

ISSN 1608-6228 (Print)
ISSN 2541-9544 (Online)

КУБАНСКИЙ НАУЧНЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ ВЕСТНИК

Том
31
Vol.

№ 5, 2024



KUBAN SCIENTIFIC MEDICAL BULLETIN

ФГБОУ ВО «КУБАНСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ»
МИНИСТЕРСТВА ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ
МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ КРАСНОДАРСКОГО КРАЯ
МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РЕСПУБЛИКИ АДЫГЕЯ

КУБАНСКИЙ НАУЧНЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ ВЕСТНИК

ЖУРНАЛ ИЗДАЕТСЯ С 1920 г.
ВОССОЗДАН В 1993 г.
ПЕРИОДИЧНОСТЬ: 6 ВЫПУСКОВ В ГОД

ТОМ 31, № 5, 2024

KUBAN STATE MEDICAL UNIVERSITY
OF THE MINISTRY OF HEALTH OF THE RUSSIAN FEDERATION
MINISTRY OF HEALTH OF THE KRASNODAR KRAI
MINISTRY OF HEALTH OF THE REPUBLIC OF ADYGEA

KUBAN SCIENTIFIC MEDICAL BULLETIN

ESTABLISHED 1920
CONTINUED 1993
FREQUENCY: BIMONTHLY

VOL. 31, No 5, 2024

КУБАНСКИЙ НАУЧНЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ ВЕСТНИК

Kubanskii Nauchnyi Meditsinskii Vestnik

История издания журнала:	Журнал издается с 1920 г. Воссоздан в 1993 г.
Периодичность:	6 выпусков в год
Префикс DOI:	10.25207
ISSN	1608-6228 (Print) 2541-9544 (Online)
Свидетельство о регистрации СМИ:	Свидетельство о регистрации средства массовой информации № P0382 от 18.01.1993 выдано региональной инспекцией (г. Ростов-на-Дону) Государственной инспекции по защите свободы печати и массовой информации при Мининформпечати Российской Федерации.
Стоимость одного выпуска:	Свободная цена
Условия распространения материалов:	Контент доступен под лицензией Creative Commons Attribution 4.0 License.
Реклама:	Редакция несет ответственность за размещение рекламных материалов в пределах, установленных рекламной политикой журнала «Кубанский научный медицинский вестник», располагающейся по адресу < https://ksma.elpub.ru/jour/about/editorialPolicies#custom-1 >. Редакция предпринимает все установленные законом меры для публикации правомерной и корректной рекламы.
Учредители:	ФГБОУ ВО «Кубанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации ул. им. Митрофана Седина, д. 4, г. Краснодар, Краснодарский край, 350063 Министерство здравоохранения Краснодарского края ул. Коммунаров, д. 276, г. Краснодар, Краснодарский край, 350020 Министерство здравоохранения Республики Адыгея ул. Советская, д. 176, г. Майкоп, Республика Адыгея, 385000
Издатель:	ФГБОУ ВО «Кубанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации ул. им. Митрофана Седина, д. 4, г. Краснодар, Краснодарский край, 350063
Адрес редакции:	ул. им. Митрофана Седина, д. 4, г. Краснодар, Краснодарский край, 350063 E-mail: kubmedvestnik@ksma.ru
Тираж:	500 экземпляров
Типография:	Отпечатано в ООО «БЕАН» ул. Баррикад, д. 1, корп. 5, Нижний Новгород, 603003
Подписано в печать:	17.10.2024
Дата выхода в свет:	30.10.2024

ЦЕЛИ И ЗАДАЧИ

Цель журнала — содействие развитию фундаментальных и научно-практических медицинских исследований в области медико-биологических наук, клинической медицины и профилактической медицины, а также ознакомление широкой врачебной аудитории с инновационными медицинскими технологиями. Целевая аудитория включает медицинских ученых и практиков, специалистов в области управления здравоохранения, студентов и аспирантов медицинских специальностей, врачей-ординаторов. Каждый выпуск посвящен нескольким областям медицинской науки, включая специальности: Акушерство и гинекология; Оториноларингология; Внутренние болезни; Кардиология; Педиатрия; Дерматовенерология; Неврология; Онкология, лучевая терапия; Стоматология; Хирургия; Анестезиология и реаниматология; Сердечно-сосудистая хирургия; Общественное

здоровье, организация и социология здравоохранения; Патологическая анатомия; Патологическая физиология; Судебная медицина; Фармакология, Клиническая фармакология.

Особенное внимание уделяется региональным особенностям диагностики и лечения заболеваний, а также специфике организации здравоохранения на территории Юга России.

Журнал открыт для сотрудничества с российскими специалистами и специалистами ближнего и дальнего зарубежья, включая страны Европы, Азии, Африки и Америки. Редакция принимает статьи на английском и русском языке. Лучшие по мнению редакционной коллегии русскоязычные статьи переводятся на английский язык. Статьи, поступившие в редакцию на английском языке, публикуются в сопровождении русскоязычных метаданных.

РЕДАКЦИЯ

Главный редактор

Почешхова Эльвира Аслановна — доктор медицинских наук, доцент, профессор кафедры биологии с курсом медицинской генетики федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Кубанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Краснодар, Россия)

Заместитель главного редактора

Сирак Сергей Владимирович — доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой стоматологии федерального государственного бюджетного образовательного учреждения «Ставропольский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Ставрополь, Россия)

Заведующая редакцией

Ковалева Лида Константиновна — кандидат биологических наук, доцент кафедры гистологии с эмбриологией федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Кубанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Краснодар, Россия)

Специалист по этике научных публикаций

Ковелина Татьяна Афанасьевна — доктор философских наук, профессор, заведующая кафедрой философии федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Кубанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Краснодар, Россия)

Специалист по медицинской статистике (биоистатистик)

Зобенко Владимир Яковлевич — кандидат технических наук, доцент (Краснодар, Россия)

Ответственный секретарь

Веревкин Александр Александрович — кандидат медицинских наук, заведующий кафедрой гистологии с эмбриологией, доцент кафедры патологической анатомии, научный сотрудник лаборатории фундаментальных исследований в области регенеративной медицины федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Кубанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Краснодар, Россия)

РЕДАКЦИОННАЯ КОЛЛЕГИЯ

Клиническая медицина

Алексеева Татьяна Михайловна — доктор медицинских наук, профессор, заведующая кафедрой неврологии и психиатрии с клиникой института медицинского образования федерального государственного бюджетного образовательного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр им. В.А. Алмазова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Санкт-Петербург, Россия) [Неврология];

Анкин Игорь Анатольевич — доктор медицинских наук, профессор, заведующий научно-исследовательским отделом патологии наружного, среднего и внутреннего уха федерального государственного бюджетного образовательного учреждения «Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт уха, горла, носа

и речи» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Санкт-Петербург, Россия) [Оториноларингология];

Ашрафян Левон Андреевич — доктор медицинских наук, профессор, академик Российской академии наук, заместитель директора; директор института онкогинекологии и маммологии федерального государственного бюджетного образовательного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии им. академика В.И. Кулакова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Москва, Россия) [Акушерство и гинекология; Онкология, лучевая терапия];

Гордеев Михаил Леонидович — доктор медицинских наук, профессор, заведующий научно-исследовательским отделом

кардиоторакальной хирургии института сердца и сосудов, заведующий кафедрой сердечно-сосудистой хирургии института медицинского образования федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр им. В.А. Алмазова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Санкт-Петербург, Россия) [Сердечно-сосудистая хирургия];

Гурмиков Беслан Нуралиевич — доктор медицинских наук, доцент, заведующий онкологическим отделением хирургических методов лечения федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр хирургии имени А.В. Вишневского» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Москва, Россия) [Онкология, лучевая терапия; Хирургия];

Дурново Евгения Александровна — доктор медицинских наук, профессор, заведующая кафедрой хирургической стоматологии и челюстно-лицевой хирургии, директор Института стоматологии федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Приволжский исследовательский медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Нижний Новгород, Россия) [Стоматология];

