## References

1. Sirotinin N.N. *Evolyutsiya rezistentnosti i reaktivnosti organizma* [Evolution of resistance and reactivity of the body]. M.: Meditsina; 1981. 235 (in Russian).
2. Serebrovskaya T.V. Chuvstvitel'nost' k gipoksicheskomu i giperkapnicheskomu stimulu kak otrazhenie individual'noy reaktivnosti organizma cheloveka [Sensitivity to hypoxic and hypercapnic stimulus as a reflection of individual reactivity of the human body]. *Patologicheskaya fiziologiya i eksperimental'naya meditsina*. 1985; 5: 65–69 (in Russian).
3. Kuleshov V.I., Levshin I.V. *Vybor metoda baroterapii* [Choice of barotherapy regimes]. SPb.: Yuventa; 2001. 208 (in Russian).
4. Vetosh A.N., Alekseeva O.S. Tipologiya pul'soksimetricheskikh reaktsiy vzroslykh muzhchin na pred'yavlenie stabil'nogo gipoksicheskogo stimula [Typology of pulse oximetry reactions in adult males to stable hypoxic stimulus]. *Vestnik Tverskogo gosudarstvennogo universiteta. Ser. Biologiya i ekologiya*. 2013; 2: 48–55 (in Russian).
5. Donina Zh.A., Baranova E.V., Aleksandrova N.P. Sopryazhennyye reaktsii dykhaniya i gemodinamiki narkotizirovannykh krysa na progressiruyushchuyu ostruyu normobaricheskuyu gipoksiyu [Associated respiratory and hemodynamic response to acute normobaric hypoxia in anesthetized rats]. *Rossiyskiy fiziologicheskii zhurn. im. I.M. Sechenova*. 2015; 101 (10): 1169–1180 (in Russian).
6. Soroko S.I., Burykh E.A., Bekshaev S.S., Rozhkov V.P., Boyko E.R. Individual'nye osobennosti sistemnykh reaktsiy organizma cheloveka na ostruyu gipoksiyu [Individual systemic reactions of human organism to acute hypoxia]. *Rossiyskiy fiziologicheskii zhurnal im. I.M. Sechenova*. 2012; 98 (11): 1396–1415 (in Russian).
7. Levshin I.V., Pashuta V.L., Ashkinazi S.M., Polikarpochkin A.N. Individual'nye osobennosti regulyatsii sodержaniya oksigemoglobina pri defitsite kisloroda [Individual regulation features of oxyhemoglobin content at anoxia]. *Lechebnaya fizkul'tura i sportivnaya meditsina*. 2010; 7: 23–28 (in Russian).
8. Samoylov V.O., Maksimov A.L., Filippova E.B., Korolev Yu.N., Golubev V.N., Golovina A.S., Savokina O.V., Lesova E.M., Antonenkova E.V., Myasnikov A.A., Kuleshov V.I. Vliyanie interval'nykh gipoksicheskikh trenirovok na funktsional'noe sostoyanie cheloveka v usloviyakh gipoksicheskoy gipoksii [Effect of interval hypoxic training on the functional state of a person in hypoxic hypoxia]. *Vestnik Rossiyskoy voenno-meditsinskoy akademii*. 2014; 48 (4): 158–163 (in Russian).
9. Zarubina I.V. Molekulyarnyye mekhanizmy individual'noy ustoychivosti k gipoksii [Molecular mechanisms of individual resistance to hypoxia]. *Obzory po klinicheskoy farmakologii i lekarstvennoy terapii*. 2005; 4 (1): 49–51 (in Russian).
10. Bobyleva O.V., Glazachev O.S. Dinamika pokazateley vegetativnoy reaktivnosti i ustoychivosti k ostroy dozirovannoy gipoksii v kurse interval'noy gipoksicheskoy trenirovki [Changes in autonomic response and resistance to acute graded hypoxia during intermittent hypoxic training]. *Fiziologiya cheloveka*. 2007; 33 (2): 81–89 (in Russian).
11. Divert V.E., Krivoshchekov S.G., Vodyanitskiy S.N. Individual'no-tipologicheskaya otsenka reaktsiy kardiorespiratornoy sistemy na gipoksiyu i giperkapniyu u zdorovykh molodykh muzhchin [Individual-typological assessment of cardiorespiratory responses to hypoxia and hypercapnia in young healthy men]. *Fiziologiya cheloveka*. 2015; 41 (2): 64–73 (in Russian).
12. Grishin O.V., Basalaeva S.V., Umantseva N.D., Ustyuzhaninova N.V., Grishin V.G., Mitrofanov I.M. Uvelichenie skorosti vydeleniya SO<sub>2</sub> v pokoe pri kratkovremennoy gipoksii u zdorovykh lyudey [Increased carbon dioxide production in transient hypoxia in healthy subjects at rest]. *Fiziologiya cheloveka*. 2011; 37 (5): 77–83 (in Russian).
13. Balykin M.V., Zayneeva R.Sh., Kamanina T.V., Platonov A.S. Vliyanie gipoksicheskoy trenirovki na kislorodotransportnyuyu funktsiyu krovi u lits pervogo i vtorogo zrelogo vozrasta [Effect of hypoxic training on oxygen transport function of blood in patients of the first and second coming of age]. *Vestnik Tverskogo gosudarstvennogo universiteta. Ser. Biologiya i ekologiya*. 2013; 2: 18–28 (in Russian).
14. Kolchinskaya A.Z. Dykhanie pri gipoksii. V kn.: Breslav I.S., Isaev G.G. *Fiziologiya dykhaniya* [Respiratory physiology]. SPb.: Nauka; 1994: 589–623 (in Russian).
15. Rosenthal M., Lamanna J.C., Jobsis F.F., Levasseur J.E., Kontos H.A., Patterson J.L. Effects of respiratory gases on cytochrome a in intact cerebral cortex: is there a critical pO<sub>2</sub>. *Brain Research*.

1976;  
1 (108): 143–154.

16. Pizza F., Biallas M., Wolf M., Werth E., Bassetti C.L. Nocturnal Cerebral Hemodynamics in Snorers and in Patients with Obstructive Sleep Apnea: A Near-Infrared Spectroscopy Study. *Sleep*. 2010; 2 (33): 205–210.
17. Arakelyan G.L. Ustoychivost' k gipoksii kory golovnogo mozga yunyh sportsmenov [Resistance of young sportsmen cortex to hypoxia]. *Vestnik Yuzhno-Ural'skogo gosudarstvennogo universiteta. Ser. Obrazovanie, zdravookhranenie, fizicheskaya kul'tura*. 2010; 213 (37): 40–43 (in Russian).
18. Urakova N.A., Urakov A.L. Ustoychivost' ploda k gipoksii i rodam [Resistance of the fetus to hypoxia and delivery]. *Vestnik Rossiyskoy voenno-meditsinskoy akademii*. 2012; 40 (4): 221–223 (in Russian).

УДК 612.216.1+612.216.2

## СПИРОМЕТРИЧЕСКИЕ И АКУСТИЧЕСКИЕ ПОКАЗАТЕЛИ ФОРСИРОВАННОГО ВЫДОХА У ЖЕНЩИН В УСЛОВИЯХ 9-СУТОЧНОЙ ИЗОЛЯЦИИ

А.Н. Михайловская

ФГБУН Государственный научный центр Российской Федерации –  
Институт медико-биологических проблем РАН, г. Москва, Россия

e-mail: avseneva@gmail.com

*Цель.* Оценка вентиляционной функции у женщин в условиях изоляции.

*Материалы и методы.* Исследование проводилось в рамках эксперимента «Луна – 2015». Обследование включало спирометрические тесты и регистрацию шумов форсированного выдоха (ФВ). Акустический метод эффективен для обнаружения обструктивных изменений в лёгких и ранее применялся в условиях 520-суточной изоляции, иммерсии, гипербарии. Проводилось обследование шести участниц изоляции (возраст 25–35 лет) и четырёх женщин контрольной группы (возраст 25–42 лет): два обследования до изоляции, на четвёртые и седьмые сутки изоляции, на третий день после выхода из изоляции. Параметры окружающей среды в гермообъекте в среднем соответствовали обычным условиям жилых помещений. Определяли ЖЕЛ, ФЖЕЛ, ОФВ1, ПОС, МОС50, СОС25–75. Во время манёвра ФВ с помощью микрофона регистрировались шумы над трахеей и вычислялась акустическая длительность шумов Та. Анализировали динамику показателей в условиях изоляции и корреляции между спирометрическими показателями и Та.

*Результаты.* Основные спирометрические показатели у женщин в течение всего эксперимента были в пределах нормы. Наблюдалось некоторое снижение ФЖЕЛ, ОФВ1, МОС50, СОС25–75 на седьмые сутки изоляции. Уменьшение ФЖЕЛ было значимым по сравнению с контрольной группой, однако все указанные изменения не имели клинического значения. Установлена высокая корреляция между Та и отношением ОФВ1/ФЖЕЛ (индекс Тиффно), что соответствует данным предыдущих экспериментов. В среднем ухудшения бронхиальной проходимости во время изоляции не выявлено.

*Заключение.* Пребывание в условиях 9-суточной изоляции не вызвало диагностически значимого ухудшения вентиляционной функции женщин. Полученные результаты подтвердили обоснованность применения акустического метода для мониторинга обструктивных нарушений, в т.ч. в условиях изменённой среды обитания.

**Ключевые слова:** спирометрия, форсированный выдох, акустика лёгких, вентиляционная функция, дыхательные шумы, изоляция.

**Введение.** Оценка функции внешнего дыхания является частью медицинского контроля, а также самостоятельным направлением исследований для выявления физиологических изменений у человека, находящегося в условиях изменённой среды обитания. В то же время проведение комплексной оценки респираторной функции в реальных, а не экспериментальных условиях сопряжено с рядом трудностей и не всегда целесообразно. Поиск простых и эффективных инструментов мониторинга вентиляционной функции лёгких остаётся актуальной задачей.

Акустический метод оценки вентиляционной функции был разработан в ТОИ ДВО

РАН и показал высокую эффективность при обнаружении изменений обструктивного характера, в т.ч. нерегистрируемых спирографией [1, 2]. Основным измеряемым показателем служит длительность шумов форсированного выдоха (ФВ), увеличение которой по сравнению с нормой является признаком обструкции. В отличие от спирометрии, акустический метод не требует калибровки датчиков и соблюдения специальных гигиенических условий, исключает воздушно-капельное инфицирование обследуемых.

**Цель исследования.** В настоящей работе проведена оценка вентиляционной функции у женщин во время 9-суточной изоляции в

рамках научного эксперимента «Луна–2015», организованного на базе ГНЦ РФ – Института медико-биологических проблем РАН (ГНЦ РФ – ИМБП РАН). Изоляция в гермообъекте имитировала полёт женского экипажа к Луне. Представлены результаты обследований, особенностью которых была одновременная регистрация акустических и спирометрических параметров. Данная методика позволяет установить связь между акустической длительностью шумов ФВ и показателями спирометрии. Таким образом, цель исследования состояла в контроле вентиляционной функции во время изоляции и сравнении результатов, полученных этими методами.

Ранее акустический метод применялся в ГНЦ РФ – ИМБП РАН в условиях гипербарии и изменённого газового состава среды, в водной и сухой иммерсии, в 520-суточной изоляции (эксперимент «Марс-500») [3–8]. Однако одновременные спирометрические и акустические измерения и сопоставление полученных данных проводились пока только для иммерсионных экспериментов. Данные, полученные в условиях изоляции, необходимы для отработки методик контроля за состоянием экипажа, а также для обоснованного выбора оптимальных методов мониторинга в условиях изменённой среды, в т.ч. в длительных космических полётах.

**Материалы и методы.** В экспериментальную группу вошли шесть практически здоровых женщин – участниц 9-суточной изоляции в наземном экспериментальном комплексе ГНЦ РФ – ИМБП РАН. Программа исследований была одобрена комиссией по биоэтике ИМБП. Все обследуемые дали информированное согласие на проведение эксперимента. Средний возраст женщин составил  $29,7 \pm 3,9$  года (от 25 до 35 лет), средний рост –  $162,5 \pm 8,9$  см.

Параметры среды (давление, влажность, температура, газовый состав воздуха) во время изоляции в среднем соответствовали обычным условиям для жилых помещений, так как в комплексе осуществлялась естественная вентиляция.

До начала изоляции провели две серии фоновых обследований с 3-недельным интервалом. Участниц обучали правильному вы-

полнению методик, так как во время изоляции все тесты выполнялись ими самостоятельно под контролем врача экипажа. Были проведены две серии исследований на 4-е и 7-е сут изоляции соответственно и одна серия – на 3-й день после её окончания (+3 сут). Дыхательные манёвры выполнялись в положении сидя. В каждой серии манёвр ФВ повторяли 5 раз (при необходимости больше, но не более 8 раз). Перед форсированной спирометрией два раза повторяли манёвр жизненной емкости легких (ЖЕЛ).

Контрольная группа состояла из четырёх женщин-добровольцев, которые во время эксперимента вели привычный образ жизни. Средний возраст в этой группе составил  $32,7 \pm 9,0$  года (от 25 до 42 лет), средний рост –  $168,0 \pm 11,7$  см. Обследования проводились в те же дни, что и в основной группе: первые три серии (две фоновых и на 4-е сут изоляции) у всех участниц контрольной группы, четвёртая серия (соответствующая 7-м сут изоляции) – у 3 чел. Последняя серия, соответствующая 3-м сут последствия, в контрольной группе не проводилась.

Обследование начиналось с тестов ЖЕЛ, после чего переходили к методике одновременной регистрации трахеальных шумов и скорости дыхательного потока во время ФВ. Обследуемый делал глубокий вдох, подключался к трубке датчика потока спирографа «Этон-01» («Этон», Россия) и выполнял манёвр ФВ. Так как во время изоляции прибор «Этон-01» находился в гермообъекте, спирометрия в контрольной группе в этот период проводилась на приборе Master Screen (Viasys Healthcare GmbH).

Аппаратура для регистрации акустических сигналов представляла собой USB-приставку к ноутбуку, состоящую из электретного микрофона со стетоскопической насадкой и звуковой карты. Перед началом ФВ обследуемый устанавливал микрофон на область гортани справа спереди от грудинно-ключично-сосцевидной мышцы и до окончания записи удерживал его рукой, плотно прижимая к шее. Запись и анализ звуковых файлов проводились в программе SpectraPlus (вер.5.0, Sound Technology Inc, USA). Результаты оценивали по наилучшему манёвру ФВ с

максимальными показателями суммы форсированной жизненной ёмкости лёгких (ФЖЕЛ) и объёма ФВ за 1-ю с (ОФВ1), удовлетворяющему критерию воспроизводимости: в лучших пробах ФЖЕЛ и ОФВ1 отличаются не более чем на 200 мл. Анализировали динамику следующих показателей: ФЖЕЛ, ОФВ1, пиковая объёмная скорость (ПОС), максимальные объёмные скорости на уровнях 25, 50 и 75 % ФЖЕЛ (МОС25, МОС50, МОС75), средняя объёмная скорость выдоха на уровне 25–75 % ФЖЕЛ (СОС25–75), индекс Тиффно (отношение ОФВ1 к ФЖЕЛ). Для интерпретации результатов использовалась шкала должных по Клементу, реализованная в спирографах «Этон» [9].

Длительность трахеальных шумов ФВ (Та) определяли для всех воспроизводимых попыток. Первичная обработка акустических сигналов включала оценку на слух для исключения записей, содержащих посторонние шумы. Сигналы пропускали через цифровой фильтр с центральной частотой 1,1 кГц и шириной 1,9 кГц; таким образом, анализ проводился в полосе 200 Гц – 2 кГц. Значения Та определяли по падению уровня сигнала до максимального уровня фоновых шумов в условиях эксперимента – 60–70 дБ.

Статистический анализ выполнялся в пакете Statistica 8.0 (StatSoft, Inc). Значимыми считали различия при  $p < 0,05$ . Динамику показателей в сериях измерений оценивали по тесту Фридмана. При выявлении значимых различий серии сравнивали по критерию Уилкоксона, с контрольной группой – по критерию Манна–Уитни.

**Результаты и обсуждение.** Статистический анализ показал отсутствие значимых различий по всем исходным показателям между экспериментальной и контрольной группами. В контрольной группе значимых изменений акустических и спирометрических показателей во время эксперимента выявлено не было.

Исходные (фоновые) значения основных объёмно-скоростных показателей спирометрии у всех женщин были в пределах нормы. У участниц изоляции ЖЕЛ составила 85–114 %, ФЖЕЛ – 79–121 %, ОФВ1 – 82–120 %, ПОС – 84–130 % от должных. Во время изоляции и после неё эти показатели также не выходили за пределы нормальных значений. Значения МОС25 у всех женщин также были в норме и составили 70–130 % от должных.

В табл. 1 представлены индивидуальные величины ЖЕЛ всех обследованных женщин.

Таблица 1

**Величины ЖЕЛ участниц экспериментальной (exp) и контрольной (control) групп, л**

| Группа    | ФОН1 | ФОН2 | 4 СУТ | 7 СУТ | +3 СУТ | Должн. | Повт.% |
|-----------|------|------|-------|-------|--------|--------|--------|
| 1 exp     | 3,61 | 3,69 | 3,59  | 3,44  | 3,40   | 3,31   | 2,2    |
| 2 exp     | 3,10 | 3,33 | 3,12  | 3,10  | 3,08   | 3,66   | 7,4    |
| 3 exp     | 4,23 | 4,83 | 4,62  | 4,67  | 4,58   | 4,23   | 14,8   |
| 4 exp     | 3,87 | 3,93 | 3,73  | 3,78  | 3,62   | 3,63   | 1,6    |
| 5 exp     | 3,71 | 3,51 | 3,53  | 3,51  | 3,34   | 3,31   | 5,4    |
| 6 exp     | 3,35 | 3,79 | 3,61  | 3,54  | 3,54   | 3,62   | 13,1   |
| 1 control | 3,31 | 3,35 | 3,61  |       |        | 3,77   | 1,2    |
| 2 control | 3,87 | 3,94 | 4,18  | 4,01  |        | 3,99   | 1,8    |
| 3 control | 3,59 | 3,49 | 3,77  | 3,71  |        | 3,13   | 2,8    |
| 4 control | 5,42 | 5,31 | 5,54  | 5,32  |        | 4,25   | 2,0    |

**Примечание.** Повт.% – повторяемость показателя по данным двух фоновых обследований.

У 3 участниц изоляции повторяемость ЖЕЛ в фоновых обследованиях оказалась низкой: колебания показателя превысили нормативное значение 6,8 % [9, 10], при этом ЖЕЛ, измеренная во 2-м фоновом обследовании, была выше, чем в других сериях. Такая же динамика наблюдалась у 2 других участниц. Таким образом, у 5 женщин экспериментальной группы ЖЕЛ во 2-м фоновом обследовании была выше, чем в последующих сериях. В среднем увеличение составило 5–7 %, что находится в пределах нормальной вариабельности и не имеет диагностического значения [10]. Однако объяснить значительные индивидуальные изменения на основе имеющихся данных не представляется возможным. Так как 2-е фоновое обследование проводилось незадолго до старта изоляции – на этапе окончательного отбора участниц, на результаты могли повлиять в т.ч. и психологические факторы.

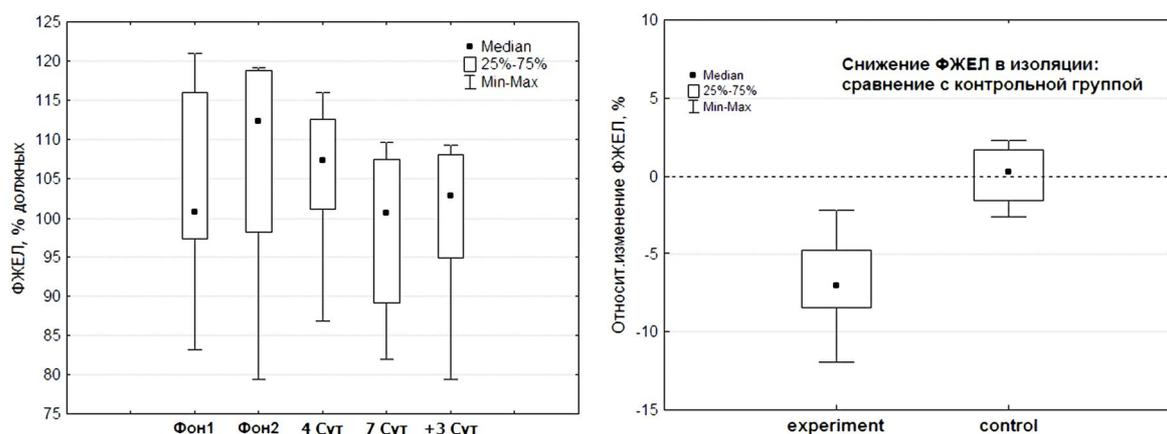
В экспериментальной группе не выявлено значимой динамики ПОС, ОФВ1/ФЖЕЛ и акустической длительности шумов ФВ, однако получены значимые изменения ФЖЕЛ, ОФВ1, МОС50, СОС25–75 (тест Фридмана). Наблюдалось снижение ряда показателей ФВ на 7-е сут изоляции (в скобках указана разница в средних по группе): ФЖЕЛ (7 %),

ОФВ1 (5,5 %) по сравнению с 4-ми сут изоляции; ОФВ1 (6,5 и 10 %), МОС50 (16 и 15 %), СОС25–57 (14 и 15 %) по сравнению с данными 1-го и 2-го фоновых обследований соответственно; МОС50 (16 %), СОС25–75 (12,6 %) по сравнению с последствием.

Кроме того, значения ОФВ1 при 2-м фоновом обследовании были значимо выше (максимально на 10 %), чем в остальных сериях, что аналогично изменениям, полученным для ЖЕЛ.

Обнаруженные изменения средних показателей не превышают установленный диапазон повторяемости и не имеют клинического значения [10]. В то же время синхронные изменения в экспериментальной группе могут косвенно указывать на наличие факторов, влиявших на результаты тестов.

Сравнение величин относительных изменений с изменениями, полученными в соответствующих сериях у контрольной группы, показало, что значимым является только снижение ФЖЕЛ на 7-е сут изоляции по сравнению с 4-ми сут ( $p=0,019$ ). Таким образом, можно говорить о некотором влиянии условий пребывания в изоляции на данный показатель. Динамика ФЖЕЛ в ходе эксперимента показана на рис. 1.



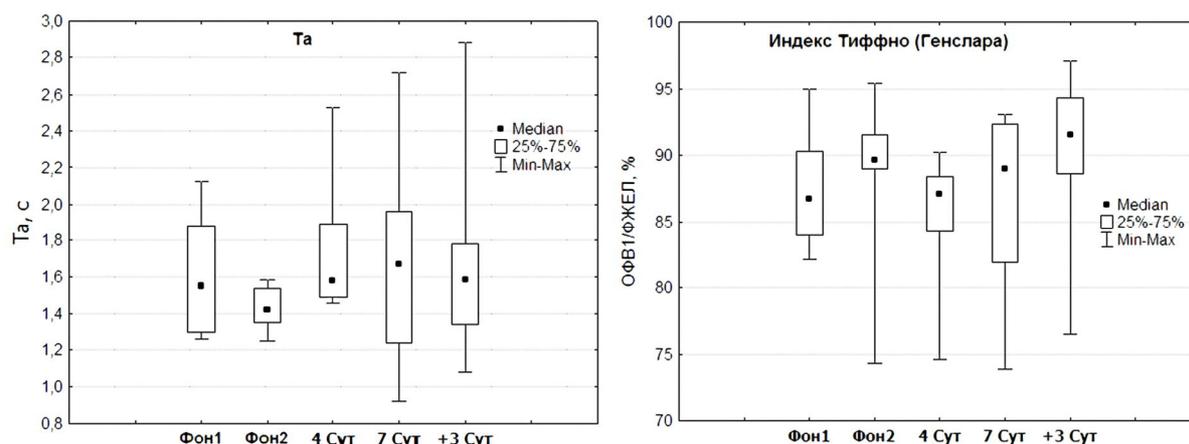
**Рис. 1.** Динамика ФЖЕЛ у женщин – участниц изоляции (слева) и снижение ФЖЕЛ на 7-е сут изоляции по сравнению 4-ми сут (справа). Представлены медианы, 25–75 % интервалы, минимальные и максимальные значения. Показатели даны в процентах от должных

Несмотря на то что, по данным мониторинга, параметры среды в гермообъекте во время изоляции находились в пределах допустимых норм, многие участницы отмечали появление дискомфорта, связанного с повышенной сухостью воздуха. Также нельзя исключить возможность локального ухудшения параметров среды в отдельных отсеках комплекса. Эти факторы могли повлиять на точность выполнения дыхательных манёвров, в т.ч. на способность выполнить полный вдох и максимальный выдох.

Одним из критериев правильности выполнения дыхательных манёвров являются близкие значения показателей ЖЕЛ и ФЖЕЛ. Во время изоляции тесты спокойного дыхания и манёвр ФВ проводились в одни и те же дни, но в разное время, поэтому непосредственное сравнение показателей не вполне кор-

ректно. Тем не менее следует отметить, что на 7-е сут изоляции у половины женщин наблюдалось значительное превышение ЖЕЛ над ФЖЕЛ – на 270, 410 и 460 мл, что может говорить о неправильной технике выполнения ФВ. Подобная ситуация наблюдалась во время 2-го фонового обследования: у трёх участниц ЖЕЛ больше ФЖЕЛ на 300, 300 и 500 мл, однако в последнем случае причиной различий могли быть простудные явления, отмеченные участницами и затруднявшие выполнение манёвра ФВ.

На рис. 2 показана групповая динамика акустической длительности трахеальных шумов ФВ и индекса ОФВ1/ФЖЕЛ во всех сериях эксперимента. В среднем по группе ухудшения бронхиальной проходимости во время изоляции не выявлено.



**Рис. 2.** Групповая динамика  $T_a$  и индекса Тиффно в экспериментальной группе. Представлены медианы, 25–75 % интервалы, минимальные и максимальные значения. Значимых изменений не выявлено

Индекс Тиффно у 7 участниц был в пределах 82–97 % во всех сериях обследований. У 3 женщин отмечалось некоторое снижение индекса в пределах условной нормы – до 74–82 %. За границу нарушений принимали значение индекса Тиффно, равное 70 % [9, 10].

Начиная со второго фонового обследования у одной участницы изоляции отмечено снижение до границ условной нормы показателей МОС50 и МОС75 (55–65 % от должных) и индекса Тиффно (74–77 % от должных). Наиболее низкие значения МОС50, МОС75, СОС25–75 (менее 60 %) наблюдались на 7-е сут изоляции, тогда как в периоде

последствия эти показатели выросли почти до исходных цифр – в среднем до 70 %. Также у этой участницы наблюдалось заметное увеличение длительности трахеальных шумов ФВ во время изоляции и в периоде последствия – до 2,5–3,0 с. Такие изменения могут говорить о некотором ухудшении вентиляции, не связанном с пребыванием в гермообъекте.

У двух женщин из контрольной группы относительно низкие значения индекса Тиффно (менее 75–80 %) также коррелировали с повышенной длительностью шумов ФВ ( $T_a$  более 2 с).

В табл. 2 приведены результаты расчёта коэффициента корреляции Спирмена между акустической длительностью трахеальных

шумов ФВ и показателями спирометрии. Для анализа использовались данные всех участниц по всем сериям эксперимента.

Таблица 2

**Коэффициент корреляции Спирмена между длительностью трахеальных шумов ФВ и показателями спирометрии**

|          | ФЖЕЛ  | ОФВ1  | ПОС   | МОС25  | МОС50  | МОС75  | СОС25–75 | ОФВ1/ФЖЕЛ | Тфжел  |
|----------|-------|-------|-------|--------|--------|--------|----------|-----------|--------|
| <b>r</b> | 0,369 | 0,062 | 0,315 | -0,139 | -0,380 | -0,788 | -0,682   | -0,827    | 0,760  |
| <b>p</b> | 0,013 | 0,686 | 0,035 | 0,364  | 0,010  | 0,0004 | 0,0001   | 0,0001    | 0,0004 |

**Примечание.** Тфжел – время форсированного выдоха.

Высокая корреляция наблюдалась между Та и МОС75, СОС25–75 и Тфжел. Наиболее значима обратная зависимость между длительностью шумов ФВ и индексом ОФВ1/ФЖЕЛ ( $r=-0,83$ ), что совпадает с результатами, полученными нами ранее в иммерсионных экспериментах [4]. Таким образом, можно ожидать, что относительное увеличение длительности шумов ФВ коррелирует с уменьшением соотношения ОФВ1/ФЖЕЛ и является диагностическим признаком ухудшения бронхиальной проходимости.

**Заключение.** Основные спирометрические показатели ФВ (ФЖЕЛ, ОФВ1, ПОС) и ЖЕЛ участниц эксперимента до, после и во время изоляции в гермообъекте находились в пределах индивидуальных норм, установленных для здоровых женщин.

По сравнению с контрольной группой, у участниц изоляции наблюдалось статистически значимое уменьшение ФЖЕЛ на 7-е сут изоляции по сравнению с 4-ми сут. Также обнаружено относительное снижение ОФВ1, МОС50, СОС25–75 на 7-е сут изоляции, но по сравнению с контрольной группой эффект не был значимым. Все изменения находились

в пределах установленной повторяемости показателей и не имеют клинического значения. Возможно, локальное ухудшение параметров среды в гермообъекте (духота или сухость воздуха, которую отмечали некоторые участницы) затрудняло выполнение дыхательных тестов, что привело к занижению объёмно-скоростных показателей, в наибольшей степени зависящих от приложенного усилия и точности выполнения манёвров.

По результатам обследований, в экспериментальной группе не выявлено значимых изменений акустической длительности шумов ФВ и индекса Тиффно; таким образом, пребывание в условиях изоляции не привело к ухудшению бронхиальной проходимости. Статистический анализ данных подтвердил высокую корреляцию между длительностью шумов ФВ и ОФВ1/ФЖЕЛ. Акустический метод можно использовать в качестве базового контроля вентиляционной функции в различных условиях изменённой среды обитания.

*Автор благодарит всех участниц эксперимента «Луна – 2015», его организаторов, а также Ю.А. Попову за помощь в подготовке и проведении исследований.*

## Литература

1. Коренбаум В.И., Почекутова И.А., Кулаков Ю.В. Способ диагностики нарушений бронхиальной проходимости. Патент РФ № 2212186; 2003.
2. Коренбаум В.И., Почекутова И.А., Костив А.Е., Тагильцев А.А. Акустическая диагностика бронхиальной обструкции на основе анализа трахеальных шумов форсированного выдоха. Альманах клинической медицины. 2008; 17 (1): 187–190.
3. Почекутова И.А., Коренбаум В.И., Аганов Я.В. Акустические и спирометрические показатели функции внешнего дыхания у водолазов, использующих замкнутые кислородные системы. Военно-медицинский журнал. 2006; 327 (3): 58–61.

4. Михайловская А.Н., Осипова А.А., Дьяченко А.И. Акустические и спирометрические показатели шумов форсированного выдоха в условиях 5-суточной сухой иммерсии. *Авиакосмическая и экологическая медицина*. 2011; 47 (6): 32–36.
5. Дьяченко А.И., Михайловская А.Н., Осипова А.А. и др. Трахеальные шумы форсированного выдоха в условиях водной иммерсии. Сб. матер. III Евразийского конгресса по медицинской физике и инженерии «Медицинская физика – 2010». М.: МГУ; 2010; 3: 195–197.
6. Дьяченко А.И., Шулагин Ю.А., Осипова А.А. и др. Связь между продолжительностью шумов и параметрами механики форсированного выдоха при нормальном и повышенном давлениях. Сб. трудов XX сессии Российского акустического общества. М.: ГЕОС; 2008; 3: 153–157.
7. Дьяченко А.И., Коренбаум В.И., Шулагин Ю.А., Осипова А.А., Попова Ю.А., Кирьянова Е.В., Костив А.Е., Михайловская А.Н., Мокерова Е.С., Шин С.Н., Почекутова И.А. Влияние измененных газовых сред на акустические параметры форсированного выдоха человека. *Физиология человека*. 2012; 38 (1): 92–98.
8. Дьяченко А.И., Коренбаум В.И., Михайловская А.Н., Осипова А.А., Суворов А.В., Шин С.Н., Почекутова И.А. Динамика продолжительности трахеальных шумов форсированного выдоха в условиях изоляции у испытуемых – участников программы «МАРС-500». *Физиология человека*. 2014; 40 (1): 96.
9. Клемент Р.Ф., Зильбер Н.А., сост. Функционально-диагностические исследования в пульмонологии. Методические рекомендации. СПб.: СПбМИ им. ак. И.П. Павлова; 1993. 47.
10. Перельман Ю.М., Приходько А.Г. Спирографическая диагностика нарушений вентиляционной функции лёгких: пособие для врачей. Благовещенск: Дальневосточный научный центр физиологии и патологии дыхания; 2009. 32 с.

## ACOUSTIC AND SPIROMETRIC PARAMETERS OF FORCED EXPIRATION IN WOMEN UNDER 9-DAY ISOLATION IN CLOSED ENVIRONMENT

A.N. Mikhaylovskaya

*Institute for Biomedical Problems, Russian Academy of Sciences, Moscow, Russia*

e-mail: avseneva@gmail.com

*Objective.* The purpose of the study was to evaluate the pulmonary ventilation function in women in closed environment. The trial was conducted as a part of the isolation experiment «Moon – 2015». The study included spirometric testing and registration of forced expiratory noise (EN). The acoustic method is effective for the detection of obstructive changes in the lungs. Previously this method was used during 520-day isolation, under immersion and hyperbaric conditions.

*Materials and Methods.* Six women aged 25–35 were examined during 9-day isolation. The control group consisted of 4 women aged 25–42. Women were examined twice before the isolation, on the 4<sup>th</sup> and 7<sup>th</sup> day of isolation and on the 3<sup>rd</sup> day after the isolation. Average environmental parameters corresponded to natural conditions. Vital capacity (VC), forced vital capacity (FVC), forced expiratory volume 1 (FEV1), peak expiratory flow (PEF), maximum expiration flow 50 (MEF50), and forced expiration flow (FEF25–75) were measured. The duration of tracheal sound recorded during forced expiration  $T_a$  was determined. The tracheal sounds were recorded via a microphone. The dynamics of indicators in isolation, and the correlation between spirometry and  $T_a$  were analyzed.

*Results.* The main spirometric indices of all women were normal throughout the experiment. Slight decrease in FVC, FEV1, MEF50, FEF25–75 was observed on the 7<sup>th</sup> day of isolation. Decrease in FVC by 7 % was significant if compared to the control group. However, all changes were within normal variability range and of no clinical relevance. High correlation between  $T_a$  and FEV1/FVC ratio (Tiffeneau index) was revealed, which corresponded to the data of the previous experiments. In general, no bronchial obstruction was revealed during isolation.

*Conclusion.* 9-day isolation did not lead to ventilation abnormality in women. The results obtained confirmed the efficiency of acoustic method for obstructive disorders control including extreme environmental conditions.

**Keywords:** spirometry, forced expiration, bronchial obstruction, lung acoustics, lung sounds, tracheal sounds, isolation.

**References**

1. Korenbaum V.I., Pohekutova I.A., Kulakov Yu.V. Sposob diagnostiki narusheniy bronkhial'noy prokhodimosti [Diagnostics of bronchial obstruction]. *Patent RF № 2212186*; 2003 (in Russian).
2. Korenbaum V.I., Pohekutova I.A., Kostiv A.E., Tagil'tsev A.A. Akusticheskaya diagnostika bronkhial'noy obstruktsii na osnove analiza trakheal'nykh shumov forsirovannogo vydokha [Acoustic diagnostics of bronchial obstruction based on tracheal forced expiratory noise analysis]. *Al'manakh klinicheskoy meditsiny*. 2008; 17 (1): 187–190 (in Russian).
3. Pohekutova I.A., Korenbaum V.I., Agapov Ya.V. Akusticheskie i spirometricheskie pokazateli funktsii vneshnego dykhaniya u vodolazov, ispol'zuyushchikh zamknuty kislородnye sistemy [Acoustic and spirometric indices of the external respiration function of divers using closed oxygenous systems]. *Voенно-meditsinskiy zhurnal*. 2006; 327 (3): 58–61 (in Russian).
4. Mikhaylovskaya A.N., Osipova A.A., D'yachenko A.I. Akusticheskie i spirometricheskie pokazateli shumov forsirovannogo vydokha v usloviyakh 5-sutochnoy sukhoy immersii [Acoustic and spirometric indices of forced expiration noise under conditions of 5-day dry immersion]. *Aviakosmicheskaya i ekologicheskaya meditsina*. 2011; 47 (6): 32–36 (in Russian).
5. D'yachenko A.I., Mikhaylovskaya A.N., Osipova A.A. i dr. Trakheal'nye shumy forsirovannogo vydokha v usloviyakh vodnoy immersii [Forced expiration tracheal sounds under water immersion]. *Sb. mater. III Evraziyskogo kongressa po meditsinskoy fizike i inzhenerii «Meditsinskaya fizika-2010»* [Proceedings of the 3<sup>rd</sup> Eurasian Congress on Medical Physics and Engineering «Medical Physics-2010»]. M.: MGU; 2010; 3: 195–197 (in Russian).
6. D'yachenko A.I., Shulagin Yu.A., Osipova A.A. i dr. Svyaz' mezhdu prodolzhitel'nost'yu shumov i parametrami mekhaniki forsirovannogo vydokha pri normal'nom i povyshennom davleniyakh [Correlation between mechanical parameters and duration of tracheal sounds during forced expiration under normal and hyperbaric conditions]. *Sb. trudov XX sessii Rossiyskogo akusticheskogo obshchestva* [Proceedings of the 20<sup>th</sup> Session of Russian Acoustical Society]. M.: GEOS; 2008; 3: 153–157 (in Russian).
7. D'yachenko A.I., Korenbaum V.I., Shulagin Yu.A., Osipova A.A., Popova Yu.A., Kir'yanova E.V., Kostiv A.E., Mikhaylovskaya A.N., Mokerova E.S., Shin S.N., Pohekutova I.A. Vliyanie izmenennykh gazovykh sred na akusticheskie parametry forsirovannogo vydokha cheloveka [Influence of changed gas media on acoustic parameters of human forced exhalation]. *Fiziologiya cheloveka*. 2012; 38 (1): 92–98 (in Russian).
8. D'yachenko A.I., Korenbaum V.I., Mikhaylovskaya A.N., Osipova A.A., Suvorov A.V., Shin S.N., Pohekutova I.A. Dinamika prodolzhitel'nosti trakheal'nykh shumov forsirovannogo vydokha v usloviyakh izolyatsii u ispytateley-uchastnikov programmy «MARS-500» [Dynamics of duration of tracheal forced expiratory noises during long-term isolation in the «Mars-500» experiment]. *Fiziologiya cheloveka*. 2014; 40 (1): 96 (in Russian).
9. Klement R.F., Zil'ber N.A., sost. *Funktsional'no-diagnosticheskie issledovaniya v pul'monologii. Metodicheskie rekomendatsii* [Diagnostic tests in pulmonology: methodological recommendations]. SPb.: SPbMI im. ak. I.P. Pavlova; 1993. 47 (in Russian).
10. Perel'man Yu.M., Prikhod'ko A.G. *Spirograficheskaya diagnostika narusheniy ventilyatsionnoy funktsii legkikh: posobie dlya vrachey* [Spirometric diagnostics of lung ventilation disorders: Physicians manual]. Blagoveshchensk: Dal'nevostochnyy nauchnyy tsentr fiziologii i patologii dykhaniya; 2009. 32 (in Russian).

УДК 612.216+612.23+613.155

## ГАЗОВЫЙ СОСТАВ И КИСЛОТНО-ОСНОВНОЕ СОСТОЯНИЕ КРОВИ У ЗДОРОВЫХ ЖЕНЩИН В УСЛОВИЯХ ДЕВЯТИСУТОЧНОЙ ИЗОЛЯЦИИ В ГЕРМООБЪЕКТЕ

Ю.А. Попова, А.В. Суворов

ФГБУН Государственный научный центр Российской Федерации –  
Институт медико-биологических проблем РАН, г. Москва, Россия

e-mail: julija.popova@gmail.com

*Цель работы – изучить газовый состав и кислотно-основное состояние (КОС) крови у женщин в условиях 9-суточной изоляции в гермообъекте.*

*Материалы и методы.* Обследовано 6 практически здоровых женщин до, во время и после воздействия 9-суточной изоляции и 4 женщины в условиях обычной жизнедеятельности (группа контроля) в аналогичные сроки. Проведено измерение основных показателей КОС (рН, РаСО<sub>2</sub>, РаО<sub>2</sub>, ВЕ) артериализованной крови, минутного объёма вентиляции при спокойном дыхании в покое методом спирометрии, а также длительности максимальной волевой задержки дыхания на вдохе и выдохе.

*Результаты и обсуждение.* У обследуемых обеих групп показатели паттерна дыхания, минутной вентиляции лёгких сохраняли стабильность в рамках индивидуальных колебаний в течение проведения эксперимента. Обнаружена тенденция к относительному снижению рН и повышению РаСО<sub>2</sub> у обследуемых на 7-е сут пребывания в изоляции, однако сдвиги этих параметров не сопровождалась активацией метаболических путей компенсации. Выявленные изменения рН и РаСО<sub>2</sub>, вероятно, обусловлены относительным «застоем» атмосферы в отсеке и накоплением СО<sub>2</sub>, несмотря на связь атмосферы объекта с воздухом наружных вентилируемых помещений. После окончания периода изоляции величины данных параметров возвращались к фоновым уровням.

*Заключение.* Пребывание практически здоровых женщин в относительно изолированном объекте с атмосферным воздухом в течение 9 сут не сопровождается выраженными изменениями паттерна дыхания, объёмов лёгочной вентиляции и параметров КОС крови. Относительное повышение РаСО<sub>2</sub> (в рамках физиологической нормы) в крови на 7-е сут пребывания в объекте, по всей вероятности, обусловлено более низкой вентиляцией атмосферы в отсеке в период исследования. Полученные результаты подтверждают необходимость в развитии данного направления исследований в условиях более длительной изоляции и при большей герметизации объекта.

**Ключевые слова:** газы крови, кислотно-основное состояние, изоляция, диоксид углерода.

**Введение.** В настоящее время в области космической физиологии и медицины наблюдается рост научного интереса к изучению последствий длительного воздействия умеренно повышенного уровня диоксида углерода, регистрируемого на борту Международной космической станции (МКС), на организм космонавтов и астронавтов [1, 2]. Респираторный ацидоз, обусловленный повышенным уровнем диоксида углерода в атмосфере космического корабля, рассматривается в качестве возможного фактора развития электролитных и метаболических нарушений, в т.ч. в качестве одной из причин нару-

шения обмена кальция в организме. Кроме этого, предполагается, что повышенная концентрация экзогенного диоксида углерода является одним из факторов повышения внутричерепного давления у космонавтов в условиях космического полёта, однако на данный момент эта гипотеза в полной мере не подтверждена экспериментальными данными [3, 4]. Умеренно повышенный уровень диоксида углерода в атмосфере МКС рассматривается также среди причин изменения чувствительности дыхательного центра у космонавтов в условиях космического полёта, что выражается, в частности, в значитель-

ном увеличении длительности волевой задержки дыхания [5, 6]. Результаты исследования кислотно-основного состояния (КОС) крови у шести здоровых мужчин при длительной изоляции в течение 520 сут (в рамках проекта «Марс-500») при среднем содержании диоксида углерода в среде гермообъекта на уровне 0,3 % свидетельствуют о развитии у обследуемых респираторного ацидоза, который был компенсирован метаболическим алкалозом [7]. Несмотря на то, что выявленные сдвиги в КОС при длительном воздействии не сопровождались изменениями кальциевого баланса, авторы справедливо предполагают вероятность возникновения негативных изменений в обмене кальция при длительном метаболическом алкалозе в аналогичных условиях у женщин или у людей более старшего возраста.

В связи с этим оценка кислотно-основного баланса в условиях изоляции в гермообъекте в рамках комплексного эксперимента, моделирующего полёт на Луну, представляет актуальную задачу.

**Цель исследования.** Изучение газового состава и кислотно-основного баланса крови у женщин в условиях 9-суточной изоляции в гермообъекте.

Поскольку уровень напряжения диоксида углерода в крови определяется в т.ч. интенсивностью вентиляции лёгких, одной из задач являлось изучение паттерна и минутного объёма дыхания в покое, а также длительности задержки дыхания на вдохе и выдохе в качестве параметра, характеризующего хемочувствительность дыхательного центра.

**Материалы и методы.** Изучение газового состава и КОС крови проводили у 6 здоровых женщин в возрасте 25–35 лет при 9-суточной изоляции в рамках эксперимента «Луна-2015», проводимого на базе Наземного экспериментального комплекса ГНЦ РФ – ИМБП РАН. Программа экспериментального исследования была одобрена Комиссией по биомедицинской этике ГНЦ РФ – ИМБП РАН, обследуемые подписали информированное согласие на участие в эксперименте.

На каждом этапе исследования определяли параметры спокойного дыхания (частоту и глубину дыхания, минутный объём ды-

хания (МОД)) в течение 2 мин в покое в положении обследуемой сидя с использованием спирометра «Этон-01» («Этон», Россия). Затем осуществляли взятие пробы артериализованной крови из пальца в гепаринизированный капилляр (Radiometer, Дания) для анализа показателей газового состава и КОС. Для артериализации крови проводили 10-минутный предварительный разогрев кисти. Для измерения параметров КОС: величины водородного показателя (pH), напряжения диоксида углерода ( $P_{aCO_2}$ ), напряжения кислорода ( $P_{aO_2}$ ), значения стандартного избытка оснований во внеклеточной жидкости (BE (Ecf)) – использовали анализатор газов крови ABL80 (Radiometer, Дания). Определение длительности максимальной задержки дыхания выполняли в положении обследуемой сидя с использованием секундомера с занесением результатов в специальные бланки.

У каждой участницы проводили 5 серий обследования в следующие сроки: в предэкспериментальный период (за 26–27 (фон 1) и 7–8 сут (фон 2) до начала изоляции), на 4-е и 7-е сут периода изоляции и на 3-и сут периода последствия.

Вышеописанную процедуру исследования в аналогичные сроки проведения эксперимента проводили у четырех условно здоровых женщин в возрасте 25–42 лет, ведущих обычную жизнедеятельность (контрольная группа). В период изоляции у одной из обследуемых контрольной группы была проведена только одна серия исследования (на 4-е сут воздействия). В период последствия исследований в контрольной группе не проводили.

Для статистической обработки данных использовали пакет прикладных программ Statistica 7.0 с применением непараметрического критерия Фридмана и в случае отклонения нулевой гипотезы ( $p < 0,05$ ) проводили парное сравнение с использованием критерия Уилкоксона. Для оценки различий параметров у обследуемых групп сравнения в предэкспериментальном периоде и в периоде изоляции использовали непараметрический критерий Манна–Уитни.

**Результаты и обсуждение.** По результатам анализа параметров спонтанного дыхания можно условно выделить две группы об-

следуемых – с обычной и низкой частотой дыхания (табл. 1). Известно, что редкое и глубокое дыхание, выявленное у обследуемых L2, L3 и L6 по величинам дыхательного объема и частоты дыхания, приводит к более эффективному использованию кислорода из единицы объема альвеолярной вентиляции [8]. В период проведения всех наблюдений в рамках эксперимента у обследуемых обеих групп показатели частоты дыхания, дыха-

тельного объема и вычисленная на их основе величина МОД сохраняли относительную стабильность в рамках индивидуальных диапазонов колебаний. Статистический анализ динамики этих параметров в ходе эксперимента также не выявил значимых различий как между измеренными показателями и фоновыми величинами, так и между данными у обследуемых в изоляции и результатами контрольной группы.

Таблица 1

## Индивидуальные величины показателей паттерна дыхания у обследуемых

| № обследуемой                        | Фон 1 | Фон 2 | 4-е сут изоляции | 7-е сут изоляции | 3-и сут последствий |
|--------------------------------------|-------|-------|------------------|------------------|---------------------|
| <b>Минутный объем дыхания, л/мин</b> |       |       |                  |                  |                     |
| L1                                   | 7,3   | 7,2   | 7,5              | 7,5              | 6,1                 |
| L2                                   | 13,3  | 13,6  | 11,5             | 12,8             | 7,9                 |
| L3                                   | 7,7   | 7,8   | 5,3              | 10,1             | 7,1                 |
| L4                                   | 9,1   | 10,5  | 8,1              | 9,5              | 7,3                 |
| L5                                   | 10,8  | 11,9  | 11,5             | 11,3             | 9,3                 |
| L6                                   | 8,1   | 9,1   | 9,0              | 8,8              | 10,1                |
| K1                                   | 9,9   | 8,7   | 8,6              | 10,0             | -                   |
| K2                                   | 8,8   | 12,2  | 10,3             | -                | -                   |
| K3                                   | 7,1   | 9,0   | 4,8              | 6,6              | -                   |
| K4                                   | 6,6   | 8,0   | 8,0              | 6,6              | -                   |
| <b>Частота дыхания, циклов/мин</b>   |       |       |                  |                  |                     |
| L1                                   | 17,0  | 16,4  | 17,1             | 15,9             | 15,3                |
| L2                                   | 16,6  | 12,0  | 13,9             | 14,6             | 12,4                |
| L3                                   | 12,4  | 7,7   | 9,1              | 10,1             | 7,1                 |
| L4                                   | 13,2  | 13,6  | 17,2             | 15,0             | 13,0                |
| L5                                   | 19,3  | 15,5  | 19,5             | 18,3             | 19,7                |
| L6                                   | 12,1  | 11,7  | 10,9             | 12,0             | 12,0                |
| K1                                   | 10,0  | 10,5  | 12,2             | 15,1             | -                   |
| K2                                   | 16,0  | 18,5  | 10,3             | -                | -                   |
| K3                                   | 10,1  | 11,5  | 9,56             | 8,3              | -                   |
| K4                                   | 7,8   | 8,5   | 7,5              | 7,6              | -                   |
| <b>Дыхательный объем, л</b>          |       |       |                  |                  |                     |
| L1                                   | 0,43  | 0,44  | 0,44             | 0,47             | 0,40                |
| L2                                   | 0,80  | 1,13  | 0,83             | 0,88             | 0,64                |
| L3                                   | 0,62  | 1,01  | 0,58             | 0,71             | 0,76                |
| L4                                   | 0,69  | 0,77  | 0,47             | 0,63             | 0,56                |
| L5                                   | 0,56  | 0,77  | 0,59             | 0,62             | 0,47                |
| L6                                   | 0,67  | 0,78  | 0,83             | 0,73             | 0,84                |
| K1                                   | 0,99  | 0,83  | 0,70             | 0,66             | -                   |
| K2                                   | 0,55  | 0,66  | 0,63             | -                | -                   |
| K3                                   | 0,7   | 0,78  | 0,5              | 0,79             | -                   |
| K4                                   | 0,85  | 0,94  | 1,06             | 0,86             | -                   |

**Примечание.** Здесь и далее L – обследуемые, принимавшие участие в 9-суточной изоляции, K – об-

следуемые контрольной группы.

В качестве основных показателей газового состава и КОС крови были проанализированы величины рН, РаСО<sub>2</sub>, РаО<sub>2</sub> и ВЕ (Есf). Первые три параметра являются измеряемыми, величина избытка (дефицита) оснований автоматически вычисляется на основе величин рН и РаСО<sub>2</sub>. Напряжение диоксида углерода в первую очередь отражает функцию дыхательной системы, в то время как ВЕ является метаболическим компонентом возможных нарушений кислотно-основного равновесия.

Анализ значений показателей КОС у обследуемых обеих групп показал, что в подавляющем большинстве измерений величины находились в пределах физиологической нормы. Однако у одной из обследуемых женщин основной группы в предэкспериментальном периоде отмечался дефицит оснований (ВЕ (Есf)=-4,5 ммоль/л), а у одной женщины контрольной группы во всех измерениях наблюдался умеренно сниженный уровень ВЕ (Есf) (-4,0 ммоль/л). Кроме того, было выявлено, что фоновые величины за 26–27 и 7–8 сут до начала эксперимента характеризуются относительным различием по уровням рН и РаСО<sub>2</sub>.

При анализе динамики уровня рН у обследуемых в условиях изоляции была обна-

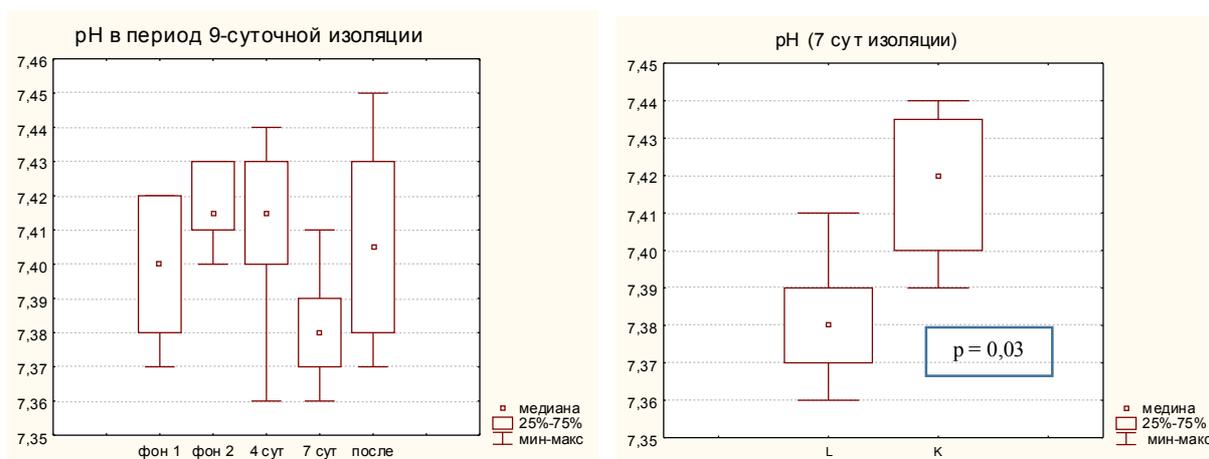
ружена тенденция к сдвигу этого параметра в сторону относительного снижения в рамках физиологической нормы на 7-е сут (p=0,051 по критерию Фридмана), при этом сравнение величин с показателями контрольной группы в данный период эксперимента выявило статистически значимое различие (p=0,03 по критерию Манна–Уитни) (табл. 2, рис. 1). На 7-е сут изоляции у обследуемых в условиях пребывания в экспериментальном комплексе был обнаружен повышенный уровень РаСО<sub>2</sub> по сравнению со вторым фоновым измерением (p=0,04) и с результатами контрольной группы (p=0,038) также в пределах физиологической нормы (рис. 2). Следует отметить, что относительно повышенное напряжение диоксида углерода в артериализованной крови не затрагивало метаболические пути компенсации, поскольку величины, определяющие избыток/дефицит оснований, характеризовались относительной стабильностью. С другой стороны, очевидно, что зарегистрированные уровни РаСО<sub>2</sub> на 7-е сут изоляции не имеют различий с величинами, полученными при первом обследовании в фоновом периоде, таким образом, они не выходят за пределы условной индивидуальной «нормы реакции» и не свидетельствуют о каких-либо патологических изменениях.

Таблица 2

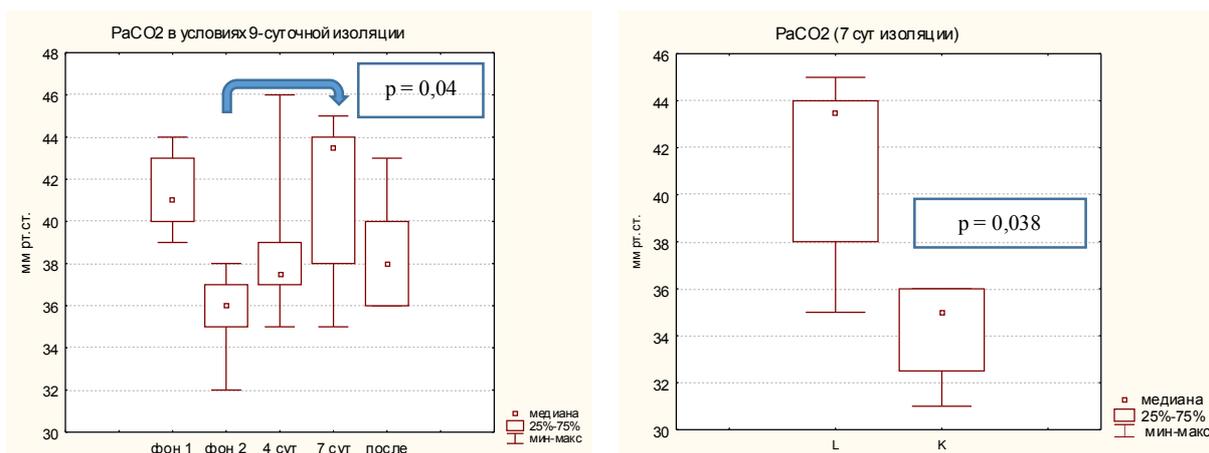
**Величины показателей газового состава и кислотно-основного состояния в пробах артериализованной крови у обследуемых при 9-суточной изоляции**

| Параметр          | Границы нормы | Фон 1                 | Фон 2                  | 4-е сут изоляции      | 7-е сут изоляции      | 3-и сут последействия |
|-------------------|---------------|-----------------------|------------------------|-----------------------|-----------------------|-----------------------|
| рН                | 7,37...7,45*  | 7,40<br>(7,38...7,42) | 7,42<br>(7,41...7,43)  | 7,41<br>(7,40...7,43) | 7,38<br>(7,37...7,39) | 7,41<br>(7,38...7,43) |
| РаСО <sub>2</sub> | 32...45*      | 42<br>(40...44)       | 36<br>(35...37)        | 38<br>(37...39)       | 44<br>(38...44)       | 38<br>(36...40)       |
| РаО <sub>2</sub>  | 70...100**    | 84<br>(84...89)       | 80<br>(79...80)        | 79<br>(73...90)       | 78<br>(75...84)       | 77<br>(65...80)       |
| ВЕ (Есf)          | -3,4...1,4*   | 0,8<br>(0,1...0,9)    | -0,95<br>(-1,6...-0,3) | 0,4<br>(-1,1...0,8)   | -0,4<br>(-1,7...0,9)  | -0,5<br>(-2,2...1,0)  |

**Примечания.** 1. Результаты представлены в виде медиан. В скобках указаны границы интерквартильного размаха (25...75 %). 2. \* – референсные значения для женщин: рН – для артериальной крови, РаСО<sub>2</sub> – для артериальной и капиллярной крови, ВЕ – для капиллярной крови [9]; \*\* – референсные величины для артериальной крови здорового взрослого человека на высоте уровня моря [10].



**Рис. 1.** Уровни pH у обследуемых в условиях изоляции (слева); сравнение данных в основной и контрольной группах на 7-е сут изоляции (справа)

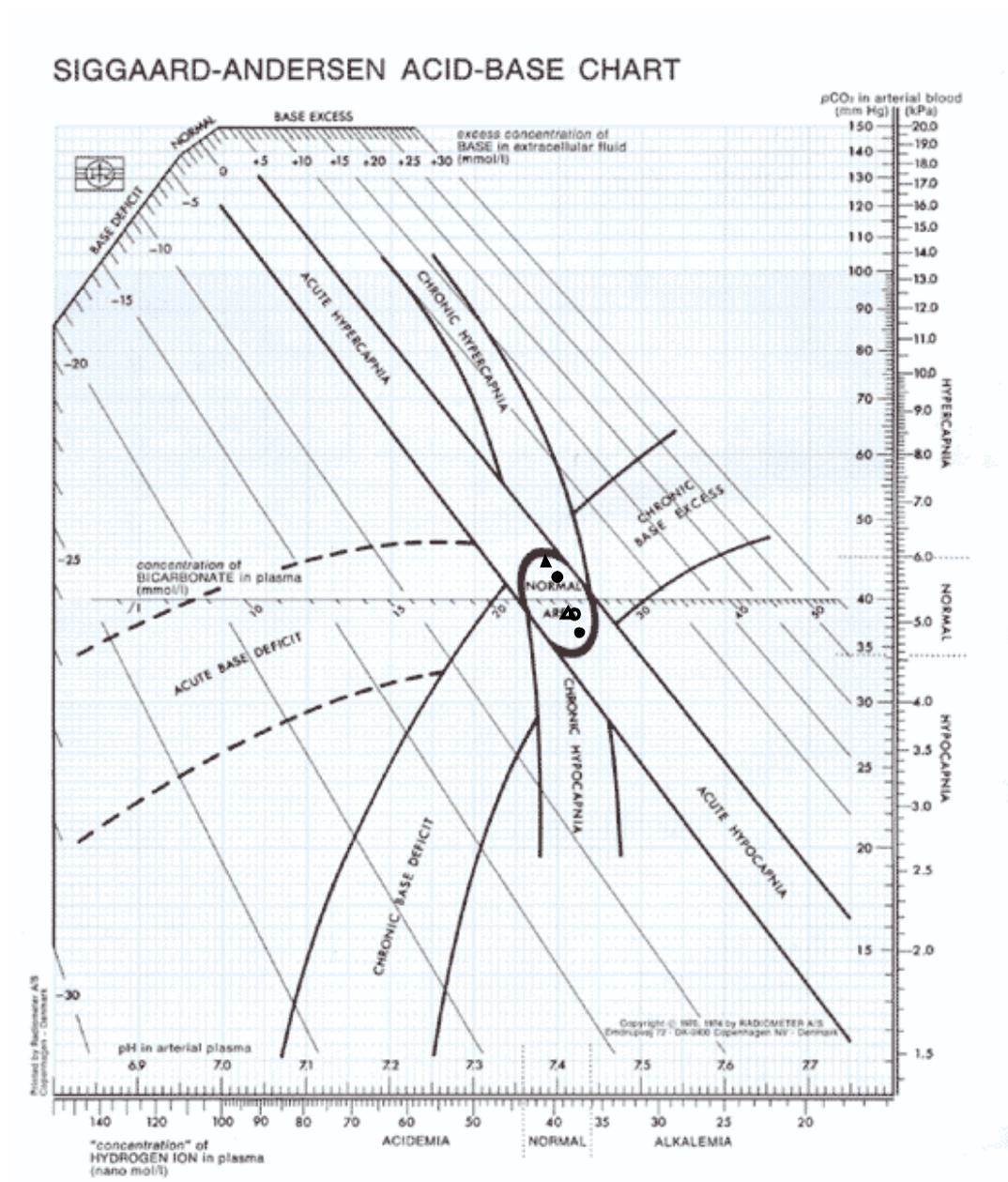


**Рис. 2.** Уровни PaCO<sub>2</sub> у обследуемых в условиях изоляции (слева); сравнение данных в основной и контрольной группах на 7-е сут изоляции (справа)

По параметрам PaO<sub>2</sub> и BE (Ecf) статистически значимых различий как в динамике при воздействии изоляции, так и при сравнении данных с результатами контрольной группы не обнаружено.

В связи с тем что внутренняя атмосфера наземного экспериментального комплекса фактически не имела строгой изоляции от атмосферы наружных вентилируемых помещений, показатели газового состава среды не отличались от атмосферных (процентное содержание CO<sub>2</sub> на уровне вентиляционных «входов в отсеки» составляло около 0,06 %). Тем не менее при отсутствии системы очистки воздуха можно допустить относительный

застой атмосферы в отсеке и накопление углекислого газа при нахождении в нем членов экипажа, что, вероятно, и привело к относительному повышению уровня PaCO<sub>2</sub> и сдвигу pH в крови обследуемых на 7-е сут пребывания в объекте. После окончания изоляции, на 3-и сут периода последствий, величины PaCO<sub>2</sub> и pH были сравнимы с фоновыми величинами. Колебания параметров КОС в течение эксперимента проиллюстрировано на номограмме Зиггарда–Андерсена по медианам величин pH и PaCO<sub>2</sub> (рис. 3). Можно отметить, что, несмотря на относительный сдвиг в сторону гиперкапнии, КОС у обследуемых находилось в зоне физиологической нормы.



**Рис. 3.** Кислотно-основное состояние крови у обследуемых в условиях эксперимента с 9-суточной изоляцией по номограмме Siggaard–Andersen (1990).

Данные представлены по медианам pH и PaCO<sub>2</sub> в следующие периоды:

- – фон (два измерения), ▲ – 4-е сут изоляции,
- ▲ – 7-е сут изоляции, ○ – 3-и сут периода последствия

Анализ данных регистрации длительности задержки дыхания на вдохе и выдохе не выявил различий как в динамике при изоляции, так и при сравнении с данными контрольной группы (табл. 3). Таким образом, пребывание в объекте с наземной атмосферой

не оказало существенного влияния на эти показатели. Однако стоит отметить, что субъективно трое обследуемых отмечали тяжесть выполняемого маневра с задержкой дыхания во время изоляции по причине низкой влажности (сухости атмосферы) в отсеках.

Таблица 3

## Показатели длительности задержки дыхания у обследуемых в условиях изоляции

| Фон 1                         | Фон 2                 | 4-е сут изоляции      | 7-е сут изоляции      | 3-и сут последствия   |
|-------------------------------|-----------------------|-----------------------|-----------------------|-----------------------|
| Задержка дыхания на вдохе, с  |                       |                       |                       |                       |
| 48,8<br>(46,1...69,3)         | 55,4<br>(49,3...59,3) | 62,4<br>(61,0...75,4) | 60,3<br>(52,0...63,6) | 59,3<br>(56,2...82,3) |
| Задержка дыхания на выдохе, с |                       |                       |                       |                       |
| 30,1<br>(20,0...40,4)         | 44,4<br>(38,5...58,2) | 49,1<br>(41,0...65,0) | 49,5<br>(43,0...52,6) | 55,2<br>(40,2...59,7) |

**Примечание.** Результаты представлены в виде медиан, в скобках указаны границы интерквартильного размаха (25...75 %).

**Выводы:**

1. Пребывание практически здоровых женщин в относительно изолированном объекте с атмосферным воздухом в течение 9 сут не сопровождается выраженными изменениями паттерна дыхания, объёмов лёгочной вентиляции и кислотно-основного состояния крови.

2. Относительное повышение напряжения  $CO_2$  в крови на 7-е сут пребывания в объекте, по всей вероятности, обусловлено более низкой вентиляцией атмосферы в отсеке в период исследования. Выявленные сдвиги показателей КОС существенно не выходили за пределы физиологической нормы здоро-

вых женщин, а после окончания воздействия величины оцениваемых параметров возвращались к фоновым уровням.

3. Полученные результаты подтверждают необходимость обязательного развития данного направления исследований в условиях более длительной изоляции и при большей герметизации объекта.

*Выражаем благодарность участницам-добровольцам, а также организаторам комплексного эксперимента «Луна-2015»: научному руководителю эксперимента к.м.н. С.А. Пономарёву и ответственному исполнителю А.Е. Смолеевскому – за возможность провести данное исследование.*

**Литература**

1. Cronyn P.D., Watkins S., Alexander D.J. Chronic exposure to moderately elevated  $CO_2$  during long-duration space flight. NASA Technical Paper. NASA/TP-2012-217358. 2012; March. URL: [http://ston.jsc.nasa.gov/collections/trs/\\_techrep/TP-2012-217358.pdf](http://ston.jsc.nasa.gov/collections/trs/_techrep/TP-2012-217358.pdf) (дата обращения: 09.06.2016).
2. Marshall-Bowman K., Mulder E., Rittweger J. Cerebral and ocular fluid balance as a function of hydrostatic pressure gradients and environmental factors: insights into VIIP syndrome. 20<sup>th</sup> IAA Humans in Space Symposium Book of abstracts. 2015, June 29 – July 3; Prague, Czech Republic. Prague: CSO IAA; 2015: 24.
3. Laurie S.S., Hu X., Lee S. M.C., Martin D.S., Phillips T.R., Ploutz-Snyder R., Smith S.M., Stenger M.B., Taibbi G., Zwart S.R., Vizzeri G. Effect of 1 % inspired  $CO_2$  during head-down tilt on ocular structures, cerebral blood flow, and visual acuity in healthy human subjects. URL: <http://ntrs.nasa.gov/archive/nasa/casi.ntrs.nasa.gov/20150021478.pdf> (дата обращения: 09.06.2016).
4. Hughson R.L., Yee N., Greaves D. Elevated inspired and end-tidal  $pCO_2$  on the International Space Station. URL: [http://www.fasebj.org/content/30/1\\_Supplement/762.3](http://www.fasebj.org/content/30/1_Supplement/762.3) (дата обращения: 09.06.2016).
5. Funtova I.I., Chernikova A.G., Fedorova I.N., Baranov V.M., Tank J., Baevsky R.M. Some results of scientific experiment “Pneumocard” aboard the International Space Station. 17<sup>th</sup> IAA Humans in Space Symposium Book of abstracts. 2009, June 7–11; Moscow, Russia. Moscow; 2009: 43–44.
6. Баранов В.М., Попова Ю.А., Суворов А.В., Дьяченко А.И., Колесников В.И., Миняева А.В., Миняев В.И. Исследование регуляции и биомеханики дыхания в условиях космического полёта. В кн.: Григорьев А.И., Ушаков И.Б., ред. Космическая биология и медицина. Т. 2. Медико-биоло-

- гические исследования на российском сегменте МКС. Воронеж: Научная книга; 2011: 72–92.
7. *Suvorov A.V., Nichiporuk I.A., Imbraini M.* Influence of the increased concentration of carbon dioxide on the person during long-term isolation in closed environment. Сборник материалов Международного симпозиума по результатам экспериментов, моделирующих полёт на Марс (Марс-500). 23–25 апреля 2012. М.; 2012: 104.
  8. *Шик Л.Л., Канаев Н.Н.*, ред. Руководство по клинической физиологии дыхания. Л.: Медицина; 1980. 376.
  9. *Козинец Г.И.* Физиологические системы организма человека, основные показатели. М.: Триада-Х; 2000. 336.
  10. *Микульчик П.* Диагностика критических состояний. Кислотно-щелочное равновесие, газовый состав крови и другие параметры: пер. с англ. М.: ЗАО «Медсервис»; 2009. 131.

## BLOOD GASES AND ACID-BASE BALANCE IN HEALTHY WOMEN UNDER 9-DAY ISOLATION IN CLOSED-ENVIRONMENT LIVING

Y.A. Popova, A.V. Suvorov

State Scientific Center of the Russian Federation –  
Institute for Biomedical Problems, Russian Academy of Sciences, Moscow, Russia

e-mail: julija.popova@gmail.com

*Nowadays, chronic exposure to moderately elevated CO<sub>2</sub> is considered to be one of the most important factors causing some disorders in astronauts and cosmonauts on long-term space flights. Among these disorders are vision impairment and intracranial pressure (VIIP) syndrome, increased intracranial pressure, and metabolic consequences induced by microgravity. The objective of the study was to analyze blood gases and acid-base balance in women under 9-days isolation in closed-environment living. It was a part of international experiments simulating flights to the Moon.*

*Materials and Methods.* Six practically healthy women were examined before, during and after 9-day isolation. At the same time 4 women (a control group) were examined under normal conditions within the same time limits. The main indicators of acid-base balance (pH, PaCO<sub>2</sub>, PaO<sub>2</sub>, BE) were measured. Respiratory minute volume at rest (spirometry test) was conducted; maximum breath holding time after both inhalation and exhalation was measured.

*Results and Discussion.* The data obtained demonstrated that the breathing pattern, breath holding time and acid-base balance had no marked changes in both groups. However, the decrease of pH and increase of PaCO<sub>2</sub> were observed on the 7<sup>th</sup> day in closed-environment living. Changes of these parameters were not accompanied by the activation of compensatory metabolic pathways. The revealed changes in pH and PaCO<sub>2</sub> were probably due to reduced air ventilation in the chamber and accumulation of CO<sub>2</sub>, although the air in the closed chamber was connected with the air in the ventilated one. During the recovery period, all the investigated parameters got back to initial levels.

*Conclusion.* 9-day stay of healthy women in a relatively isolated environment with ambient air was not accompanied by evident changes in breathing pattern, pulmonary ventilation volume and acid-base balance parameters. Relative increase in PaCO<sub>2</sub> (within physiological range) in blood on the 7<sup>th</sup> day in closed-environment living was probably due to reduced air ventilation in the chamber during the trial. The results obtained confirm the need for further investigation under prolonged isolation in an airtight module.

**Keywords:** blood gases, acid-base balance, isolation, carbon dioxide.

### References

1. Cronyn P.D., Watkins S., Alexander D.J. Chronic exposure to moderately elevated CO<sub>2</sub> during long-duration space flight. *NASA Technical Paper*. NASA/TP-2012-217358. 2012; March. Available at: [http://ston.jsc.nasa.gov/collections/trs/\\_techrep/TP-2012-217358.pdf](http://ston.jsc.nasa.gov/collections/trs/_techrep/TP-2012-217358.pdf) (accessed: 09.06.2016).
2. Marshall-Bowman K., Mulder E., Rittweger J. Cerebral and ocular fluid balance as a function of hydrostatic pressure gradients and environmental factors: insights into VIIP syndrome. *20<sup>th</sup> IAA Humans in Space Symposium Book of abstracts*. 2015, June 29 – July 3; Prague, Czech Republic. Prague: CSO IAA; 2015: 24.

3. Laurie S.S., Hu X., Lee S.M.C., Martin D.S., Phillips T.R., Ploutz-Snyder R., Smith S.M., Stenger M.B., Taibbi G., Zwart S.R., Vizzeri G. *Effect of 1 % inspired CO<sub>2</sub> during head-down tilt on ocular structures, cerebral blood flow, and visual acuity in healthy human subjects*. Available at: <http://ntrs.nasa.gov/archive/nasa/casi.ntrs.nasa.gov/20150021478.pdf> (accessed: 09.06.2016).
4. Hughson R.L., Yee N., Greaves D. *Elevated inspired and end-tidal pCO<sub>2</sub> on the International Space Station*. Available at: [http://www.fasebj.org/content/30/1\\_Supplement/762.3](http://www.fasebj.org/content/30/1_Supplement/762.3) (accessed: 09.06.2016).
5. Funtova I.I., Chernikova A.G., Fedorova I.N., Baranov V.M., Tank J., Baevsky R.M. Some results of scientific experiment "Pneumocard" aboard the International Space Station. *17<sup>th</sup> IAA Humans in Space Symposium Book of abstracts. 2009 June 7–11; Moscow, Russia*. Moscow; 2009: 43–44.
6. Baranov V.M., Popova Yu.A., Suvorov A.V., D'yachenko A.I., Kolesnikov V.I., Minyaeva A.V., Minyaev V.I. *Issledovanie regulyatsii i biomekhaniki dykhaniya v usloviyakh kosmicheskogo poleta* [Studies on regulation and biomechanics of respiration in space flights]. V kn.: Grigor'ev A.I., Ushakov I.B. *Kosmicheskaya biologiya i meditsina* [Space biology and medicine]. Vol 2. *Mediko-biologicheskie issledovaniya na rossiyskom segmente MKS* [Biomedical studies on Russian Orbital Segment]. Voronezh: Nauchnaya kniga; 2011. 72–92 (in Russian).
7. Suvorov A.V., Nichiporuk I.A., Imbrani M. Influence of the increased concentration of carbon dioxide on the person during long-term isolation in closed environment. *Proceedings of the International Symposium «Mars-500». April 23–25, 2012*. Moscow; 2012: 104.
8. Shik L.L., Kanaev N.N., red. *Rukovodstvo po klinicheskoy fiziologii dykhaniya* [Handbook on Respiratory Physiology]. Leningrad: Meditsina; 1980. 376 (in Russian).
9. Kozinets G.I. *Fiziologicheskie sistemy organizma cheloveka, osnovnye pokazateli* [Physiological systems of human organism; Basic parameters]. Moscow: Triada-X; 2000. 336 (in Russian).
10. Mikul'chik P. *Diagnostika kriticheskikh sostoyaniy. Kislotno-shchelochnoe ravnovesie, gazovyy sostav krovi i drugie parametry* [Diagnosis of clinical conditions. Acid-base balance, blood gases, and other options]. Moscow: Medservis; 2009. 131 (in Russian).

УДК 612.18

## ОЦЕНКА РЕЗЕРВНЫХ ВОЗМОЖНОСТЕЙ ИНСПИРАТОРНОЙ МУСКУЛАТУРЫ ЧЕЛОВЕКА С ИСПОЛЬЗОВАНИЕМ ИНДЕКСА «НАПРЯЖЕНИЕ – ВРЕМЯ»\*

М.О. Сегизбаева, Г.А. Данилова, С.Д. Солнушкин,  
В.Н. Чихман, Н.П. Александрова

*ФГБУН «Институт физиологии им. И.П. Павлова РАН», г. Санкт-Петербург, Россия*

e-mail: marina@infran.ru

**Цель исследования.** Изучение функциональных возможностей инспираторных мышц здорового человека до и после выполнения велоэргометрической нагрузки возрастающей мощности «до отказа» на основе измерения индекса «напряжение – время».

**Материалы и методы.** Измеряли силовые и временные параметры мышечных сокращений и рассчитывали индекс «напряжение – время» при помощи специально разработанной экспериментальной модели прибора для оценки функционального состояния дыхательной мускулатуры.

**Результаты.** Тяжелая мышечная нагрузка приводила к снижению функционального резерва инспираторных мышц. После выполнения нагрузки максимальное инспираторное давление снижалось на 9 % ( $p < 0,05$ ), значения индекса возрастали на 75 % ( $p < 0,05$ ).

**Заключение.** Индекс «напряжение – время» является адекватным показателем, отражающим функциональное состояние инспираторных мышц человека, и позволяет оценить их резервные возможности после выполнения тяжелых мышечных нагрузок. Применение индекса возможно и целесообразно в практике спортивной медицины, клинической практике, экспериментальных исследованиях функции дыхательной системы.

**Ключевые слова:** индекс «напряжение – время», дисфункция инспираторных мышц, мышечная нагрузка.

**Введение.** Оценка функционального состояния респираторных мышц чрезвычайно важна при проведении комплексного исследования функции системы дыхания у пациентов с бронхолегочными, сердечно-сосудистыми, нейромышечными заболеваниями. Функциональная недостаточность дыхательной мускулатуры может являться причиной вентиляционных нарушений, приводящих к выраженным клиническим проявлениям: дыхательному дискомфорту, гиповентиляции, респираторному ацидозу и гипоксемии. В ряде случаев дополнительная информация о функциональных возможностях моторного аппарата системы дыхания способствует своевременной и точной диагностике, а так-

же помогает клиницистам выбрать наиболее эффективные методы коррекции патологических состояний. Кроме того, оценка потенциальных резервных возможностей дыхательных мышц: их силы и выносливости, устойчивости к развитию утомления при увеличении нагрузки – также имеет большое значение в спортивной и реабилитационной медицине, практике тренировочного процесса спортсменов, физиологии экстремальных состояний.