Лопатин Юрий Михайлович — доктор медицинских наук, профессор, член-корреспондент Российской академии наук, заведующий кафедрой кардиологии, сердечно-сосудистой и торакальной хирургии Института непрерывного медицинского и фармацевтического образования федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Волгоградский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Волгоград, Россия) [Кардиология];

Мазурок Вадим Альбертович — доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой анестезиологии и реаниматологии с клиникой федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр им. В.А. Алмазова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Санкт-Петербург, Россия) [Анестезиология и реаниматология];

Малявская Светлана Ивановна — доктор медицинских наук, профессор, заведующая кафедрой педиатрии федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Северный государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Архангельск, Россия) [Педиатрия];

Концевая Анна Васильевна — доктор медицинских наук, заместитель директора по научной и аналитической работе федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр терапии и профилактической медицины» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Москва, Россия) [Общественное здоровье, организация и социология здравоохранения; Кардиология];

Сепиашвили Реваз Исмаилович — доктор медицинских наук, профессор, член-корреспондент Российской академии наук,

Быков Илья Михайлович — доктор медицинских наук, профессор заведующий кафедрой фундаментальной и клинической биохимии федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего об-

Мурашкин Николай Николаевич — доктор медицинских наук, профессор; заведующий отделением дерматологии и алергологии федерального государственного автономного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр здоровья детей» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Москва, Россия) [Дерматовенерология; Педиатрия]

Попов Вадим Анатольевич — доктор медицинских наук, профессор, заведующий отделением кардиохирургии центра сердечно-сосудистой хирургии федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр хирургии им. А.В. Вишневского» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Москва, Россия) [Сердечно-сосудистая хирургия];

Сенча Александр Николаевич — доктор медицинских наук, заведующий отделом визуальной диагностики федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии им. академика В.И. Кулакова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Москва, Россия) [Лучевая диагностика];

Скибицкий Виталий Викентьевич — доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой госпитальной терапии федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Кубанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Краснодар, Россия) [Внутренние болезни; Кардиология];

Харитоновна Любовь Алексеевна — доктор медицинских наук, профессор, заведующая кафедрой педиатрии с инфекционными болезнями у детей факультета дополнительного пост-дипломного образования федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Москва, Россия) [Педиатрия];

Черноусов Александр Федорович — доктор медицинских наук, профессор, академик Российской академии наук, директор клиники факультетской хирургии им. Н.Н. Бурденко, профессор кафедры факультетской хирургии № 1 лечебного факультета федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Москва, Россия) [Хирургия]

Профилактическая медицина

академик Академии наук Грузии, почетный профессор федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Кубанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации; заведующий кафедрой алергологии и иммунологии федерального автономного образовательного учреждения высшего образования «Российский университет дружбы народов» (Москва, Россия) [Клиническая иммунология, аллергология]

Медико-биологические науки

разования «Кубанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Краснодар, Россия) [Патологическая физиология; Биохимия];

Воронина Татьяна Александровна — доктор медицинских наук, профессор, руководитель отдела нейропсихофармакологии федерального государственного бюджетного научного учреждения «Федеральный исследовательский центр оригинальных и перспективных биомедицинских и фармацевтических технологий» (Москва, Россия) [Фармакология, клиническая фармакология];

Зефирова Андрей Львович — доктор медицинских наук, профессор, академик Российской академии наук, профессор кафедры нормальной физиологии федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Казанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Казань, Россия) [Патологическая физиология; Физиология человека и животных];

ИНОСТРАННЫЕ ЧЛЕНЫ РЕДАКЦИОННОЙ КОЛЛЕГИИ

Ахмеджанова Наргиза Исмаиловна — доктор медицинских наук, доцент, заведующая кафедрой педиатрии № 2 Самаркандского государственного медицинского университета (Самарканд, Узбекистан);

Бизунок Наталья Анатольевна — доктор медицинских наук, профессор, заведующая кафедрой фармакологии учреждения образования «Белорусский государственный медицинский университет» (Минск, Республика Беларусь);

Диль Фридрихс — профессор, заведующий лабораторией кафедры этрофологии Фульдского университета прикладных наук (Фульда, Германия);

Ди Ренцо Жан Карло — профессор, заведующий Центром перинатологии и репродуктивной медицины, Университет Перуджи (Перуджа, Италия);

Жадкевич Михаил Михайлович — кандидат медицинских наук, PhD, сердечно-сосудистый торакальный хирург Self Regional Hospital, Greenwood, SC (Калифорния, США);

Каноника Джорджио Вальтер — доктор медицинских наук, профессор больницы Университета исследований заболеваний респираторной системы «Humanitas» (Рощано-Милан, Италия);

Монни Джованни — профессор, заведующий кафедрой акушерства, гинекологии, пренатальной и преимплантационной

Надеев Александр Петрович — доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой патологической анатомии федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Новосибирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Новосибирск, Россия) [Патологическая анатомия];

Пиголкин Юрий Иванович — доктор медицинских наук, профессор, член-корреспондент Российской академии наук, заведующий кафедрой судебной медицины федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Первый Московский государственный медицинский университет им. И. М. Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Москва, Россия) [Судебная медицина];

генетической диагностики, Детская больница «А. Сао», (Кальяри, Сардиния, Италия);

Ноймайер Кристоф — доктор медицинских наук, профессор, профессор кафедры хирургии, отделение сосудистой хирургии, Венский медицинский университет (Вена, Австрия);

Ризаев Жасур Алимджанович — доктор медицинских наук, профессор, ректор, профессор кафедры общественного здоровья и здравоохранения Самаркандского государственного медицинского университета (Самарканд, Узбекистан);

Рубникович Сергей Петрович — доктор медицинских наук, профессор, член-корреспондент Национальной академии наук Беларуси, ректор учреждения образования «Белорусский государственный медицинский университет» (Минск, Республика Беларусь);

Червенек Франк — профессор, заведующий кафедрой акушерства и гинекологии в колледже Уэйлл Медикал Корнелльского университета (Нью-Йорк, США);

Щетгле Филипп Бастиан — профессор, директор института Ortho Health (Мюнхен, Германия);

Шомуродов Кахрамон Эркинвич — доктор медицинских наук, профессор, проректор по научной работе и инновациям, заведующий кафедрой челюстно-лицевой хирургии Ташкентского государственного стоматологического института (Ташкент, Узбекистан)

РЕДАКЦИОННЫЙ СОВЕТ

Председатель

Алексеевко Сергей Николаевич — доктор медицинских наук, профессор, ректор, заведующий кафедрой профилактики заболеваний, здорового образа жизни и эпидемиологии федераль-

ного государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Кубанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Краснодар, Россия) [Общественное здоровье, организация и социология здравоохранения]

Клиническая медицина

Абдулкеримов Хийир Тагирович — доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой хирургической стоматологии, оториноларингологии и челюстно-лицевой хирургии федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Уральский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Екатеринбург, Россия) [Оториноларингология];

Базин Игорь Сергеевич — доктор медицинских наук, доцент, ведущий научный сотрудник отделения противоопухолевой лекарственной терапии № 2 федерального государствен-

ного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии имени Н.Н. Блохина» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Москва, Россия) [Онкология, лучевая терапия];

Барбухатти Кирилл Олегович — доктор медицинских наук, доцент, заведующий кафедрой кардиохирургии и кардиологии федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Кубанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Краснодар, Россия) [Сердечно-сосудистая хирургия];

Бурлуцкая Алла Владимировна — доктор медицинских наук, доцент, заведующая кафедрой педиатрии № 2 федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Кубанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Краснодар, Россия) [Педиатрия; Кардиология];

Быков Анатолий Тимофеевич — доктор медицинских наук, профессор, член-корреспондент Российской академии наук, заведующий кафедрой медицинской реабилитации федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Кубанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сочи, Россия) [Внутренние болезни];