Одним из современных и информативных методов исследования функции дыхательной мускулатуры является измерение индекса «напряжение – время», учитывающего силовые и временные составляющие мышечного сокращения. Впервые определение индекса «напряжение – время» для диафрагмы было предложено Bellemare и

\* Работа поддержана программой президиума РАН «Фундаментальные исследования для разработки биомедицинских технологий».

Grassino в 1982 г. [1]. Индекс рассчитывается как произведение среднего трансдиафрагмального давления  $P_{di}/P_{di\max}$  на значение «полезного цикла»:  $TT_{di}=P_{di}/P_{di\max} \cdot T_I/T_T$ , где  $P_{di}$  – величина трансдиафрагмального давления,  $P_{di\max}$  – максимальное трансдиафрагмальное давление,  $T_I$  – длительность инспираторной фазы дыхательного цикла,  $T_T$  – длительность всего дыхательного цикла. Использование трансдиафрагмального давления для диагностики диафрагмального утомления обусловлено тем, что, согласно теоретическим данным, его величина прямо связана с напряжением, возникающим в мышечных волокнах диафрагмы, и является надежным показателем, характеризующим силу диафрагмального сокращения. При увеличении вентиляторной нагрузки значения индекса  $TT_{di}$  возрастают, а при развитии утомления превосходят свой критический уровень, равный 0,15 [2, 3].

Однако на практике измерение индекса в такой модификации имеет ряд ограничений, связанных с трудоемкостью регистрации трансдиафрагмального давления, сопряженной с введением эзофагального и гастрального зондов и причинением выраженного дискомфорта пациентам. Помимо этого, индекс «напряжение – время»  $TT_{di}$  отражает исключительно работу диафрагмы, не учитывая вклад инспираторных мышц грудной клетки, а также вспомогательной инспираторной мускулатуры в генерацию давления для обеспечения адекватной вентиляции легких. Вместе с тем следует учитывать, что при увеличении нагрузки на моторный аппарат системы дыхания возрастает сила сокращений не только диафрагмы, но и других инспираторных мышц, что проявляется в резком росте инспираторных колебаний плеврального (пищеводного) давления. В связи с этим была предложена и апробирована неинвазивная методика определения индекса «напряжение – время»  $TT_{0,1}$ , основанная на измерении инспираторного ротового окклюзионного давления и максимального инспираторного ротового давления [4–8]. Для регистрации окклюзионного ротового давления инспираторный контур перекрывается на 100 мс в самом начале вдоха. Максимальное инспираторное давление измеряется в ротовой полос-

ти при максимальных инспираторных усилиях, выполненных при полном перекрытии инспираторного контура. При этом часто используется обратная зрительная связь с монитором, на котором испытуемый видит колебания развиваемого им инспираторного давления. Производится не менее 5 попыток через 1 мин каждая. Измеренные величины  $P_{0,1}$  и  $P_{I\max}$  используются вместо  $P_{di}$  и  $P_{di\max}$  для расчета индекса «время – напряжение»:  $TT_{0,1}=P_{0,1}/P_{I\max} \cdot T_I/T_T$ . При проведении специальных методических исследований были обнаружены корреляционные зависимости с высоким коэффициентом корреляции между  $TT_{di}$  и  $TT_{0,1}$  ( $r=0,915$ ;  $p<0,001$ ),  $P_{di}/P_{di\max}$  и  $P_{0,1}/P_{I\max}$  ( $r=0,952$ ;  $p<0,001$ ),  $P_{0,1}$  и  $P_{es}$  ( $r=0,816$ ;  $p=0,04$ ),  $P_{0,1}$  и  $P_{di}$  ( $r=0,806$ ;  $p=0,005$ ) [8].

**Цель исследования.** Изучение влияния мышечной нагрузки возрастающей мощности на функциональные возможности инспираторных мышц здорового человека на основе измерения индекса «напряжение – время»  $TT_{0,1}$  при помощи разработанной экспериментальной модели прибора для оценки функционального состояния дыхательных мышц.

**Материалы и методы.** В исследовании принимали участие 10 здоровых мужчин в возрасте 19–27 лет. До начала исследования все участники были осмотрены врачом-пульмонологом, не имели в анамнезе пульмонологических, сердечно-сосудистых и нейромышечных заболеваний и не были подвержены острым респираторным вирусным инфекциям в течение предшествующих 2 мес. Все обследуемые были подробно проинформированы о применяемых методиках, последовательности проведения исследований и дали письменное согласие на участие в эксперименте. Все исследования проведены в соответствии с положениями Хельсинской декларации об исследованиях с участием человека. Для того чтобы стандартизировать получаемые результаты, все приглашенные к участию в исследовании были одной возрастной категории, имели сходные антропометрические данные, а также примерно одинаковый уровень физической подготовленности. Обследуемые не имели табачной зависимости и не принимали каких-либо фармацевтических препаратов.

Оценку функционального резерва инспираторных мышц проводили до (контроль) и после выполнения велоэргометрической нагрузки. Все испытуемые выполняли мышечную нагрузку возрастающей мощности ступенчато «до отказа». Стартовая нагрузка составляла 50 Вт, последовательно увеличиваясь каждые 3 мин на 50 Вт до достижения 150 Вт. После этого нагрузка автоматически возрастала на 25 Вт каждую минуту. Частота педалирования составляла 60–70 об./мин. В ходе исследования испытуемые дышали через дыхательную маску (Hans Rudolph, USA), последовательно соединенную с пластиковой клапанной коробкой, разделяющей инспираторный и экспираторный контуры. Объемно-временные и метаболические респираторные параметры непрерывно регистрировались в покое и во время выполнения нагрузочного теста с помощью спиро-эргометрической установки (Quark CPET Lab, Cosmed, Italy). До начала проведения теста с нагрузкой возрастающей мощности и через 15–20 мин после его завершения производилось измерение индекса «напряжение – время» с помощью специально разработанного аппаратно-программного комплекса (рис. 1).

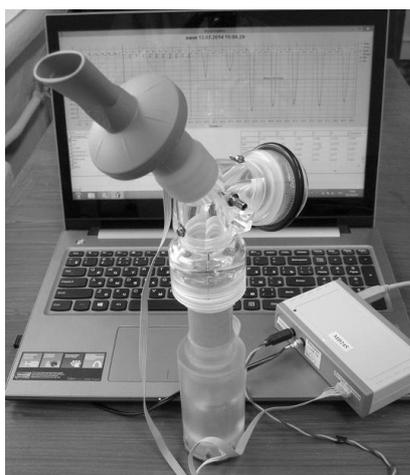
Основа прибора – специально созданное устройство MD245, производящее снятие показаний с датчика давления MPX53GP (Freescale Semiconductor). Прибор для регистрации необходимых показателей и расчета индекса «напряжение – время» состоит из загубника, пластиковой клапанной коробки для разделения инспираторного и экспираторного потоков, а также дополнительного электромагнитного клапана на входе инспираторного воздуховода. Прибор позволяет производить непрерывную регистрацию и расчет инспираторного ротового давления при спокойном дыхании ( $P_{ml}$ ), при кратковременном перекрытии инспираторного потока ( $P_{0,1}$ ) – окклюзионное инспираторное давление, а также при выполнении максимальных инспираторных усилий при полном перекрытии инспираторного контура ( $P_{ml\ max}$  или MIP).

Измерение давления осуществляется с помощью сигма-дельта АЦП AD7192 (Analog Devices) с последующей передачей цифро-

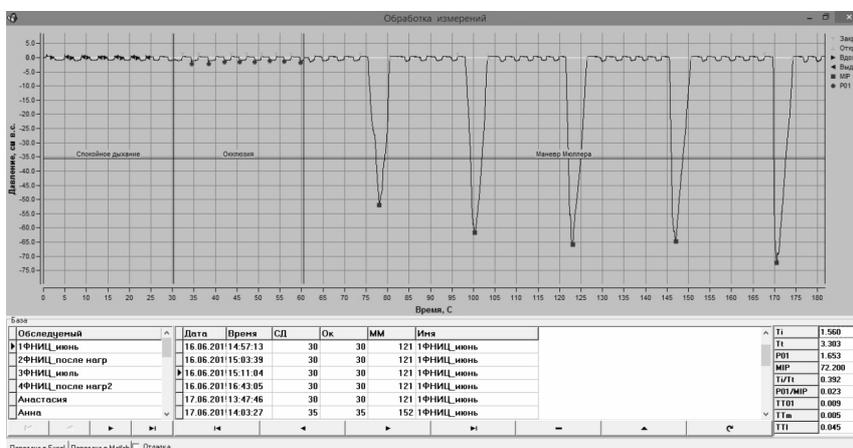
го результата по интерфейсу USB в персональный компьютер. Управление устройством MD245, включая управление электромагнитным клапаном перекрытия инспираторного контура, осуществляется с помощью компьютера с интерфейсом USB 2.0 Full-Speed. Специально разработанное программное обеспечение осуществляет на базе устройства MD245 регистрацию инспираторного ротового давления, управление электромагнитным клапаном перекрытия инспираторного контура, графическое отображение регистрируемого давления во времени, определение временных параметров дыхательного цикла, сохранение регистрируемых сигналов в базе данных, а также вычисление и сохранение всех необходимых параметров (рис. 2). Расчет индекса «напряжение – время» автоматически производился по формуле  $TT_{0,1} = P_{0,1} / P_{ml\ max} \cdot T_I / T_T$ , где  $P_{0,1}$  – инспираторное ротовое окклюзионное давление, регистрируемое во время спокойного дыхания при кратковременном (0,1 с) перекрытии инспираторного контура (давление, развиваемое в маске (во рту) испытуемого по время перекрытия контура вдоха, выравнивается с альвеолярным давлением и отражает силу сокращений всех инспираторных мышц),  $P_{ml\ max}$  – максимальное инспираторное давление, регистрируемое при максимальном инспираторном маневре при перекрытии инспираторного контура (отражает максимальную силу сокращений всех инспираторных мышц),  $T_I$  – длительность инспираторной фазы дыхательного цикла,  $T_T$  – длительность полной фазы дыхательного цикла.

Статистическая обработка полученных результатов производилась программными средствами. Результаты представлены в виде средней и ее стандартной ошибки ( $M \pm m$ ). Различия средних величин считались достоверными при уровне значимости  $p < 0,05$ .

**Результаты и обсуждение.** Основные антропометрические и спирометрические показатели участников исследования представлены в табл. 1. Все испытуемые были здоровы и имели соответствующие росту и весу спирометрические показатели.



**Рис. 1.**  
Прибор для оценки функционального состояния инспираторных мышц (экспериментальная модель)



**Рис. 2.** Интерфейс программы для измерения и расчета индекса «напряжение – время» инспираторных мышц человека

Максимальная мощность выполненной нагрузки составила  $244,2 \pm 15,4$  Вт. У всех испытуемых рост минутной вентиляции ( $V_E$ ) обеспечивался за счет увеличения как частоты дыхания, так и величины дыхательного объема (табл. 2).

Однако следует отметить, что у некоторых испытуемых на последних секундах нагрузки прирост легочной вентиляции прекращался, и даже наблюдалось снижение ее значений, причем резко возрастала частота дыхания и снижалась величина дыхательного объема (рис. 3). Такой паттерн дыхательных движений характерен для подверженных утомлению респираторных мышц и является косвенным подтверждением развития процесса утомления. При таком режиме работы сила мышечных сокращений снижается, уменьшается величина дыхательного объема, падает время мышечного расслабления ( $T_E$ ),

т.е. проявляются все косвенные признаки развития процесса утомления дыхательной мускулатуры. Это приводит к ограничению прироста минутной вентиляции легких, ее несоответствию метаболическим запросам организма и отказу от продолжения выполнения мышечной нагрузки. В работах последних лет было показано, что при выполнении тяжелых мышечных нагрузок даже у здорового человека развивается утомление дыхательных мышц [9, 10]. Дисфункция респираторной мускулатуры может вносить вклад в ограничение максимальной работоспособности человека, особенно если нагрузка выполняется на фоне резистивного сопротивления дыханию [11, 12]. Для того чтобы количественно оценить функциональный резерв инспираторных мышц до и после проведения нагрузочного теста возрастающей мощности «до отказа», мы сравнили силовые

и временные параметры сокращения инспираторных мышц, а также значения индекса «напряжение – время» в покое (контроль) и после выполнения тяжелой мышечной нагрузки. Результаты проведенных измерений показали, что в условиях спокойного дыхания у здоровых молодых мужчин все составляющие индекса соответствуют норме и сопоставимы с данными других авторов (табл. 3) [4, 7].

Результаты расчета индекса «напряжение – время» и анализ изменения его силовых и временных составляющих после выполнения тяжелых мышечных нагрузок показали, что нагрузка вызывает снижение функционального резерва инспираторной мускулатуры. Значения индекса  $TT_{0,1}$  после нагрузочного теста значительно превышали контрольные показатели – на 75 % (табл. 3). Это соответствует литературным данным [4, 7]. Увеличение индекса после нагрузки происходило преимущественно за счет изменения силовой составляющей мышечного сокращения: максимальное инспираторное давление снижалось, возрастало окклюзионное ротовое дав-

ление (табл. 3). Временной компонент существенно не изменялся. Однако следует отметить, что исследование проходило через 15–20 мин после завершения нагрузки, за это время ритм дыхания полностью восстанавливался до контрольных значений, и временная составляющая мышечного сокращения не оказывала влияния на индекс  $TT_{0,1}$ . Для получения наиболее объективных данных следует проводить измерения непосредственно после завершения нагрузочного теста. Таким образом, простой и легко определяемый индекс «напряжение – время»  $TT_{0,1}$  может быть чрезвычайно информативен и полезен для оценки функциональных возможностей инспираторных мышц человека и применяться при проведении комплексной оценки функционального состояния кардиореспираторной системы спортсменов, а также влияния общего тренировочного процесса на функцию респираторной мускулатуры и эффекта специфической тренировки дыхательной мускулатуры на ее выносливость и устойчивость к развитию утомления.

Таблица 1

### Основные антропометрические и спирометрические показатели испытуемых

| Параметр                 | Значение  |
|--------------------------|-----------|
| Возраст, лет             | 23,5±2,6  |
| Рост, см                 | 175,8±2,8 |
| Вес, кг                  | 69,6±4,9  |
| BMI                      | 22,9±1,5  |
| FVC, лет                 | 5,38±0,25 |
| FVC, %                   | 106,8±7,8 |
| FEV <sub>1</sub> , лет   | 4,6±0,4   |
| FEV <sub>1</sub> , %     | 107,8±5,8 |
| PEF, л/с                 | 9,7±0,7   |
| PEF, %                   | 101,4±6,1 |
| FEV <sub>1</sub> /FVC, % | 85,2±2,8  |
| PIF, л/с                 | 7,2±1,0   |
| MVV, л/с                 | 152,2±8,8 |
| MVV, %                   | 84,8±5,2  |

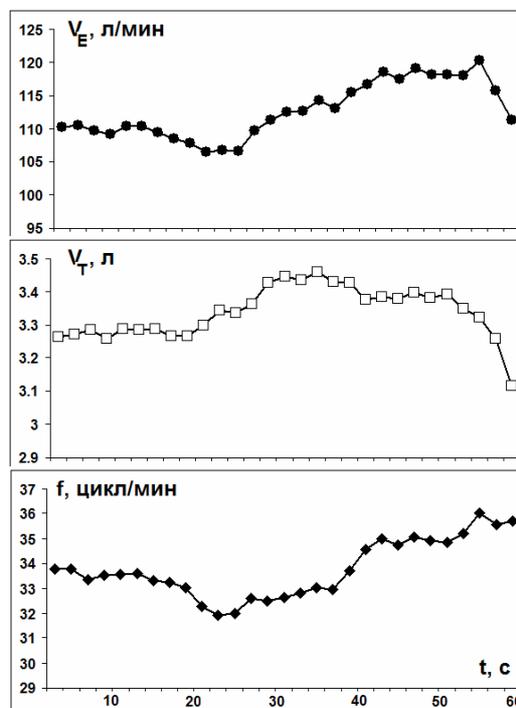
**Примечания:** 1. Данные представлены в виде средней и ее стандартной ошибки ( $M \pm m$ ). 2. BMI – индекс массы тела; FVC – форсированная жизненная емкость легких; FEV<sub>1</sub> – объем выдоха в первую секунду; PEF – пиковая скорость выдоха; FEV<sub>1</sub>/FVC – индекс Тиффно; PIF – максимальная скорость вдоха; MVV – максимальная вентиляция легких.

Таблица 2

**Кардиореспираторные параметры и основные показатели работоспособности  
в покое и на последней минуте выполнения мышечной нагрузки «до отказа»**

| Параметр  | Контроль (покой) | Последняя мин нагрузки |
|---|------------------|------------------------|
| $W_{max}$ , В                                       |                  | 244,2±15,4             |
| $V_E$ , л/мин                                       | 9,8±0,4          | 98,5±7,6               |
| $V_T$ , л   | 0,6±0,3          | 2,7±0,3                |
| $f_b$ , цикл/мин                                    | 14,0±2,7         | 34,5±2,3               |
| $V_{O_2}$ , л/мин                                   | 0,28±0,03        | 3,21±0,32              |
| $V_{O_2}$ , мл·кг <sup>-1</sup> ·мин <sup>-1</sup>  | 3,82±0,38        | 42,8±0,9               |
| $V_{CO_2}$ , л/мин                                  | 0,22±0,02        | 3,29±0,22              |
| $V_{CO_2}$ , мл·кг <sup>-1</sup> ·мин <sup>-1</sup> | 3,30±0,26        | 42,90±1,92             |
| RER   | 0,77±0,05        | 1,11±0,12              |
| ЧСС, уд./мин  | 76,8±3,6         | 181,1±7,4              |
| $O_{2-pulse}$ , мл/уд.                              | 3,50±0,19        | 18,6±1,5               |
| PE <sub>T</sub> CO <sub>2</sub> , мм рт. ст.        | 32,44±1,20       | 38,88±2,34             |
| PE <sub>T</sub> O <sub>2</sub> , мм рт. ст.         | 106,81±2,70      | 116,28±2,65            |
| PWC <sub>170</sub> , В                              |                  | 196,4±23,3             |
| PWC <sub>170</sub> , В/кг                           |                  | 2,5±0,5                |
| АП, В   |                  | 210,1±12,7             |

**Примечания:** 1. Данные представлены в виде средней и ее стандартной ошибки ( $M \pm m$ ). 2.  $W_{max}$  – максимальная мощность выполненной нагрузки;  $V_E$  – минутная вентиляция легких;  $V_T$  – дыхательный объем;  $f_b$  – частота дыхания;  $V_{O_2}$  – потребление кислорода;  $V_{CO_2}$  – выделение CO<sub>2</sub>; RER – дыхательный коэффициент; ЧСС – частота сердечных сокращений;  $O_{2-pulse}$  – кислородный пульс; PE<sub>T</sub>CO<sub>2</sub> – end-tidal CO<sub>2</sub>; PE<sub>T</sub>O<sub>2</sub> – end-tidal O<sub>2</sub>; PWC<sub>170</sub> – мощность нагрузки при ЧСС 170 уд./мин; АП – порог анаэробного обмена.



**Рис. 3.** Динамика минутной вентиляции легких ( $V_E$ , л/мин), дыхательного объема ( $V_T$ , л) и частоты дыхания ( $f$ , цикл/мин) у испытуемого № 2 на последней минуте нагрузки.  
По оси абсцисс – время ( $t$ , с)

Таблица 3

**Значения индекса «напряжение – время» инспираторных мышц и его компонентов в покое и после выполнения мышечной нагрузки возрастающей мощности «до отказа»**

| Параметр                       | До нагрузки                  | После нагрузки                |
|--------------------------------|------------------------------|-------------------------------|
| MIP, см вод. ст.               | 96,0±4,6<br>(70–108)         | 87,4±5,8*<br>(55–110)         |
| T <sub>I</sub> , с             | 1,6±4,6<br>(1,4–1,7)         | 1,38±0,13<br>(1,2–2,0)        |
| T <sub>T</sub> , с             | 3,5±0,2<br>(2,3–5,2)         | 3,0±0,3<br>(2,2–4,2)          |
| P <sub>0,1</sub> , с           | 1,08±0,13<br>(0,4–1,7)       | 1,39±0,21*<br>(0,4–2,8)       |
| T <sub>I</sub> /T <sub>T</sub> | 0,36±0,02<br>(0,26–0,41)     | 0,37±0,03<br>(0,23–0,45)      |
| P <sub>0,1</sub> /MIP          | 0,013±0,002<br>(0,006–0,023) | 0,018±0,004*<br>(0,004–0,020) |
| TT <sub>0,1</sub>              | 0,004±0,002<br>(0,002–0,007) | 0,007±0,002*<br>(0,002–0,019) |

**Примечания:** 1. MIP – максимальное инспираторное ротовое давление, T<sub>I</sub> – длительность инспираторной фазы дыхательного цикла, T<sub>T</sub> – длительность полной фазы дыхательного цикла, T<sub>I</sub>/T<sub>T</sub> – «полезный» цикл, или отношение длительности инспираторной фазы к длительности всей фазы дыхательного цикла, P<sub>0,1</sub> – окклюзионное инспираторное ротовое давление, P<sub>0,1</sub>/MIP – отношение окклюзионного инспираторного ротового давления к максимальному инспираторному ротовому давлению, TT<sub>0,1</sub> – индекс «напряжение – время». 2. \* – различия достоверны по сравнению с контрольными данными (p<0,05). 3. В скобках указан разброс значений показателей в группе испытуемых.

**Заключение.** Результаты исследования показали, что при выполнении мышечной нагрузки возрастающей мощности «до отказа» у здорового человека наблюдаются признаки дисфункции респираторной мускулатуры, проявляющиеся в развитии ее утомления. Длительная и усиленная работа инспираторных мышц способствует снижению их функционального резерва, приводящему к ограничению прироста минутной вентиляции лег-

ких на высоких мощностях физической нагрузки. Адекватным показателем, отражающим функциональное состояние инспираторных мышц и позволяющим оценить их резервные возможности, является индекс «напряжение – время» TT<sub>0,1</sub>. Применение индекса возможно и целесообразно в практике спортивной медицины, клинической практике, экспериментальных исследованиях функции дыхательной системы.

### Литература

1. Bellemare F., Grassino A. Effect of pressure and timing of contraction on human diaphragm fatigue. J. Appl. Physiol. 1982; 53 (5): 1190–1195.
2. Bellemare F., Grassino A. Evaluation of human diaphragm fatigue. J. Appl. Physiol. 1982; 53 (5): 1196–1206.
3. Bellemare F., Grassino A. Force reserve of the diaphragm in patient with chronic obstructive pulmonary disease. J. Appl. Physiol. 1983; 55 (1): 8–15.
4. Chlif M., Keochkerian D., Feki Y., Vaidie A., Choquet D., Ahmaidi S. Inspiratory muscle activity during incremental exercise in obese men. Int. J. Obes. (Lond.). 2007; 31 (9): 1456–1463.
5. Garcia-Rio F., Pino J.M., Ruiz A., Diaz S., Prados C., Villamor J. Accuracy of noninvasive estimates of respiratory muscle effort during spontaneous breathing in restrictive diseases. J. Appl. Physiol. 2003; 95 (4): 1542–1549.

6. *García-Río F., Mediano O., Pino J.M., Lores V., Fernández I., Alvarez-Sala J.L., Villamor J.* Noninvasive measurement of the maximum relaxation rate of inspiratory muscles in patients with neuromuscular disorders. *Respiration*. 2006; 73 (4): 474–480.
7. *Hayot M., Ramonatxo M., Matecki S., Millic-Emili J., Prefault C.* Noninvasive assessment of inspiratory muscle function during exercise. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2000; 162 (6): 2201–2207.
8. *Ramonatxo M., Boulard P., Prefault C.* Validation of a noninvasive tension-time index of inspiratory muscles. *J. Appl. Physiol.* 1995; 78 (2): 646–653.
9. *Romer L.M., Polkey M.I.* Exercise-induced respiratory muscle fatigue: implications for performance. *J. Appl. Physiol.* 2008; 104 (3): 879–888.
10. *Segizbaeva M.O., Donina Zh.A., Timofeev N.N., Korolyov Yu.N., Golubev V.N., Aleksandrova N.P.* EMG-analyses of human inspiratory muscle resistance to fatigue during exercise. *Adv. Exp. Med. and Biol.* 2013; 788: 197–205.
11. *Perlovitch R., Gefen A., Elad D., Ratnovsky A. Kramer M.R., Halpern P.* Inspiratory muscles experience fatigue faster than the calf muscles during treadmill marching. *Respir. Physiol. & Neurobiol.* 2007; 156 (1): 61–68.
12. *Segizbaeva M.O., Aleksandrova N.P.* Effect of oxygen breathing on inspiratory muscle fatigue during resistive load in cycling men. *J. Physiol. and Pharmacol.* 2009; 60 (suppl. 5): 111–116.

## ASSESSMENT OF INSPIRATORY MUSCLE RESERVE CAPACITY BY THE TENSION-TIME INDEX METHOD

**M.O. Segizbaeva, G.A. Danilova, S.D. Solnushkin,  
V.N. Chikhman, N.P. Aleksandrova**

*Pavlov Institute of Physiology, Russian Academy of Sciences,  
St. Petersburg, Russia*

e-mail: marina@infran.ru

*Objective.* Effects of exhaustive exercise on functional outcomes of inspiratory muscles were investigated in this study.

*Materials and Methods.* Power and timing parameters of muscle contraction as well as the tension-time index (TTI) were calculated. A specially designed experimental device model which assessed the respiratory muscles functional state was used during the trial.

*Results.* It was shown that exhaustive exercise resulted in the decrease of functional reserve of inspiratory muscles. After exhaustive exercise maximal inspiratory pressure decreased by 9 % ( $p < 0.05$ ) and index values increased by 75 % ( $p < 0.05$ ).

*Conclusion.* We conclude that TTI is a relevant index which reflects the functional state and reserve capabilities of inspiratory muscles after exhaustive exercise. The use of TTI is both possible and desirable in sports medicine, clinical and experimental studies of the respiratory system general mechanisms.

**Keywords:** tension-time index (TTI), inspiratory muscle fatigue, exhaustive exercise.

### References

1. Bellemare F., Grassino A. Effect of pressure and timing of contraction on human diaphragm fatigue. *J. Appl. Physiol.* 1982; 53 (5): 1190–1195.
2. Bellemare F., Grassino A. Evaluation of human diaphragm fatigue. *J. Appl. Physiol.* 1982; 53 (5): 1196–1206.
3. Bellemare F., Grassino A. Force reserve of the diaphragm in patient with chronic obstructive pulmonary disease. *J. Appl. Physiol.* 1983; 55 (1): 8–15.
4. Chlif M., Keochkerian D., Feki Y., Vaidie A., Choquet D., Ahmaidi S. Inspiratory muscle activity during incremental exercise in obese men. *Int. J. Obes. (Lond.)*. 2007; 31 (9): 1456–1463.
5. Garcia-Río F., Pino J.M., Ruiz A., Diaz S., Prados C., Villamor J. Accuracy of noninvasive estimates of respiratory muscle effort during spontaneous breathing in restrictive diseases. *J. Appl. Physiol.* 2003; 95 (4): 1542–1549.

6. García-Río F., Mediano O., Pino J.M., Lores V., Fernández I., Alvarez-Sala J.L., Villamor J. Noninvasive measurement of the maximum relaxation rate of inspiratory muscles in patients with neuromuscular disorders. *Respiration*. 2006; 73 (4): 474–480.
7. Hayot M., Ramonatxo M., Matecki S., Millic-Emili J., Prefault C. Noninvasive assessment of inspiratory muscle function during exercise. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2000; 162 (6): 2201–2207.
8. Ramonatxo M., Boulard P., Prefaut C. Validation of a noninvasive tension-time index of inspiratory muscles. *J. Appl. Physiol.* 1995; 78 (2): 646–653.
9. Romer L.M., Polkey M.I. Exercise-induced respiratory muscle fatigue: implications for performance. *J. Appl. Physiol.* 2008; 104 (3): 879–888.
10. Segizbaeva M.O., Donina Zh.A., Timofeev N.N., Korolyov Yu.N., Golubev V.N., Aleksandrova N.P. EMG-analyses of human inspiratory muscle resistance to fatigue during exercise. *Adv. Exp. Med. and Biol.* 2013; 788: 197–205.
11. Perlovitch R., Gefen A., Elad D., Ratnovsky A. Kramer M.R., Halpern P. Inspiratory muscles experience fatigue faster than the calf muscles during treadmill marching. *Respir. Physiol. & Neurobiol.* 2007; 156 (1): 61–68.
12. Segizbaeva M.O., Aleksandrova N.P. Effect of oxygen breathing on inspiratory muscle fatigue during resistive load in cycling men. *J. Physiol. and Pharmacol.* 2009; 60 (suppl. 5): 111–116.

УДК 612.816; 612.834

## ВЛИЯНИЕ ЧРЕСКОЖНОЙ ЭЛЕКТРОСТИМУЛЯЦИИ СПИННОГО МОЗГА И МЕХАНОТЕРАПИИ НА ВОЗБУДИМОСТЬ СПИНАЛЬНЫХ НЕЙРОННЫХ СЕТЕЙ И ЛОКОМОТОРНЫЕ ФУНКЦИИ ПАЦИЕНТОВ С НАРУШЕНИЯМИ МОЗГОВОГО КРОВООБРАЩЕНИЯ

Р.Н. Якупов<sup>1</sup>, Е.Ю. Котова<sup>1</sup>, Ю.М. Балыкин<sup>2</sup>,  
В.В. Машин<sup>1</sup>, М.В. Балыкин<sup>1</sup>, Ю.П. Герасименко<sup>3</sup>

<sup>1</sup>ФГБОУ ВО «Ульяновский государственный университет», г. Ульяновск, Россия;

<sup>2</sup>ГУЗ «Ульяновский областной клинический центр специализированных видов медицинской помощи им. Е.М. Чучкалова», г. Ульяновск, Россия;

<sup>3</sup>ФГБУН Институт физиологии им. И.П. Павлова РАН, г. Санкт-Петербург, Россия

e-mail: rafail89@mail.ru

В последние годы были получены доказательства эффективности чрескожной электрической стимуляции спинного мозга (ЧЭССМ) в инициации произвольных шагательных движений и регуляции локомоторного поведения человека. Результаты исследования на здоровом человеке позволяют предположить, что ЧЭССМ способна воздействовать на спинальные нейронные сети пациентов с двигательными нарушениями различного генеза.

Цель – изучить влияние курса чрескожной электростимуляции спинного мозга в сочетании с проприоцептивной стимуляцией мышц нижних конечностей на возбудимость спинальных нейронных сетей и коррекцию локомоторных функций пациентов с нарушениями мозгового кровообращения.

Материалы и методы. В исследовании приняли участие пациенты с нарушениями мозгового кровообращения с клиническими проявлениями в виде парезов. Проводилась одноканальная и мульти-сегментарная ЧЭССМ на фоне проприоцептивной стимуляции (навязанные шагательные движения нижних конечностей) с использованием аппаратно-программного комплекса для механотерапии. ЧЭССМ осуществлялась на уровне T11–T12; при мульти-сегментарной стимуляции второй стимулирующий электрод фиксировался на уровне L1–L2. Курс продолжительностью 3 нед. включал 16–18 сеансов электро- и механотерапии.

Результаты и обсуждение. При оценке возбудимости нервно-мышечных структур до коррекционного курса отмечалась выраженная асимметрия порогов и амплитудных характеристик вызванных моторных ответов (ВМО) мышц бедра и голени здоровой и паретичной конечностей; по окончании курса – достоверное увеличение средней амплитуды и снижение пороговых значений ВМО мышц бедра и голени в паретичных и здоровых конечностях. Установлено, что после курса ЧЭССМ и механотерапии у большинства испытуемых снижается время прохождения дистанции при бипедальной ходьбе.

Заключение. ЧЭССМ на фоне проприоцептивной стимуляции приводит к повышению возбудимости спинальных нейронных сетей, увеличению амплитудных характеристик ВМО мышц бедра и голени. Показана возможность использования курса для улучшения локомоторных возможностей пациентов.

**Ключевые слова:** электростимуляция, спинной мозг, механотерапия, локомоторные функции.

**Введение.** Широкая распространенность двигательных нарушений, связанных с последствиями нарушений мозгового кровообращения, требует поиска новых методов восстановления локомоторных функций. Известно, что в регуляции локомоций человека и животных важная роль принадлежит ней-

рональным сетям интернейронов спинного мозга, которые локализованы в поясничном утолщении [1]. В норме активность этих структур регулируется головным мозгом, а в случае нарушения супраспинальных связей они могут быть активированы эпидуральной стимуляцией спинного мозга [2]. Метод ис-

пользуется в нейрофизиологических исследованиях на различных экспериментальных моделях и успешно применяется в клинической практике для двигательной реабилитации больных с повреждениями спинного мозга [3–5].

Сравнительно недавно был предложен неинвазивный способ воздействия на нейронные структуры поясничного утолщения с использованием чрескожной электрической стимуляции спинного мозга (ЧЭССМ), что открыло перспективу ее применения не только для изучения механизмов регуляции локомоций у здоровых испытуемых, но и для поиска методов коррекции у лиц с нарушениями двигательных функций [6, 7]. В последние годы были получены доказательства эффективности мультисегментарной ЧЭССМ в регуляции локомоторного поведения человека. Показано, что стимуляция спинного мозга на уровне позвонков T11–T12 является триггером для активации нейронных спинальных локомоторных сетей у здорового человека [8]. Доказано, что при мультисегментарной ЧЭССМ происходит конвергенция нисходящих и восходящих влияний на нейронные сети, ответственные за регуляцию постуральных и локомоторных функций [9]. Полученные данные на здоровом человеке позволяют предположить, что ЧЭССМ способна воздействовать на спинальные нейронные сети пациентов с двигательными нарушениями различного генеза. Предполагается, что ЧЭССМ можно использовать в качестве метода коррекции нарушений локомоторных функций.

**Цель исследования.** Изучить влияние курса чрескожной электрической стимуляции спинного мозга в сочетании с проприоцептивной стимуляцией мышц нижних конечностей на возбудимость спинальных нейронных сетей и коррекцию локомоторных функций пациентов с нарушениями церебрального кровообращения.

**Материалы и методы.** Группу обследуемых составили 10 пациентов (4 женщины и 6 мужчин) с диагнозами геморрагического (3 чел.) и ишемического (7 чел.) инсультов головного мозга с клиническими признаками гемипареза. Все испытуемые были способны

к передвижению при наличии дополнительной точки опоры. Обследование проводилось в отделении медицинской реабилитации пациентов с нарушением функции центральной нервной системы ЦК МСЧ г. Ульяновска, в условиях стационарного пребывания, по направлению врача-невролога. Возраст пациентов составлял от 30 до 73 лет ( $53,4 \pm 15,8$  года). В соответствии с принципами Хельсинкской декларации у всех пациентов было получено информированное письменное согласие на участие в исследованиях.

Для ЧЭССМ использовался стимулятор физиологический лабораторный «Кулон» (ГУАП, г. Санкт-Петербург), который позволяет безболезненно стимулировать спинной мозг с применением сложного по форме электрического стимула, где биполярные низкочастотные импульсы (1–40 Гц) заполняются высокочастотной составляющей (5–10 кГц) [10].

Применялось два варианта электростимуляции спинного мозга: одноканальная и мультисегментарная. В обоих случаях стимулирующий электрод (катод) в виде диска диаметром 2,5 см фиксировался по средней линии позвоночника на уровне грудных позвонков T11 и T12 между остистыми отростками. Индифферентные электроды (анод) – пластины овальной формы – располагались симметрично на коже над гребнем подвздошных костей. В случае применения мультисегментарной электростимуляции спинного мозга второй стимулирующий электрод фиксировался между остистыми отростками L1–L2-позвонков. В качестве воздействия использовались прямоугольные биполярные электрические стимулы длительностью 0,5 мс с несущей частотой 10 кГц. Величина тока подбиралась индивидуально для каждого испытуемого в зависимости от уровня порога активации мышц нижних конечностей. Использовались два частотных спектра электростимуляции: одиночные стимулы 1 Гц; при мультисегментарной ЧЭССМ – 30 и 5 Гц.

Для проприоцептивной стимуляции (навязанные движения нижних конечностей в режиме поочередного сгибания-разгибания в тазобедренных, коленных и голеностопных суставах со зрительной биологической об-

ратной связью) применялся специализированный аппаратно-программный комплекс для чрескожной электростимуляции спинного мозга и механотерапии с биологической обратной связью (ООО «Косима»). Для проведения обследования испытуемые располагались лежа на спине на кушетке аппаратно-программного комплекса.

Курс продолжительностью 3 нед. включал 16–18 сеансов воздействий. Длительность сеанса варьировала в диапазоне 20–60 мин на разных этапах курса.

Во время исследований осуществлялся контроль показателей сердечно-сосудистой системы (ЧСС, АД). Для оценки возбудимости нервно-мышечных структур до, в середине и после курса ЧЭССМ регистрировались вызванные моторные ответы (ВМО) мышцы бедра (*m. rectus femoris*) и голени (*m. tibialis anterior*) по методике К. Minassian et al. [11] с помощью восьмиканального электромиографа «Нейро-МВП-8». Для регистрации ВМО биполярные наконечники электроды с межэлектродным расстоянием 2 см были установлены на брюшках исследованных мышц. Показатели ВМО рассчитывались с помощью специа-

лизированной программы. В электронейромиографических исследованиях изучались пороги и средняя амплитуда (Аср) ВМО.

Локомоторные возможности пациентов определялись при бипедальной (вертикальной) ходьбе с внешней опорой на ходунки по времени преодоления расстояния 10 м. Оценивался эффект в середине (после 8–9-го сеанса) и после проведения курса в целом (тестирование до, в середине и после курса).

Статистическая обработка данных производилась с применением пакета стандартных компьютерных программ (Statistika).

**Результаты и обсуждение.** При оценке возбудимости нервно-мышечных структур до коррекционного курса отмечалась выраженная асимметрия порогов и амплитудных характеристик ВМО мышц бедра (табл. 1) и голени (табл. 2) в здоровой и паретичной конечностях. В ходе курса и по его окончании обращало на себя внимание достоверное увеличение средней амплитуды моторных ответов и снижение пороговых значений *m. rectus femoris* и *m. tibialis anterior* в паретичной конечности. В здоровой ноге изменения были выражены в меньшей степени.

Таблица 1

**Параметры ВМО *m. rectus femoris* у пациентов с нарушениями двигательных функций в ходе курса ЧЭССМ и проприоцептивной стимуляции**

| Показатель | Парезы     |                  |             | Отсутствие парезов |                  |             |
|------------|------------|------------------|-------------|--------------------|------------------|-------------|
|            | До курса   | В середине курса | После курса | До курса           | В середине курса | После курса |
| Порог, мА  | 69,30±2,65 | 66,40±2,59       | 60,40±3,45* | 58,60±1,25         | 57,10±1,15       | 53,40±1,22* |
| Аср, мВ    | 2,54±0,16  | 2,66±0,17        | 2,98±0,21*  | 3,08±0,19          | 3,14±0,22        | 3,27±0,26   |

**Примечание.** \* – различия достоверны по сравнению с контролем (до курса ЧЭССМ) при  $p \leq 0,05$ .

При анализе исходных значений ВМО *m. rectus femoris* было показано, что пороговая сила тока, необходимая для инициации рефлекторного ответа, в здоровой ноге на 15,5 % ниже, чем в паретичной. В то же время средняя амплитуда ВМО в здоровой ноге на 21,6 % выше, чем в паретичной. При исследовании параметров ВМО в динамике проведенного курса было установлено, что порог ВМО *m. rectus femoris* в паретичной ноге снизился на 4,2 % в середине курса и на 12,9 % после проведения курса по сравнению

с исходными данными. В здоровой ноге эти изменения составили 2,6 и 8,9 %. Кроме того, отмечалось увеличение средней амплитуды ВМО. Так, в паретичной ноге средняя амплитуда ВМО увеличилась на 4,7 % в середине курса и на 17,3 % после курса стимуляции. В здоровой ноге эти изменения составили 1,9 и 6,1 % соответственно. Похожие данные отмечались и при анализе изменений пороговых значений и амплитудных характеристик ВМО *m. tibialis anterior* (табл. 2).