Гайворонская Татьяна Владимировна — доктор медицинских наук, профессор, проректор по учебной работе, заведующая кафедрой хирургической стоматологии челюстно-лицевой хирургии федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Кубанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Краснодар, Россия) [Стоматология; Патологическая физиология];

Иванова Наталья Евгеньевна — доктор медицинских наук, профессор, заведующая научным отделом Российского научно-исследовательского нейрохирургического института имени профессора А.Л. Поленова федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр имени В.А. Алмазова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Санкт-Петербург, Россия) [Неврология];

Канорский Сергей Григорьевич — доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой терапии № 2 федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Кубанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Краснодар, Россия) [Внутренние болезни; Кардиология];

Киров Михаил Юрьевич — доктор медицинских наук, профессор, член-корреспондент Российской академии наук, заведующий кафедрой анестезиологии и реаниматологии федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Северный государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Архангельск, Россия) [Анестезиология и реаниматология];

Коваленко Юрий Алексеевич — доктор медицинских наук, старший научный сотрудник онкологического отделения хирургических методов лечения федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр хирургии имени А.В. Вишневского» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Москва, Россия) [Онкология, лучевая терапия; Хирургия];

Кузовлев Артем Николаевич — доктор медицинских наук, доцент, заместитель директора, руководитель научно-исследовательского института общей реаниматологии им. В.А. Неговского федерального государственного бюджетного научного учреждения «Федеральный научно-клинический центр реаниматологии и реабилитологии» (Москва, Россия) [Анестезиология и реаниматология];

Куценко Ирина Игоревна — доктор медицинских наук, профессор, заведующая кафедрой акушерства, гинекологии и пе-

ринатологии № 1 федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Кубанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Краснодар, Россия) [Акушерство и гинекология];

Ломоносов Константин Михайлович — доктор медицинских наук, профессор, профессор кафедры кожных и венерических болезней имени В.А. Рахманова, специалист лечебно-диагностического отделения № 2 (с функциями приемного отделения) клиники кожных и венерических болезней им. В.А. Рахманова университетской клинической больницы № 2 федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Первый Московский государственный медицинский университет им. И. М. Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Москва, Россия) [Дерматовенерология];

Мартов Алексей Георгиевич — доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой урологии и андрологии института последиplomного профессионального образования государственного научного центра Российской Федерации федерального государственного бюджетного учреждения «Федеральный медицинский биофизический центр им. А. И. Бурназяна» Федерального медико-биологического агентства [Урология и андрология];

Пенжоян Григорий Артемович — доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой акушерства, гинекологии и перинатологии № 2 федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Кубанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Краснодар, Россия) [Акушерство и гинекология];

Попандопуло Константин Иванович — доктор медицинских наук, доцент; заведующий кафедрой факультетской и госпитальной хирургии федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Кубанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Краснодар, Россия) [Хирургия; Общественное здоровье, организация и социология здравоохранения];

Семёнов Фёдор Вячеславович — доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой ЛОР-болезней федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Кубанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Краснодар, Россия) [Оториноларингология];

Степанова Юлия Александровна — доктор медицинских наук, профессор кафедры хирургии и хирургических технологий федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Москва, Россия); ученый секретарь федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр хирургии им. А.В. Вишневского» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Москва, Россия) [Хирургия];

Теплюк Наталия Павловна — доктор медицинских наук, профессор кафедры кожных и венерических болезней имени В.А. Рахманова, специалист лечебно-диагностического отделения № 2 (с функциями приемного отделения) клиники кожных

и венерических болезней им. В.А. Рахманова университетской клинической больницы № 2 федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Первый Московский государственный медицинский университет им. И. М. Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Москва, Россия) [Дерматовенерология];

Профилактическая медицина

Редько Андрей Николаевич — доктор медицинских наук, профессор, проректор по научно-исследовательской работе, заведующий кафедрой общественного здоровья и здравоохранения № 2 федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Кубанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Краснодар, Россия) [Общественное здоровье, организация и социология здравоохранения];

Медико-биологические науки

Мартусевич Андрей Кимович — доктор биологических наук, доцент, руководитель лаборатории медицинской биофизики Университетской клиники федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Приволжский исследовательский медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации; заведующий лабораторией интегрального здоровья человека, профессор кафедры спортивной медицины и психологии федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Национальный исследовательский нижегородский государственный университет им. Н.И. Лобачевского» (Нижний Новгород, Россия) [Патологическая физиология; Физиология человека и животных];

Породенко Валерий Анатольевич — доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой судебной медицины федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Кубанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Краснодар, Россия) [Судебная медицина];

Славинский Александр Александрович — доктор биологических наук, профессор, заведующий кафедрой патологической анатомии федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Кубан-

Чарчян Эдуард Рафаэлович — доктор медицинских наук, профессор, член-корреспондент Российской академии наук, заведующий кардиохирургическим отделением I (отделение реконструктивно-восстановительной сердечно-сосудистой хирургии) федерального государственного бюджетного научного учреждения «Российский научный центр хирургии им. академика Б.В. Петровского» (Москва, Россия) [Сердечно-сосудистая хирургия]

Ханферьян Роман Авакович — доктор медицинских наук, профессор, профессор кафедры дерматовенерологии, аллергологии и косметологии Медицинского института федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Российский университет дружбы народов» (Москва, Россия) [Аллергология и иммунология]

ский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Краснодар, Россия) [Патологическая анатомия];

Смирнов Алексей Владимирович — доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой патологической анатомии федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Волгоградский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Волгоград, Россия) [Патологическая анатомия];

Толмачев Игорь Анатольевич — доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой судебной медицины и медицинского права федерального государственного бюджетного военного образовательного учреждения высшего профессионального образования «Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова» Министерства обороны Российской Федерации (Санкт-Петербург, Россия) [Судебная медицина];

Чередник Ирина Леонидовна — доктор медицинских наук, профессор, заведующая кафедрой нормальной физиологии федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Кубанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Краснодар, Россия) [Фармакология, клиническая фармакология; Физиология человека и животных]

KUBAN SCIENTIFIC MEDICAL BULLETIN

Journal publishing history:	The journal has been published since 1920. Reopened in 1993
Frequency:	Bi-monthly
DOI Prefix:	10.25207
ISSN	1608-6228 (Print) 2541-9544 (Online)
Mass media registration certificate:	Registered at the Ministry of Press and Information of the Russian Federation under the number № P0382, 18.01.1993.
The cost of one issue:	Free price
Content distribution terms:	Content is distributed under Creative Commons Attribution 4.0 License.
Advertising:	The editorial board is responsible for the placement of advertising materials within the limits established by the advertising policy of the Kuban Scientific Medical Bulletin journal, located at < https://ksma.elpub.ru/jour/about/editorialPolicies#custom-1 >. The editorial board takes all measures prescribed by law to publish legitimate and correct advertising.
Founders:	Kuban State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation Mitrofana Sedina str., 4, Krasnodar, Krasnodar Krai, 350063, Russian Federation Ministry of Health of the Krasnodar Krai Kommunarov str., 276, Krasnodar, Krasnodar Krai, 350020, Russian Federation Ministry of Health of the Republic of Adygea Sovetskaya str., 176, Maykop, Republic of Adygea, 385000, Russian Federation
Publisher:	Kuban State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation Mitrofana Sedina str., 4, Krasnodar, Krasnodar Krai, 350063, Russian Federation
Editorial office:	Mitrofana Sedina str., 4, Krasnodar, Krasnodar Krai, 350063, Russian Federation E-mail: kubmedvestnik@ksma.ru
Circulation:	500 copies
Printing house:	Printed at BEAN, LCC Barrikad str., 1, building 5, Nizhny Novgorod, 603003
Signed for printing:	17.10.2024
Date of publication:	30.10.2024

AIM AND SCOPE

Kuban Scientific Medical Bulletin aims to contribute to the development of fundamental and applied knowledge in the field of medical sciences, including clinical and preventive medicine, innovative medical technologies. The target audience includes medical researchers, clinicians, practitioners, health care providers, medical students and PhD researchers. Each issue focuses on several areas of medical research: Obstetrics and Gynecology; Otorhinolaryngology; Internal Medicine; Cardiology; Pediatrics; Dermatovenereology; Neurology; Oncology and Radiation Therapy; Dentistry; Surgery; Anesthesiology and Resuscitation; Cardiovascular Surgery; Public Health, Organization and

Sociology of Health Care; Pathological Anatomy; Pathological Physiology; Forensic Medicine; Pharmacology, Clinical Pharmacology.