Таблица 2

**Параметры ВМО m.tibialis anterior у пациентов с нарушениями двигательных функций в ходе курса ЧЭССМ и проприоцептивной стимуляции**

| Показатель | Парезы     |                  |             | Отсутствие парезов |                  |             |
|------------|------------|------------------|-------------|--------------------|------------------|-------------|
|            | До курса   | В середине курса | После курса | До курса           | В середине курса | После курса |
| Порог, мА  | 74,30±3,39 | 71,80±3,21       | 66,40±2,98* | 67,20±2,51         | 65,60±2,44       | 61,30±2,11* |
| Асп, мВ    | 2,12±0,13  | 2,23±0,14        | 2,58±0,17*  | 2,88±0,24          | 2,97±0,26        | 3,16±0,31   |

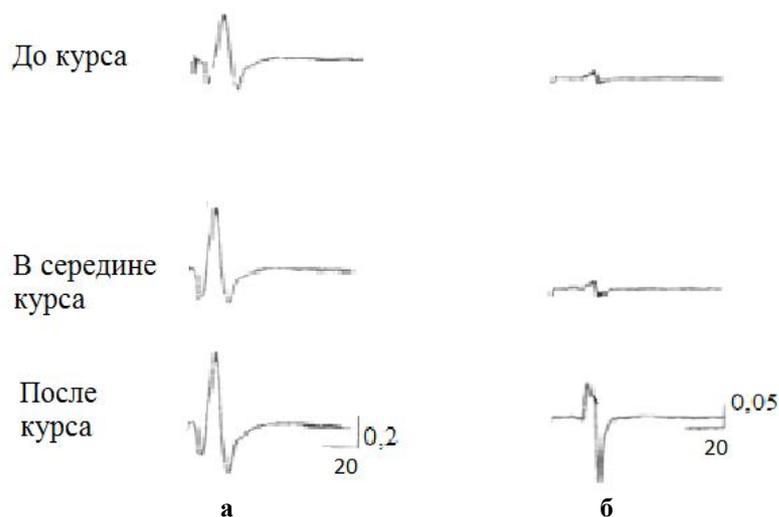
**Примечание.** \* – различия достоверны по сравнению с контролем (до курса ЧЭССМ) при  $p \leq 0,05$ .

В мышце голени паретичной конечности порог ВМО снизился на 3,4 и 10,7 % в середине и после курса соответственно. В здоровой конечности эти изменения составили 2,9 и 8,8 %. Средняя амплитуда ВМО в паретичной конечности увеличилась на 5,1 % в середине курса и на 21,6 % после курса, в здоровой конечности – на 3,1 и 9,7 % соответственно.

Отличия порогов и амплитудных характеристик ВМО в мышцах здоровой и паретичной конечностей объясняются снижением возбудимости нейронных структур, иннервирующих паретичную конечность, вследствие

повреждения проводящих путей при инсульте. Снижение пороговых значений и увеличение амплитудных характеристик в ходе курса ЧЭССМ и механотерапии свидетельствуют о повышении возбудимости спинальных нейронных сетей пациентов с двигательными нарушениями, причем эти изменения более выражены во второй половине коррекционного курса.

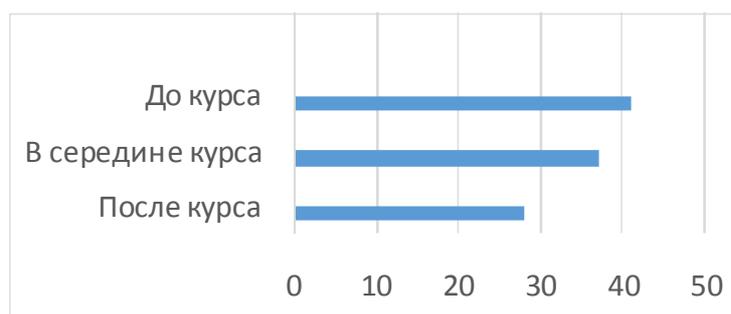
На рис. 1 представлено увеличение амплитуды ВМО m.rectus femoris и m.tibialis anterior в паретичной конечности при одиночной электростимуляции в ходе курса ЧЭССМ и механотерапии.



**Рис. 1.** ВМО m.rectus femoris (а) и m.tibialis anterior (б) испытуемого на разных этапах ЧЭССМ частотой 1 Гц и интенсивностью 70 мА и механотерапии

На рисунке виден прирост амплитудных характеристик, более выраженный во второй половине проведенного курса, что отражает вклад длительных и систематических тренировок в повышение возбудимости нейронных сетей спинного мозга.

При анализе клинической эффективности курса ЧЭССМ и механотерапии было выявлено, что у 8 испытуемых снижалось время прохождения дистанции при бипедальной ходьбе, более всего при тестировании после окончания всех стимуляционных сеансов (рис. 2).



**Рис. 2.**  
Динамика времени прохождения  
дистанции (10 м)  
при бипедальной ходьбе

В середине курса время прохождения дистанции снизилось в среднем на 10 %, после курса – на 30 % по сравнению с исходными данными. У двух испытуемых после курса время выполнения локомоторного теста не изменялось либо возрастало из-за утомления. Тест на скорость преодоления 10 м при бипедальной ходьбе показал улучшение локомоторных возможностей пациентов после курса воздействия, причем наибольший эффект приходится на вторую половину курса, что можно объяснять общебиологическими законами адаптации, в соответствии с которыми формирование устойчивых морфофункциональных изменений в организме при действии различных раздражителей происходит на 2–3-й нед. [12].

После проведенного коррекционного курса двое пациентов отказались от дополнительной точки опоры при ходьбе. При опросе один пациент отмечал улучшение походки, которое выражалось в нормализации фазы переноса поврежденной ноги. Кроме того, большинство испытуемых отметили увеличение амплитуды движений и улучшение координации при ходьбе.

Проведенное исследование указывает на положительное влияние комбинирования ЧЭССМ и механотерапии на локомоторные функции испытуемых. Известно, что ЧЭССМ повышает возбудимость нейронных сетей поясничных спинномозговых сегментов здоровых испытуемых, активируя входящие в спинной мозг афференты дорсальных корешков с их моно- и полисинаптическими проекциями к моторным ядрам [7]. Учитывая известные данные о роли рецепторов конечностей в регуляции движений [13–15], можно предположить, что механотерапия также вносит свой вклад в восстановление двигатель-

ных функций, поскольку известно, что важным свойством спинного мозга, существенным для терапии нарушений двигательной функции, является нейропластичность – способность нервной ткани к структурно-функциональной перестройке. Доказано, что механизм нейропластичности активируется в процессе многократного целенаправленного повторения движений [16, 17].

Синергичное действие ЧЭССМ и механотерапии, вероятно, вносит свой вклад и в восстановление нарушенных или активацию сохраненных супраспинальных связей посредством увеличения афферентного притока в высшие отделы ЦНС, поскольку у испытуемых в ряде случаев после курса отмечается улучшение произвольного контроля движений.

**Заключение.** Проведенное исследование продемонстрировало возможность использования курса ЧЭССМ в области поясничного утолщения в сочетании с проприоцептивной стимуляцией в качестве коррекционного воздействия на локомоторные возможности пациентов с двигательными нарушениями центрального генеза. Вариации различных режимов и комбинации одиночной и мульти-сегментарной электростимуляции спинного мозга, их сочетание с проприоцептивной стимуляцией мышц нижних конечностей могут применяться в качестве методического подхода при построении реабилитационных программ для больных с двигательными нарушениями центрального генеза. Курс чрескожной электрической стимуляции спинного мозга на фоне проприоцептивной стимуляции приводит к повышению возбудимости спинальных нейронных сетей и улучшению локомоторных функций пациентов с двигательными расстройствами вследствие нарушений мозгового кровообращения.

**Литература**

1. *Gerasimenko Y., Savochin A., Gorodnichev R., Machueva E., Pivovarova E., Semyenov D., Roy R.R., Edgerton V.R.* Novel and direct access to the human locomotor spinal circuitry. *J. Neuroscience*. 2010; 30 (10): 3700–3708.
2. *Герасименко Ю.П.* Генераторы шагательных движений человека: спинальные механизмы их активации. *Авиакосмическая и экологическая медицина*. 2002; 36 (3): 14–24.
3. *Harkema S., Gerasimenko Y., Hodes J., Burdick J., Angeli C., Chen Y., Ferreira C., Willhite A., Rejc E., Grossman R.G., Edgerton V. R.* Effect of epidural stimulation of the lumbosacral spinal cord on voluntary movement, standing, and assisted stepping after motor complete paraplegia: a case study. *Lancet*. 2011; 377: 1938–1947.
4. *Макаровский А.Н., Олейник В.В., Балькин Ю.М., Герасименко Ю.П.* Эпидуральная многоканальная электростимуляция спинного мозга в системе хирургического лечения вертеброгенных спинномозговых расстройств. *Ульяновский медико-биологический журнал*. 2012; 3: 61–67.
5. *Angeli C.A., Edgerton V.R., Gerasimenko Y.P., Harkema S.J.* Altering spinal cord excitability enables voluntary movements after chronic complete paralysis in humans. *Brain, a journal of neurology*. 2014; 137 (5): 1394–1409.
6. *Мусиенко П.Е., Богачева И.Н., Савохин А.А., Килимник В.А., Горский О.В., Герасименко Ю.П.* Инициация локомоторной активности у децеребрированных и спинальных кошек при неинвазивной чрезкожной электрической стимуляции спинного мозга. *Российский физиологический журнал им. И.М. Сеченова*. 2013; 99 (8): 917–927.
7. *Городничев Р.М., Пивоварова Е.А., Пухов А.М., Мусеев С.А., Савохин А.А., Мошонкина Т.Р., Щербакова Н.А., Килимник В.А., Селионов В.А., Козловская И.Б., Эджерстон Р., Герасименко Ю.П.* Чрескожная электрическая стимуляция спинного мозга: неинвазивный способ активации генераторов шагательных движений у человека. *Физиология человека*. 2012; 38 (2): 46–56.
8. *Gerasimenko Y., Gorodnichev R., Puhov A., Moshonkina T., Savochin A., Selionov V., Roy R.R., Lu D.C., Edgerton V.R.* Initiation and modulation of locomotor circuitry output with multisite transcutaneous electrical stimulation of the spinal cord in noninjured humans. *J. Neurophysiology*. 2015;
9. *Sayenko D.G., Atkinson D.A., Floyd T.C., Gorodnichev R.M., Moshonkina T.R., Harkema S.J., Edgerton V.R., Gerasimenko Y.P.* Effects of paired transcutaneous electrical stimulation delivered at single and dual sites over lumbosacral spinal cord. *Neuroscience Letters*. 2015; 609: 229–234.
10. *Мошонкина Т.Р., Мусиенко П.Е., Богачева И.Н., Щербакова Н.А., Никитин О.А., Савохин А.А., Макаровский А.Н., Городничев Р.М., Герасименко Ю.П.* Регуляция локомоторной активности при помощи эпидуральной и чрескожной электрической стимуляции спинного мозга у животных и человека. *Ульяновский медико-биологический журнал*. 2012; 3: 129–137.
11. *Minassian K., Persy I., Rattay F., Dimitrijevic M.R., Hofer C., Kern H.* Posterior root-muscle reflexes elicited by transcutaneous stimulation of the human lumbosacral cord. *Muscle Nerve*. 2007; 35 (3): 327–336.
12. *Меерсон Ф.З., Пиенникова М.Г.* Адаптация к стрессорным ситуациям и физическим нагрузкам. М.; 1988. 252.
13. *Wirz M., Colombo G., Dietz V.* Long term effects of locomotor training in spinal humans. *Journal of Neurology, Neurosurgery, and Psychiatry*. 2001; 71 (1): 93–96.
14. *Abel R., Schablowski M., Rupp R., Gerner H.* Gait analysis on the treadmill – monitoring exercise in the treatment of paraplegia. *Spinal Cord*. 2002; 1: 17–22.
15. *Мусиенко П.Е., Богачева И.Н., Герасименко Ю.П.* Значение периферической обратной связи в генерации шагательных движений при эпидуральной стимуляции спинного мозга. *Российский физиологический журнал им. И.М. Сеченова*. 2005; 95 (12): 1407–1420.
16. *Cheatwood J.L., Emerick A.J., Kartje G.L.* Neuronal plasticity and functional recovery after ischemic stroke. *Topics in stroke rehabilitation*. 2008; 15: 42–50.
17. *Dimyan M.A., Cohen L.G.* Neuroplasticity in the context of motor rehabilitation after stroke. *Nat. Rev. Neurol*. 2011; 1: 46–51.

## EFFECT OF TRANSCUTANEOUS ELECTRICAL SPINAL CORD STIMULATION AND MECHANOTHERAPY ON EXCITABILITY OF SPINAL NEURAL NETWORKS AND LOCOMOTOR FUNCTION IN PATIENTS WITH CEREBRAL CIRCULATION DISORDERS

R.N. Yakupov<sup>1</sup>, E.Yu. Kotova<sup>1</sup>, Yu.M. Balykin<sup>2</sup>,  
V.V. Mashin<sup>1</sup>, M.V. Balykin<sup>1</sup>, Yu.P. Gerasimenko<sup>3</sup>

<sup>1</sup>Ulyanovsk State University, Ulyanovsk, Russia;

<sup>2</sup>Ulyanovsk Regional In-patient Specialized Medical Care Centre named after E.M. Chuchkalov, Ulyanovsk, Russia;

<sup>3</sup> Pavlov Institute of Physiology, Russian Academy of Sciences, St. Petersburg, Russia

e-mail: rafail89@mail.ru

*In recent years, much evidence was gained on the efficacy of transcutaneous electrical spinal cord stimulation (TESCS) in initiation of involuntary stepping movements and control of locomotor behaviors. The data obtained on healthy persons suggest that TESCS can affect the spinal neural networks in patients with motor disorders of various origins.*

*The objective of the study is to examine the effect of series of transcutaneous electrical spinal cord stimulation combined with proprioceptive stimulation of the lower limbs muscles on excitability of spinal neural networks and management of locomotor functions in patient with cerebrovascular disorders.*

*Materials and Methods. The study involved patients with cerebrovascular disorders accompanied by such clinical signs as paresis. The authors used single and multisegmental TESCS on the background of proprioceptive stimulation (compulsive stepping movements of the lower limbs) with hardware-software complex for mechanotherapy. TESCS was conducted at the level of T11–T12; the second stimulation electrode was fixed at the level of L1–L2 when multisegmental stimulation was applied. The course of treatment lasted 3 weeks and consisted of 16–18 sessions of electro- and mechanotherapy.*

*Results and Discussion. While assessing the excitability of neuromuscular structures before treatment the authors observed obvious asymmetry of thresholds and amplitude characteristics of motor evoked potentials (MEP) of muscles of the thigh and lower leg in healthy and paretic limbs. At the end of treatment there was a significant increase in mean amplitude and decrease in MEP threshold level of muscles of the thigh and lower leg in paretic and healthy limbs. It was found out that after TESCS and mechanotherapy most of the patients covered a distance quicker than before TESCS while bipedal walking. TESCS on the background of proprioceptive stimulation increase excitability of spinal neural networks and MEP amplitude characteristics of the muscle of the thigh and lower leg. Such treatment can be used to improve the locomotor capabilities in patients.*

**Keywords:** electrical stimulation, spinal cord, mechanotherapy, locomotor functions.

### References

1. Gerasimenko Y., Savochin A., Gorodnichev R., Machueva E., Pivovarova E., Semyenov D., Roy R.R., Edgerton V.R. Novel and direct access to the human locomotor spinal circuitry. *J. Neuroscience*. 2010; 30 (10): 3700–3708.
2. Gerasimenko Yu.P. Generatory shagatel'nykh dvizheniy cheloveka: spinal'nye mekhanizmy ikh aktivatsii [Generators of walking movements in human: spinal activation]. *Aviakosmicheskaya i ekologicheskaya meditsina*. 2002; 36 (3): 14–24 (in Russian).
3. Harkema S., Gerasimenko Y., Hodes J., Burdick J., Angeli C., Chen Y., Ferreira C., Willhite A., Rejc E., Grossman R. G., Edgerton V. R. Effect of epidural stimulation of the lumbosacral spinal cord on voluntary movement, standing, and assisted stepping after motor complete paraplegia: a case study. *Lancet*. 2011; 377: 1938–1947.
4. Makarovskiy A.N., Oleynik V.V., Balykin Yu.M., Gerasimenko Yu.P. Epidural'naya mnogokanal'naya elektrostimulyatsiya spinnogo mozga v sisteme khirurgicheskogo lecheniya vertebrogennykh spinnomozgovykh rasstroystv [Multi-site epidural spinal cord stimulation in the system of surgery treatment of spinal pathology]. *Ulyanovskiy mediko-biologicheskii zhurnal*. 2012; 3: 61–67 (in Russian).

5. Angeli C.A., Edgerton V.R., Gerasimenko Y.P., Harkema S.J. Altering spinal cord excitability enables voluntary movements after chronic complete paralysis in humans. *Brain, a journal of neurology*. 2014; 137 (5): 1394–1409.
6. Musienko P.E., Bogacheva I.N., Savokhin A.A., Kilimnik V.A., Gorskiy O.V., Gerasimenko Yu.P. Initsiatsiya lokomotornoy aktivnosti u detserebrirovannykh i spinal'nykh koshek pri neinvazivnoy chrezkozhnoy elektricheskoy stimulyatsii spinnogo mozga [Facilitation of locomotor activity in decerebrated and spinal cats with non-invasive transcutaneous spinal cord stimulation]. *Rossiyskiy fiziologicheskiy zhurnal im. I.M. Sechenova*. 2013; 99 (8): 917–927 (in Russian).
7. Gorodnichev R.M., Pivovarova E.A., Pukhov A.M., Moiseev S.A., Savokhin A.A., Moshonkina T.R., Shcherbakova N.A., Kilimnik V.A., Selionov V.A., Kozlovskaya I.B., Edzherton R., Gerasimenko Yu.P. Chreskozhnaya elektricheskaya stimulyatsiya spinnogo mozga: neinvazivnyy sposob aktivatsii generatorov shagatel'nykh dvizheniy u cheloveka [Transcutaneous electrical stimulation of the spinal cord: a noninvasive tool for the activation of stepping pattern generators in humans]. *Fiziologiya cheloveka*. 2012; 38 (2): 46–56 (in Russian).
8. Gerasimenko Y., Gorodnichev R., Puhov A., Moshonkina T., Savochin A., Selionov V., Roy R.R., Lu D.C., Edgerton V.R. Initiation and modulation of locomotor circuitry output with multisite transcutaneous electrical stimulation of the spinal cord in noninjured humans. *J. Neurophysiology*. 2015;
9. Sayenko D.G., Atkinson D.A., Floyd T.C., Gorodnichev R.M., Moshonkina T.R., Harkema S.J., Edgerton V.R., Gerasimenko Y.P. Effects of paired transcutaneous electrical stimulation delivered at single and dual sites over lumbosacral spinal cord. *Neuroscience Letters*. 2015; 609: 229–234.
10. Moshonkina T.R., Musienko P.E., Bogacheva I.N., Shcherbakova N.A., Nikitin O.A., Savokhin A.A., Makarovskiy A.N., Gorodnichev R.M., Gerasimenko Yu.P. Regulyatsiya lokomotornoy aktivnosti pri pomoshchi epidural'noy i chreskozhnoy elektricheskoy stimulyatsii spinnogo mozga u zhivotnykh i cheloveka. [Regulation of locomotor activity by epidural and transcutaneous electrical spinal cord stimulation in humans and animals] *Ul'yanovskiy mediko-biologicheskiy zhurnal*. 2012; 3: 129–137 (in Russian).
11. Minassian K., Persy I., Rattay F., Dimitrijevic M.R., Hofer C., Kern H. Posterior root-muscle reflexes elicited by transcutaneous stimulation of the human lumbosacral cord. *Muscle Nerve*. 2007; 35 (3): 327–336.
12. Meerson F.Z., Pshennikova M.G. *Adaptatsiya k stressornym situatsiyam i fizicheskim nagruzkam* [Coping with stress situations and physical loads]. Moscow; 1988. 252 (in Russian).
13. Wirz M., Colombo G., Dietz V. Long term effects of locomotor training in spinal humans. *Journal of Neurology, Neurosurgery, and Psychiatry*. 2001; 71 (1): 93–96.
14. Abel R., Schabowski M., Rupp R., Gerner H. Gait analysis on the treadmill – monitoring exercise in the treatment of paraplegia. *Spinal Cord*. 2002; 1: 17–22.
15. Musienko P.E., Bogacheva I.N., Gerasimenko Yu.P. Znachenie perifericheskoy obratnoy svyazi v generatsii shagatel'nykh dvizheniy pri epidural'noy stimulyatsii spinnogo mozga [Significance of peripheral feedback in stepping movement generation under epidural spinal cord stimulation]. *Rossiyskiy fiziologicheskiy zhurnal im. I.M. Sechenova*. 2005; 95 (12): 1407–1420 (in Russian).
16. Cheatwood J.L., Emerick A.J., Kartje G.L. Neuronal plasticity and functional recovery after ischemic stroke. *Topics in stroke rehabilitation*. 2008; 15: 42–50.
17. Dimyan M.A., Cohen L.G. Neuroplasticity in the context of motor rehabilitation after stroke. *Nat. Rev. Neurol*. 2011; 1: 46–51.

УДК 612.28:616-092.9

## МЕТАБОЛИЧЕСКИЕ ФУНКЦИИ ЛЕГКИХ ПРИ ДИСФУНКЦИИ СТРИАТУМА И ЧЕРНОЙ СУБСТАНЦИИ МОЗГА

С.А. Лукина<sup>1</sup>, М.Р. Тимофеева<sup>1</sup>, О.М. Канунникова<sup>2</sup>

<sup>1</sup>ФГБОУ ВО «Ижевская государственная медицинская академия», г. Ижевск, Россия;

<sup>2</sup>ФГБУН Физико-технический институт Уральского отделения РАН, г. Ижевск, Россия

e-mail: saluk@mail.ru

*Цель работы – изучение метаболизма липидов сурфактанта, водного баланса легких, коагуляционного потенциала крови в системе малого круга кровообращения при дисфункции стриатума и черной субстанции мозга.*

*Материалы и методы. Исследования выполнены на крысах-самцах: ложноперированных (n=38) и опытных – при моделировании очага патологической активности в ретикулярной зоне черной субстанции (n=20) и стриатуме (n=15) посредством стереотаксической имплантации нанопорошка металлического кобальта, прошедшего механоактивацию в шаровой планетарной мельнице АГО-2, и при нейродегенерации черной субстанции, индуцированной односторонним введением нейротоксина 6-гидроксидофамина в компактную зону структуры (n=9).*

*Изучали метаболизм липидов сурфактанта по содержанию фосфолипидов в бронхоальвеолярных смывах, их фракционному составу, определяемому методом тонкослойной хроматографии, по активности фосфолипазы. Гравиметрическим методом оценивали содержание обций, экстравазкулярной жидкости легких, органное кровенаполнение. По стандартным методикам на гемокоагулометре Solar CGL 2110 определяли АЧТВ и ПВ венозной и артериальной крови, рассчитывали артериовенозные коэффициенты. Для оценки интенсивности свободнорадикальных процессов определяли содержание малонового диальдегида в легочной ткани.*

*Результаты и осуждение. Установлено, что при дисфункции черной субстанции приоритетное значение имеет нарушение метаболизма сурфактанта, а при дисфункции стриатума – развитие органной гипергидратации. Показано, что в условиях нейродегенерации черной субстанции ухудшение поверхностно-активных свойств сурфактанта связано с уменьшением в его составе фосфолипидов, фосфатидилхолина и высокой интенсивностью фосфолипазного гидролиза. Активация нигральной структуры индуцирует синтез фосфолипидов за счет фракций лизофосфатидилхолина, сфингомиелина, фосфатидилэтаноламина. Эффективность механизмов контроля коагуляционного потенциала крови в легочном кровотоке сохранена при воздействии на стриатум и нарушена при дисфункции черной субстанции.*

*Заключение. Изменения негазообменных функций наряду с нарушениями режима вентиляции легких могут обуславливать развитие дизрегуляторной пневмопатии при дисфункции черной субстанции и стриатума.*

**Ключевые слова:** сурфактант, водный баланс легких, система гемостаза, черная субстанция, нейродегенерация, стриатум.

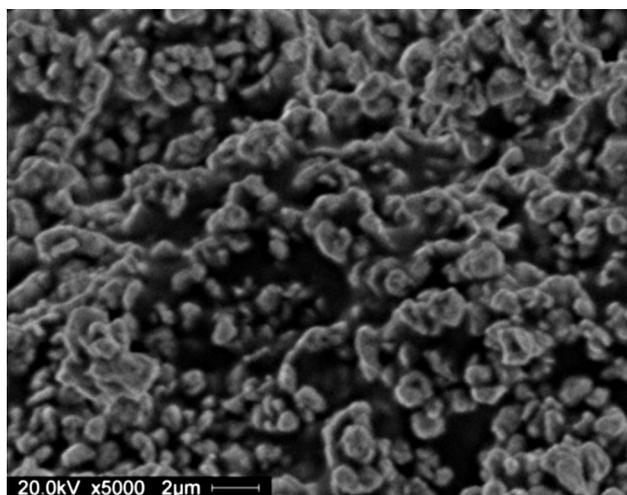
**Введение.** Основными структурами нигростриатной системы мозга являются черная субстанция и стриатум, участвующие прежде всего в экстрапирамидном контроле моторики и пластического тонуса мышц. Их дисфункция является основой патогенеза нейродегенеративных заболеваний, нервно-психических расстройств, висцеропатий, проявляющихся в т.ч. изменением режима вентиляции легких [1, 2]. В основе дыхательной патологии при дисфункции структур мозга

лежит нарушение респираторного ритмогенеза и регуляции паттерна дыхания, связанное с изменением эфферентных потоков от черной субстанции к ядрам бульбарного дыхательного центра [3]. Вместе с тем известно, что эффективность работы системы внешнего дыхания зависит не только от газообменной, но и метаболических функций легких, нарушение которых может сопровождаться развитием дыхательной недостаточности [4, 5].

**Цель исследования.** Изучение метаболизма липидов сурфактанта, кровенаполнения, водного баланса легких, коагуляционного потенциала крови в системе малого круга кровообращения при формировании очага патологической активности в черной субстанции, области стриатума и воспроизведении нейродегенерации черной субстанции мозга.

**Материалы и методы.** Исследования выполнены на половозрелых крысах-самцах в соответствии с требованиями Директивы 2010/63/EU Европейского парламента. Наркотизированным крысам первой группы ( $n=20$ ) имплантировали нанопорошок металлического кобальта (Cobalt met., Berlin), прошедшего механоактивацию в шаровой планетарной мельнице АГО-2, в ретикулярную зону черной субстанции ( $SN_R$ ) по стереотаксическим координатам атласа мозга крыс G. Paxinos et al. (1998):  $P=5,8$ ;  $L=2$ ;  $V=8,1$ . Структурно-фазовый анализ, проведенный на рентгеновском дифрактометре

ДРОН-3 с  $CoK\alpha$ -излучением, показал, что механоактивированные частицы сохраняют кристаллическую структуру  $\alpha-Co$  (рис. 1). Экспериментальным крысам второй группы ( $n=15$ ) имплантировали мелкодиспергированный кобальт в стриатум:  $AP=1,7$ ;  $L=2,5$ ;  $V=5,5$ . Активация структур связана с кобальтовой индукцией очага патологической активности и формированием зеркального очага усиленного возбуждения в гомологичной структуре контрлатерального полушария [6]. Опытным крысам третьей группы ( $n=9$ ) воспроизводили нейродегенерацию черной субстанции ( $SN_C$ ) односторонним введением нейротоксина 6-гидроксидофамина (Sigma) [7]. Микроинъекцию 6 мкг 6-гидроксидофамина, растворенного в 3 мкл 0,05 % аскорбиновой кислоты, осуществляли в компактную зону структуры:  $P=5,3$ ;  $L=2,3$ ;  $V=7,6$ . Контролем выступали ложнопериорированные животные ( $n=38$ ). Локализацию кобальта в структуре контролировали гистологически.



**Рис. 1.** Изображение наночастиц порошка кобальта, полученное на растровом электронном микроскопе Philips SEM-515

После окончания экспериментальных воздействий получали бронхоальвеолярные смывы и методом Вильгельми определяли их поверхностную активность с расчетом индекса стабильности альвеол по J. Clements [4]. Метаболизм липидов сурфактанта оценивали по содержанию фосфолипидов в смывах, фракционному составу липидов [8], активности фосфолипазы [9]. Фракционирование

фосфолипидов проводили методом тонкослойной хроматографии с денситометрическим сканированием хроматограмм (денситометр «Сорбфил», Россия). Водный баланс легких изучали гравиметрическим методом [10]. Исследовали содержание гемоглобина в крови и легочной ткани гемиглобинцианидным методом; измеряли массу сердца, влажных и высушенных легких с последующим

расчетом общей, экстравазкулярной жидкости и кровенаполнения легких. Об интенсивности свободнорадикальных процессов судили по содержанию ТБК-активных продуктов (МДА) [11]. Гемостазиологические показатели исследовали в притекающей к легким венозной и оттекающей от них артериальной крови. По стандартным методикам на гемокоагулометре Solar CGL 2110 серией тестов определяли активированное частичное тромбопластиновое время (АЧТВ) и протромбиновое время (ПВ) [12].

Статистический анализ выполняли на основе программы SPSS17 for Windows [13]. Характер распределения выборки оценивали критерием Шапиро–Уилка, взаимосвязь параметров устанавливали с помощью коэффициента корреляции Спирмена ( $r_s$ ), их сравнение проводили непараметрическим критерием U Манна–Уитни. Для анализа взаимосвязи между одним признаком, выступающим в роли зависимого, и количественными независимыми переменными использовали множественный регрессионный анализ с алгоритмом включения и исключения предикторов. Уровень значимости  $p$  принимали равным 0,05.

Результаты и обсуждение. Экспериментальные исследования показали, что индуцирование очага патологической активности в структурах через 14 дней приводило к однотипным изменениям со стороны сурфактантной системы и водного баланса легких (табл. 1). Активация черной субстанции сопровождалась повышением продукции фосфолипидов ( $p=0,001$ ) на фоне низкой активности ферментов фосфолипазного гидролиза ( $p=0,001$ ) и фагоцитарной способности альвеолярных макрофагов ( $p=0,001$ ). О низкой эффективности процессов катаболизма сурфактанта свидетельствовала отрицательная корреляционная связь между фосфолипидами и макрофагами бронхоальвеолярных смывов ( $r_s=-0,56$ ;  $p<0,05$ ). Ухудшение биофизических свойств сурфактанта и снижение индекса стабильности альвеол ( $p=0,001$ ) было связано с изменением качественного состава фосфолипидов. Отмечалось уменьшение на 37 % доли фосфатидилхолина ( $p<0,01$ ) – основной фракции, определяющей поверхностно-активные свойства альвеолярной выстилки, по-

вышение на 13,5 % фракции лизофосфатидилхолина ( $p<0,01$ ), обладающего мембрано-деструктивным действием. Абсолютное содержание лизофосфатидилхолина при этом возросло с 2,51 (1,87–2,88) в контроле до 74,61 (67,20–91,47) мкмоль/г в опыте ( $p=0,004$ ). Увеличились и другие фракции, обладающие низкой поверхностной активностью: содержание сфингомиелина возросло в 4,3 раза ( $p=0,003$ ), фосфатидилэтаноламина – в 3,8 раза ( $p=0,004$ ). Водный баланс характеризовался органной гипергидратацией с увеличением жидкости экстравазкулярного сектора ( $p=0,03$ ) и легочного кровенаполнения ( $p=0,004$ ).

При оценке системы гемостаза установили высокий коагуляционный потенциал крови как в системном кровотоке с уменьшением ПВ ( $p=0,001$ ), так и в малом круге кровообращения по тестам АЧТВ ( $p=0,001$ ) и ПВ ( $p=0,001$ ). Развитие эндотелиальной дисфункции и снижение гемостатической активности легких могло быть связано с увеличением свободных радикалов в условиях интенсификации ПОЛ ( $p=0,003$ ), что подтверждают сильные корреляции между содержанием МДА и гемостазиологическими параметрами: АЧТВвен ( $r_s=-1$ ;  $p<0,01$ ), ПВарт ( $r_s=0,95$ ;  $p<0,01$ ).

Формирование очага патологической активности в области стриатума сопровождалось усилением оборота альвеолярных липидов с повышением содержания фосфолипидов ( $p=0,001$ ) на фоне высокой активности фосфолипазы ( $p=0,001$ ), участвующей в деацилировании фосфатидилхолина легочного сурфактанта. Накопление лизосоединений в результате фосфолипазного гидролиза, как известно, оказывает детергентное действие, что проявилось в опытах с уменьшением индекса стабильности альвеол ( $p=0,001$ ). В водном балансе, как и при активации черной субстанции, наблюдали увеличение общей и внесудистой жидкости ( $p=0,01$ ), кровенаполнения легких ( $p=0,02$ ) с формированием прямой корреляционной связи между кровенаполнением и жидкостью экстравазкулярного сектора ( $r_s=0,72$ ;  $p<0,05$ ), предполагающей роль гидродинамического фактора в перераспределении жидкости в интерстиций.

Активация стриатума сопровождалась восстановлением коагуляционного потенциала крови в системе малого круга кровообращения на фоне низкой концентрации МДА в легочной ткани ( $p > 0,05$ ).

Проведение пошаговым методом множественного регрессионного анализа показателей экспериментальной группы при дисфункции черной субстанции позволило включить в уравнение регрессии два предиктора: альвеолярные макрофаги и параметр активности фосфолипазы, – которые объясняли в модели 92 % дисперсии зависимой переменной «фосфолипиды сурфактанта»

( $F_2=31,49$ ;  $p=0,01$ ). Коэффициент регрессии показал высокую степень зависимости количества фосфолипидов от числа макрофагов  $\beta=-0,82$  ( $p=0,007$ ) и активности фосфолипазы  $\beta=-0,54$  ( $p=0,02$ ). При дисфункции стриатума уравнение регрессии было представлено двумя предикторами – показателями экстраваскулярной жидкости и кровенаполнения легких, которые объясняли 99 % дисперсии переменной «общая жидкость» ( $F_2=1691$ ;  $p=0,0001$ ) с доминирующим вкладом экстраваскулярной жидкости по коэффициенту регрессии ( $\beta=0,91$ ;  $p=0,0001$ ) в развитие гипергидратации легких.

### Показатели метаболической активности легких при дисфункции черной субстанции и стриатума (Median (Q<sub>1</sub>–Q<sub>3</sub>))

| Показатель            | Введение нейротоксина в SN <sub>C</sub> |                         | Имплантация металлического кобальта |                          |                          |
|-----------------------|---|-------------------------|-------------------------------------|--------------------------|--------------------------|
|                       | контроль, n=9                           | 6-OHDA, n=9             | контроль, n=29                      | в SN <sub>R</sub> , n=20 | в стриатум, n=15         |
| Фосфолипиды, мкмоль/г | 168,9<br>(149,7–183,7)                  | 131,6<br>(101,9–144,2)* | 149,51<br>(131,9–169,8)             | 502,9<br>(376,7–543,0)** | 213,4<br>(184,5–332,4)** |
| Фосфолипаза, Ед.      | 31,6<br>(28,3–44,5)                     | 52,6<br>(50,9–52,9)**   | 32,1<br>(29,1–39,6)                 | 21,1<br>(18,5–21,7)**    | 54,8<br>(48,2–69,7)**    |
| ИС, усл. ед.          | 0,71<br>(0,69–0,75)                     | 0,57<br>(0,56–0,60)**   | 0,72<br>(0,68–0,75)                 | 0,51<br>(0,43–0,53)**    | 0,55<br>(0,50–0,56)**    |
| Общая жидкость, %     | 105,4<br>(104,5–106,4)                  | 106,3<br>(93,3–121,7)   | 101,3<br>(93,1–110,6)               | 115,6<br>(110,3–131,6)*  | 111,1<br>(108,8–134,7)*  |
| Кровенаполнение, %    | 5,90<br>(5,22–6,54)                     | 12,2<br>(9,6–15,53)**   | 6,01<br>(5,89–7,07)                 | 8,95<br>(7,34–11,10)*    | 9,57<br>(7,39–10,33)*    |
| МДА, мкмоль/сух. ост. | 0,20<br>(0,1–0,33)                      | 1,47<br>(0,66–1,69)**   | 0,19<br>(0,13–0,22)                 | 0,54<br>(0,35–0,69)**    | 0,18<br>(0,14–0,33)      |
| АЧТВ арт. крови, с    | 30,70<br>(29,33–33,58)                  | 19,20<br>(17,2–19,9)**  | 34,30<br>(31,0–35,80)               | 25,15<br>(21,5–26,65)**  | 34,85<br>(29,50–37,30)   |
| ПВ арт. крови, с      | 28,0<br>(27,70–28,40)                   | 9,00<br>(7,30–9,60)**   | 28,40<br>(27,3–31,40)               | 14,0<br>(13,65–14,80)**  | 35,0<br>(26,40–38,70)    |

**Примечание.** Media – медиана; Q<sub>1</sub> – нижний квартиль; Q<sub>3</sub> – верхний квартиль; ИС – индекс стабильности; \*  $p < 0,05$ ; \*\*  $p < 0,01$  – статистически значимые различия по сравнению с контролем.

Моделирование нейродегенерации черной субстанции посредством локального введения нейротоксина через 30 дней привело к уменьшению содержания фосфолипидов ( $p=0,012$ ) в составе сурфактанта. Фракционный дисбаланс альвеолярных фосфолипидов характеризовался снижением на 40 % относительного содержания фосфатидилхолина,

что составило в опыте 11,31 (10,91–14,26) против 83,62 (78,92–88,93) мкмоль/г в контроле ( $p=0,001$ ), повышением на 19 % лизофосфатидилхолина до 28,05 (21,81–33,11) против 3,12 (2,11–3,33) мкмоль/г ( $p=0,001$ ), а также увеличением на 9,9 % доли сфингомиелина ( $p=0,001$ ) и на 10 % фосфатидной кислоты ( $p=0,002$ ). Выявленные изменения

липидов могли быть результатом снижения синтетических процессов в альвеолоцитах II типа либо связаны с высокой интенсивностью катаболических реакций, на что указывает увеличение активности фосфолипазы A<sub>2</sub> ( $p=0,005$ ) и наличие сильной отрицательной связи между показателем липазной активности и содержанием общих фосфолипидов в составе сурфактанта ( $r_s=-0,83$ ;  $p<0,05$ ). Еще одним фактором, обладающим высоким деструктивным потенциалом, являются свободные радикалы, содержание которых у животных экспериментальной группы увеличилось ( $p=0,001$ ). Количественные и качественные изменения альвеолярного выстилающего комплекса сопровождались снижением индекса стабильности альвеол ( $p=0,001$ ). При оценке гемостазиологических параметров выявлено повышение коагуляционного потенциала венозной крови с уменьшением ПВ ( $p=0,006$ ) и более выраженной её гиперкоагуляцией в системе малого круга кровообращения по тестам АЧТВ ( $p=0,002$ ) и ПВ ( $p=0,001$ ).