Particular attention is paid to regional aspects in the diagnostics and treatment of various diseases, as well as health care organization in the South of Russia.

The journal welcomes contributions from medical researchers and practitioners working in Russia and other countries. The Journal publishes articles in Russian and English. The most significant studies presented in Russian are translated into English. Articles submitted in English are published with Russian-language metadata.

EDITORIAL TEAM

Editor-in-Chief

Elvira A. Pocheshkhova — Dr. Sci. (Med.), Assoc. Prof., Prof. of the Department of Biology with a Course in Medical Genetics, Kuban State Medical University (Krasnodar, Russia)

Deputy Editor-in-Chief

Sergey V. Sirak — Dr. Sci. (Med.), Prof., Head of the Department of Dentistry, Stavropol State Medical University (Stavropol, Russia)

Editorial Manager

Lida K. Kovaleva — Cand. Sci. (Biology), Assoc. Prof., Department of Histology and Embryology, Kuban State Medical University (Krasnodar, Russia)

Academic Publication Ethician

Tatyana A. Kovelina — Dr. Sci. (Philos.), Prof., Head of the Department of Philosophy, Kuban State Medical University (Krasnodar, Russia)

Medical Statistician (Biostatistician)

Vladimir Ya. Zobenko — Cand. Sci. (Engineering), Assoc. Prof. (Krasnodar, Russia)

Executive Secretary

Alexandr A. Verevkin — Cand. Sci. (Med.), Head of the Department of Histology and Embryology, Assoc. Prof. of the Department of Pathological Anatomy, Researcher at the Laboratory of Basic Research in Regenerative Medicine, Kuban State Medical University (Krasnodar, Russia)

EDITORIAL BOARD

Clinical Medicine

Tatyana M. Alekseeva — Dr. Sci. (Med.), Prof., Head of the Department of Neurology and Psychiatry with the Clinic of the Medical Education Institute, V.A. Almazov National Medical Research Centre (St. Petersburg, Russia) [Nervous Diseases];

Igor A. Anikin — Dr. Sci. (Med.), Prof., Head of the Research Department of the External, Middle and Internal Ear Pathology, St. Petersburg Research Institute of Ear, Throat, Nose and Speech (St. Petersburg, Russia) [Ear, Nose and Throat Diseases];

Levon A. Ashrafyan — Dr. Sci. (Med.), Prof., Academician of the Russian Academy of Sciences, Deputy Director; Director of the Institute of Cancer Gynecology and Breast Care, V.I. Kulakov National Medical Research Centre of Obstetrics, Gynecology and Perinatology [Obstetrics and Gynecology; Oncology and Radiation Therapy];

Aleksandr F. Chernousov — Dr. Sci. (Med.), Prof., Academician of the Russian Academy of Sciences, Director of the N.N. Burdenko Clinic of Theoretical Surgery No. 1 of the Faculty of General Medicine, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Moscow, Russia) [Surgery];

Evgenia A. Durnovo — Dr. Sci. (Med.), Prof., Head of the Department of Surgical Dentistry and Maxillofacial Surgery, Director of the Institute of Dentistry, Privolzhskiy Research Medical University (Nizhny Novgorod, Russia) [Dentistry];

Mikhail L. Gordeev — Dr. Sci. (Med.), Prof., Head of the Research Department of Cardiothoracic Surgery of the Institute of Heart and Vessels, Head of the Department of Cardiovascular Surgery of the Institute of Medical Education, V.A. Almazov National Medical Research Centre (St. Petersburg, Russia) [Cardiovascular Surgery];

Beslan N. Gurmikov — Dr. Sci. (Med.), Assoc. Prof., Head of the Department of Surgical Oncology Treatment Methods, A.V. Vishnevsky National Medical Research Center for Surgery (Moscow, Russia) [Oncology, Radiation Therapy; Surgery];

Lyubov A. Kharitonova — Dr. Sci. (Med.), Prof., Head of the Department of Pediatrics with the Course of Children Infectious Diseases of the Faculty of Post-Graduate Education, N.I. Pirogov Russian National Research Medical University (Moscow, Russia) [Pediatrics];

Yuriy M. Lopatin — Dr. Sci. (Med.), Prof., Corresponding Member of the Russian Academy of Sciences, Head of the Department of Cardiology, Cardiovascular and Thoracic Surgery of the Institute for Continuing Medical and Pharmaceutical Education, Volgograd State Medical University (Volgograd, Russia) [Cardiology];

Svetlana I. Malyavskaya — Dr. Sci. (Med.), Prof., Head of the Department of Pediatrics, Northern State Medical University (Arkhangelsk, Russia) [Pediatrics];

Vadim A. Mazurok — Dr. Sci. (Med.), Prof., Head of the Department of Anesthesiology and Resuscitation Science with the Clinic, V.A. Almazov National Medical Research Centre (St. Petersburg, Russia) [Anesthesiology and Resuscitation];

KUBAN SCIENTIFIC MEDICAL BULLETIN

Nikolay N. Murashkin — Dr. Sci. (Med.), Prof., Head of the Department of Skin Diseases and Allergology, National Medical Research Center for Children's Health (Moscow, Russia) [Skin and Venereal Diseases; Pediatrics];

Vadim A. Popov — Dr. Sci. (Med.), Prof., Head of the Department of Cardiac Surgery, A.V. Vishnevskiy National Medical Research Center for Surgery (Moscow, Russia) [Cardiovascular Surgery];

Preventive Medicine

Anna V. Kontsevaya — Dr. Sci. (Med.), Deputy Director for Science and Analytical Work, National Medical Research Centre of Therapy and Disease Prevention (Moscow, Russia) [Public Health, Organization and Social Science in Medicine; Cardiology];

Revaz I. Sepiashvili — Dr. Sci. (Med.), Prof., Corresponding Member of the Russian Academy of Sciences, Academician of the Geor-

Aleksandr N. Sencha — Dr. Sci. (Med.), Head of the Department of Visual Diagnostics, V.I. Kulakov National Medical Research Centre of Obstetrics, Gynecology and Perinatology (Moscow, Russia) [Radiation Diagnostics];

Vitaliy V. Skibitskiy — Dr. Sci. (Med.), Prof., Head of the Department of Hospital Therapy, Kuban State Medical University (Krasnodar, Russia) [Internal Medicine; Cardiology]

gian Academy of Sciences, Honorary Professor of the Kuban State Medical University, Head of the Department of Allergology and Immunology, Peoples' Friendship University of Russia (Moscow, Russia) (Scopus Author ID, RSCI SPIN, ORCID ID, Researcher ID, PubMed) [Clinical Immunology and Allergology]

Medical and Biological Sciences

Ilya M. Bykov — Dr. Sci. (Med.), Prof., Head of the Department of Fundamental and Clinical Biochemistry, Kuban State Medical University (Krasnodar, Russia) [Pathological Physiology; Biochemistry];

Alexandr P. Nadeev — Dr. Sci. (Med.), Prof., Head of the Department of Pathological Anatomy, Novosibirsk State Medical University (Novosibirsk, Russia) [Pathological Anatomy];

Yuriy I. Pigolkin — Dr. Sci. (Med.), Prof., Corresponding Member of the Russian Academy of Sciences, Head of the Department of Forensic Medicine, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Moscow, Russia) [Forensic Medicine];

Tatyana A. Voronina — Dr. Sci. (Med.), Prof., Head of the Department of Neuropsychopharmacology, Federal Research Centre of Original and Prospective Biomedical and Pharmaceutical Technologies (Moscow, Russia) [Pharmacology, Clinical Pharmacology];

Andrey L. Zefirov — Dr. Sci. (Med.), Prof., Academician of the Russian Academy of Sciences, Professor of the Department of Human Physiology, Kazan State Medical University (Kazan, Russia) [Pathological Physiology: Human and Animal Physiology]

INTERNATIONAL EDITORIAL BOARD

Nargiza I. Akhmedzhanova — Dr. Sci. (Med.), Assoc. Prof., Head of the Department of Pediatrics No. 2, Samarkand State Medical University (Samarkand, Uzbekistan);

Natalya A. Bizunok — Dr. Sci. (Med.), Prof., Head of the Department of Pharmacology, Belarusian State Medical University (Minsk, Republic of Belarus);

Giorgio Walter Canonica — Dr. Sci. (Med.), Prof. of Respiratory Medicine, Humanitas University & Research Hospital (Rozzano-Milano, Italy);

Frank A. Chervenak — Prof., Head of the Department of Obstetrics and Gynecology, Weill Medical College of the Cornell University (New York, USA);

Friedhelm Diehl — Professor, Head of Laboratory, Department of Ecotrophology, Fulda University of Applied Sciences (Fulda, Germany);

Gian C. Di Renzo — Prof., Head of the Centre of Perinatology and Reproductive Care, University of Perugia (Perugia, Italy);

Giovanni Monni — Prof., Head of the Department of Obstetrics, Gynecology, Prenatal and Preimplantational Genetic Diagnosis of the A. Cao Pediatric Hospital (Cagliari, Italy);

Christoph Neumayer — Dr. Sci. (Med.), Prof., Prof. of the Department of Surgery, Division of Vascular Surgery, Vienna Medical University (Vienna, Austria);

Zhasur A. Rizaev — Dr. Sci. (Med.), Prof., Rector, Prof. of the Department of Public Health and Health Care, Samarkand State Medical University (Samarkand, Uzbekistan) (Scopus Author ID, RSCI SPIN, ORCID ID);

Sergey P. Rubnikovich — Dr. Sci. (Med.), Prof., Corresponding Member of the National Academy of Sciences of Belarus, Rector, Belarusian State Medical University (Minsk, Republic of Belarus);

Philipp B. Schoettle — Prof., Director of the Ortho Health Institute (Munich, Germany);

Kakhramon E. Shomurodov — Dr. Sci. (Med.), Prof., Vice-Rector for Research and Innovation, Head of the Department of Maxillofacial Surgery, Vice-Rector for Academic Research and Innovation, Tashkent State Dental Institute (Tashkent, Uzbekistan)

Mikhail M. Zhadkevich — Cand. Sci. (Med.), PhD, Cardiovascular Thoracic Surgeon at the Self Regional Hospital, Greenwood, SC (CA, USA);

KUBAN SCIENTIFIC MEDICAL BULLETIN

EDITORIAL COUNCIL

Chairman

Sergey N. Alekseenko — Dr. Sci. (Med.), Prof., Rector, Head of the Department of Disease Prevention, Healthy Life Style and Epidemi-

ology, Kuban State Medical University (Krasnodar, Russia) [Public Health, Organization and Social Science in Medicine]

Clinical Medicine

Khiyir T. Abdulkerimov — Dr. Sci. (Med.), Prof., Head of the Department of Surgical Dentistry, Ear, Nose and Throat Diseases and Maxillofacial Surgery, Ural State Medical University (Ekaterinburg, Russia) [Ear, Nose and Throat Diseases];

Irina I. Kutsenko — Dr. Sci. (Med.), Prof., Head of the Department of Obstetrics, Gynecology and Perinatology No. 1, Kuban State Medical University (Krasnodar, Russia) [Obstetrics and Gynecology];

Kirill O. Barbukhatti — Dr. Sci. (Med.), Assoc. Prof., Head of the Department of Cardiac Surgery and Cardiology, Kuban State Medical University (Krasnodar, Russia) [Cardiovascular Surgery];

Artyem N. Kuzovlyev — Dr. Sci. (Med.), Assoc. Prof., Deputy Director, Head of the V.A. Negovskiy Research Institute of General Resuscitation Science, Federal Research and Clinical Centre of Reanimatology and Resuscitation (Moscow, Russia) [Anesthesiology and Resuscitation];

Igor S. Bazin — Dr. Sci. (Med.), Assoc. Prof., Leading Research Fellow of the Department of Antitumor Drug Therapy No. 2, N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology (Moscow, Russia) [Oncology and Radiation Therapy];

Konstantin M. Lomonosov — Dr. Sci. (Med.), Prof., Prof. of the V.A. Rakhmanov Department of Skin and Venereal Diseases, Specialist of the University Clinical Hospital No. 2 (with the Functions of an Admission Unit) of the Clinic of Skin and Venereal Diseases, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Moscow, Russia) [Skin and Venereal Diseases];

Alla V. Burlutskaya — Dr. Sci. (Med.), Assoc. Prof., Head of the Department of Pediatrics No. 2, Kuban State Medical University (Krasnodar, Russia) [Pediatrics; Cardiology];

Aleksey G. Martov — Dr. Sci. (Med.), Prof., Head of the Department of Urology and Andrology of the Institute of Post-Graduate Education, A.I. Burnasyan Federal Medical Biophysical Centre of Federal Medical Biological Agency (Moscow, Russia) [Urology and Andrology];

Anatoliy T. Bykov — Dr. Sci. (Med.), Prof., Corresponding Member of the Russian Academy of Sciences, Head of the Department of Medical Rehabilitation, Kuban State Medical University (Sochi, Russia) [Internal Medicine];

Eduard R. Charchyan — Dr. Sci. (Med.), Prof., Corresponding Member of the Russian Academy of Sciences, Head of the Department of Cardiac Surgery No. 1 (Restorative Cardiovascular Surgery), B.V. Petrovskiy Russian Research Centre of Surgery (Moscow, Russia) [Cardiovascular Surgery];

Grigoriy A. Penzhoyan — Dr. Sci. (Med.), Prof., Head of the Department of Obstetrics, Gynecology and Perinatology No. 2, Kuban State Medical University (Krasnodar, Russia) [Obstetrics and Gynecology];

Tatyana V. Gayvoronskaya — Dr. Sci. (Med.), Prof., Vice-Rector for Academic Affairs, Head of the Department of Surgical Dentistry and Maxillofacial Surgery, Kuban State Medical University (Krasnodar, Russia) [Dentistry; Pathological Physiology];

Konstantin I. Popandopulo — Dr. Sci. (Med.), Assoc. Prof.; Head of the Department of Faculty and Hospital Surgery, Kuban State Medical University (Krasnodar, Russia) [Surgery; Public Health, Organization and Social Science in Medicine];

Natalya E. Ivanova — Dr. Sci. (Med.), Prof., Head of the Research Department, A.L. Polenov Russian Scientific Research Neurosurgical Institute (Branch of V.A. Almazov National Medical Research Centre) (St. Petersburg, Russia) [Nervous Diseases];

Fedor V. Semenov — Dr. Sci. (Med.), Prof., Head of the Department of Ear, Nose, and Throat Diseases, Kuban State Medical University (Krasnodar, Russia) [Ear, Nose and Throat Diseases];

Sergey G. Kanorskiy — Dr. Sci. (Med.), Prof., Head of the Department of Therapy No. 2, Kuban State Medical University (Krasnodar, Russia) [Internal Medicine; Cardiology];

Yulia A. Stepanova — Dr. Sci. (Med.), Prof. of the Department of Surgery and Surgical Technology, A.I. Evdokimov Moscow State Medical and Stomatological University (Moscow, Russia); Academic Secretary, A.V. Vishnevskiy National Medical Research Centre of Surgery (Moscow, Russia) [Surgery];