Проведение множественного регрессионного анализа позволило установить, что при нейродегенерации SN<sub>C</sub> в модели 91 % дисперсии зависимой переменной «фосфолипиды» обусловлено активностью фосфолипазы ( $F_1=42,5$ ;  $p=0,003$ ) с высокой степенью их взаимозависимости по коэффициенту регрессии ( $\beta=-0,95$ ;  $p=0,03$ ).

Таким образом, экспериментальные исследования позволили установить приоритетное значение контроля метаболизма липидов сурфактанта при дисфункции черной субстанции мозга и контроля водного баланса легких при дисфункции стриатума. Было показано, что в условиях нейродегенерации черной субстанции снижаются поверхностно-активные свойства альвеолярных липидов в

связи с уменьшением в их составе фосфолипидных фракций и высокой активностью ферментов фосфолипазного гидролиза. Формирование генератора патологического возбуждения в области стриатума и нигральной структуры индуцировало однотипные изменения липидного состава альвеолярной выстилки с увеличением количества общих фосфолипидов, их фракционным дисбалансом на фоне органной гипергидратации. Однако активность катаболических ферментов и оборот липидов сурфактанта при активации стриатума были высокими, а при воздействии на нигральную структуру, напротив, понижались. Выявленные изменения липидного и водного баланса легких при дисфункции черной субстанции наблюдались на фоне высокого коагуляционного потенциала крови в системе малого круга кровообращения и интенсификации процессов перекисного окисления липидов в легочной ткани, чего не отмечалось при воздействии на стриатум. Известно, что нигростриатные структуры мозга имеют моно- и олигосинаптические взаимосвязи с гипоталамусом, гиппокампом, миндалевидным комплексом, роль которых в механизмах контроля метаболических процессов в легочной ткани установлена многочисленными исследованиями [14, 15]. Это позволяет предположить, что выявленные нами изменения негасообменных функций легких являются результатом гормональных и нейромедиаторных эфферентных влияний лимбико-диэнцефальных структур мозга.

**Заключение.** Изменения метаболизма липидов сурфактанта, водного баланса и гемостатической активности легких наряду с нарушениями режима вентиляции легких могут обуславливать развитие дисрегуляторной пневмопатии при дисфункции черной субстанции и стриатума.

## Литература

1. Левин О.С., Федорова Н.В. Болезнь Паркинсона. М.: МЕДпресс-информ; 2012. 352.
2. Глуценко Л.В., Зайнулин Р.А., Федорченко И.Д. Респираторные реакции на микроинъекции ГАМК в супрабульбарные структуры головного мозга. Вестник СамГУ. 1999; 14 (4): 136–141.
3. Меркулова Н.А., Инюшкин А.Н., Зайнулин Р.А., Кретова И.Г. Особенности и механизмы реализации респираторных влияний структур экстрапирамидной системы. Успехи физиологических наук. 2004; 35 (2): 22–34.

4. Березовский В.А., Горчаков В.Ю. Поверхностно-активные вещества легкого. Киев: Наук. Думка; 1982. 168.
5. Salim. A., Martin M., Brown C., Inaba K., Browder T., Rhee P., Teixeira P.G., Demetriades D. The presence of the adult respiratory distress syndrome does not worsen mortality or discharge disability in blunt trauma patients with severe traumatic brain injury. *Injury*. 2008; 39 (1): 30–35.
6. Chang J.H., Yang X.F., Zempel J.M., Rothman M.S. The unilateral cobalt wire model of neocortical epilepsy: a method of producing subacute focal seizures in rodents. *Epilepsy Res*. 2004; 61 (1–3): 153–160.
7. Худоерков Р.М., Воронков Д.Н., Ямщикова Н.Г. Иммуногистохимические и морфологические изменения нейронов и нейроглии в нигростриарных структурах мозга при моделировании нейродегенерации черной субстанции. *Бюллетень экспериментальной биологии и медицины*. 2012; 153 (6): 876–880.
8. Кондрахин И.П. ред., Архипов А.В., Левченко В.И., Таланов Г.А., Фролова Л.А. Новиков В.Э. Методы ветеринарной клинической лабораторной диагностики. М.: КолоС; 2004. 520.
9. Тужилин С.А., Салуэнья А.И. Метод определения фосфолипазы А в сыворотке крови. *Лабораторное дело*. 1975; 6: 334–335.
10. Тель Л.З., Лысенков С.П. Центральные нервные механизмы отека легких. Алма-Ата: Казахстан; 1989. 238.
11. Kikugawa K., Kojima T., Yamaki S., Kosugi H. Interpretation of the thiobarbituric acid reactivity of rat liver and brain homogenates in the presence of ferric ion and ethylenediaminetetraacetic acid. *Anal. Biochem*. 1992; 202 (2): 249–255.
12. Долгов В.В., Свиринов П.В. Лабораторная диагностика нарушений гемостаза. М.; Тверь: ООО Изд-во «Триада»; 2005. 227.
13. Наследов А.Д. SPSS 15: профессиональный статистический анализ данных. СПб.: Питер; 2008. 416.
14. Отеллин В.А., Арушанян Э.Б. Нигрострионигральная система. М.: Медицина; 1989. 272.
15. Лукина С.А., Крючкова В.И., Тимофеева М.Р., Яковенко О.В. Роль лимбико-диэнцефальных структур мозга в контроле метаболической активности и неспецифической резистентности легких. *Российский иммунологический журнал*. 2008; 2 (2–3): 155.

## METABOLIC PULMONARY FUNCTION IN CASE OF STRIATUM AND SUBSTANTIA NIGRA DYSFUNCTION

S.A. Lukina<sup>1</sup>, M.R. Timofeeva<sup>1</sup>, O.M. Kanunnikova<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Izhevsk State Medical Academy, Izhevsk, Russia;

<sup>2</sup>Physical-Technical Institute of the Ural Branch of the Russian Academy of Sciences, Izhevsk, Russia

e-mail: saluk@mail.ru

*The objective of the paper is to study surfactant lipid metabolism, lung water balance, and blood coagulation potential in pulmonary circulation in case of striatum and substantia nigra dysfunction.*

*Materials and Methods.* Studies were carried out on male rats: both sham-operated (n=38) and experimental. The authors modeled the focus of a disease in the reticular formation of substantia nigra (n=20) and in striatum (n=15) by stereotactic implantation of cobalt nanopowder which underwent mechanical activation in a ball planetary mill (AGO-2). They also induced and in case of substantia nigra neurodegeneration by unilateral administration of neurotoxin 6-hydroxydopamine into the zona compacta (n=15). Lipid metabolism was studied taking into consideration phospholipid content in bronchoalveolar lavages and their fractional composition which was determined by thin-layer chromatography (TLC) according to phospholipase activity. Gravimetric method was used to evaluate the content of total, extravascular lung fluid, and organ blood supply. Standard procedures were applied to determine partial thromboplastin time (PTT) and prothrombin time (PT) of venous and arterial blood using Solar CGL 2110. Arteriovenous ratio was calculated. The content of malondialdehyde in lung tissue was determined to evaluate the intensity of free radicals.

*Results and Discussion.* It was found out that at substantia nigra dysfunction surfactant metabolism disorders are observed quite often. At striatum dysfunction the development of organ overhydration takes

place. It was shown that if substantia nigra neurodegenerates the deterioration of surfactant surface-active characteristics is associated with decrease of phospholipids, phosphatidylcholine and high intensity of phospholipase hydrolysis. Nigral structure activation induces the synthesis of phospholipids by means of lysophosphatidylcholine, sphingomyelin, and phosphatidylethanolamine fractions. The effectiveness of control mechanisms of blood coagulation potential in the pulmonary blood flow is observed at striatum manipulations and damaged at substantia nigra dysfunction.

Conclusion. Changes of non-gas-exchanging functions along with violations in lung ventilation mode can lead to dysregulation pneumopathy in case of substantia nigra and striatum dysfunction.

**Keywords:** surfactant, lung water balance, homeostatic system, substantia nigra, neurodegeneration, striatum.

## References

1. Levin O.S., Fedorova N.V. *Bolezn' Parkinsona* [Parkinson's disease]. M.: MEDpress-inform; 2012. 352 (in Russian).
2. Glushchenko L.V., Zaynulin R.A., Fedorchenko I.D. Respiratornye reaktsii na mikroin'ektsii GAMK v suprabul'barnye struktury golovnoy mozga [Respiratory responses to microinjections of GABA into the supra bulbar brain structure]. *Vestnik SamGU*. 1999; 14 (4): 136–141 (in Russian).
3. Merkulova N.A., Inyushkin A.N., Zaynulin R.A., Kretova I.G. Osobennosti i mekhanizmy realizatsii respiratornykh vliyaniy struktur ekstrapiramidnoy sistemy [Features and mechanisms of respiratory effects of the extrapyramidal system structures]. *Uspekhi fiziologicheskikh nauk*. 2004; 35 (2): 22–34 (in Russian).
4. Berezovskiy V.A., Gorchakov V.Yu. *Poverkhnostno-aktivnye veshchestva legkogo* [Surface-active substances of the lungs]. Kiev: Nauk. Dumka; 1982. 168 (in Russian).
5. Salim A., Martin M, Brown C., Inaba K., Browder T., Rhee P., Teixeira P.G., Demetriades D. The presence of the adult respiratory distress syndrome does not worsen mortality or discharge disability in blunt trauma patients with severe traumatic brain injury. *Injury*. 2008; 39 (1): 30–35.
6. Chang J. H., Yang X.F., Zempel J.M., Rothman M.S. The unilateral cobalt wire model of neocortical epilepsy: a method of producing subacute focal seizures in rodents. *Epilepsy Res*. 2004; 61 (1–3): 153–
7. Kharudoerkov R.M., Voronkov D.N., Yamshchikova N.G. Immunogistokhimicheskie i morfologicheskie izmeneniya neyronov i neyroglii v nigrostriarnykh strukturakh mozga pri modelirovanii neyrodegeneratsii chernoy substantsii [Immunohistochemical and morphological changes in neurons and neuroglia in the cerebral nigrostriatal structures under conditions of experimental nigral neurodegeneration]. *Byulleten' eksperimental'noy biologii i meditsiny*. 2012; 153 (6): 876–880 (in Russian).
8. Kosidachin I.P., Arkhipov A.V., Levchenko V.I., Talanov G.A., Frolova L.A. Novikov V.E. *Metody veterinarnoy klinicheskoy laboratornoy diagnostiki* [Methods of veterinary clinical and laboratory diagnostics]. M.: KoloS; 2004. 520 (in Russian).
9. Tuzhilin S.A., Saluen'ya A.I. Metod opredeleniya fosfolipazy A v syvotke krovi [Method for phospholipase A determination in serum]. *Laboratornoe delo*. 1975; 6: 334–335 (in Russian).
10. Tel' L.Z., Lysenkov S.P. *Tsentrallye nervnye mekhanizmy oteka legkikh* [Central neural mechanisms of pulmonary edema]. Alma-Ata: Kazakhstan; 1989. 238 (in Russian).
11. Kikugawa K., Kojima T., Yamaki S., Kosugi H. Interpretation of the thiobarbituric acid reactivity of rat liver and brain homogenates in the presence of ferric ion and ethylenediaminetetraacetic acid. *Anal. Biochem*. 1992; 202 (2): 249–255.
12. Dolgov V.V., Svirin P.V. *Laboratornaya diagnostika narusheniy gemostaza* [Laboratory diagnostics of hemostasis disorders]. M.; Tver': OOO Izd-vo «Triada»; 2005. 227 (in Russian).
13. Nasledov A.D. *SPSS 15: professional'nyy statisticheskiy analiz dannykh* [SPSS 15: professional statistical data analysis]. SPb.: Piter; 2008. 416 (in Russian).
14. Otellin V.A., Arushanyan E.B. *Nigrostrionigral'naya sistema* [Nigrostrionigral system]. M.: Meditsina; 1989. 272 (in Russian).
15. Lukina S.A., Kryuchkova V.I., Timofeeva M.R., Yakovenko O.V. Rol' limbiko-dientsefal'nykh struktur mozga v kontrole metabolicheskoy aktivnosti i nespetsificheskoy rezistentnosti legkikh [Role of limbic-diencephalic brain structures in control of metabolic activity and non-specific lung resistance]. *Rossiyskiy immunologicheskii zhurnal*. 2008; 2 (2–3): 155 (in Russian).

УДК 612.217

## ЗНАЧЕНИЕ НОРАДРЕНЕРГИЧЕСКИХ СТРУКТУР ФАСТИГИАЛЬНОГО ЯДРА МОЗЖЕЧКА В РЕГУЛЯЦИИ ДЫХАНИЯ У КРЫС

В.И. Беляков

ФГАОУ ВО «Самарский национальный исследовательский университет им. академика С.П. Королева»,  
г. Самара, Россия

e-mail: vladbelakov@mail.ru

*Цель исследования – изучить специфику участия норадренергических структур фастигиального ядра (ФЯ) мозжечка в регуляции различных параметров паттерна дыхания и биоэлектрической активности инспираторных мышц.*

*Материалы и методы. Опыты проводились на 22 половозрелых спонтанно дышавших крысах под уретановым наркозом. В первой серии с использованием методов пневмотахографии и электромиографии анализировались реакции дыхания и биоэлектрической активности диафрагмы и наружных межреберных мышц на микроинъекции растворов норадреналина в различной концентрации в ФЯ мозжечка. Во второй серии наблюдений осуществлялось электрическое раздражение ФЯ мозжечка импульсным током различной силы и частоты до и в условиях активации норадренергических структур исследуемого ядра.*

*Результаты. Основным эффектом активации норадренергических структур ФЯ мозжечка является увеличение частоты дыхания и минутной вентиляции легких. Данные изменения соответствуют перестройкам параметров электромиограмм инспираторных мышц. Предварительные локальные введения норадреналина в ФЯ обеспечивают усиление регулирующих влияний исследуемого ядра на дыхание и активность инспираторных мышц в условиях его электрического раздражения.*

*Заключение. Особенности модулирующих влияний ФЯ мозжечка на дыхание определяются функциональным состоянием его норадренергических структур.*

**Ключевые слова:** дыхание, мозжечок, фастигиальное ядро, норадреналин, аднерорецепторы.

**Введение.** Одним из важных механизмов оптимизации функции дыхания является включение в деятельность ритм- и паттерноформирующих структур дыхательного центра (ДЦ) регулирующих влияний от различных супрабульбарных отделов мозга, в т.ч. от мозжечка [1, 2].

Известно, что работа нейронного аппарата мозжечка контролируется со стороны различных афферентных входов (мшистых, лазающих, моноаминергических), отличающихся по источнику формирования, функциональному значению и нейрохимической специфике [3–5]. В отношении норадренергических волокон установлено, что они берут начало в голубом пятне (*locus coeruleus*) и распределяются в различных участках коры мозжечка, а также во всех его ядрах [5, 6].

При этом плотность норадренергических терминалей наиболее значительна в структурах архи- и палеоцеребеллума [6]. Имеются данные о модулирующем влиянии норадреналина на структуры мозжечка при выполнении двигательных навыков, фиксации новых двигательных программ [7–10]. Напротив, дисфункция норадренергического контроля над деятельностью мозжечковых образований сопряжена с нарушениями двигательной координации и всей архитектуры движения. Показано, что разрушение голубого пятна или блокада норадренергического входа в мозжечок усиливают проявления судорожной активности у крыс [11, 12]. Противоположным эффектом (снижение выраженности тремора передних конечностей) обладают стимуляция голубого пятна и центральное введение

предшественников норадреналина. Описано снижение плотности бета-адренорецепторов в коре и ядрах мозжечка при старении мозга, сопровождающемся снижением качества выполнения двигательных задач [9, 13].

**Цель исследования.** Анализ участия норадренергических структур фастигиального ядра мозжечка в механизме регуляции параметров внешнего дыхания и биоэлектрической активности инспираторных мышц.

**Материалы и методы.** Исследования выполнены в острых опытах на 22 крысах обоего пола массой 240–280 г под уретановым наркозом (1,4 г/кг; Sigma-Aldrich Rus.). Методика проведения экспериментов соответствовала нормам и правилам биомедицинской этики (European Community Council Directives 86/609/ЕЕС) и утверждена комитетом по биоэтике Самарского университета. По окончании экспериментов эвтаназия животных осуществлялась за счет введения летальной дозы наркотического средства. Операционная подготовка включала трахеостомию, осуществление доступа к наружным межреберным мышцам и диафрагме с левой половины тела и высверливание трепанационного отверстия над областью залегания левостороннего фастигиального ядра (ФЯ) мозжечка согласно стереотаксическим координатам атласа мозга крысы [14]. По окончании хирургических процедур животное помещалось в стереотаксическую установку СЭЖ-3 (Россия), его голова фиксировалась в дорсальном положении. Ректальная температура поддерживалась на уровне 37,0 °С при помощи электронного термометра Checktemp С (Hanna Instruments, Германия).

Пневмотахограмма регистрировалась с использованием электронного спирографа для мелких животных (ИМЦ «Новые приборы», Россия), трубка которого подключалась к трахеостомической канюле. Выходные сигналы через аналогово-цифровой преобразователь подавались на персональный компьютер и записывались в программе PowerGraf 3.2 Professional (ООО «Интероптика-С»). Производилось интегрирование кривой пневмотахограммы с получением записи внешнего дыхания. На спирограммах оценивались следующие показатели: время инспира-

ции (с), время экспирации (с), время дыхательного цикла (с) и дыхательный объем (мл). Дополнительно по формулам рассчитывались частота дыхания ( $\text{мин}^{-1}$ ) и минутный объем дыхания (мл/мин). Параллельно записи дыхания с использованием электромиографа (ИМЦ «Новые приборы», Россия) осуществлялась регистрация биоэлектрической активности наружных межреберных мышц и диафрагмы при помощи биполярных стальных игольчатых электродов с межэлектродным расстоянием 2–3 мм. На получаемых электромиограммах (ЭМГ) рассчитывались: продолжительность залповой активности (с), продолжительность межзалповых интервалов (с), максимальная амплитуда осцилляций в залпах (отн. ед.).

В первой серии экспериментов ( $n=12$ ) записи дыхания и биоэлектрической активности дыхательных мышц осуществлялись непрерывно в исходном состоянии и на протяжении 60 мин от начала введения норадреналина хлорида (Sigma-Aldrich) в ФЯ мозжечка. Растворы норадреналина хлорида в концентрациях  $10^{-5}$  и  $10^{-3}$  М готовились *ex tempore* с использованием искусственной цереброспинальной жидкости. Микроинъекции исследуемых растворов в объеме 0,3 мкл осуществлялись при помощи микрошприца МШ-1, оснащенного стеклянной микроканюлей с диаметром кончика порядка 20–30 мкм, согласно стереотаксическим координатам. В контрольных наблюдениях по аналогичной схеме в ФЯ мозжечка инъецировалась искусственная цереброспинальная жидкость.

С целью дальнейшего обоснования роли норадренергических структур ФЯ мозжечка в механизме реализации его модулирующего влияния на дыхание во второй серии экспериментов ( $n=10$ ) осуществлялась электростимуляция ФЯ до и в условиях локального воздействия норадреналина на исследуемое ядро. Далее сопоставлялись респираторные эффекты влияния одиночной электростимуляции и электростимуляции в условиях повышения функциональной активности адренорецепторов ФЯ. Электрическое раздражение ФЯ мозжечка производилось при помощи концентрического биполярного электрода с диаметром кончика порядка 50 мкм (модель

NE-100, Rhodes Medical Instruments) сериями прямоугольных импульсов тока (длительность – 0,5 мс, частота – 20, 30, 50 и 100 Гц, сила – 100 и 200 мкА).

Статистическая обработка результатов производилась в программе SigmaStat 12.5 (Jandel Scientific, USA) с использованием тестов ANOVA, парного t-теста Стьюдента. Результаты исследования представлены как средние значения  $\pm$  стандартные ошибки. Статистически значимыми считались различия при  $p < 0,05$ .

**Результаты и обсуждение.** В исходном состоянии дыхание крыс характеризовалось достаточной глубиной и ритмичностью: в среднем частота дыхания составляла  $75,0 \pm 4,7$  вдоха в мин, объем дыхания –  $0,93 \pm 0,12$  мл, минутный объем дыхания –  $71,0 \pm 5,9$  мл/мин. Сложившиеся в условиях наркотизации паттерн дыхания и биоэлектрическая активность инспираторных мышц не претерпевали статистически значимых изменений при микроинъекциях искусственной цереброспинальной жидкости в ФЯ мозжечка в контрольных наблюдениях.

Микроинъекции растворов норадреналина в ФЯ мозжечка обеспечивали перестройку функционирования ДЦ, о чем свидетельствовали изменения параметров паттерна дыхания и электрической активности дыхательных мышц. Характер респираторных ответов определялся действующей концентрацией вещества и временем его экспозиции. Воздействия норадреналина в низкой концентрации ( $10^{-5}$  М) обеспечивали слабо выраженную тенденцию к увеличению частоты дыхания к 15–20-й мин наблюдений, однако эти изменения не являлись статистически значимыми. Увеличение действующей концентрации норадреналина до  $10^{-3}$  М вызывало постепенно нарастающую активацию внешнего дыхания в течение 15 мин от начала экспозиции нейроактивного вещества (рис. 1, табл. 1).

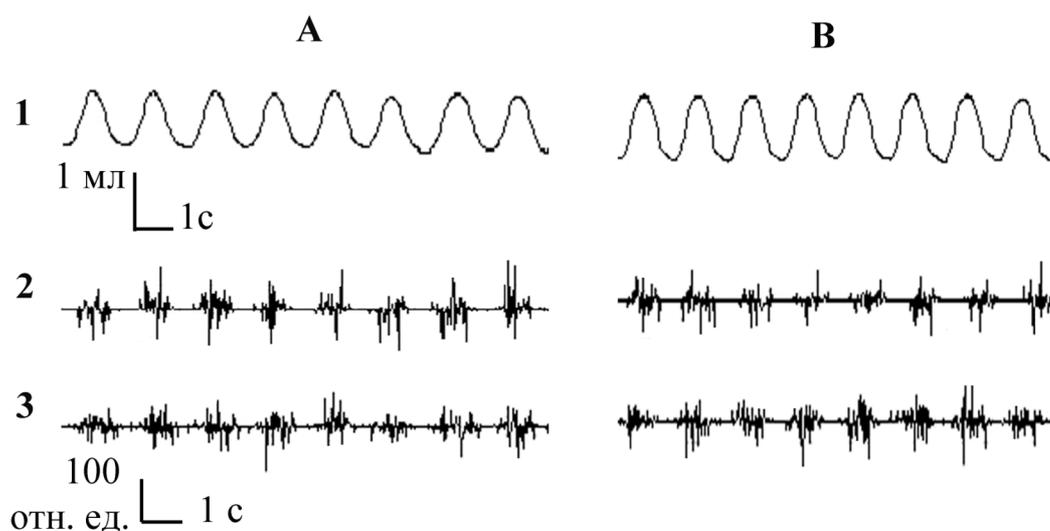
Основополагающую роль в интенсификации респираторной функции играли перестройки частотно-временных составляющих паттерна дыхания и биоэлектрической активности инспираторной мускулатуры. К 10-й мин действия норадреналина время дыхательного цикла сокращалось в среднем

на 9 % ( $p > 0,05$ ), следствием чего являлось незначительное повышение частоты дыхания на 7 % ( $p > 0,05$ ).

В дальнейшем изменения данных показателей носили более выраженный характер, и к 15-й мин наблюдения регистрировалось статистически значимое увеличение дыхательного ритма с  $75,2 \pm 4,7$  (исходный уровень) до  $84,4 \pm 4,9$  вдоха в мин, что соответствовало повышению данного показателя на 12 % ( $p < 0,05$ ). Анализ фазовой структуры дыхательного цикла в этих условиях показал, что основной причиной прироста частоты дыхания являлось сокращение времени экспирации с  $0,46 \pm 0,07$  до  $0,36 \pm 0,04$  с, или на 19 % ( $p < 0,05$ ). Вызываемые активацией норадренергических структур ФЯ мозжечка отклонения продолжительности фазы инспирации не носили статистически значимого характера и поддерживались на стабильном уровне на протяжении всего периода регистрации дыхания.

В полном соответствии с описанными изменениями показателей дыхания происходили перестройки временных параметров на ЭМГ инспираторных мышц. Максимально выраженные эффекты также проявлялись на 15-й мин от момента локального введения норадреналина в ФЯ мозжечка. В случае наружных межреберных мышц продолжительность межзалповых интервалов сокращалась на 16 % ( $p < 0,05$ ), для диафрагмы уменьшение данного показателя составило 14 % ( $p < 0,05$ ). Продолжительность залпов на ЭМГ инспираторных мышц изменялась незначительным образом.

Проведенный анализ изменений объема внешнего дыхания и амплитудной составляющей электрической активности инспираторных мышц не выявил их статистически значимых перестроек. Что касается интегрального показателя дыхания – минутной вентиляции легких, то его изменения обеспечивались увеличением частоты дыхания. В исходном состоянии минутный объем дыхания находился на уровне  $71,0 \pm 5,9$  мл/мин. Микроинъекции норадреналина в ФЯ вызывали увеличение данного показателя к 15-й мин наблюдения до  $81,8 \pm 5,4$  мл/мин, т.е. на 15 % ( $p < 0,05$ ).



**Рис. 1.** Респираторные реакции на микроинъекции норадреналина в ФЯ мозжечка: А – исходное состояние, В – при микроинъекции норадреналина, 1 – спирограмма, 2 – ЭМГ наружных межреберных мышц, 3 – ЭМГ диафрагмы

Таблица 1

**Изменения объемно-временных параметров дыхания и биоэлектрической активности инспираторных мышц на микроинъекции норадреналина в ФЯ мозжечка**

| Параметр              | Исходные значения | 5-я мин         | 10-я мин        | 15-я мин          | 30-я мин        |
|-----------------------|-------------------|-----------------|-----------------|-------------------|-----------------|
| $T_i$ , с             | $0,34 \pm 0,06$   | $0,34 \pm 0,08$ | $0,33 \pm 0,03$ | $0,32 \pm 0,04$   | $0,31 \pm 0,09$ |
| $T_e$ , с             | $0,46 \pm 0,04$   | $0,44 \pm 0,06$ | $0,40 \pm 0,07$ | $0,38 \pm 0,04^*$ | $0,49 \pm 0,06$ |
| $T_T$ , с             | $0,82 \pm 0,08$   | $0,77 \pm 0,12$ | $0,72 \pm 0,14$ | $0,67 \pm 0,07^*$ | $0,74 \pm 0,15$ |
| ЧД, $\text{мин}^{-1}$ | $75,0 \pm 4,7$    | $78,3 \pm 3,9$  | $80,4 \pm 5,1$  | $84,8 \pm 4,6^*$  | $81,3 \pm 5,3$  |
| ДО, мл                | $0,93 \pm 0,12$   | $0,91 \pm 0,14$ | $0,94 \pm 0,16$ | $0,95 \pm 0,11$   | $0,94 \pm 0,12$ |
| МОД, мл/мин           | $71,0 \pm 5,9$    | $70,2 \pm 6,4$  | $75,4 \pm 5,7$  | $81,8 \pm 5,4^*$  | $77,7 \pm 6,9$  |

**Примечание.**  $T_i$  – время инспирации,  $T_e$  – время экспирации,  $T_T$  – время дыхательного цикла, \* – статистически значимые различия с исходными значениями при  $p < 0,05$ .

Таким образом, на основании вышеотмеченных данных можно говорить о включении норадренергических структур ФЯ мозжечка в механизм реализации его регулирующих влияний на дыхание. Данное заключение подтверждается наличием норадренергических проекций к ФЯ и адренорецепторов в исследуемом ядре [4, 6, 15, 16]. Согласно данным литературы, в церебеллярных ядрах преобладают популяции альфа-2- и бета-адренорецепторов [16–18]. Как показывают исследования [4, 5], альфа-2-адренорецепторы,

расположенные на пресинаптической мембране аксонов клеток Пуркинье коры мозжечка, обеспечивают снижение эффективности ГАМКергических сигналов к нейронам ФЯ мозжечка. При передаче норадренергических влияний от голубого пятна к ядрам мозжечка задействуются преимущественно бета-адренорецепторы. Их активация обеспечивает внутриклеточное повышение уровня цАМФ и развитие деполяризации нейронов [17]. По всей видимости, нивелирование тормозного контроля со стороны клеток Пурки-

ные в сочетании с возбуждением самих нейронов ядер мозжечка в случае активации норадренергической системы может обеспечивать более эффективную передачу регулирующих влияний ядерного аппарата мозжечка к ДЦ. Что касается типа таких влияний, то с учетом данных о доминировании в ФЯ глутамат- и аспартатергических нейронов [3, 15] допустимо констатировать их возбуждающий характер. С подобным заключением согласуется установленная в настоящем исследовании активация дыхания в ответ на микроинъекции норадреналина в ФЯ.

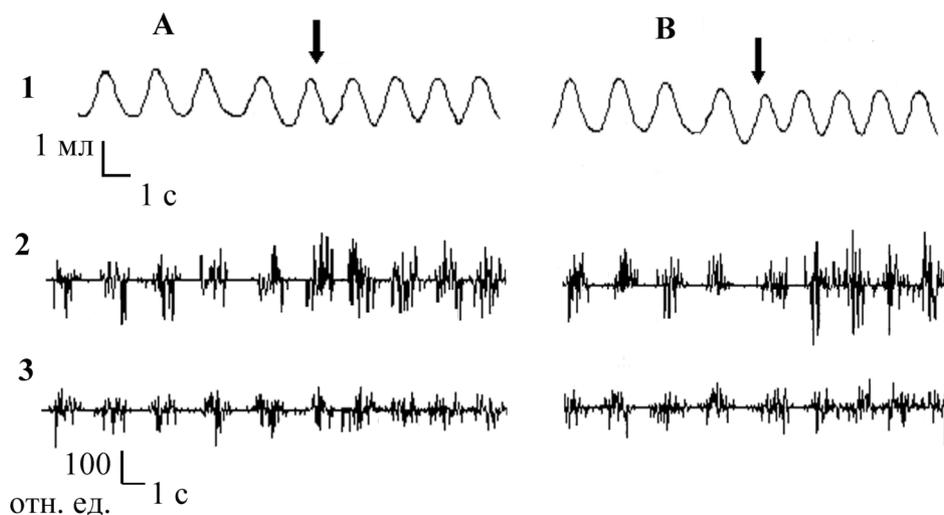
Во второй серии экспериментов установлена способность норадреналина модулировать респираторные реакции, вызываемые электрической стимуляцией ФЯ. Было показано, что предварительная активация норадренергических структур исследуемого ядра усиливает выраженность регулирующих влияний данного ядра на ритмогенерирующую функцию ДЦ. На рис. 2 сопоставлены оригинальные записи дыхания и биоэлектрической активности инспираторной мускулатуры в условиях одиночной электростимуляции ФЯ и электростимуляции на фоне активации норадренчувствительных структур исследуемого ядра.

Одиночная электростимуляция исследуемого ядра обеспечивала различные по направленности и выраженности респираторные ответы в зависимости от параметров тока. Наиболее выраженные респираторные реакции регистрировались при действии тока с частотой 100 Гц и силой 200 мкА (рис. 3). В подавляющем большинстве случаев (87 % от числа всех наблюдений) отмечалась активация дыхания и усиление биоэлектрической активности инспираторных мышц. Основной вклад в перестройку дыхания вносили изменения частотно-временных параметров: выраженное сокращение времени экспирации на 29 % ( $p < 0,01$ ) и увеличение частоты дыхания на 27 % ( $p < 0,05$ ). Данным изменениям соответствовало увеличение частоты генерации залповой активности на ЭМГ диафрагмы и наружных межреберных мышц.

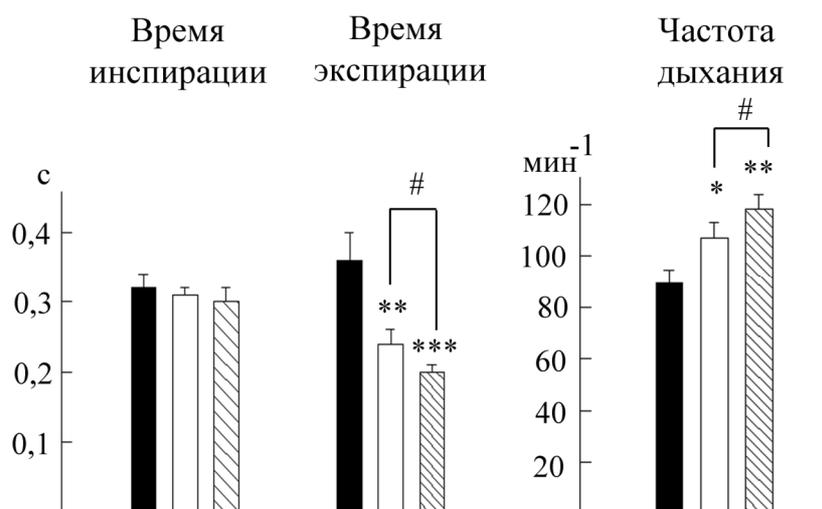
Что касается дыхательного объема, то данный показатель не претерпевал сколько-нибудь значительных изменений. При этом амплитуда залповой активности в большей степени изменялась у наружных межреберных мышц, чем у диафрагмы (увеличение на 19 и 10 % соответственно). Отмеченная специфика, по всей видимости, может объясняться большей устойчивостью центральных механизмов, обеспечивающих контроль над деятельностью основной инспираторной мышцы – диафрагмы. Как известно, наружные межреберные мышцы, кроме дыхательной функции, активно вовлекаются в реализацию различных двигательных программ, и спинальные центры этих мышц обладают большей способностью интегрировать различные модулирующие влияния (в т.ч. от ФЯ мозжечка).

Таким образом, основным эффектом электрической стимуляции ФЯ мозжечка являлось усиление ритмогенерирующей функции ДЦ, которое закономерно обеспечивало возрастание минутной вентиляции легких. Пороговые значения тока (30 Гц, 100 мкА) обеспечивали увеличение данного интегрального показателя функции дыхания на 19 % ( $p < 0,05$ ) от исходного уровня. Наиболее выраженный прирост минутного объема дыхания достигался в случае стимуляции током частотой 100 Гц и силой 200 мкА (увеличение на 31 %;  $p < 0,01$ ).

Предварительная активация норадреночувствительных структур ФЯ мозжечка усиливала респираторные реакции на его электростимуляцию. Так, раздражение ФЯ через 15 мин после локального введения норадреналина током низкой интенсивности (30 Гц, 100 мкА) обеспечивало повышение частоты дыхания на 24 % ( $p < 0,05$ ), минутного объема дыхания – на 28 % ( $p < 0,05$ ). Максимально выраженная интенсификация дыхания и биоэлектрической активности инспираторных мышц прослеживалась при действии сверхпороговых значений тока (100 Гц, 200 мкА), когда прирост частоты дыхания составил 36 % ( $p < 0,01$ ), а минутного объема дыхания – 40 % ( $p < 0,01$ ).



**Рис. 2.** Респираторные реакции на электростимуляцию (100 Гц, 200 мкА) ФЯ мозжечка до (А) и в условиях активации норадренергических структур исследуемого ядра (В). Стрелками обозначен момент начала электростимуляции, остальные обозначения те же, что на рис. 1



**Рис. 3.** Изменения частотно-временных показателей дыхания на электростимуляцию (100 Гц, 200 мкА) ФЯ мозжечка до и в условиях активации норадренергических структур исследуемого ядра.

Черные столбики – исходные значения,

белые столбики – электростимуляция до активации норадренергических структур, столбики со штриховкой – электростимуляция в условиях активации норадренергических структур.

\*, \*\*, \*\*\* – статистически значимые различия с исходными значениями при  $p < 0,05$ ,  $p < 0,01$  и  $p < 0,001$  соответственно;

# – статистически значимые различия между эффектами одиночной электростимуляции и сочетания электростимуляции с активацией норадренергических структур при  $p < 0,05$

**Заключение.** Результаты проведенного исследования дают основания полагать, что эффективность участия ФЯ мозжечка в контроле респираторной функции зависит от функционального состояния норадренергических

механизмов обеспечения его деятельности. Вероятно, в реальных условиях существования организма усиление норадренергических влияний на структуры мозжечка обеспечивает модуляцию паттерна их актив-

ности при функциональной мобилизации организма (например, при стрессах), что может обеспечивать перестройку регулирующих влияний мозжечковых ядер на различные функции организма, включая дыхание. В соответствии с концепцией Л.А. Орбели о мозжечке как универсальном регуляторе и его

тесной связи с симпатическими центрами при реализации адапционно-трофической функции [19] можно заключить, что норадренергические структуры ФЯ мозжечка являются значимыми элементами для обеспечения оптимальных функциональных взаимодействий в системе «мозжечок – бульбарный ДЦ».

### Литература

1. Меркулова Н.А., Инюшкин А.Н., Беляков В.И., Зайнулин Р.А., Инюшкина Е.М. Дыхательный центр и регуляция его деятельности супрабульбарными структурами. Самара: Самарский университет; 2007. 170.
2. Xu F., Frazier D.T. Modulation of respiratory motor output by cerebellar deep nuclei in the rat. *J. Appl. Physiol.* 2000; 9 (3): 996–1004.
3. Бархатова В.П. Нейротрансмиттерная организация и функциональное значение мозжечка. *Анналы клинической и экспериментальной неврологии.* 2010; 4 (3): 44–49.
4. Di Mauro M., Li Volsi G., Licata F. Noradrenergic Control of Neuronal Firing in Cerebellar Nuclei: Modulation of GABA Responses. *Cerebellum.* 2013; 12 (3): 350–361.
5. Di Mauro M., Fretto G., Caldera M., Li Volsi G., Licata F., Ciranna L., Santangelo F. Noradrenaline and 5-hydroxytryptamine in cerebellar nuclei of the rat: functional effects on neuronal firing. *Neurosci. Lett.* 2003; 347 (2): 101–105.
6. Dietrichs E. Cerebellar cortical and nuclear afferents from the feline locus coeruleus complex. *Neuroscience.* 1988; 27 (1): 77–91.
7. Nedelcescu H., Chowdhury T.G., Wable G.S., Arbuthnott G., Aoki C. Cerebellar sub-divisions differ in exercise-induced plasticity of noradrenergic axons and in their association with resilience to activity-based anorexia. *Brain Struct. Funct.* 2016; 221: 1–23.
8. Samuels E.R., Szabadi E. Functional neuroanatomy of the noradrenergic locus coeruleus: its roles in the regulation of arousal and autonomic function part I; principles of functional organization. *Curr. Neuropharmacol.* 2008; 6 (3): 235–253.
9. Hoffer B.J., Rose G., Parfitt K., Freedman R., Bickford-Wimer P.C. Age-related changes in cerebellar noradrenergic function. *Ann. N.Y. Acad. Sci.* 1988; 515: 269–286.
10. Licata F., Li Volsi G., Maugeri G., Ciranna L., Santangelo F. Effects of noradrenaline on the firing rate of vestibular neurons. *Neuroscience.* 1993; 53 (1): 149–158.
11. Kolasiewicz W., Kuter K., Nowak P., Pastuszka A., Ossowska K. Cerebellar Noradrenergic Innervation Enhances the Harmaline-Induced Tremor in Rats. *Cerebellum.* 2011; 10 (2): 267–280.
12. Marin-Lahoz J., Gironell A. Linking Essential Tremor to the Cerebellum: Neurochemical Evidence. *Cerebellum.* 2016; 15 (3): 243–252.
13. Di Mauro M., Bronzi D., Li Volsi G., Licata F., Lombardo P., Santangelo F. Noradrenaline modulates neuronal responses to GABA in vestibular nuclei. *Neuroscience.* 2008; 153 (4): 1320–1331.
14. Paxinos G., Watson C. The rat brain in stereotaxic coordinates. Sydney: Academic; 2007.
15. Zhang X.Y., Wang J.J., Zhu J.N. Cerebellar fastigial nucleus: from anatomic construction to physiological functions. *Cerebellum & Ataxias.* 2016; 3 (9): 1–10.
16. Gould T. J., Adams C.E., Bickford P.C. Beta-adrenergic modulation of GABAergic inhibition in the deep cerebellar nuclei of F344 rats. *Neuropharmacology.* 1997; 36 (1): 75–81.
17. Nicholas A.P., Pieribone V.A., Hokfelt T. Cellular localization of messenger RNA for beta-1 and beta-2 adrenergic receptors in rat brain: an in situ hybridization study. *Neuroscience.* 1993; 56 (4): 1023–1039.
18. Phan J.A., Landau A.M., Wong D.F., Jakobsen S., Nahimi A., Doudet D.J., Gjedde A. Quantification of [(11)C] yohimbine binding to  $\alpha_2$  adrenoceptors in rat brain in vivo. *J. Cereb. Blood. Flow. Metab.* 2015; 35 (3): 501–511.
19. Григорьев А.И., Григорьян Н.А. Трудные годы лидера физиологии. К 125-летию со дня рождения академика Л.А. Орбели. *Вестник российской академии наук.* 2007; 77 (5): 426–444.