Mikhail Yu. Kirov — Dr. Sci. (Med.), Prof., Corresponding Member of the Russian Academy of Sciences, Head of the Department of Anesthesiology and Resuscitation Science, Northern State Medical University (Arkhangelsk, Russia) [Anesthesiology and Resuscitation];

Natalia P. Teplyuk — Dr. Sci. (Med.), Prof. of the V.A. Rakhmanov Department of Skin and Venereal Diseases; Specialist of the Diagnostic and Treatment Department No. 2 (with the Functions of an Admission Unit), V.A. Rakhmanov Clinic of Skin and Venereal Diseases, University Clinical Hospital No. 2, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Moscow, Russia) [Skin and Venereal Diseases];

Yuriy A. Kovalenko — Dr. Sci. (Med.), Senior Researcher of the Department of Surgical Oncology Treatment Methods, A.V. Vishnevsky National Medical Research Center for Surgery (Moscow, Russia) ([Oncology and Radiation Therapy; Surgery];

Preventive Medicine

Roman A. Khanferyan — Dr. Sci. (Med.), Prof., Prof. of the Department of Skin and Venereal Diseases, Allergology, and Cosmetology, Medical Institute of the Peoples' Friendship University of Russia (Moscow, Russia) [Allergology and Immunology];

Andrey N. Redko — Dr. Sci. (Med.), Prof., Vice-Rector for Scientific and Research Work, Head of the Department of Public Health and Health Care No. 2, Kuban State Medical University (Krasnodar, Russia) [Public Health, Organization and Social Science in Medicine]

Medical and Biological Sciences

Irina L. Cherednik — Dr. Sci. (Med.), Prof., Head of the Department of Human Physiology, Kuban State Medical University (Krasnodar, Russia) [Pharmacology, Clinical Pharmacology; Human and Animal Physiology];

Andrey K. Martusevich — Dr. Sci. (Biol.), Assoc. Prof., Head of the Medical Biophysics Laboratory, University Clinic of Privolzhskiy Research Medical University; Head of Integral Human Health Laboratory; Prof. of the Department of Sports Medicine and Psy-

KUBAN SCIENTIFIC MEDICAL BULLETIN

chology, N.I. Lobachevsky State University of Nizhny Novgorod (Nizhny Novgorod, Russia) [Pathophysiology; Animal and Human Physiology];

Valeriy A. Porodenko — Dr. Sci. (Med.), Prof., Head of the Department of Forensic Medicine, Kuban State Medical University (Krasnodar, Russia) [Forensic Medicine];

Aleksandr A. Slavinskiy — Dr. Sci. (Biology), Prof., Head of the Department of Pathological Anatomy, Kuban State Medical University (Krasnodar, Russia) [Pathological Anatomy];

Aleksey V. Smirnov — Dr. Sci. (Med.), Prof., Head of the Department of Pathological Anatomy, Volgograd State Medical University (Volgograd, Russia) [Pathological Anatomy];

Medical and Biological Sciences

Irina L. Cherednik — Dr. Sci. (Med.), Prof., Head of the Department of Human Physiology Kuban State Medical University (Krasnodar, Russia) [Pharmacology, Clinical Pharmacology; Human and Animal Physiology];

Andrey K. Martusevich — Dr. Sci. (Biol.), Assoc. Prof., Head of Medical Biophysics Laboratory, University Clinic of Privolzhsky Research Medical University; Head of Postgraduate Study and Support of Dissertation Council Department; Head of Integral Human Health Laboratory; Prof., Department of Sports Medicine and Psychology, Lobachevsky State University of Nizhny Novgorod (Nizhny Novgorod, Russia) [Pathophysiology; Animal and Human Physiology];

Igor A. Tolmachev — Dr. Sci. (Med.), Prof., Head of the Department of Forensic Medicine and Medical Law, S.M. Kirov Military Medical Academy (St. Petersburg, Russia) [Forensic Medicine] Preventive Medicine

Andrey N. Redko — Dr. Sci. (Med.), Prof., Head of the Department of Public Health, Health Care and the History of Medicine, Kuban State Medical University (Krasnodar, Russia) [Public Health, Organization and Social Science in Medicine];

Roman A. Khanferyan — Dr. Sci. (Med.), Prof., Professor of the Department of Skin and Venereal Diseases and Allergology With a Course of Cosmetology; Prof., Department of Nursing Management, Medical Institute of the Peoples' Friendship University of Russia (Moscow, Russia) [Allergology and Immunology];

Valeriy A. Porodenko — Dr. Sci. (Med.), Prof., Head of the Department of Forensic Medicine, Kuban State Medical University (Krasnodar, Russia) [Forensic Medicine];

Aleksandr A. Slavinskiy — Dr. Sci. (Biology), Prof., Head of the Department of Pathological Anatomy, Kuban State Medical University (Krasnodar, Russia) [Pathological Anatomy];

Aleksey V. Smirnov — Dr. Sci. (Med.), Prof., Head of the Department of Pathological Anatomy, Volgograd State Medical University (Volgograd, Russia) [Pathological Anatomy];

Igor A. Tolmachev — Dr. Sci. (Med.), Prof., Head of the Department of Forensic Medicine and Medical Law, S.M. Kirov Military Medical Academy (St. Petersburg, Russia) [Forensic Medicine].

СОДЕРЖАНИЕ

ОРИГИНАЛЬНЫЕ СТАТЬИ

КЛИНИЧЕСКАЯ МЕДИЦИНА

Захаренкова Т.Н., Каплан Ю.Д., Занько С.Н., Ковалевская Т.Н. Дифференцированное использование различных типов акушерских пессариев при истмико-цервикальной недостаточности для профилактики преждевременных родов: рандомизированное проспективное исследование 15

МЕДИКО-БИОЛОГИЧЕСКИЕ НАУКИ

Алиев К.А., Асанова Э.Р., Макалиш Т.П., Зяблицкая Е.Ю. Морфологическая оценка экспрессии факторов ангиогенеза в опухоли и микроокружении при фиброаденоме и протоковой карциноме молочной железы: наблюдательное когортное исследование 26

Золотов А.Н., Ключникова Е.И., Корпачева О.В., Приймак А.Б. Сократительная функция миокарда в посттравматическом периоде ушиба сердца у крыс с различной стрессоустойчивостью: доклиническое экспериментальное рандомизированное исследование 41

Мартусевич А.К., Сазонова И.Е., Соловьева А.Г., Орлинская Н.Ю., Кононец В.В., Диленян Л.Р. Влияние КВЧ-озонотерапии на состояние окислительного метаболизма крови крыс с ишемизированным кожным лоскутом: доклиническое экспериментальное рандомизированное исследование 73

КЛИНИЧЕСКИЕ СЛУЧАИ

Осмоловская П.С., Сычёва Н.Л., Псавок Ф.А. Трудности дифференциальной диагностики алопеций в практике врача-дерматолога: клинические случаи 88

Ремизов С.И., Андреев А.В., Габриэль С.А., Бочкарева И.В., Перебейнос А.Н., Засядько О.В. Редкие осложнения острого панкреатита: клинические случаи 100

ИСТОРИЯ И СОЦИОЛОГИЯ МЕДИЦИНЫ

Хотко С.Х., Почешхов Н.А., Шхачемуков Р.М. Природные и социокультурные факторы эпидемий (чумы, оспы): на примере адыгского населения Северо-Западного Кавказа 112

CONTENTS

ORIGINAL ARTICLES

CLINICAL MEDICINE

- Tatsiana N. Zakharenkova, Yuliya D. Kaplan, Sergey N. Zanko, Tatsiana N. Kovaleuskaya.** Differential use of various types of pessaries in isthmic-cervical insufficiency for prevention of preterm birth: A randomized prospective trial 15