## IMPORTANCE OF NORADRENERGIC STRUCTURES OF CEREBELLAR FASTIGIAL NUCLEUS IN CONTROL OF BREATHING IN RATS

V.I. Belyakov

Academician Korolev Samara National Research University, Samara, Russia

e-mail: vladbelakov@mail.ru

*Objective.* The aim of the study is to examine the influence of noradrenergic structures of cerebellar fastigial nucleus (CFN) on the regulation of various parameters of breathing patterns and bioelectric activity of inspiratory muscles.

*Materials and Methods.* Experiments were conducted on 22 spontaneously breathing adult rats under urethane anesthesia. In the first set of experiments the authors analyzed respiratory response and bioelectrical activity of the diaphragm and external intercostal muscles to the microinjection of noradrenaline solutions of various concentrations in CFN. The measurements were conducted with pneumotachography and electromyography. During the second set of experiments electric stimulation of CFN by impulse current was carried out. The current varied in frequency and strength before and during activation of noradrenergic structures of the nucleus.

*Results.* The main effect of activation of CFN noradrenergic structures is an increase in respiratory rate and minute pulmonary ventilation. These changes correspond to electromyogram (EMG) parameters of inspiratory muscles. Preliminary local administration of noradrenaline into CFN provides empowerment of nuclei influence on respiration and activity of inspiratory muscles in response to electrical stimulation.

*Conclusion.* Peculiarities of CFN modulating effects on respiration are determined by functional state of its noradrenergic structures.

**Keywords:** respiration, cerebellum, fastigial nucleus, noradrenaline, adrenergic receptors.

### References

1. Merkulova N.A., Inyushkin A.N., Belyakov V.I., Zaynulin R.A., Inyushkina E.M. *Dykhatel'nyy tsentr i regulyatsiya ego deyatel'nosti suprabul'barnymi strukturami* [Respiratory center and the regulation of its activity with supra-bulbar structures]. Samara: Samarskiy universitet; 2007. 170 (in Russian).
2. Xu F., Frazier D.T. Modulation of respiratory motor output by cerebellar deep nuclei in the rat. *J. Appl. Physiol.* 2000; 9 (3): 996–1004.
3. Barkhatova V.P. Neyrotransmitternaya organizatsiya i funktsional'noe znachenie mozzhechka [Neurotransmitter structure and functional role of cerebellum]. *Annaly klinicheskoy i eksperimental'noy nevrologii.* 2010; 4 (3): 44–49 (in Russian).
4. Di Mauro M., Li Volsi G., Licata F. Noradrenergic Control of Neuronal Firing in Cerebellar Nuclei: Modulation of GABA Responses. *Cerebellum.* 2013; 12 (3): 350–361.
5. Di Mauro M., Fretto G., Caldera M., Li Volsi G., Licata F., Ciranna L., Santangelo F. Noradrenaline and 5-hydroxytryptamine in cerebellar nuclei of the rat: functional effects on neuronal firing. *Neurosci. Lett.* 2003; 347 (2): 101–105.
6. Dietrichs E. Cerebellar cortical and nuclear afferents from the feline locus coeruleus complex. *Neuroscience.* 1988; 27 (1): 77–91.
7. Nedelescu H., Chowdhury T.G., Wable G.S., Arbuthnott G., Aoki C. Cerebellar sub-divisions differ in exercise-induced plasticity of noradrenergic axons and in their association with resilience to activity-based anorexia. *Brain Struct. Funct.* 2016; 221: 1–23.
8. Samuels E.R., Szabadi E. Functional neuroanatomy of the noradrenergic locus coeruleus: its roles in the regulation of arousal and autonomic function part I; principles of functional organization. *Neuropharmacol.* 2008; 6 (3): 235–253.
9. Hoffer B.J., Rose G., Parfitt K., Freedman R., Bickford-Wimer P.C. Age-related changes in cerebellar noradrenergic function. *Ann. N.Y. Acad. Sci.* 1988; 515: 269–286.

10. Licata F., Li Volsi G., Maugeri G., Ciranna L., Santangelo F. Effects of noradrenaline on the firing rate of vestibular neurons. *Neuroscience*. 1993; 53 (1): 149–158.
11. Kolasiewicz W., Kuter K., Nowak P., Pastuszka A., Ossowska K. Cerebellar Noradrenergic Innervation Enhances the Harmaline-Induced Tremor in Rats. *Cerebellum*. 2011; 10 (2): 267–280.
12. Marin-Lahoz J., Gironell A. Linking Essential Tremor to the Cerebellum: Neurochemical Evidence. *Cerebellum*. 2016; 15 (3): 243–252.
13. Di Mauro M., Bronzi D., Li Volsi G., Licata F., Lombardo P., Santangelo F. Noradrenaline modulates neuronal responses to GABA in vestibular nuclei. *Neuroscience*. 2008; 153 (4): 1320–1331.
14. Paxinos G., Watson C. *The rat brain in stereotaxic coordinates*. Sydney: Academic; 2007.
15. Zhang X. Y., Wang J.J., Zhu J.N. Cerebellar fastigial nucleus: from anatomic construction to physiological functions. *Cerebellum & Ataxias*. 2016; 3 (9): 1–10.
16. Gould T.J., Adams C.E., Bickford P.C. Beta-adrenergic modulation of GABAergic inhibition in the deep cerebellar nuclei of F344 rats. *Neuropharmacology*. 1997; 36 (1): 75–81.
17. Nicholas A.P., Pieribone V.A., Hokfelt T. Cellular localization of messenger RNA for beta-1 and beta-2 adrenergic receptors in rat brain: an in situ hybridization study. *Neuroscience*. 1993; 56 (4): 1023–1039.
18. Phan J.A., Landau A.M., Wong D.F., Jakobsen S., Nahimi A., Doudet D.J., Gjedde A. Quantification of [(11)C] yohimbine binding to  $\alpha_2$  adrenoceptors in rat brain in vivo. *J. Cereb. Blood. Flow. Metab.* 2015; 35 (3): 501–511.
19. Grigor'ev A.I., Grigor'yan N.A. Trudnye gody lidera fiziologii. K 125-letiyu so dnya rozhdeniya akademika L.A. Orbeli [Hard years of a physiology leader. L.A. Orbeli 125<sup>th</sup> anniversary]. *Vestnik Rossiyskoy akademii nauk*. 2007; 77 (5): 426–444 (in Russian).

УДК 612.592:612.2:612.15

## ИССЛЕДОВАНИЕ КРОВОТОКА В ГОЛОВНОМ МОЗГЕ КРЫС ПРИ ИММЕРСИОННОМ ОХЛАЖДЕНИИ И ИСКУССТВЕННОЙ ВЕНТИЛЯЦИИ ЛЕГКИХ

Н.Н. Мельникова, Н.К. Арокина

ФГБУН Институт физиологии им. И.П. Павлова РАН, г. Санкт-Петербург, Россия

e-mail: melnn@mail.ru

*Цель работы – изучить изменения скорости кровотока в головном мозге крыс в момент холодной остановки дыхания и при искусственной вентиляции легких.*

*Материалы и методы.* Эксперименты проведены на 8 наркотизированных крысах-самцах линии Wistar. Через трахеальную канюлю животных подсоединили к аппарату искусственного дыхания. Прижизненную микроскопию кровотока в пилальных микрососудах осуществляли с помощью микроскопа ЛЮМАМ-1. Регистрировали частоту дыхания и сердечных сокращений (АЦП L-Card), ректальную температуру и температуру продолговатого мозга. В ходе эксперимента крысы находились в холодной воде (8–10 °С), искусственную вентиляцию легких начинали через 1,5 мин после холодной остановки дыхания. Всего исследовали 150 микропенул диаметром от 12 до 40 мкм, скорость кровотока в них измеряли в момент остановки дыхания, через 1, 3, 10, 30 и 60 мин и при практически полной остановке кровотока в венах.

*Результаты и обсуждение.* Остановка дыхания происходила при снижении температуры тела животных до  $19,40 \pm 0,54$  °С, продолговатого мозга – до  $21,80 \pm 0,72$  °С. При этом частота сердечных сокращений понижалась до  $36,30 \pm 8,27$  уд./мин, мозговой кровоток также снижался. В течение 1 мин после начала искусственного дыхания у всех крыс частота сердцебиений возрастала до 50–70 уд./мин, скорость мозгового кровотока повышалась на ~20 %. Такой уровень кровотока сохранялся в течение 10 мин, затем наблюдалось его постепенное замедление, происходившее параллельно снижению температуры крыс и частоты сердечных сокращений. Остановка кровотока происходила через 90 мин от начала искусственной вентиляции легких при температуре тела животных  $11,30 \pm 0,77$  °С и температуре мозга  $16,70 \pm 0,48$  °С.

*Заключение.* При глубокой гипотермии, вызывающей прекращение собственного дыхания, применение искусственной вентиляции легких значительно увеличивает время эффективной работы сердца, обеспечивающей поддержание мозгового кровотока.

**Ключевые слова:** крыса, гипотермия, мозговой кровоток, частота дыхания, частота сердцебиений, искусственная вентиляция легких.

**Введение.** В настоящее время вопросы организации процессов терморегуляции организма, функционирования различных органов и систем при охлаждении не утратили своей научно-практической значимости для медицинской и биологической науки. Это относится к вновь обозначенной проблеме освоения Арктики, использования гипотермии в реаниматологии, в кардио- и нейрохирургии, при специальной деятельности человека (спорт, подводные погружения, космонавтика), в условиях стихийных бедствий и техногенных катастроф [1–5].

Одним из основных факторов, приводящих к гибели человека в холодной воде, явля-

ется переохлаждение. В условиях развивающейся гипотермии организма отмечается брадикардия, снижение сердечного выброса, минутного объема кровообращения, системного артериального давления и повышение общего сопротивления сосудов [6, 7]. Наряду с этим наблюдается прогрессирующее снижение легочной вентиляции и потребления кислорода [8, 9], наступает остановка дыхания, за которой следует полное рассогласование работы сердца [10]. При глубокой гипотермии тела угнетается функция мозгового кровообращения, однако кровоток в микрососудах мозга остается сохраненным на 10–15 мин даже после гипотермической остановки дыхания [11].

В способах реанимации жертв оксидентальной гипотермии остается много невыясненных вопросов [5–7]: обычно нет возможности получить данные физиологических параметров у таких людей. Прогнозирование времени переносимости холодового воздействия, т.е. времени, отведенного для спасения пострадавших от иммерсионной гипотермии при действии комплекса факторов, ее обуславливающих, для организации современной помощи, остается не до конца решенной проблемой. Можно полагать, что поддержание кровотока в мозге на определенном минимальном уровне может способствовать сохранению жизнеспособности организма.

**Цель исследования.** В экспериментах на крысах, охлаждаемых в воде до остановки дыхания, исследовать изменения мозгового кровотока и ЧСС во время остановки дыхания и после перевода животного на искусственную вентиляцию легких.

**Материалы и методы.** Эксперименты были проведены на 8 самцах крыс линии Wistar массой 290–310 г. Содержание экспериментальных животных и все процедуры были выполнены в соответствии с правилами обращения с экспериментальными животными. Крыс наркотизировали уретаном (125 мг/100 г массы тела, в/б), вставляли канюлю в трахею для подсоединения к аппарату искусственного дыхания (АИД) и делали трепанационное окошко размером 5×7 мм в теменной кости с последующим удалением твердой мозговой оболочки. Во время эксперимента крысы были фиксированы в специальном станке под углом 30° таким образом, чтобы спина и голова находились над поверхностью воды. Охлаждение животных производили в воде температурой 8–10 °С до остановки дыхания.

Спустя 1,5 мин после момента полного прекращения дыхательных движений подключали аппарат искусственного дыхания для мелких грызунов. Аппарат был настроен на 13 дыхательных циклов в минуту, температура вдыхаемого воздуха составляла 19–21 °С, объем вдоха – 1 мл.

В ходе эксперимента измеряли частоту дыхательных движений, частоту сердечных сокращений (ЧСС), регистрируя их с помощью аналого-цифрового преобразователя

L-791 (L-Card), ректальную температуру и температуру мозга (в области продолговатого мозга) посредством медно-константановых термопар. Прижизненную микроскопию осуществляли с помощью микроскопа ЛЮММ-1 и цветной видеокамеры TS-6020 PSC.

Скорость кровотока в пиальных микрососудах измеряли и анализировали после гипотермической остановки дыхания и использования АИД. В каждом отдельном сосуде скорость кровотока рассчитывали при 10-кратном замедлении видеоряда с использованием пакета программ Pinnacle Studio 15. Всего исследовали 150 микровенул диаметром от 12 до 40 мкм, скорость кровотока в них измеряли в момент остановки дыхания, через 1, 3, 10, 30 и 60 мин и при практически полной остановке кровотока в венах.

При статистической обработке данных достоверность различий оценивали с помощью непараметрических критериев (уровень достоверности различий  $p < 0,05$ ), используя пакет программ Statistica 6.0.

**Результаты.** Охлаждение животных в воде 8–10 °С приводит к постепенному понижению температуры тела и мозга, урежению частоты дыхания и сердечных сокращений. В глубокой стадии гипотермии у животных происходит холодовой паралич дыхательного центра, что приводит к остановке дыхания при работающем сердце. Процесс охлаждения и изменение при этом основных физиологических параметров были подробно описаны нами ранее [11, 12].

В данном исследовании остановка дыхания была зафиксирована на 90-й мин после начала охлаждения, при этом ректальная температура составила  $19,40 \pm 0,54$  °С, а температура мозга –  $21,80 \pm 0,72$  °С (табл. 1).

После остановки дыхания животного поддерживали интервал в 90 с, при котором не фиксировалось дыхательных движений, после чего подсоединяли АИД. В момент остановки дыхания ЧСС находилась на уровне  $36,30 \pm 8,27$  уд./мин, что практически в 10 раз ниже исходного уровня.

Подключение искусственной вентиляции легких с первой же минуты активизировало работу сердца. Через 1 мин после включения АИД частота сердечных сокращений увеличи-

лась на 21 %, через 3 мин – на 76 % от параметра при остановке дыхания (табл. 1). Такой уровень ЧСС поддерживался в ходе дальнейшего охлаждения крысы более 20 мин, после чего начинал несколько снижаться. Быстрое падение ЧСС происходило за 5–8 мин до остановки кровотока.

В табл. 1 показана линейная скорость кровотока в венах во время остановки дыхания, при использовании искусственной вентиляции легких вплоть до полной остановки кровотока, которая рассматривалась нами как практически полная остановка движения крови в венах. Процесс остановки кровообращения сопровождался поступательным передвижением крови после каждого редкого сердечного выброса, а иногда и возвратно-поступательным движением. Это отражено в табл. 1, где указана конечная скорость кровотока, отличная от нуля. В момент гипотермической остановки дыхания скорость кровотока составляла  $99,90 \pm 2,94$  мкм/с, такой же скоростью оставалась и на 1-й мин после подключения АИД, но уже с 3-й мин она увеличилась на 18,4 % и долгое время оставалась на повышенном уровне. У части экспериментальных животных увеличение скорости кровотока составляло до 30 %. Через полчаса после включения АИД скорость кровотока несколько уменьшалась от уровня, полученного при остановке дыхания, но резкое снижение скорости кровотока коррелировало с урежением и рассогласованием работы сердца.

Отметим, что после включения искусственной вентиляции легких у некоторых крыс было зарегистрировано появление собственных дыхательных движений грудной клетки. Поэтому, как видно из табл. 1, в первые 10 мин от начала ИД частота дыхания превышала установленную на аппарате искусственной вентиляции легких. У большей части исследуемых животных добавлялось от 1 до 11 самопроизвольных дыхательных движений, но этот процесс наблюдался только в первые минуты подключения аппарата и спустя 15 мин прекращался у всех животных.

**Обсуждение.** В работе было показано, что перевод животных на искусственную вентиляцию легких после остановки собст-

венного дыхания способствует восстановлению сердечного ритма и мозгового кровотока. После включения АИД у некоторых крыс наблюдалось появление собственных дыхательных движений. Это можно объяснить тем, что усиление кровообращения головного мозга при росте частоты сердечных сокращений на некоторое время активировало работу нейронов дыхательного центра. Однако через 10–15 мин температура мозга понизилась до предела, наступил полный паралич дыхательного центра в головном мозге, и собственное дыхание прекратилось.

В данном исследовании остановка дыхания происходила при более высоких значениях температуры тела и мозга, чем было отмечено в наших предыдущих работах [11, 13]. Это можно объяснить методическими особенностями эксперимента: вскрытием черепной коробки, наличием обнаженной поверхности мозга и нагревом от объектива микроскопа, который соприкасался с этой поверхностью.

В предыдущей нашей работе было показано, что при охлаждении крыс при таких же условиях эксперимента после остановки дыхания скорость кровотока в головном мозге значительно снижалась уже через 3–4 мин, кровоток прекращался уже на 10–15-й мин [11].

На рис. 1 представлена диаграмма изменения скорости кровотока после гипотермической остановки дыхания при использовании АИД и без него. Сравнение экспериментальных данных этих двух исследований позволяет показать, насколько эффективно поддерживается церебральный кровоток при искусственной вентиляции легких. Различия в поддержании кровотока статистически достоверны ( $p < 0,05$ ), начиная с 1-й мин использования АИД.

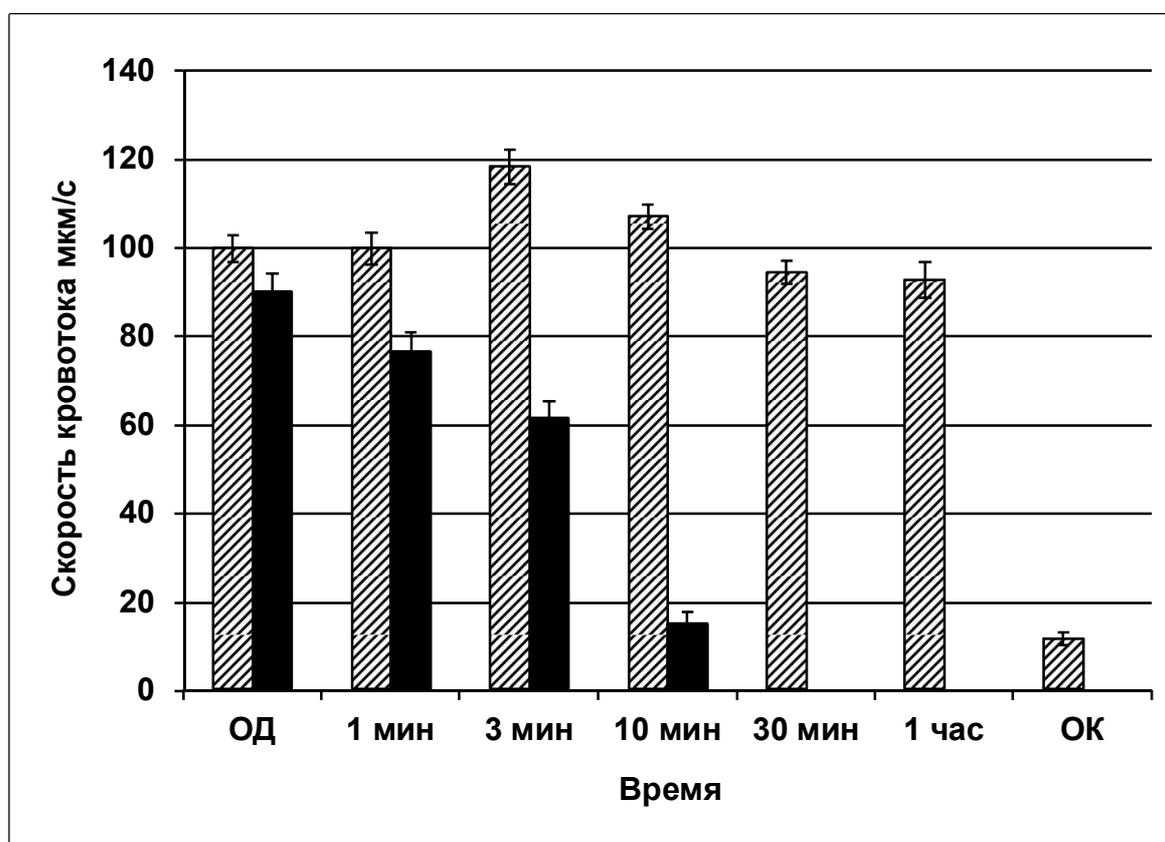
Таким образом, применение искусственной вентиляции легких позволило значительно продлить работу сердца (на 1,5–2 ч) и долгое время поддерживать церебральный кровоток в значениях, близких к измеренному при гипотермической остановке дыхания. Мы полагаем, что кровоток в микрососудах головного мозга напрямую зависит от состояния работы сердца: не только от полноты сердечного выброса, но и от равномерности и частоты сердечных сокращений.

Таблица 1

**Физиологические параметры крыс при гипотермической остановке дыхания  
и использовании искусственной вентиляции легких**

| Период опыта           | Температура<br>ректальная,<br>°С | Температура<br>мозга,<br>°С | Частота<br>дыхания,<br>циклов/мин | Частота<br>сердечных<br>сокращений,<br>уд./мин | Скорость<br>кровотока<br>в венах,<br>мкм/с |
|------------------------|----------------------------------|-----------------------------|-----------------------------------|--|--|
| Исходное<br>состояние  | 34,00±0,26                       | 32,00±0,57                  | 124±7                             | 398,0±14,6                                     | -  |
| Остановка<br>дыхания   | 19,40±0,54                       | 21,80±0,72                  | 0                                 | 36,30±8,27                                     | 99,80±2,94                                 |
| ИД, 1-я мин            | 19,10±0,78                       | 21,40±0,55                  | 17,3±1,5                          | 43,80±6,62                                     | 99,80±3,61                                 |
| ИД, 3-я мин            | 18,90±0,79                       | 21,20±0,55                  | 16,1±1,81                         | 64,00±8,82                                     | 118,20±3,99                                |
| ИД, 10-я мин           | 18,0±0,9                         | 20,20±0,4                   | 14,30±0,54                        | 64,40±7,07                                     | 107,00±2,78                                |
| ИД, 30-я мин           | 15,90±0,65                       | 18,10±0,17                  | 13                                | 48,40±3,82                                     | 94,30±2,63                                 |
| ИД, 60-я мин           | 14,60±0,70                       | 16,90±0,18                  | 13                                | 40,30±2,56                                     | 92,70±3,93                                 |
| Остановка<br>кровотока | 11,30±0,77                       | 16,70±0,48                  | 13                                | 19,5±3,6                                       | 11,70±1,38                                 |

Примечание. ИД – искусственное дыхание.



**Рис. 1.** Изменение линейной скорости кровотока в пиальных венах крыс после гипотермической остановки дыхания при использовании искусственной вентиляции легких (штриховка) и без нее (темные столбики).  
Примечание. ОД – остановка дыхания, ОК – остановка кровотока

Важно отметить, что во время использования АИД крысы продолжали охлаждаться в воде, при этом температурный порог прекращения кровотока в мозговых сосудах мозга крыс оказался ниже температурного порога остановки дыхания в прямой кишке на 6–8 °С, а в мозге – на 5 °С.

**Заключение.** Таким образом, при глубокой гипотермии, вызывающей прекращение собственного дыхания, применение искусственной вентиляции легких значительно увеличивает время эффективной работы сердца, обеспечивающей поддержание мозгового кровотока.

### Литература

1. Шевелев О.А., Бутров А.В., Билибин Д.П., Ходорович Н.А., Каленова И.Е., Шарина И.А. Нейропротективные свойства гипотермии. *Современные проблемы науки и образования*. 2012; 3: 101–107.
2. Григорьев Е.В., Шукевич Д.Л., Плотников Г.П., Тихонов Н.С. Терапевтическая гипотермия: возможности и перспективы. *Клиническая медицина*. 2014; 9 (92): 9–16.
3. Sidhu S.S., Schulman S.P., McEvoy J.W. Therapeutic hypothermia after cardiac arrest. *Curr. Treat. Options Cardio Med*. 2016; 18: 30–42.
4. Бокерия Л.А., Голухова Е.З., Полунина А.Г., Бегачев А.В., Журавлева С.В., Лефтерова Н.П. Церебральный кровоток при операциях с искусственным кровообращением. *Креативная кардиология*. 2010; 1: 97–108.
5. Иванов К.П. Основы энергетики организма: Теоретические и практические аспекты. Т. 4. Энергоресурсы организма и физиология выживания. СПб.: Наука; 2004. 254.
6. Бочаров М.И. Терморегуляция организма при холодовых воздействиях. *Вестник Северного (Арктического) федерального университета*. 2015; 1: 5–15.
7. Новиков В.С., Горанчук В.В., Шустов Е.Б. Физиология экстремальных состояний. СПб.: Наука; 1998. 247.
8. Чуйкин А.Е., Федорова Т.Е. Газообмен и транспорт газов у глубоко охлажденных крыс в процессе медленного и быстрого отогревания с применением искусственной вентиляции легких. *Российский физиологический журнал им. И.М. Сеченова*. 1996; 82 (5–6): 77–86.
9. Иванов К.П. Гипоксия мозга и роль активных форм кислорода и недостатка энергии в дегенерации нейронов. *Успехи физиологических наук*. 2012; 43 (1): 95–110.
10. Алябьев Ф.В., Парфирьева А.М., Чесалов Н.П., Шамарин Ю.А., Осипов А.И. Функционально-морфологические изменения сердца при гипотермии. *Сибирский медицинский журнал*. 2008; 1 (вып. 1): 68–71.
11. Mel'nikova N.N., Petrova L.A. Effect of hypothermia-induced respiratory arrest on cerebral circulation in rats. *Bull. Exp. Biol. Med*. 2016; 160 (5): 593–595.
12. Иванов К.П., Арокина Н.К. Поддержание сердечно-сосудистой функции у глубоко охлажденного гомойотермного организма физиологическими методами без внешнего отогревания. *Бюллетень экспериментальной биологии и медицины*. 2015; 160 (10): 400–403.
13. Арокина Н.К. Восстановление жизнедеятельности у глубоко охлажденных животных физиологическими методами без отогревания. *Российский физиологический журнал им. И.М. Сеченова*. 2013; 99 (10): 1214–1222.

## CEREBRAL BLOOD FLOW IN RATS UNDER IMMERSION COOLING AND MECHANICAL VENTILATION

N.N. Melnikova, N.K. Arokina

*Pavlov Institute of Physiology, Russian Academy of Sciences,  
St. Petersburg, Russia*

e-mail: melnn@mail.ru

*The work objective is to study the changes in the cerebral blood flow rate in rats under cold respiratory arrest and mechanical ventilation.*

*Materials and Methods. The experiments were carried out on anesthetized Wistar male rats (n=8). Animals were connected to artificial respirator via tracheal cannula. Intravital microscopy of blood flow in pial microvessels was observed under LUMAM-1 microscope. Respiration and heart rates were registered by analog-to-digital converter L-Card. Rectal temperature and the temperature of medulla oblongata were also measured. During the experiment rats were placed in cold water (8–10 °C). Artificial pulmonary ventilation was initiated 1.5 minutes after cold respiratory arrest. A total of 150 microvenules (12*

*to 40 μm in diameter) were observed. The rate of blood flow was measured at respiratory arrest, in 1, 3, 10, 30, 60 and 90 minutes. At respiratory arrest, body temperature was reduced to 19.40±0.54 °C, and the temperature of medulla oblongata - to 21.80±0.72 °C. At the same time the heart rate decreased to 36.30±8.27 beats per minute. Cerebral blood flow decreased as well. Within 1 min after artificial respiration the heart rate of rats increased to 50–70 beats per minute. The rate of cerebral blood flow gained 20 %. Such a level of blood flow was maintained for 10 minutes. Then its gradual slowdown was observed along with decrease in temperature and heart rate. Cessation of blood flow occurred 90 minutes after artificial pulmonary ventilation. The temperature of the animal's body was 11.30±0.77 °C, and the brain temperature was 16.70±0.48 °C.*

*Conclusion. Under deep hypothermia causing respiratory arrest artificial pulmonary ventilation significantly increases effective heart function, thus maintaining the cerebral blood flow.*

**Keywords:** rats, hypothermia, cerebral blood flow, respiratory rate, heart rate, artificial pulmonary ventilation.

### References

1. Shevelev O.A., Butrov A.V., Bilibin D.P., Khodorovich N.A., Kalenova I.E., Sharinova I.A. Neyroprotektivnye svoystva gipotermii [Neuroprotective properties of hypothermia]. *Sovremennye problemy nauki i obrazovaniya*. 2012; 3: 101–107 (in Russian).
2. Grigor'ev E.V., Shukevich D.L., Plotnikov G.P., Tikhonov N.S. Terapevticheskaya gipotermiya: vozmozhnosti i perspektivy [Therapeutic hypothermia: potential and prospects]. *Klinicheskaya meditsina*. 2014; 9 (92): 9–16 (in Russian).
3. Sidhu S.S., Schulman S.P., McEvoy J.W. Therapeutic hypothermia after cardiac arrest. *Curr. Treat. Options Cardio Med*. 2016; 18: 30–42.
4. Bokeriya L.A., Golukhova E.Z., Polunina A.G., Begachev A.V., Zhuravleva S.V., Lefterova N.P. Tserebral'nyy krovotok pri operatsiyakh s iskusstvennym krovoobrashcheniem [Cerebral blood flow in on-pump operations]. *Kreativnaya kardiologiya*. 2010; 1: 97–108 (in Russian).
5. Ivanov K.P. *Osnovy energetiki organizma: Teoreticheskie i prakticheskie aspekty. Energoresursy organizma i fiziologiya vyzhivaniya* [Body power system. Theoretical and applied aspects. Vol. 4. Energy resources of an organism and physiology of survival]. St Petersburg: Nauka; 2004. 254 (in Russian).
6. Rushtanov M.I. Termoregulyatsiya organizma pri kholodovykh vozdeystviyakh [Thermoregulation in cold environments]. *Vestnik Severnogo (Arkticheskogo) federal'nogo universiteta*. 2015; 1: 5–15 (in Russian).
7. Novikov V.S., Goranchuk V.V., Shustov E.B. *Fiziologiya ekstremal'nykh sostoyaniy* [Physiology of extreme conditions]. St Petersburg: Nauka; 1998. 247 (in Russian).

8. Chuykin A.E., Fedorova T.E. Gazoobmen i transport gazov u gluboko okhlazhdennykh krysv v protsesse medlennogo i bystrogo otogrevaniya s primeneniem iskusstvennoy ventilyatsii legkikh [Gas exchange and transport of gases in cooled rats during slow and fast warming with artificial pulmonary ventilation]. *Rossiyskiy fiziologicheskiy zhurnal im. I.M. Sechenova*. 1996; 82 (5–6): 77–86 (in Russian).
9. K.P. Gipoksiya mozga i rol' aktivnykh form kisloroda i nedostatka energii v degeneratsii neyronov [Brain hypoxia and role of active forms of oxygen and energy deficit in neuron degeneration]. *Uspekhi fiziologicheskikh nauk*. 2012; 43 (1): 95–110 (in Russian).
10. Alyab'ev F.V., Parfir'eva A.M., Chesalov N.P., Shamarin Yu.A., Osipov A.I. Funktsional'no-morfologicheskie izmeneniya serdtsa pri gipotermii [Functional and morphological changes of the heart in hypothermia]. *Sibirskiy meditsinskiy zhurnal*. 2008; 1 (1): 68–71 (in Russian).
11. Mel'nikova N.N., Petrova L.A. Effect of hypothermia-induced respiratory arrest on cerebral circulation in rats. *Bull. Exp. Biol. Med.* 2016; 160 (5): 593–595.
12. Ivanov K.P., Arokina N.K. Podderzhanie serdechno-sosudistoy funktsii u gluboko okhlazhdennogo gomoyotermnogo organizma fiziologicheskimi metodami bez vneshnego otogrevaniya [Maintenance of cardiovascular function in deeply cooled animals by physiological methods without warming]. *Byulleten' eksperimental'noy biologii i meditsiny*. 2015; 160 (10): 400–403 (in Russian).
13. Arokina N.K. Vosstanovlenie zhiznedeyatel'nosti u gluboko okhlazhdennykh zhyvotnykh fiziologicheskimi metodami bez otogrevaniya [Resuscitation of vital activity in intensively cooled animals by physiological methods without warming]. *Rossiyskiy fiziologicheskiy zhurnal im. I.M. Sechenova*. 2013; 99 (10): 1214–1222 (in Russian).

УДК 612.751.3

## МОДУЛИРУЮЩЕЕ ВЛИЯНИЕ ГАМК И ГАБАЗИНА НА РЕСПИРАТОРНЫЕ РЕАКЦИИ В УСЛОВИЯХ ЭЛЕКТРОСТИМУЛЯЦИИ БОЛЬШОГО ЯДРА СРЕДИННОГО ШВА

А.О. Орлова<sup>1,2</sup>, А.Н. Инюшкин<sup>1</sup>

<sup>1</sup>ФГАОУ ВО «Самарский национальный исследовательский университет им. академика С.П. Королева»,  
г. Самара, Россия;

<sup>2</sup>ЗАО «Медицинская компания ИДК», г. Самара, Россия

e-mail: samorlova@rambler.ru

*Цель работы.* Изучить реакции паттерна дыхания и биоэлектрической активности инспираторных мышц у крыс при электростимуляции рострального отдела большого ядра до и на фоне микроинъекции гамма-аминомасляной кислоты (ГАМК) (в первой серии эксперимента) и габазина (во второй серии).

*Материалы и методы.* Эксперименты проведены на 24 взрослых нелинейных крысах. Животных наркотизировали уретаном (1,5 г/кг внутривенно). Паттерн дыхания регистрировали методом спирографии. Одновременно с этим записывали биоэлектрическую активность диафрагмы и наружных межреберных мышц.

*Результаты.* Зарегистрировано сокращение продолжительности вдоха и снижение амплитудных показателей респираторных реакций при электростимуляции большого ядра. Микроинъекции габазина в данную структуру также приводили к уменьшению длительности инспирации, дыхательного объема, биоэлектрической активности наружных межреберных мышц, к небольшому увеличению длительности экспирации. Микроинъекции ГАМК, наоборот, вызывали рост биоэлектрической активности интеркостальных мышц и минутного объема дыхания. При электростимуляции на фоне микроинъекции ГАМК максимальная амплитуда осцилляций в залпах активности инспираторных мышц также повышалась. При этом были зарегистрированы снижение частотных и увеличение амплитудных параметров внешнего дыхания. Электростимуляция большого ядра на фоне введения габазина также вызывала увеличение дыхательного объема, минутного объема дыхания, максимальной амплитуды осцилляций залповой активности диафрагмы и наружных межреберных мышц.

*Заключение.* Полученные данные указывают на участие ГАМК в модулирующем респираторном влиянии нейронов большого ядра шва, реализующемся через ГАМК<sub>A</sub>-рецепторы.

**Ключевые слова:** большое ядро срединного шва, гамма-аминомасляная кислота, габазин, регуляция дыхания.

**Введение.** Атмосферный воздух представляет собой смесь газов: азота, кислорода, двуокиси углерода и инертных газов. Изменение процентного соотношения компонентов вдыхаемого воздуха, безусловно, оказывает влияние на состояние живого организма. Регуляция дыхания, в основе которой лежат нейронные механизмы, реализующиеся на уровне дыхательного центра, а также на основе взаимодействия дыхательного центра с различными нейронными образованиями, направлена на поддержание гомеостаза организма в различных условиях окружающей

среды [1, 2]. К числу нейронных образований, активно взаимодействующих с дыхательным центром, относится большое ядро срединного шва, являющееся частью серотонинергической системы [3].

Данная структура локализована в стволе мозга на уровне ядра лицевого нерва и характеризуется анатомической и физиологической гетерогенностью [4, 5]: наряду с серотонинергическими нейронами, она включает в себя клетки, продуцирующие различные нейромедиаторы и модуляторы, такие как гамма-аминомасляная кислота (ГАМК), аминок-

сусная кислота, вещество Р, тиролиберин, лейцин-энкефалин и метионин-энкефалин [6]. Тонкая координация активности тех или иных клеток большого ядра обеспечивается наличием ауторецепторов у серотонинергических нейронов, а также ГАМКергической интернейронной сетью, взаимодействующей с другими (в т.ч. не-ГАМКергическими) клетками и регулирующей их активность через ГАМК<sub>A</sub>- и ГАМК<sub>B</sub>-рецепторы [7–10].

Данные литературы свидетельствуют о том, что воздействие ГАМК на дыхательный центр приводит к торможению респираторной активности [11–13]. Известно также, что ГАМК участвует в механизмах формирования ритма дыхания [13–14]. Согласно данным некоторых авторов, ингибирующее влияние на параметры внешнего дыхания при электрическом или химическом раздражении большого ядра обусловлено преимущественным участием ГАМК, а не серотонина [15].

**Цель исследования.** Изучение реакции паттерна дыхания и биоэлектрической активности инспираторных мышц у крыс при электростимуляции (50 Гц, 15 В) рострального отдела большого ядра (координаты в мм относительно bregma: Р – 10,3; L – 0,0 ; V – 9,9) [16] до и на фоне микроинъекции ГАМК ( $10^{-5}$  М). С целью выяснения возможного участия ГАМК<sub>A</sub>-рецепторов в реализации этих изменений было изучено влияние локального введения специфического антагониста ГАМК<sub>A</sub>-рецепторов габазина в исследуемую область большого ядра на характер реакций паттерна внешнего дыхания и электрической активности инспираторных мышц при электростимуляции данной точки.