BIOMEDICAL SCIENCES

- Kazim A. Aliyev, Elvina R. Asanova, Tatyana P. Makalish, Evgenia Yu. Zyablitskaya.** Morphological assessment of angiogenesis factor expression in tumor and microenvironment of breast fibroadenoma and ductal carcinoma: An observational cohort study 26
- Alexander N. Zolotov, Evgenia I. Klyuchnikova, Olga V. Korpacheva, Anton B. Priymak.** Myocardial contractile function in the post-traumatic period of cardiac contusion in rats with different stress resistance: A preclinical experimental randomized trial 41
- Andrew K. Martusevich, Irina E. Sazonova, Anna G. Soloveva, Natalia Yu. Orlinkaya, Vladimir V. Kononets, Levon R. Dilenyan.** Effect of ultrahigh frequency ozone therapy on oxidative metabolism in the blood of rats with ischemic skin flaps: A preclinical experimental randomized study 73

CLINICAL CASES

- Polina S. Osmolovskaya, Nataliya L. Sycheva, Fatima A. Psavok.** Difficulties in differential diagnosis of alopecia in the practice of dermatologists: Clinical cases 88
- Stanislav I. Remizov, Andrey V. Andreev, Sergey A. Gabriel, Irina V. Bochkareva, Aleksey N. Perebeynos, Olga V. Zasyadko.** Rare complications of acute pancreatitis: Clinical cases 100

HISTORY AND SOCIOLOGY OF MEDICINE

- Samir H. Khotko, Nurbiy A. Pocheshkhov, Rustam M. Shkhachemukov.** Natural and socio-cultural factors of epidemics (plague, smallpox): The example of the Adyghe population of the Northwest Caucasus 112

<https://doi.org/10.25207/1608-6228-2024-31-5-15-25>

УДК: 618.146-08:618.5

Дифференцированное использование различных типов акушерских пессариев при истмико-цервикальной недостаточности для профилактики преждевременных родов: рандомизированное проспективное исследование

Т.Н. Захаренкова¹✉, Ю.Д. Каплан¹, С.Н. Занько², Т.Н. Ковалевская³¹ Учреждение образования «Гомельский государственный медицинский университет», ул. Ланге, д. 5, г. Гомель, 246000, Республика Беларусь² Белорусское медицинское общественное объединение «Репродуктивное здоровье», пр-т Фрунзе, д. 81, ком. 2025, г. Витебск, 210033, Республика Беларусь³ Учреждение образования «Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет», пр-т Фрунзе, д. 27, г. Витебск, 210009, Республика Беларусь

АННОТАЦИЯ

Введение. Одним из методов лечения истмико-цервикальной недостаточности является применение акушерского пессария. Несмотря на разнообразие выпускаемых пессариев, цель их использования единая — предупреждение преждевременных родов. В то же время разные типы пессариев корректируют разные параметры шейки матки, что не всегда учитывается врачами при выборе пессария и снижает их потенциальную эффективность. **Цель исследования** — обосновать дифференцированный подход к выбору типа пессария для коррекции истмико-цервикальной недостаточности и профилактики преждевременных родов на основе оценки параметров шейки матки. **Методы.** Проведено рандомизированное проспективное исследование, включавшее 90 беременных женщин с диагностированной истмико-цервикальной недостаточностью (шифр по МКБ-10 — O.34.3) на сроках 19–24 недели гестации, из которых 41 беременной выполнена коррекция истмико-цервикальной недостаточности акушерским разгружающим пессарием и 49 — цервикальным перфорированным пессарием. При трансвагинальной ультразвуковой цервикометрии оценены параметры шейки матки до коррекции истмико-цервикальной недостаточности и в динамике (1 раз в 4 недели) после введения различных типов пессариев. Статистическая обработка данных производилась с использованием пакета программ Statistica 10.0 (StatSoft, Tulsa, США) и MedCalc 10.2.0 (MedCalc, Mariakerke, Бельгия). Статистически значимыми различия считали при уровне ошибки $p < 0,05$. **Результаты.** После введения акушерского разгружающего пессария при истмико-цервикальной недостаточности происходило уменьшение утеро-цервикального угла со $115 (110; 130)^\circ$ до $100 (90; 115)^\circ$ ($p = 0,021$). Уменьшение утеро-цервикального угла наблюдалось в течение 16 недель применения акушерского разгружающего пессария. После установки цервикального перфорированного пессария отмечалось увеличение длины сомкнутой части цервикального отдела шейки матки с 23 (21; 24) мм до 25 (21; 27) мм ($p = 0,009$) на срок 4 недели с последующим уменьшением этого параметра. Эффективность обоих типов пессария в отношении предупреждения преждевременных родов оказалась идентичной. В 61 % случаев использования акушерского разгружающего пессария и в 64,7 % случаев применения цервикального перфорированного пессария произошли срочные роды ($p = 0,993$). Срок преждевременных родов на фоне использования акушерского разгружающего пессария и цервикального перфорированного пессария был сопоставим и составил 247 (230; 253) дней и 245 (225; 254) дней соответственно ($p = 0,870$). **Заключение.** Дифференцированный подход к выбору типа пессария для профилактики преждевременных родов при истмико-цервикальной недостаточности определяется исходными ультразвуковыми параметрами шейки матки, когда при увеличении утеро-цервикального угла предпочтительно использование акушерского разгружающего пессария, а при укорочении сомкнутой части цервикального отдела без увеличения утеро-цервикального угла — применение цервикального перфорированного пессария. Дополнительный динамический ультразвуковой контроль после введения пессария любого типа позволяет своевременно диагностировать такие осложнения, как смещение пессария, отек шейки матки, образование сладжа околоплодных вод, пролабирование плодных оболочек во влагалище и повышенный тонус миометрия, провести их своевременную коррекцию и тем самым повысить эффективность использования пессариев.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: преждевременные роды, акушерский пессарий, истмико-цервикальная недостаточность

ДЛЯ ЦИТИРОВАНИЯ: Захаренкова Т.Н., Каплан Ю.Д., Занько С.Н., Ковалевская Т.Н. Дифференцированное использование различных типов акушерских пессариев при истмико-цервикальной недостаточности для профилактики преждевременных родов: рандомизированное проспективное исследование. *Кубанский научный медицинский вестник*. 2024;31(5):15–25. <https://doi.org/10.25207/1608-6228-2024-31-5-15-25>

ИСТОЧНИКИ ФИНАНСИРОВАНИЯ: авторы заявляют об отсутствии спонсорской поддержки при проведении исследования.**КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ:** авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.**ДЕКЛАРАЦИЯ О НАЛИЧИИ ДАННЫХ:** данные, подтверждающие выводы этого исследования, можно получить у корреспондирующего автора по обоснованному запросу. Данные и статистические методы, представленные в статье, прошли статистическое рецензирование редактором журнала — сертифицированным специалистом по биостатистике.**СООТВЕТСТВИЕ ПРИНЦИПАМ ЭТИКИ:** проведенное исследование соответствует стандартам Хельсинкской декларации, одобрено этическим комитетом учреждения образования «Гомельский государственный медицинский университет» (ул. Ланге, д. 5, г. Гомель, 246000, Республика Беларусь) протокол № 4 от 05.12.2019 года.

© Захаренкова Т. Н., Каплан Ю. Д., Занько С. Н., Ковалевская Т. Н., 2024

ВКЛАД АВТОРОВ: Т.Н. Захаренкова, Ю.Д. Каплан, С.Н. Занько, Т.Н. Ковалевская — разработка концепции и дизайна исследования; Ю.Д. Каплан, Т.Н. Захаренкова — сбор данных; Ю.Д. Каплан, Т.Н. Захаренкова — анализ и интерпретация результатов; Ю.Д. Каплан, Т.Н. Захаренкова — обзор литературы, проведение статистического анализа; Ю.Д. Каплан, Т.Н. Захаренкова, Т.Н. Ковалевская — составление черновика рукописи и формирование его окончательного варианта; С.Н. Занько — критический пересмотр черновика рукописи с внесением ценного замечания интеллектуального содержания. Все авторы одобрили финальную версию статьи перед публикацией, выразили согласие нести ответственность за все аспекты работы, подразумевающую надлежащее изучение и решение вопросов, связанных с точностью и добросовестностью любой части работы.