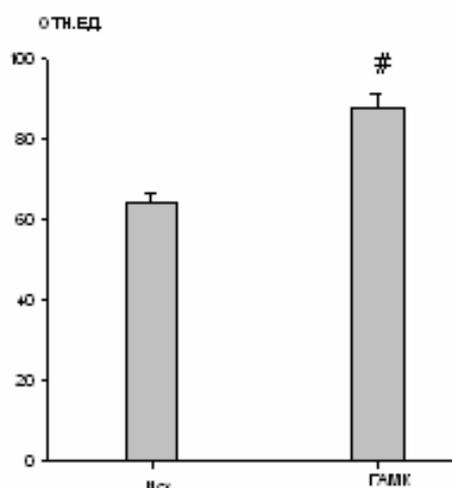
**Материалы и методы.** Эксперименты проведены на 24 взрослых нелинейных крысах обоих полов массой 180–250 г. Животных наркотизировали уретаном (1,5 г/кг внутривенно). Паттерн дыхания регистрировали методом спирографии. На полученных спирограммах оценивали дыхательный объем ( $V_T$ , мл), продолжительность инспираторной ( $T_I$ , с) и экспираторной ( $T_E$ , с) фаз цикла внешнего дыхания. Рассчитывали частоту дыхания ( $f=60/T_T$ , мин<sup>-1</sup>) и минутный объем дыхания ( $V_I=fV_T$ , мл/мин). Одновременно с паттерном дыхания регистрировали биоэлек-

трическую активность диафрагмы и наружных межреберных мышц (VI–VIII межреберье) с правой стороны тела животных с помощью стальных игольчатых электродов биполярным способом. На полученных электромиограммах определяли максимальную амплитуду осцилляций (отн. ед.) в залпах активности инспираторных мышц. Инъекции ГАМК и габазина осуществляли микрошприцом МШ-1 через стеклянную пипетку, диаметр кончика которой составлял 20–30 мкм. Вещество растворяли ex tempore в искусственной цереброспинальной жидкости и вводили в объеме 0,5 мкл со скоростью около 0,1 мкл/с. В контрольных наблюдениях в ту же точку ствола мозга вводили искусственную цереброспинальную жидкость в объеме 0,5 мкл. Для электростимуляции большого ядра применяли биполярный концентрический электрод диаметром 0,02 мм. Использовали следующие параметры стимулирующего тока – 50 Гц, 15 В.

Полученные экспериментальные данные обрабатывали статистически с использованием теста ANOVA для повторных измерений, тестов Dunnett's и Tukey для сравнения величины исследуемых показателей с их исходным уровнем. Статистически значимыми считали изменения при  $p<0,05$ .

**Результаты и обсуждение.** В результате настоящего исследования установлено, что в условиях электростимуляции большого ядра продолжительность вдоха максимально сокращалась на 30 % ( $p<0,001$ ). При этом отмечена тенденция к росту частоты дыхания и уменьшению глубины дыхания относительно исходного уровня. Максимальная амплитуда осцилляций в залпах активности диафрагмы уменьшалась на 13 % ( $p<0,001$ ). Максимальная амплитуда осцилляций залпов активности наружных межреберных мышц уменьшалась на 15 % ( $p<0,05$ ).

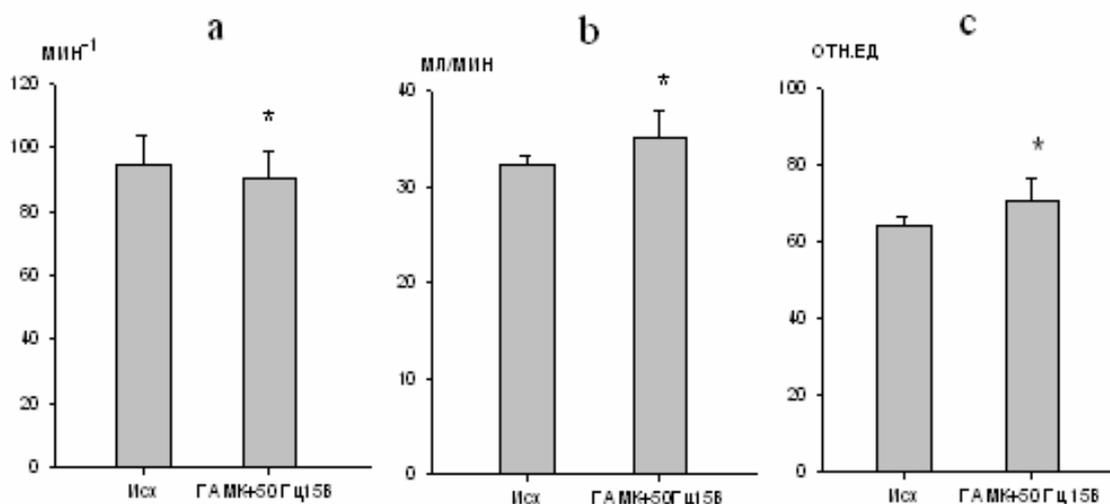
Введение  $10^{-5}$  М ГАМК в большое ядро приводило к усилению биоэлектрической активности только наружных межреберных мышц на 37 % ( $p<0,01$ ; рис. 1). Имела место и слабая (статистически незначимая) тенденция к повышению минутного объема дыхания. При этом частотные характеристики внешнего дыхания оставались неизменными.



**Рис. 1.** Изменение максимальной амплитуды осцилляций залповой активности наружных межреберных мышц после микроинъекции ГАМК ( $10^{-5}$  М) в большое ядро (# –  $p < 0,01$ )

Через 10 мин после микроинъекции ГАМК осуществляли электростимуляцию большого ядра, в результате чего происходило урежение частотных и увеличение амплитудных параметров дыхания. Частота дыхания снижалась на 8 % ( $p < 0,05$ ; рис. 2). Минутный объем дыхания увеличивался на 6 %

( $p < 0,05$ ; рис. 2). Одновременно с этим происходило усиление биоэлектрической активности инспираторных мышц, проявившееся, однако, в увеличении амплитуды осцилляций только наружных межреберных мышц на 24 % ( $p < 0,05$ ; рис. 2).



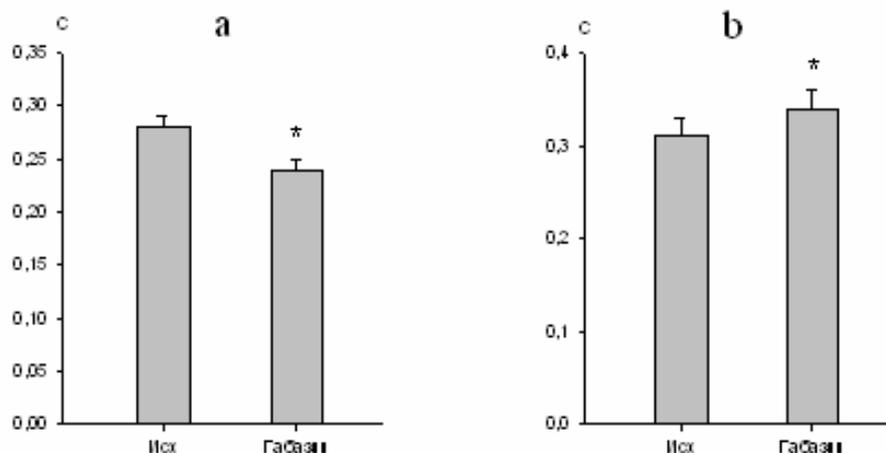
**Рис. 2.** Изменение частоты дыхания (а), минутного объема дыхания (б) и максимальной амплитуды осцилляций залповой активности наружных межреберных мышц (с) при электростимуляции большого ядра (частота тока 50 Гц, сила стимула 15 В) на фоне ГАМК ( $10^{-5}$  М) (\* –  $p < 0,05$ )

Нами установлено, что микроинъекции  $10^{-5}$  М габамина в большое ядро вызвали закономерные изменения ряда дыхательных показателей. Продолжительность экспирации увеличивалась на 10 % ( $p < 0,05$ ; рис. 3), а дли-

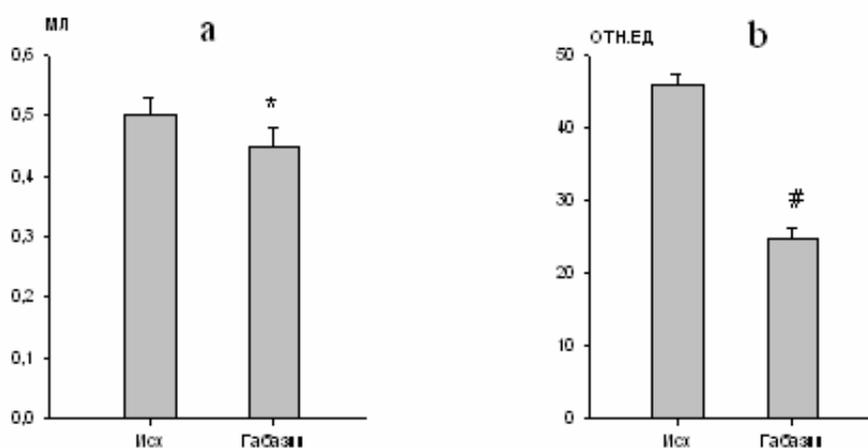
тельность инспирации уменьшалась на 14 % ( $p < 0,05$ ; рис. 3). Дыхательный объем также уменьшался на 10 % ( $p < 0,05$ ; рис. 4). Одновременно изменялась и биоэлектрическая активность инспираторных мышц, причем мак-

симальная амплитуда осцилляций наружных межреберных мышц снижалась на 46 % ( $p < 0,01$ ; рис. 4), тогда как статистически зна-

чимых реакций аналогичного показателя активности диафрагмы не зарегистрировано.



**Рис. 3.** Изменение времени инспирации (а) и времени экспирации (б) после микроинъекции габазина ( $10^{-5}$  М) в большое ядро (\* –  $p < 0,05$ )

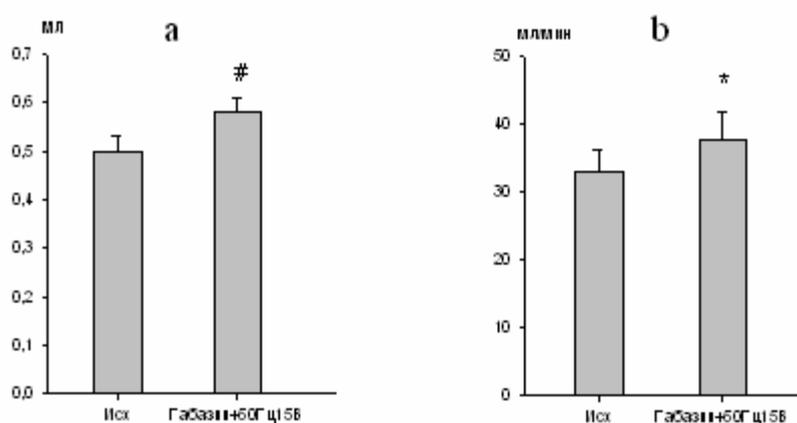


**Рис. 4.** Изменение дыхательного объема (а) и максимальной амплитуды осцилляций залповой активности наружных межреберных мышц (б) после микроинъекции габазина ( $10^{-5}$  М) в большое ядро (\* –  $p < 0,05$ ; # –  $p < 0,01$ )

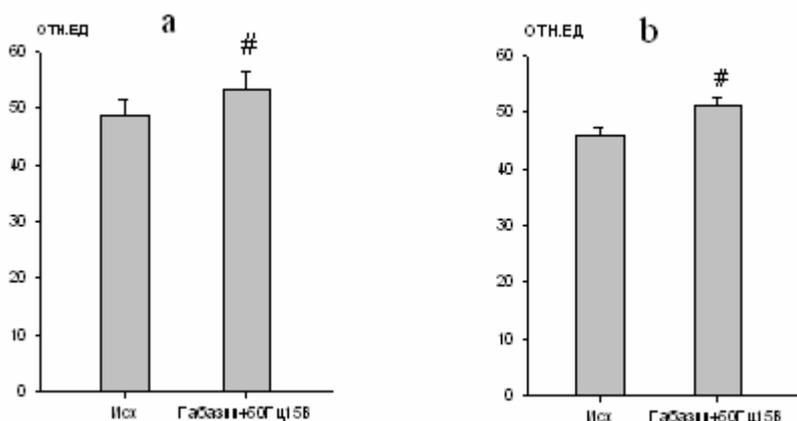
При электростимуляции большого ядра на фоне микроинъекции габазина (через 10 мин) имела место тенденция к увеличению продолжительности инспирации и снижению частоты дыхания, тогда как продолжительность экспирации оставалась стабильной. Дыхательный объем и минутный объем дыхания увеличивались на 26 ( $p < 0,01$ ; рис. 5) и 18 % ( $p < 0,05$ ; рис. 5) соответственно. Одновременно с этим был отмечен рост биоэлектрической активности инспираторных мышц.

Максимальная амплитуда осцилляций наружных межреберных мышц увеличивалась на 52 % ( $p < 0,01$ ; рис. 6), а диафрагмы – на 10 % ( $p < 0,01$ ; рис. 6).

Микроинъекции искусственной цереброспинальной жидкости в большое ядро в контрольных наблюдениях не вызывали статистически значимых изменений исследуемых параметров паттерна внешнего дыхания и биоэлектрической активности инспираторных мышц ( $p > 0,05$ ).



**Рис. 5.** Изменение дыхательного объема (а) и минутного объема дыхания (б) при электростимуляции большого ядра (частота тока 50 Гц, сила стимула 15 В) на фоне габазина ( $10^{-5}$  М) (\* –  $p < 0,05$ ; # –  $p < 0,01$ )



**Рис. 6.** Изменение максимальной амплитуды осцилляций залповой активности наружных межреберных мышц (а) и диафрагмы (б) при электростимуляции большого ядра (частота тока 50 Гц, сила стимула 15 В) на фоне габазина ( $10^{-5}$  М) (# –  $p < 0,01$ )

Таким образом, электростимуляция большого ядра приводила к сокращению времени инспирации и снижению амплитудных показателей – уменьшению биоэлектрической активности дыхательных мышц. Такую же направленность респираторных реакций мы зарегистрировали при введении габазина (ГАМК<sub>A</sub>-блокатора) в большое ядро. Возможно, при электростимуляции происходит возбуждение серотонинергических нейронов, которые ингибируют ГАМКергические клетки, или активизируются ГАМК<sub>B</sub>-рецепторы, которые тормозят выход ГАМК. Микроинъекции ГАМК, наоборот, вызывали увеличение биоэлектрической активности

интеркостальных мышц и минутного объема дыхания. Это может быть свидетельством того, что в данных условиях активировались ГАМК<sub>A</sub>-рецепторы, способствующие высвобождению ГАМК из локально расположенных аксонных терминалей [7, 15]. В условиях электростимуляции на фоне микроинъекции ГАМК максимальная амплитуда осцилляций в залах активности инспираторных мышц также повышалась, но выраженность биоэлектрической активности наружных межреберных мышц стала меньше (24 % против 37 %), что, возможно, связано с возбуждением серотонинергических нейронов и их влиянием на ГАМКергические клетки. При этом

было зарегистрировано снижение частотных и увеличение амплитудных параметров внешнего дыхания. Электростимуляция большого ядра на фоне введения габазина также вызывала увеличение дыхательного объема, минутного объема дыхания, максимальной амплитуды осцилляций залповой активности диафрагмы и наружных межреберных мышц. Можно предполагать, что при

электростимуляции помимо серотонинергических нейронов возбуждаются и ГАМКергические, что приводит к повышению амплитудных параметров.

**Заключение.** Полученные данные указывают на участие ГАМК в модулирующем респираторном влиянии нейронов большого ядра шва, реализующемся через ГАМК<sub>A</sub>-рецепторы.

### Литература

1. *Nichols N.L., Johnson R.A., Satriotomo I., Mitchell G.S.* Neither serotonin nor adenosine-dependent mechanisms preserve ventilatory capacity in ALS rats. *Respir. Physiol. Neurobiol.* 2014; 197: 19–28.
2. *Subramanian H.H., Holstege G.* The midbrain periaqueductal gray changes the eupneic respiratory rhythm into a breathing pattern necessary for survival of the individual and of the species. *Prog. Brain Res.* 2014; 212: 351–384.
3. *Pilowsky P.M.* Peptides, serotonin, and breathing: the role of the raphe in the control of respiration. *Prog. Brain Res.* 2014; 20: 169–189.
4. *Bagdy E., Kiraly I., Harsing L.G.* Reciprocal innervation between serotonergic and GABAergic neurons in raphe nuclei of the rat. *Neurochemical Research.* 2000; 25 (11): 1465–1473.
5. *Harsing L.G.* The Pharmacology of the neurochemical transmission in the midbrain raphe nuclei of the rat. *Current Neuropharmacology.* 2006; 4: 313–339.
6. *Serrats J., Mengod G., Corte's R.* Expression of serotonin 5-HT<sub>2C</sub> receptors in GABAergic cells of the anterior raphe nuclei. *J. Chemical Neuroanatomy.* 2005; 29: 83–91.
7. *Инюшкин А.Н., Меркулова Н.А., Орлова А.О., Инюшкина Е.М.* Локальная ГАМКергическая модуляция активности серотонинергических нейронов большого ядра шва. *Российский физиологический журнал им. И.М. Сеченова.* 2009; 95 (7): 750–761.
8. *Bie B., Fields H.L., Williams J.T., Pan Z.Z.* Roles of  $\alpha_1$ - and  $\alpha_2$ -adrenoceptors in the nucleus raphe magnus in opioid analgesia and opioid abstinence-induced hyperalgesia. *Neuroscience.* 2003; 23 (21): 7950–7957.
9. *Перфилова В.Н., Тюренков И.Н.* ГАМК<sub>B</sub>-рецепторы: строение и функции. *Экспериментальная и клиническая фармакология.* 2010; 73 (11): 44–48.
10. *Ковалев А.М., Ведясова О.А., Сафонов В.А., Тараканов И.А.* Роль ГАМК<sub>B</sub>-рецепторов в регуляции паттерна дыхания структурами вентральной респираторной группы. *Вестник Удмуртского университета.* 2011; 2: 110–115.
11. *Александрова Н.П., Александров В.Г., Иванова Т.Г.* Влияние гамма-аминомасляной кислоты на инспираторно-тормозящий рефлекс Геринга-Брейера. *Рос. физиол. журн. им. И.М. Сеченова.* 2008; 94 (12): 1356–1364.
12. *Татаринцева Д.С., Маньшина Н.Г., Ведясова О.А.* Реакции дыхания при микроинъекциях ГАМК и пинциллина в область дорсальной респираторной группы у крыс. *Ульяновский медико-биологический журнал.* 2013; 1: 109–115.
13. *Маньшина Н.Г., Ведясова О.А., Татаринцева Д.С.* Изменение паттерна дыхания при микроинъекциях бикакулина в комплекс Бетцингера и комплекс пре-Бетцингера у крыс. *Вестник Тверского государственного университета. Биология и экология.* 2013; 29: 185–194.
14. *Маньшина Н.Г., Ведясова О.А.* Роль ГАМК<sub>A</sub>-рецепторов комплекса Бетцингера в регуляции дыхания у крыс. *Ульяновский медико-биологический журнал.* 2014; 1: 138–144.
15. *Cao Y., Matsuyama K., Fujito Y., Aoki M.* Involvement of medullary GABAergic and serotonergic raphe neurons in respiratory control: electrophysiological and immunohistochemical studies in rats. *Neuroscience Research.* 2006; 56 (3): 322–331.
16. *Paxinos G., Watson. C.* The rat brain in stereotaxic coordinates. San Diego: Academic; 1998. 474.

## MODULATORY EFFECTS OF GABA AND GABAZIN ON RESPIRATORY RESPONSES DURING ELECTROSTIMULATION OF NUCLEUS RAPHE MAGNUS

A.O. Orlova<sup>1,2</sup>, A.N. Inyushkin<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Academician Korolev Samara National Research University, Samara, Russia;

<sup>2</sup>Medical Company IDK, Samara, Russia

e-mail: samorlova@rambler.ru

*Objective.* Nucleus raphe magnus, preliminary consisting of serotonergic and GABAergic neurons, is involved in modulation of different respiratory responses. GABA, a neurotransmitter participating in respiratory rhythmogenesis, is known to have inhibitory effects on respiratory parameters.

*Materials and Methods.* The authors studied the responses of respiratory pattern and bioelectric activity of inspiratory muscles in rats to electrostimulation of the rostral nucleus raphe magnus before and during microinjections of GABA or gabazine. Experiments were conducted on adult rats anaesthetized with urethane.

*Results.* A decrease both in inspiratory duration and in amplitude parameters during electrical stimulation of the nucleus raphe magnus was found. Gabazine microinjected into the same nucleus induced inhalation shortening, reduction in tidal volume, decrease in bioelectric activity of external intercostal muscles, and uptick in expiratory duration. Microinjections of GABA induced increase in bioelectric activity of external intercostal muscles and minute volume. During electric stimulation after microinjection of GABA, maximal amplitude of oscillations of inspiratory muscles also increased. Besides, breathing frequency reduction and amplitude increase were recorded. Electric stimulation after administration of gabazine also caused increase of the tidal volume, minute volume, maximal amplitude of oscillations of bursting activity of the diaphragm and external intercostal muscles.

*Conclusion.* The obtained data confirm the involvement of GABA via activation of GABA<sub>A</sub> receptors in modulation of respiration by neurons of nucleus raphe magnus.

**Keywords:** nucleus raphe magnus, GABA, gabazin, respiratory control.

### References

1. Nichols N.L., Johnson R.A., Satriotomo I., Mitchell G.S. Neither serotonin nor adenosine-dependent mechanisms preserve ventilatory capacity in ALS rats. *Respir. Physiol. Neurobiol.* 2014; 197: 19–28.
2. Subramanian H.H., Holstege G. The midbrain periaqueductal gray changes the eupneic respiratory rhythm into a breathing pattern necessary for survival of the individual and of the species. *Prog. Brain. Res.* 2014; 212: 351–384.
3. Pilowsky P.M. Peptides, serotonin, and breathing: the role of the raphe in the control of respiration. *Prog. Brain. Res.* 2014; 20: 169–189.
4. Bagdy E., Kiraly I., Harsing L.G. Reciprocal innervation between serotonergic and GABAergic neurons in raphe nuclei of the rat. *Neurochemical Research.* 2000; 25 (11): 1465–1473.
5. Harsing L.G. The Pharmacology of the neurochemical transmission in the midbrain raphe nuclei of the rat. *Current Neuropharmacology.* 2006; 4: 313–339.
6. Serrats J., Mengod G., Corte's R. Expression of serotonin 5-HT<sub>2C</sub> receptors in GABAergic cells of the anterior raphe nuclei. *J. Chemical Neuroanatomy.* 2005; 29: 83–91.
7. Inyushkin A.N., Merkulova N.A., Orlova A.O., Inyushkina E.M. Lokal'naya GAMKergicheskaya modulyatsiya aktivnosti serotonergicheskikh neyronov bol'shogo yadra shva [Local GABAergic modulation of the activity of serotonergic neurons in nucleus raphe magnus]. *Rossiyskiy fiziologicheskii zhurnal im. I.M. Sechenova.* 2009; 95 (7): 750–761 (in Russian).
8. Bie B., Fields H.L., Williams J.T., Pan Z.Z. Roles of  $\alpha_1$ - and  $\alpha_2$ -adrenoceptors in the nucleus raphe magnus in opioid analgesia and opioid abstinence-induced hyperalgesia. *Neuroscience.* 2003; 23 (21): 7950–7957.
9. Perfilova V.N., Tyurenkov I.N. GAMKV-retseptory: stroenie i funktsii [GABA<sub>B</sub>-type receptors: structure and functions]. *Ekspierimental'naya i klinicheskaya farmakologiya.* 2010; 73 (11): 44–48 (in Russian).

10. Kovalev A.M., Vedyasova O.A., Safonov V.A., Tarakanov I.A. Rol' GAMKV-retseptorov v regulyatsii patterna dykhaniya strukturami ventral'noy respiratornoy gruppy [Role of GABA<sub>B</sub>-type receptors in breathing pattern regulation by means of ventral respiratory group]. *Vestnik Udmurtskogo universiteta*. 2011; 2: 110–115 (in Russian).
11. Aleksandrova N.P., Aleksandrov V.G., Ivanova T.G. Vliyanie gamma-aminomaslyanoy kisloty na inspiratorno-tormozyashchiy refleks Geringa-Breyera [Effects of GABA on the Hering-Breuer inspiratory-inhibitory reflex]. *Ros. fiziol. zhurn. im. I.M. Sechenova*. 2008; 94 (12): 1356–1364 (in Russian).
12. Tatarintseva D.S., Man'shina N.G., Vedyasova O.A. Reaktsii dykhaniya pri mikroin'ektsiyakh GAMK i pinititsillina v oblast' dorsal'noy respiratornoy gruppy u kryss [Respiratory responses under microinjections of GABA and penicillin into dorsal respiratory group in rats]. *Ul'yanovskiy mediko-biologicheskij zhurnal*. 2013; 1: 109–115 (in Russian).
13. Man'shina N.G., Vedyasova O.A., Tatarintseva D.S. Izmenenie patterna dykhaniya pri mikroin'ektsiyakh bikukulina v kompleks Bettsingera i kompleks pre-Bettsingera u kryss [Reactions of the breathing pattern to microinjections of bicuculline into the Bötzinger and pre-Bötzinger complex in rats]. *Vestnik Tverskogo gosudarstvennogo universiteta. Biologiya i ekologiya*. 2013; 29: 185–194 (in Russian).
14. Man'shina N.G., Vedyasova O.A. Rol' GAMKA-retseptorov kompleksa Bettsingera v regulyatsii dykhaniya u kryss [Role of GABA<sub>A</sub>-type receptors of the Bötzinger complex in respiratory regulation in rats]. *Ul'yanovskiy mediko-biologicheskij zhurnal*. 2014; 1: 138–144 (in Russian).
15. Cao Y., Matsuyama K., Fujito Y., Aoki M. Involvement of medullary GABAergic and serotonergic raphe neurons in respiratory control: electrophysiological and immunohistochemical studies in rats. *Neuroscience Research*. 2006; 56 (3): 322–331.
16. Paxinos G., Watson. C. *The rat brain in stereotaxic coordinates*. San Diego: Academic; 1997.

УДК 612.217

## РОЛЬ МЕХАНОРЕФЛЕКТОРНОЙ РЕГУЛЯЦИИ ДЫХАНИЯ В ФОРМИРОВАНИИ КОМПЕНСАТОРНЫХ РЕАКЦИЙ НА АНТИОРТОСТАТИЧЕСКУЮ НАГРУЗКУ У НАРКОТИЗИРОВАННЫХ КРЫС

Ж.А. Дони́на, Н.П. Алекса́ндрова

ФГБУН Институт физиологии им. И.П. Павлова РАН, г. Санкт-Петербург, Россия

e-mail: zdonina@mail.ru

*Цель работы – изучение роли механорецепторного контура регуляции дыхания в формировании компенсаторных реакций дыхательной системы на антиортостатическое положение.*

*Материалы и методы. Исследование выполнено на 15 наркотизированных крысах линии «Вистар» в горизонтальном (контроль) и антиортостатическом положениях с углом наклона  $-30^\circ$ . Методом пневмотахографии регистрировали основные объемно-временные параметры внешнего дыхания. Изучали рефлекторные реакции дыхательной системы на антиортостатическое воздействие до и после проведения билатеральной цервикальной ваготомии. Оценивали резервные возможности дыхательной системы по максимальным (пиковым) значениям инспираторного внутригрудного давления при кратковременном перекрытии дыхательных путей на высоте вдоха (постинспираторная окклюзия).*

*Результаты. У ваготомированных животных в антиортостатическом положении замедление скорости инспираторного потока, снижение дыхательного объема и минутной вентиляции происходили в большей степени, чем у вагально-интактных животных. При этом прирост пикового инспираторного внутригрудного давления в ответ на постинспираторную окклюзию у ваготомированных животных был в два раза ниже, чем у вагально-интактных. Приведенные материалы свидетельствуют о том, что одним из основных компонентов компенсаторной реакции дыхательной системы на антиортостатическую нагрузку являются механорефлекторные механизмы регуляции дыхания, которые реализуются посредством афферентной импульсации от рецепторов растяжения легких и обеспечивают обратную связь между изменением объема легких и центральной инспираторной активностью. Рефлекторным механизмом, вызывающим компенсаторное увеличение общего инспираторного усилия при переходе в антиортостатическое положение, является ослабление тормозной афферентной импульсации, поступающей в дыхательный центр от рецепторов растяжения легких, вследствие снижения легочных объемов.*

*Заключение. Полученные данные указывают на снижение резервных возможностей респираторной системы в антиортостатическом положении в результате угнетения рефлекторных механизмов, реализующихся через афферентную систему легких.*

**Ключевые слова:** регуляция дыхания, антиортостатическое положение, сопротивление дыханию, афферентная импульсация.

**Введение.** Одной из актуальных проблем, стоящих перед современной физиологией, является изучение адаптации и выявления компенсаторных возможностей сердечно-сосудистой и дыхательной систем при патологических состояниях или действии факторов экстремальной среды. Известно, что большинство кардиопульмональных расстройств начинается с нарушений гемодинамики и газообмена [1], однако нервные и гуморальные механизмы, направленные на оп-

тимизацию дыхания в условиях гемодинамических сдвигов, остаются недостаточно изученными. В частности, одним из наиболее характерных проявлений гемодинамических сдвигов является гравитационно зависимое перераспределение объемов циркулирующей крови, обусловленное постуральными воздействиями (изменение положения тела в пространстве). В настоящее время установлено, что перераспределение крови, возникающее при постуральных влияниях, изменя-

ет кровенаполнение легочных сосудов и нарушает легочную гемодинамику [1]. В результате происходит нарушение прежнего состояния кровообращения в легких, что приводит к сдвигам биомеханических характеристик дыхательного аппарата [2–4] и может в дальнейшем отразиться на механизмах регуляции дыхания.

Необходимо отметить, что подавляющее большинство исследований посвящено изучению постуральных влияний на механизмы регуляции кардиореспираторной системы при естественных для человека физиологических позах (стоя, сидя, лежа), в то время как антиортостатическое положение (АОП) (наклон туловища головой вниз по отношению к горизонту) рассматривается в немногочисленных работах.

Вместе с тем в последние десятилетия АОП вызывает повышенный интерес исследователей в связи с интенсивным освоением космического пространства, поскольку в практике космической медицины АОП используется в качестве экспериментальной модели, воспроизводящей эффекты перераспределения крови и жидкостных сред организма в невесомости [5–7]. К настоящему времени накоплено достаточное количество данных, свидетельствующих об изменении структуры легочных объемов и емкостей, вязкостно-эластического сопротивления легких, паттерна дыхания и газообмена [3, 7, 8], обусловленном антиортостатическим положением. Происходящие изменения могут сопровождаться ухудшением функционального состояния респираторной системы, но сведений, касающихся компенсаторных реакций, направленных на оптимизацию дыхательной функции в условиях антиортостатического воздействия, недостаточно. Согласно современным представлениям, афферентная импульсация от механорецепторов легких играет существенную роль в механизмах регуляции дыхания и формировании компенсаторных реакций дыхательной системы [9–11]. Следовательно, изменения уровня активации рецепторов легких вследствие нарушения биомеханики дыхания, связанные с различными видами патологии или действием экстремальных факторов среды, отражаются

на механорефлекторных регуляторных механизмах, что может нарушить нормальное функционирование дыхательной системы.

**Цель исследования.** Изучение роли механорецепторного контура регуляции дыхания в формировании компенсаторных реакций дыхательной системы на антиортостатическую нагрузку.

**Материалы и методы.** Эксперименты на 15 наркотизированных крысах линии «Вистар» массой  $280 \pm 20$  г проводили с соблюдением основных биоэтических правил. Исследования осуществляли под уретановым наркозом (1000 мг/кг). Антиортостатическое положение создавали наклоном поворотного стола на  $-30^\circ$  к горизонтальной плоскости. Длительность экспозиции в АОП составляла 30 мин. Рефлекторные реакции дыхательной системы на постуральное воздействие изучали до и после проведения билатеральной цервикальной ваготомии. Метод ваготомии (блокада или перерезка блуждающих нервов) позволяет оценить вклад механорецепторного контура регуляции дыхания в формирование паттерна дыхания, оптимального для меняющейся механической нагрузки на аппарат дыхания.

В ходе эксперимента с использованием метода пневмотахографии регистрировали объемно-временные параметры дыхания: частоту дыхания (ЧД), дыхательный объем (ДО). Рассчитывали минутный объем дыхания (МОД). Внутригрудное давление ( $P_{ВГД}$ ) определяли с помощью баллонографического метода. Резервные возможности дыхательной системы оценивали по максимальным (пиковым) значениям инспираторного внутригрудного давления при кратковременном перекрытии дыхательных путей на высоте вдоха (постинспираторная окклюзия).

Для графической регистрации и анализа экспериментальных данных использовали аппаратно-программный комплекс Biograph (ГУАП, Санкт-Петербург), совмещенный с персональным компьютером IBMPC.

Статистическую обработку результатов проводили компьютерными средствами с использованием программы Microsoft Excel, вычисляли среднюю величину и ошибку средней регистрируемых показателей. Досто-

верность различий оценивали с помощью t-критерия Стьюдента. Различия считали достоверными при  $p < 0,05$ .

**Результаты и обсуждение.** Проведенные эксперименты показали, что у вагально-интактных животных изменение паттерна дыхания происходит сразу после перехода из горизонтального в АОП. На 30-й мин пребывания в антиортостатическом положении максимальная скорость инспираторного потока снизилась на 28 % ( $p < 0,05$ ), ДО – на 18 % и МОД – на 14 % ( $p < 0,05$ ) по сравнению с горизонтальным положением. ЧД уменьшилась на 6 % за счет удлинения фазы вдоха, хотя эти изменения не были статистически значимыми ( $p > 0,05$ ). Параллельно с уменьшением объемно-временных параметров дыхания происходил резкий рост инспираторного  $R_{ВГД}$  в среднем до  $216 \pm 17$  %. В ряде случаев наблюдалось почти пятикратное увеличение этого показателя.

Как было установлено нами ранее [12], в антиортостатическом положении происходит увеличение резистивного сопротивления дыханию на 50 % по сравнению с горизонтальным ( $p < 0,05$ ). Следовательно, увеличение инспираторного  $R_{ВГД}$  в АОП могло происходить в результате компенсаторного усиления сократительной активности дыхательной мускулатуры, что, по всей видимости, направлено на преодоление добавочного сопротивления дыханию и обеспечение вентиляции лег-

ких, адекватной для данных условий. При анализе механизмов, лежащих в основе компенсаторного роста  $R_{ВГД}$  в АОП, отмечается прежде всего изменение легочных объемов, обусловленное увеличенным сопротивлением дыханию и связанным с этим изменением биомеханики дыхания в АОП. Перемещение диафрагмы в краниальном направлении приводит к уменьшению конечно-экспираторного объема легких, а повышенное сопротивление дыханию способствует снижению дыхательного объема и замедлению скорости инспираторных потоков. Следствием таких изменений является ослабление активности рецепторов растяжения легких, что выражается в снижении интенсивности афферентной импульсации, поступающей от рецепторов растяжения легких в дыхательный центр и вызывающей торможение центральной инспираторной активности. В конечном итоге продолжительность инспираторных разрядов увеличивается, электрическая активность и сила сокращений дыхательных мышц возрастают, что позволяет поддерживать вентиляцию легких на соответствующем метаболическим потребностям уровне.

Факт существования подобного рефлекторного механизма компенсаторных реакций дыхательной системы на антиортостатическое воздействие подтверждается результатами, полученными при исследовании ваготомированных животных (табл. 1).

Таблица 1

**Влияние билатеральной ваготомии на параметры дыхания анестезированных крыс в горизонтальном положении**

| Группа животных  | ДО, мл     | ЧД, мин <sup>-1</sup> | МОД, мл·мин <sup>-1</sup> | $R_{ВГД}$ , см вод. ст. |
|------------------|------------|-----------------------|---------------------------|-------------------------|
| Интактные        | 2,50±0,17  | 72,0±2,3              | 180,0±7,6                 | -0,41±0,02              |
| Ваготомированные | 4,30±0,21* | 30,0±2,2*             | 129,0±6,9*                | -0,52±0,02*             |

**Примечание.** \* – достоверные различия показателей ( $p < 0,05$ ).

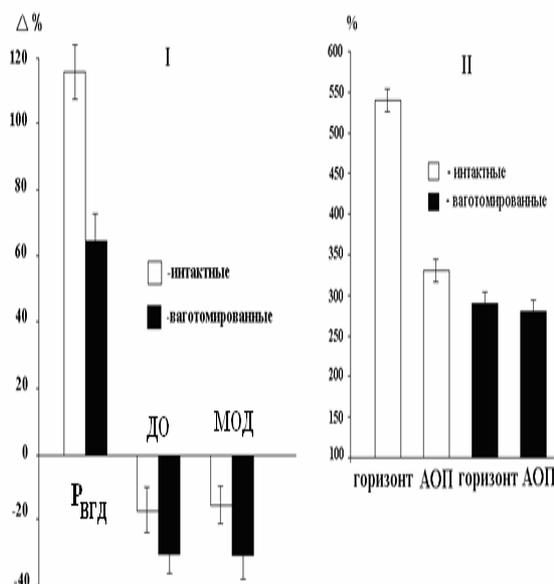
Так, после билатеральной цервикальной ваготомии в горизонтальном положении наблюдалось снижение МОД, в большей степени за счет уменьшения ЧД, при этом происходило увеличение инспираторного  $R_{ВГД}$ . Пере-

вод ваготомированных животных в АОП вызывал реакцию, аналогичную реакции в вагально-интактной группы: наблюдалось увеличение  $R_{ВГД}$ , снижение ДО и МОД. Однако после деафферентации легких прирост  $R_{ВГД}$  в

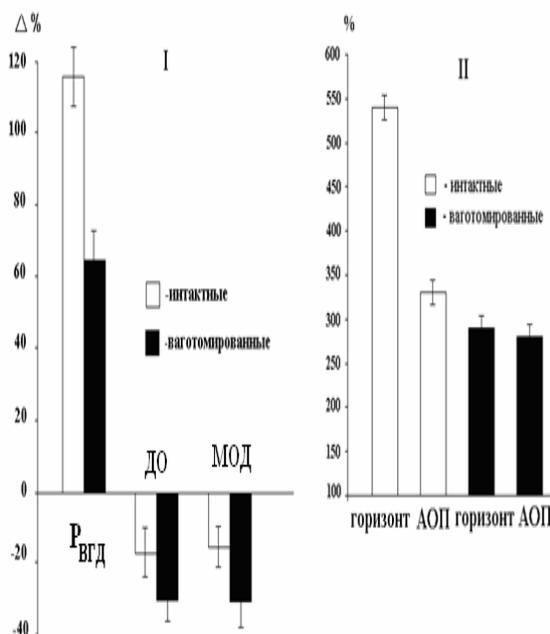
АОП происходил только на 65 %, тогда как у интактных животных – на 116 % (рис. 1).

Одновременно с этим наблюдалось более значимое снижение минутной вентиляции и дыхательного объема. Так, после билатеральной ваготомии в АОП ДО и МОД снижались в среднем на 30 % ( $p < 0,05$ ), тогда как у животных с интактными блуждающими нер-

вами – на 14 и 18 % соответственно ( $p > 0,05$ ). Этот эффект свидетельствует об ослаблении компенсаторной реакции дыхательной системы на антиортостатическое воздействие после ваготомии, т.е. недостаточный прирост сократительной активности дыхательных мышц явился причиной более значительного снижения вентиляции легких в АОП.



**Рис. 1.** Изменения параметров дыхания в антиортостатическом положении у интактных и ваготомированных крыс (по оси ординат – прирост величин регистрируемых параметров в антиортостатическом положении по отношению к горизонту)



**Рис. 2.** Максимальное инспираторное внутригрудное давление в первом окклюзионном вдохе у интактных и ваготомированных крыс (по оси ординат – внутригрудное давление в процентах по отношению к свободному дыханию)

Постинспираторная окклюзия (рис. 2) у интактных животных в горизонтальном положении вызывала пятикратное увеличение инспираторного  $P_{ВД}$  ( $536 \pm 50$  %) по сравнению со свободным дыханием, тогда как в АОП этот показатель увеличивался только в три раза ( $320 \pm 35$  %). Разница в приростах составляла 200 %, что свидетельствует об угнетении компенсаторной реакции дыхательной системы в антиортостатическом положении. Возможной причиной снижения данной реакции в этих условиях является, по всей вероятности, ослабление вагальной объемно-зависимой связи, которая обеспечивается рефлексом с механорецепторов легких. Это подтверждается результатами, полученными при исследовании ваготомированных животных, у которых отсутствовали различия в реакциях на конечно-экспираторную окклюзию как в горизонтальном, так и в антиортостатическом положении (рис. 2). Показатель  $P_{ВД}$  у данной группы животных в горизонтальном и антиортостатическом положении соответствовал  $300 \pm 20$  %. У вагально-интактных животных аналогичный прирост  $P_{ВД}$  ( $320 \pm 35$  %) в ответ на окклюзию наблюдался только в условиях АОП.

**Заключение.** Результаты экспериментов доказывают, что афферентная система легких, обеспечивающая обратную связь между изменением объема легких и центральной инспираторной активностью, принимает не-

посредственное участие в компенсации респираторных эффектов антиортостаза. Усиление механической нагрузки на дыхательную систему происходит вследствие роста сопротивления дыханию [11–13], основной причиной которого является увеличенное кровенаполнение легких [6, 8]. Известно, что переполнение легочных сосудов кровью вызывает снижение растяжимости стенок дыхательных путей и сужение их просвета, что способствует росту как эластического, так и резистивного компонентов сопротивления [3, 7, 13]. Повышенное сопротивление дыханию вызывает компенсаторный рост внутригрудного давления, которое отражает общее инспираторное усилие. Благодаря усилению сократительной активности инспираторных мышц снижение дыхательного объема и вентиляции легких в антиортостатическом положении является незначительным.

Кроме того, полученные данные указывают на то, что вследствие ослабления обратной вагальной связи между центральной инспираторной активностью и изменением объема легких (рефлексы Геринга–Брейера) в антиортостатическом положении резко ослабевают компенсаторные возможности системы внешнего дыхания. В результате одинаковая по величине механическая нагрузка вызывает меньший прирост инспираторного давления в антиортостатическом положении по сравнению с горизонтальным.

## Литература

1. Дворецкий Д.П. Вентиляция, кровообращение и газообмен в легких: Физиология дыхания. СПб.: Наука; 1994. 680.
2. Montmerle S., Spaak J., Linnarsson D. Lung function during and after prolonged head-down bed rest. *J. Appl. Physiol.* 2002; 92: 75–83.
3. Soubiran C., Harant I., de Glizezinski I., Beauville M., Crampes F., Rivere D., Garrigues M. Cardio-respiratory changes during the onset of head-down tilt. *Aviat Space Environ. Med.* 1996; 67 (7): 648–653.
4. Wantier M., Estenne M., Verbanck S., Prisk G.K., Paiva M. Chest wall mechanics in sustained microgravity. *J. Appl. Physiol.* 1998; 84: 2060–2065.
5. Thornton W., Moore T., Pool S. Fluid shifts in weightlessness. *Aviat. Space Environ. Med.* 1987; 58 (9): 86–90.
6. Григорьев А.И., Баранов В.М. Сердечно-сосудистая система человека в условиях космического полета. *Вестник РАМН.* 2003; 12: 41–45.
7. Richter T., Bergmann R., Pietzsch J., Kozle I., Hofheinz F., Schiller E., Ragaller M., van den Hoff J. Effects of posture on regional pulmonary blood flow in rats as measured by PET. *J. Appl. Physiol.* 2010; 108 (2): 422–429.

8. Verbanck S., Larsson H., Linnarsson D., Prisk G., West J., Paiva M. Pulmonary tissue volume, cardiac output, and diffusing capacity in sustained microgravity. *J. Appl. Physiol.* 1997; 83: 810–816.
9. Miayshita M., Suzuki-Inatomi T., Hirai N. Respiratory control during postural changes in anesthetized cats. *J. Vestib. Res.* 2003; 13 (2–3): 57–64.
10. Сафонов В.А., Ефимов В.Н., Чумаченко А.А. Нейрофизиология дыхания. М.: Медицина; 1980. 224.
11. Бреслав И.С., Глебовский В.Д. Регуляция дыхания. Л.: Наука; 1981. 280.
12. Донина Ж.А., Баранов В.М., Александрова Н.П., Ноздрачев А.Д. Дыхание и гемодинамика при моделировании физиологических эффектов невесомости. СПб.: Наука; 2013. 182.
13. Бреслав И.С., Исаев Г.Г. Реакции кардиореспираторной системы на увеличенное сопротивление дыханию. *Успехи физиологических наук.* 1991; 22 (2): 3–18.

## ROLE OF MECHANOREFLEX CONTROL OF BREATHING DURING FORMATION OF COMPENSATORY RESPONSE TO ANTIORTHOSTATIC LOAD IN ANESTHETIZED RATS

Zh.A. Donina, N.P. Aleksandrova

*Pavlov Institute of Physiology, Russian Academy of Sciences, St. Petersburg, Russia*

e-mail: zdonina@mail.ru

*The work objective is to study the role of mechanoreceptor boundary in control of breathing during formation of respiratory system compensatory response to head-down tilt position.*

*Material and Methods. The study was performed on 15 anesthetized Wistar rats in supine (baseline) and head-down tilt positions at a -30° angle. The pneumotachograph method was used to register the basic parameters of external breathing (time and volume). The reflex responses of the respiratory system to head-down tilt position were estimated before and after bilateral cervical vagotomy. The respiratory system spare capacity was evaluated according to maximum (peak) values of inspiratory esophageal pressure during short postinspiratory airway occlusion.*

*Results. The data obtained showed that in vagotomized animals (head-down tilt position) deceleration of inspiratory flow, tidal volume and minute ventilation occurred more often than in vagal-intact animals. The increase in peak inspiratory esophageal pressure in response to postinspiratory occlusion was twice as little in vagotomized animals than that in intact-vagal ones. It was found out that one of the main components of respiratory system compensatory response to anti-orthostatic load is a mechanoreflex control of breathing, which is implemented through afferent impulses from pulmonary stretch receptors and provides feedback between lung volume change and central inspiratory activity. Reflex mechanism causing compensatory increase in the total inspiratory effort during transition to head-down tilt position is weakening of inhibitory afferent input coming into the respiratory center from the pulmonary stretch receptors, due to lung volume decrease.*

*Conclusions. The data obtained indicate the decrease in spare capacity of the respiratory system in head-down tilt position as a result of inhibition of reflex mechanisms that are implemented through the lung afferent system.*

**Keywords:** *breathing control, head-down tilt position, respiratory resistance, afferent impulses.*

### References

1. Dvoretzkiy D.P. *Ventilyatsiya, krovoobrashchenie i gazoobmen v legkikh: Fiziologiya dykhaniya* [Ventilation, circulation and gas exchange in the lungs: Physiology of breathing]. St. Petersburg: Nauka; 1994. 680 (in Russian).
2. Montmerle S., Spaak J., Linnarson D. Lung function during and after prolonged head-down bed rest. *J. Appl. Physiol.* 2002. 92: 75–83.
3. Soubiran C., Harant I., de Glizezinski I., Beauville M., Crampes F., Rivere D., Garrigues M. Cardio-respiratory changes during the onset of head-down tilt. *Aviat Space Environ. Med.* 1996. 67 (7): 648–653.

4. Wantier M., Estenne M., Verbanck S., Prisk G.K., Paiva M. Chest wall mechanics in sustained microgravity. *J. Appl. Physiol.* 1998. 84: 2060–2065.
5. Thornton W., Moore T., Pool S. Fluid shifts in weightlessness. *Aviat. Space Environ Med.* 1987. 58 (9): 86–90.
6. Grigor'ev A.I., Baranov V.M. Serdechno-sosudistaya sistema cheloveka v usloviyakh kosmicheskogo poleta [Human cardiovascular system in conditions of a space flight]. *Vestnik RAMN.* 2003. 12: 41–45 (in Russian).
7. Richter T., Bergmann R., Pietzsch J., Kozle I., Hofheinz F., Schiller E., Ragaller M., van den Hoff J. Effects of posture on regional pulmonary blood flow in rats as measured by PET. *J. Appl. Physiol.* 2010. 108 (2): 422–429.
8. Verbanck S., Larsson H., Linnarsson D., Prisk G., West J., Paiva M. Pulmonary tissue volume, cardiac output, and diffusing capacity in sustained microgravity. *J. Appl. Physiol.* 1997. 83: 810–816.
9. Miayshita M., Suzuki-Inatomi T., Hirai N. Respiratory control during postural changes in anesthetized cats. *J. Vestib. Res.* 2003. 13 (2–3): 57–64.
10. Safonov V.A., Efimov V.N., Chumachenko A.A. *Neyrofiziologiya dykhaniya* [Respiratory neurophysiology]. Moscow: Meditsina; 1980. 224 (in Russian).
11. Breslav I.S., Glebovskiy V.D. *Regulyatsiya dykhaniya* [Control of breathing]. Leningrad: Nauka; 1981. 280 (in Russian).
12. Donina Zh.A., Baranov V.M., Aleksandrova N.P., Nozdrachev A.D. *Dykhaniye i gemodinamika pri modelirovaniy fiziologicheskikh effektov nevesomosti* [Respiration and hemodynamics at simulation of microgravity physiologic effects]. St. Petersburg: Nauka; 2013. 182 (in Russian).
13. Breslav I.S., Isaev G.G. Reaktsii kardiorespiratornoy sistemy na uvelichennoe soprotivlenie dykhaniyu [Reaction of the cardiorespiratory system to increased respiratory resistance]. *Uspekhi fiziologicheskikh nauk.* 1991. 22 (2): 3–18 (in Russian).

## ЮБИЛЕИ



**ФИЛИПОВ**  
**Михаил Михайлович,**

**доктор биологических наук, профессор,  
профессор кафедры биологии спорта  
Национального университета  
физического воспитания и спорта Украины**

Михаил Михайлович Филиппов родился в г. Ставрополе 18 октября 1946 г. В 1962 г. поступил в Киевское техническое училище. Затем работал слесарем, монтажником, инструктором-методистом, одновременно учился в Киевском государственном институте физической культуры (КГИФК), который окончил в 1970 г.

Свою научную деятельность начал в 1968 г. методистом радиотелеметрии в Проблемной научно-исследовательской лаборатории высоких тренировочных нагрузок при КГИФК, где с 1971 г. работал младшим научным сотрудником. Здесь М.М. Филиппов овладел комплексом методических подходов к исследованию систем дыхания, кровообращения, энергообменных процессов в организме спортсменов. Принимал участие в работе медико-биологической группы научного

сопровождения подготовки сборной команды СССР по велоспорту к Чемпионату мира (Англия, 1970) и Олимпийским играм (Германия, 1972).

В 1972 г. М.М. Филиппов по приглашению известного физиолога профессора А.З. Колчинской перешел в Институт физиологии им. А.А. Богомольца АН УССР, где работал младшим, а затем старшим научным сотрудником в отделе физиологии дыхания, а в последующем – в отделе по изучению гипоксических состояний. В 1975 г. защитил кандидатскую, а в 1987 г. – докторскую диссертации. В период работы в Институте физиологии им. А.А. Богомольца М.М. Филиппов совместно с А.З. Колчинской разработал концепцию гипоксии нагрузки (1979), которая была выделена в отдельный тип в классификации гипоксических состояний, широко известной в СССР и за его пределами. С 1976 по 1985 г. М.М. Филиппов проводил научное сопровождение подготовки спортсменов-легкоатлетов и гребцов Центра студенческой олимпийской подготовки Украины. Осуществлял исследования по изучению влияния гипоксии нагрузки и горной гипоксии на функциональные возможности спортсменов.

В период с 1985 по 1988 г. работал в лаборатории подводной физиологии Института физиологии им. А.А. Богомольца АН УССР, где выполнил ряд исследований по изучению массопереноса респираторных газов в организме человека в покое и во время физических нагрузок при длительных подводных погружениях.

В связи с началом подготовки в СССР летчиков гражданской авиации в гражданском вузе в 1987 г. М.М. Филиппов был приглашен в Киевский институт инженеров гражданской авиации для организации и руководства кафедрой физической и психофизиологической подготовки летного состава. В 1991 г. решением комиссии Госавианадзора СССР кафедра была признана лучшей в систе-

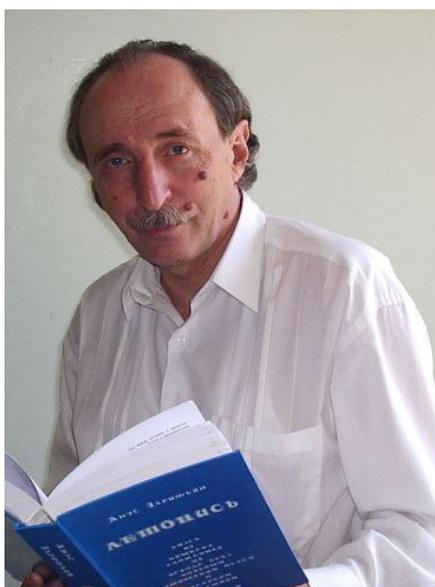
ме подготовки летных специалистов для эксплуатации гражданских воздушных судов. В этом же году ему было присвоено ученое звание профессора. Под руководством М.М. Филиппова была организована научно-исследовательская лаборатория, в которой изучались вопросы психофункциональной устойчивости к летной деятельности в условиях меняющегося состава газовой среды.

В 1994 г. М.М. Филиппов приглашается в Украинский государственный университет физического воспитания и спорта для руководства кафедрой медико-биологических дисциплин, а в 1997 г. – в Национальный медицинский университет им. А.А. Богомольца (г. Киев) на должность заведующего кафедрой физического воспитания и спорта. На базе кафедры профессор создает научную лабораторию, в которой исследует медико-биологическое и организационно-педагогическое обеспечение физического воспитания студентов.

С 2004 г. М.М. Филиппов является профессором кафедры медико-биологических дисциплин в Национальном университете физического воспитания и спорта Украины. Под его руководством аспиранткой Л.М. Кузьминой впервые в Украине выполнена диссертационная работа, посвященная изучению особенностей формирования адаптации к гипоксии нагрузки и гиперкапнии у спортсменов с разными аллельными вариантами генов.

М.М. Филиппов – автор и соавтор более 350 научных, научно-педагогических и научно-методических публикаций, в т.ч. 6 монографий, 15 учебных и учебно-методических пособий, 24 учебно-методических рекомендаций, более 180 статей в отечественных и зарубежных научных изданиях. Под его руководством подготовлено 8 кандидатов и доктор наук. М.М. Филиппов входит в состав 2 специализированных советов по защите докторских диссертаций, в течение многих лет был членом Экспертного совета ВАК Украины, является членом редакционных советов 4 украинских и 2 российских научных журналов. Награжден почетными грамотами министра молодежи, спорта и семьи Украины (2006), министра науки и образования Украины (2010), почетным знаком «Отличник образования» (2013). В 1998 г. М.М. Филиппов был избран действительным членом Балтийской педагогической академии (г. Санкт-Петербург, Россия), в 2000 г. – академиком Академии наук национального прогресса Украины, в 2005 г. – действительным членом Академии наук Украины.

Редакция «Ульяновского медико-биологического журнала», ученики, друзья и коллеги поздравляют профессора Михаила Михайловича Филиппова с юбилеем. Желаем Вам, дорогой Михаил Михайлович, здоровья и новых творческих успехов на благородной ниве педагогической и научной деятельности.



**ЗАРИФЬЯН**  
**Анэс Гургенович,**

декан медицинского факультета  
Кыргызско-Российского Славянского университета,  
кандидат медицинских наук,  
профессор

22 ноября 2016 г. исполнилось 70 лет декану медицинского факультета Кыргызско-Российского Славянского университета, кандидату медицинских наук, профессору Анэсу Гургеновичу Зарифьяну.

Анэс Гургенович Зарифьян, уроженец г. Фрунзе Киргизской ССР, в 1970 г. с отличием окончил Киргизский государственный медицинский институт (КГМИ). Учился в аспирантуре при кафедре нормальной физиологии КГМИ, в 1974 г. защитил кандидатскую диссертацию. Затем работал ассистентом кафедры, старшим научным сотрудником, заведующим отделением Центральной научно-исследовательской лаборатории КГМИ.

В 1978 г. А.Г. Зарифьян назначается проректором по научной работе Киргизского государственного института физической культуры, одновременно преподает на кафедре физиологии и биохимии. В 1980 г. получает звание доцента, в 1988 г. – профессора, с этого же года возглавляет кафедру.

С 1994 г. Анэс Гургенович работает в Кыргызско-Российском Славянском университете (КРСУ), пройдя по конкурсу на должности заведующего кафедрой нормальной и

патологической физиологии, декана медицинского факультета. В течение последних трех лет является проректором КРСУ по культуре.

Профессиональная деятельность А.Г. Зарифьяна связана с подготовкой высококвалифицированных кадров в сфере здравоохранения и физической культуры, а его научные интересы – с проблемами медицинской педагогики, физиологии человека, вопросами горной адаптации, охраны здоровья населения.

А.Г. Зарифьян – высокоэрудированный педагог и организатор учебного процесса, воспитавший не одно поколение студентов. Автор и соавтор 215 научных трудов, в т.ч. 5 монографий, учебного руководства, курсов лекций, десятков учебных пособий и научных статей.

В кандидатской диссертации, выполненной в 1970-е гг. под руководством академика С.Б. Даниярова, А.Г. Зарифьян получил новые оригинальные данные о регуляции работы сердца в условиях высокогорья, позволившие выдвинуть концепцию о горной ваготонии, представленную в монографии «Высокогорье и вегетативная нервная система».

Книга С.Б. Даниярова и А.Г. Зарифьяна «Работа сердца» признана Министерством здравоохранения СССР одной из лучших в ряду учебных изданий по нормальной физиологии и рекомендована к использованию во всех медицинских вузах страны.

Работая в институте физической культуры, А.Г. Зарифьян занимался медико-биологическими аспектами физического воспитания и спорта, их оздоровительным влиянием на организм. Он возглавлял исследования по изучению действия высокогорья на тренированных и нетренированных людей, руководил НИР по всесоюзной проблеме «Здоровье студентов», являлся председателем Научного совета Госкомспорта, председателем секции здравоохранения и физвоспитания НТС Минвуза Кыргызстана, заместителем председателя республиканского Совета по НИРС, одним из разработчиков программы «Здоровье населения г. Фрунзе».

В 1994 г. А.Г. Зарифьян возглавил работу по организации в КРСУ медицинского факультета, став его первым деканом и заведующим кафедрой нормальной и патологиче-

ской физиологии. В настоящее время профессор занимается вопросами реформирования высшего медицинского образования, внедрения на факультете новых учебных программ и методов преподавания. Под его руководством открыты 3 специальности: лечебное дело, педиатрия и стоматология. Действуют ординатура (по 40 программам), аспирантура (по 25 специальностям), 2 докторских и 2 кандидатских диссертационных совета. Медицинский факультет КРСУ по показателям качества образования считается одним из лучших в Кыргызской Республике. На факультете состоялись 17 выпусков врачей-лечебников, 8 – педиатров и стоматологов, 15 – клинических ординаторов и 7 – интернов.

А.Г. Зарифьян является членом республиканского УМО, одним из разработчиков Национальной программы реформирования высшего медицинского образования. Многие годы был председателем диссертационного совета по защите кандидатских диссертаций по специальностям «Нормальная физиология», «Патологическая физиология» и «Психиатрия». Возглавляет Филиал Российской медицинской ассоциации в Кыргызстане.

Помимо большой научно-педагогической и организаторской работы по подготовке кадров для сферы здравоохранения, профессор А.Г. Зарифьян как член Союза писателей Кыргызстана, поэт, бард, сценарист, публицист осуществляет активную общественно-просветительскую деятельность. Ещё в годы студенчества (1963–1970) он создал первый в республике Студенческий театр эстрадных миниатюр. Широкую известность получили его поэтические пародии на разнообразные темы физиологической науки.

Первый сборник стихов А.Г. Зарифьяна вышел в г. Фрунзе в 1983 г. К тому времени Анэс Гургенович приобрёл известность как бард, автор поэтических песен. А.Г. Зарифьян стал лауреатом ряда всесоюзных и региональных фестивалей авторов-исполнителей: Алма-Атинского (1980), Казанского (1981), Чимганских (1981, 1982, 1986), XXV юбилейного Московского слёта (1981) и ряда других. Его концертно-исполнительская деятельность была представлена авторскими программами в Ленинграде, Москве, Туле,

Калуге, Прибалтике, Украине, на Урале, в республиках Центральной Азии, на знаменитых Грушинских слётах (Самара). Он – автор 20 поэтических книг.

В феврале 1989 г. А.Г. Зарифьян вступил в Союз писателей СССР. В настоящее время является членом Союза писателей Кыргызской республики, членом Международной академии информатизации (Москва-Женева).

Его культурно-просветительская деятельность отмечена присвоением почётного звания «Заслуженный деятель культуры Кыргызстана». Анэс Гургенович удостоен медали «Данк» («Слава»), ордена «Данакер» («Миротворец»), золотой медали им. Григора Нарекаци Министерства культуры Республики Армения. За многолетнюю и плодотворную научно-педагогическую работу награжден почетными знаками «Отличник народного образования Кыргызской ССР», «За успехи в НИРС» (1985), «За отличные успехи в области высшего образования СССР» (1987), «Отличник здравоохранения Кыргызской республики» (1996), почетными грамотами и дипломами Минвузов СССР и Кыргызской ССР, Госкомспорта республики, Министерства здравоохранения Кыргызстана.

А.Г. Зарифьян является почётным работником высшего профессионального образования Российской Федерации (2015), заслуженным деятелем науки и техники Российской академии естествознания (2016). В 2016 г. ему было присвоено звание «Почётный гражданин города Бишкек».

Редакционный совет и редакционная коллегия Ульяновского медико-биологического журнала, дирекция Института медицины, экологии и физической культуры, деканат медицинского факультета Ульяновского государственного университета, друзья и коллеги поздравляют А.Г. Зарифьяна с юбилеем! Желаем Вам, дорогой Анэс Гургенович, здоровья, успехов в Вашей благородной деятельности по подготовке медицинских кадров, инновационных достижений в педагогической и научной сфере, новых творческих успехов на поэтической ниве! Пусть высокий профессионализм и творческий потенциал, благородство и забота об окружающих сопутствуют Вам многие годы!

## СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

**Александрова Нина Павловна** – доктор биологических наук, старший научный сотрудник, зав. лабораторией физиологии дыхания; ФГБУН Институт физиологии им. И.П. Павлова РАН; e-mail: n\_aleks@yahoo.com.

**Арокина Надежда Константиновна** – доктор биологических наук, старший научный сотрудник группа физиологии терморегуляции и биоэнергетики; ФГБУН Институт физиологии им. И.П. Павлова РАН; e-mail: arokina@mail.ru.

**Балыкин Михаил Васильевич** – доктор биологических наук, профессор, зав. кафедрой адаптивной физической культуры; ФГБОУ ВО «Ульяновский государственный университет»; e-mail: e-mail: balmv@yandex.ru.

**Балыкин Юрий Михайлович** – врач-хирург; ГУЗ «Ульяновский областной клинический центр специализированных видов медицинской помощи им. Е.М. Чучкалова»; e-mail: balmv@yandex.ru.

**Барбашин Сергей Иванович** – кандидат медицинских наук, доцент кафедры госпитальной хирургии, анестезиологии, реаниматологии, урологии, травматологии и ортопедии; ФГБОУ ВО «Ульяновский государственный университет»; e-mail: sibarb@mail.ru.

**Бархина Татьяна Григорьевна** – доктор медицинских наук, профессор, руководитель группы клеточных взаимодействий; ФГБНУ «НИИ морфологии человека»; e-mail: tbarkhina@mail.ru.

**Беляков Владимир Иванович** – кандидат биологических наук, доцент кафедры физиологии человека и животных; ФГАОУ ВО «Самарский национальный исследовательский университет им. академика С.П. Королева»; e-mail: vladbelakov@mail.ru.

**Ванюшин Павел Николаевич** – кандидат медицинских наук, зав. хирургическим отделением; ГУЗ Ульяновская областная клиническая больница; e-mail: kafsvmp@yandex.ru.

**Васильева Евгения Владимировна** – студент медицинского факультета; ФГБОУ ВО «Ульяновский государственный университет»; e-mail: kiseleva.l.m.73@mail.ru.

**Ведясова Ольга Александровна** – доктор биологических наук, профессор кафедры физиологии человека и животных; ФГАОУ ВО «Самарский национальный исследовательский университет им. академика С.П. Королева»; e-mail: olgavedyasova@rambler.ru.

**Вётош Александр Николаевич** – доктор биологических наук, ведущий научный сотрудник лаборатории сравнительной физиологии дыхания; ИЭФБ им. И.М. Сеченова РАН; e-mail: vjotnn@yahoo.com.

**Волков Александр Федорович** – зав. инфекционным отделением № 2; ГБУЗ «Центральная городская клиническая больница г. Ульяновска»; e-mail: kiseleva.l.m.73@mail.ru.

**Герасименко Юрий Петрович** – доктор биологических наук, профессор, чл.-корр. РАН, зав. лабораторией физиологии движений; ФГБУН Институт физиологии им. И.П. Павлова РАН; e-mail: yuryg@ucla.edu.

**Гноевых Валерий Викторович** – доктор медицинских наук, декан медицинского факультета, зав. кафедрой пропедевтики внутренних болезней; ФГБОУ ВО «Ульяновский государственный университет»; e-mail: valvik@inbox.ru.

**Губанова Елена Алексеевна** – кандидат медицинских наук, доцент кафедры акушерства и гинекологии; ФГБОУ ВО «Чувашский государственный университет имени И.Н. Ульянова»; e-mail: gubanova.elena@gmail.com.

**Гунин Андрей Германович** - доктор медицинских наук, профессор кафедры акушерства и гинекологии; ФГБОУ ВО «Чувашский государственный университет имени И.Н. Ульянова»; e-mail: drgunin@mail.ru.

**Гусниев Саддык Абдурагимович** – младший научный сотрудник группы клеточных взаимодействий; ФГБНУ «НИИ морфологии человека»; e-mail: gusnievs@gmail.com.

**Гущин Михаил Юрьевич** – старший научный сотрудник группы клеточных взаимодействий; ФГБНУ «НИИ морфологии человека»; e-mail: guschin.michail@yandex.ru.

**Данилова Галина Анатольевна** – кандидат биологических наук, научный сотрудник лаборатории физиологии дыхания; ФГБУН Институт физиологии им. И.П. Павлова РАН; e-mail: galdanilova@rambler.ru.

**Ильмухина Лариса Владимировна** – кандидат медицинских наук, доцент кафедры инфекционных и кожно-венерических болезней; ФГБОУ ВО «Ульяновский государственный университет»; e-mail: kiseleva.l.m.73@mail.ru.

**Инюшкин Алексей Николаевич** – доктор биологических наук, профессор, зав. кафедрой физиологии человека и животных; ФГАОУ ВО «Самарский национальный исследовательский университет им. академика С.П. Королева»; e-mail: ainyshkin@mail.ru.

**Канунникова Ольга Михайловна** – доктор физико-математических наук, ведущий научный сотрудник отдела структурно-фазовых превращений; ФГБУ «Физико-технический институт УрО РАН»; e-mail: olam313597@gmail.com.

**Качковский Михаил Аркадьевич** – доктор медицинских наук, доцент, главный врач; Медицинский университет «Реавиз»; e-mail: kma10@yandex.ru.

**Киселева Любовь Михайловна** – доктор медицинских наук, профессор, зав. кафедрой инфекционных и кожно-венерических болезней; ФГБОУ ВО «Ульяновский государственный университет»; e-mail: kiseleva.l.m.73@mail.ru.

**Клиникова Анна Андреевна** – аспирант; ФГБУН Институт физиологии им. И.П. Павлова РАН; e-mail: Klinnikova.an@gmail.com.

**Котов Максим Андреевич** – студент медицинского факультета; ФГБОУ ВО «Ульяновский государственный университет»; e-mail: kiseleva.l.m.73@mail.ru.

**Котова Елена Юрьевна** – кандидат медицинских наук, доцент кафедры неврологии, нейрохирургии, физиотерапии и лечебной физкультуры; ФГБОУ ВО «Ульяновский государственный университет»; e-mail: kotovatv@mail.ru.

**Кретова Ирина Геннадьевна** – доктор медицинских наук, профессор, зав. кафедрой безопасности жизнедеятельности и физического воспитания; ФГАОУ ВО «Самарский национальный исследовательский университет им. академика С.П. Королева»; e-mail: kretova@samsu.ru.

**Лукина Светлана Александровна** – доктор медицинских наук, профессор кафедры патофизиологии; ФГБОУ ВО «Ижевская государственная медицинская академия» Минздрава России; e-mail: saluk@mail.ru.

**Лучникова Татьяна Андреевна** – аспирант кафедры госпитальной терапии с курсом фармакологии; ГБОУ ВПО «Амурская государственная медицинская академия»; e-mail: tanechkaluch89@mail.ru.

**Машин Виктор Владимирович** – доктор медицинских наук, профессор, зав. кафедрой неврологии, нейрохирургии, физиотерапии и лечебной физкультуры; ФГБОУ ВО «Ульяновский государственный университет»; e-mail: victor\_mashin@mail.ru.

**Мельникова Надежда Николаевна** – кандидат биологических наук, старший научный сотрудник группа физиологии терморегуляции и биоэнергетики; ФГБУН Институт физиологии им. И.П. Павлова РАН; e-mail: melnn@mail.ru.

**Мидленко Владимир Ильич** – доктор медицинских наук, профессор, зав. кафедрой госпитальной хирургии, анестезиологии, реаниматологии, урологии, травматологии и ортопедии; директор Института медицины, экологии и физической культуры; ФГБОУ ВО «Ульяновский государственный университет»; e-mail: mf@ulsu.ru.

**Мидленко Олег Владимирович** – доктор медицинских наук, профессор кафедры госпитальной хирургии, анестезиологии, реаниматологии, урологии, травматологии и ортопедии; ФГБОУ ВО «Ульяновский государственный университет»; e-mail: kafsvmp@yandex.ru.

**Мишаев Сергей Геннадьевич** – главный врач; БУ «Президентский перинатальный центр» МЗ; e-mail: prc@med.cap.ru.

**Михайловская Анна Никитична** – младший научный сотрудник; ФГБУН Государственный научный центр Институт медико-биологических проблем РАН; e-mail: avseneva@gmail.com.

**Орлова Анастасия Олеговна** – соискатель кафедры физиологии человека и животных; ФГАОУ ВО «Самарский национальный исследовательский университет им. академика С.П. Королева»; e-mail: samorlova@rambler.ru.

**Павленко Снежанна Ивановна** – аспирант кафедры физиологии человека и животных; ФГАОУ ВО «Самарский национальный исследовательский университет им. академика С.П. Королева»; e-mail: pavlenko.snezhanna@mail.ru.

**Повереннова Ирина Евгеньевна** – доктор медицинских наук, профессор, зав. кафедрой неврологии и нейрохирургии; ФГБОУ ВО «Самарский государственный медицинский университет»; e-mail: ipover555@mail.ru.

**Польнер Сергей Александрович** – ведущий научный сотрудник; ФГБУ ГНЦ «Институт иммунологии ФМБА России»; e-mail: sapolner@yandex.ru.

**Попова Юлия Александровна** – кандидат медицинских наук, старший научный сотрудник; ФГБУН Государственный научный центр Российской Федерации — Институт медико-биологических проблем РАН; e-mail: julija.popova@gmail.com.

**Приходько Ольга Борисовна** – доктор медицинских наук, доцент кафедры госпитальной терапии с курсом фармакологии; ГБОУ ВПО «Амурская государственная медицинская академия»; e-mail: prik0806@mail.ru.

**Резникова Екатерина Николаевна** – ординатор кафедры инфекционных и кожно-венерических болезней; ФГБОУ ВО «Ульяновский государственный университет»; e-mail: kiseleva.l.m.73@mail.ru.

**Самойлова Алла Владимировна** – доктор медицинских наук, профессор кафедры акушерства и гинекологии; ФГБОУ ВО «Чувашский государственный университет имени И.Н. Ульянова»; e-mail: medicin@cap.ru.

**Сегизбаева Марина Оразовна** – кандидат биологических наук, старший научный сотрудник лаборатории физиологии дыхания; ФГБУН Институт физиологии им. И.П. Павлова РАН; e-mail: marina@infran.ru.

**Смирнова Анна Юрьевна** – кандидат медицинских наук, доцент кафедры пропедевтики внутренних болезней; ФГБОУ ВО «Ульяновский государственный университет»; e-mail: arximed4@mail.ru.

**Смолякина Антонина Васильевна** – доктор медицинских наук, профессор кафедры госпитальной хирургии, анестезиологии, реаниматологии, урологии, травматологии и ортопедии; ФГБОУ ВО «Ульяновский государственный университет»; e-mail: smolant1@yandex.ru.

**Солнушкин Сергей Дмитриевич** – старший научный сотрудник лаборатории информационных технологий и математического моделирования; ФГБУН Институт физиологии им. И.П. Павлова РАН; e-mail: marina@infran.ru.

**Суворов Александр Владимирович** – доктор медицинских наук, зав. лабораторией; ФГБУН Государственный научный центр Российской Федерации – Институт медико-биологических проблем РАН; e-mail: suvalex@inbox.ru.

**Сусликов Викентий Леонидович** – доктор медицинских наук, профессор кафедры профилактической медицины; ФГБОУ ВО «Чувашский государственный университет имени И.Н. Ульянова»; e-mail: vikleosus@mail.ru.

**Тимофеева Марина Рудольфовна** – кандидат медицинских наук, доцент кафедры патофизиологии; ФГБОУ ВО «Ижевская государственная медицинская академия» Минздрава России; e-mail: martim18@yandex.ru.

**Чавкин Петр Михайлович** – кандидат медицинских наук, доцент кафедры госпитальной хирургии, анестезиологии, реаниматологии, урологии, травматологии и ортопедии; ФГБОУ ВО «Ульяновский государственный университет»; e-mail: p101178@yandex.ru.

**Черникова Виктория Валериевна** – врач-невролог, консультативное отделение медико-генетической консультации; ГБУЗ «СОКБ им. В.Д. Середавина»; e-mail: v.v.chemnikova@mail.ru.

**Чернова Надежда Георгиевна** – ассистент кафедры пропедевтики внутренних болезней; ФГБОУ ВО «Ульяновский государственный университет»; e-mail: chernovanadezhda@mail.ru.

**Чихман Валерий Николаевич** – кандидат технических наук, зав. лабораторией информационных технологий и математического моделирования; ФГБУН Институт физиологии им. И.П. Павлова РАН; e-mail: marina@infran.ru.

**Шабалин Владимир Николаевич** – доктор медицинских наук, профессор, академик РАН, заместитель директора; ГБНУ НИИ общей патологии и патофизиологии; e-mail: shabalin.v2011@yandex.ru.

**Шараев Антон Павлович** – преподаватель кафедры физиологии; ФГБОУ ВО «Национальный государственный университет физической культуры, спорта и здоровья им. П.Ф.Лесгафта»; e-mail: sharaevanton@gmail.com.

**Шатохина Светлана Николаевна** – доктор медицинских наук, профессор, руководитель клинико-диагностической лаборатории; ГБУЗ МО «МОНИКИ им. М.Ф. Владимирского»; e-mail: sv\_n@list.ru.

**Шорохова Юлия Анатольевна** – старший преподаватель кафедры пропедевтики внутренних болезней; ФГБОУ ВО «Ульяновский государственный университет»; e-mail: yuliaport@mail.ru.

**Юдина Елена Борисовна** – научный сотрудник; ФГБНУ «НИИ морфологии человека»; e-mail: elenayudina@mail.ru.

**Якупов Рафаиль Наильевич** – аспирант кафедры адаптивной физической культуры; ФГБОУ ВО «Ульяновский государственный университет»; e-mail: rafail89@mail.ru.

## ИНФОРМАЦИЯ О ЖУРНАЛЕ

1. В журнале публикуются результаты научных исследований в области медицины, биологии, экологии и здоровьесберегающих технологий. Редакцией принимаются научные обзоры, статьи, оригинальные научные сообщения, методические статьи, рецензии и хроника научных событий.

В журнале публикуются материалы в области медицины по следующим направлениям: терапия, хирургия, акушерство и гинекология, онкология и лучевая диагностика, иммунология и эндокринология, педиатрия, фармакология и фармация, неврология, психиатрия и медицинская психология, спортивная медицина и ЛФК, общественное здоровье и здравоохранение. Публикуются материалы в области биологии и экологии по направлениям: морфология, физиология, микробиология, биохимия, зоология, ботаника, биоразнообразие и охрана природы, междисциплинарные исследования в области медицины, биологии и экологии. Публикуются материалы по вопросам профилактики и коррекции здоровья, реабилитации больных и инвалидов, проблемам спорта высших достижений и адаптации к мышечной деятельности.

2. Публикация материалов для аспирантов осуществляется бесплатно.

3. Поступление статьи в редакцию подтверждает полное согласие автора с правилами журнала.

4. Материалы проходят рецензирование специалистов, отбираемых редакционной коллегией, и публикуются после получения положительного отзыва рецензентов и членов редакционной коллегии. Редакция оставляет за собой право производить сокращения или стилистические изменения текста, не затрагивающие содержательной стороны статьи, без согласования с автором(ами).

5. Представляемые в редакцию рукописи не могут быть опубликованы ранее в других изданиях (издательствах) или одновременно направлены в другие издания (издательства) для опубликования. Ставя свою подпись под статьей, автор тем самым передает права на издание статьи редакции, гарантирует, что статья оригинальная.

6. Редакция оставляет за собой право отклонить материалы, не отвечающие тематике журнала и оформленные не по правилам.

## ПРАВИЛА ПРЕДСТАВЛЕНИЯ И ОФОРМЛЕНИЯ РУКОПИСЕЙ СТАТЕЙ АВТОРАМИ ИЗЛОЖЕНЫ НА САЙТЕ

<http://www.ulsu.ru/com/institutes/imephc/ulmedbio/>

Рукописи направлять в адрес редакции:  
432017, г. Ульяновск, ул. Л. Толстого, д. 42,  
Ульяновский государственный университет,  
Институт медицины, экологии и физической культуры,  
профессор М.В. Балыкин.

Телефон: 8(8422) 27-24-51 (добавочный – 1);  
e-mail: [ulsubook@yandex.ru](mailto:ulsubook@yandex.ru)