✉ **КОРРЕСПОНДИРУЮЩИЙ АВТОР:** Захаренкова Татьяна Николаевна, кандидат медицинских наук, доцент, заведующий кафедрой акушерства и гинекологии с курсом факультета повышения квалификации и переподготовки учреждения образования «Гомельский государственный медицинский университет».

Получена: 14.12.2023 / Получена после доработки: 21.08.2024 / Принята к публикации: 12.09.2024

Differential use of various types of pessaries in isthmic-cervical insufficiency for prevention of preterm birth: A randomized prospective trial

Tatsiana N. Zakharenkova¹✉, Yuliya D. Kaplan¹, Sergey N. Zanko², Tatsiana N. Kovaleuskaya³

¹Gomel State Medical University, Lange str., 5, Gomel, 246000, Republic of Belarus

²Belarusian Medical Public Association “Reproductive Health”, Frunze Ave., 81–2025, Vitebsk, 210033, Republic of Belarus

³Vitebsk State Order of Peoples’ Friendship Medical University, Frunze Ave., 27, Vitebsk, 210009, Republic of Belarus

ABSTRACT

Background. Obstetric pessary comprises one of the methods for treatment of isthmic-cervical insufficiency. Despite the variety of pessaries produced, the common purpose of their use consists in preventing premature birth. Various types of pessaries correct different cervical parameters, which is not always taken into account by doctors when choosing a pessary and reduces their potential effectiveness. **Objective.** To substantiate a differentiated approach to the selection of pessary type for correcting isthmic-cervical insufficiency and preventing preterm birth based on the evaluation of cervical parameters. **Methods.** A randomized prospective study enrolled 90 pregnant women diagnosed with isthmic-cervical insufficiency (ICD-10 code — O.34.3) at 19–24 weeks of gestation. Of these, 41 women underwent correction of isthmic-cervical insufficiency with an obstetric unloading pessary and 49 women — with a perforated cervical pessary. Transvaginal ultrasound cervicometry evaluated the parameters of the cervix before correcting isthmic-cervical insufficiency and in dynamics (once every 4 weeks) after inserting various types of pessaries. Statistical data processing was carried out using Statistica 10.0 (StatSoft, Tulsa, USA) and MedCalc 10.2.0.0 (MedCalc, Mariakerke, Belgium). The differences were considered to be statistically significant at $p < 0.05$. **Results.** Inserting an obstetric unloading pessary in isthmic-cervical insufficiency decreased the uterocervical angle from 115 (110; 130)° to 100 (90; 115)° ($p = 0.021$). A decrease in the uterocervical angle was observed during 16-week-use of obstetric unloading pessary. After insertion of perforated cervical pessaries, the length of the closed part of the cervical region increased from 23 (21; 24) mm to 25 (21; 27) mm ($p = 0.009$) for a period of 4 weeks with a subsequent decrease in this parameter. The effectiveness of both types of pessaries in preventing preterm birth was found to be identical. Urgent delivery occurred in 61% of cases of using an obstetric unloading pessary and in 64.7% of cases of using a perforated cervical pessary ($p = 0.993$). The gestational age at preterm birth against the background of the use of obstetric unloading pessaries and perforated cervical pessaries was found comparable and amounted to 247 (230; 253) days and 245 (225; 254) days, respectively ($p = 0.870$). **Conclusion.** A differentiated approach to selecting a type of pessary for the prevention of premature birth in isthmic-cervical insufficiency is determined by the initial ultrasound parameters of the cervix. Thus, an increase in the uterocervical angle serves as an indication for an obstetric unloading pessary, while a shortened part of the cervical region without an increase in the utero-cervical angle determines the use of a perforated cervical pessary. Additional dynamic ultrasound control after inserting pessaries of any type allows such complications as pessary displacement, cervical edema, amniotic fluid sludge, prolapse of fetal membranes in the vagina, and increased myometrial tone to be timely diagnosed and corrected, thereby increasing the effectiveness of using pessaries.

KEYWORDS: premature birth, obstetric pessary, isthmic-cervical insufficiency

FOR CITATION: Zakharenkova T.N., Kaplan Yu.D., Zanko S.N., Kovaleuskaya T.N. Differential use of various types of pessaries in isthmic-cervical insufficiency for prevention of preterm birth: a randomized prospective trial. *Kuban Scientific Medical Bulletin*. 2024;31(5):15–25. <https://doi.org/10.25207/1608-6228-2024-31-5-15-25>

FUNDING: The authors declare that no funding was received for this study.

CONFLICT OF INTEREST: The authors declare no conflict of interest.

DATA AVAILABILITY STATEMENT: Data supporting the findings of this study are available from the corresponding author upon request. The data and statistical methods presented in the paper have been statistically reviewed by the journal editor, a certified biostatistician.

COMPLIANCE WITH ETHICAL STANDARDS: The study complies with the standards of the Helsinki Declaration, approved by the Ethics Committee of Gomel State Medical University (Lange str., 5, Gomel, 246000, Republic of Belarus), Minutes No. 4 of December 5, 2019.

AUTHOR CONTRIBUTIONS: T.N. Zakharenkova, Yu.D. Kaplan, S.N. Zanko, T.N. Kovaleuskaya — concept statement and contribution to the scientific layout; Yu.D. Kaplan, T.N. Zakharenkova — data collection; Yu.D. Kaplan, T.N. Zakharenkova — analysis and interpretation of results; Yu.D. Kaplan, T.N. Zakharenkova — literature review, statistical analysis; Yu.D. Kaplan, T.N. Zakharenkova, T.N. Kovaleuskaya — drafting the manuscript and preparing its final version; S.N. Zanko — critical review of the manuscript with introduction of valuable intellectual content. All authors approved the final version of the paper before publication and assume responsibility for all aspects of the work, which implies proper study and resolution of issues related to the accuracy and integrity of any part of the work.

✉ **CORRESPONDING AUTHOR:** Tatsiana N. Zakharenkova, Cand. Sci. (Med.), Assoc. Prof., Head of the Department of Obstetrics and Gynecology with the course of the Faculty of Advanced Training and Retraining, Gomel State Medical University.

Received: 14.12.2023 / **Revised:** 21.08.2024 / **Accepted:** 12.09.2024

ВВЕДЕНИЕ

Ежегодно в мире рождается 15 млн недоношенных детей и около 1 млн детей до 5 лет умирает по причине, связанной с преждевременным рождением [1]. Частота преждевременных родов (ПР) в разных странах мира составляет от 4 до 18% от общего числа родов. В Республике Беларусь по оперативным данным Министерства здравоохранения в 2023 году ПР составили 4,5% от всех родов. Являясь ведущей причиной неонатальной заболеваемости и смертности, определяя состояние здоровья детей в более старшем возрасте, ПР относятся к приоритетному направлению современного здравоохранения, когда прогнозирование, диагностика, лечение и профилактика спонтанных преждевременных родов непосредственно связаны со снижением предотвратимых случаев смерти новорожденных и детей до 5 лет [1, 2].

Спонтанные ПР считаются синдромом, а не отдельным состоянием и могут быть вызваны одним или несколькими механизмами. Многовекторность причинно-следственных связей объясняет сложность разработки универсальных эффективных диагностических и лечебно-профилактических мероприятий для предотвращения ПР [3].

Укорочение шейки матки является одним из критериев истмико-цервикальной недостаточности (ИЦН) и доказанным фактором риска преждевременного начала родов, развиваясь за недели или даже месяцы до родов. Структурные изменения шейки матки можно количественно оценить с помощью трансвагинального ультразвукового исследования (ТВУЗ цервикометрии). Постоянно проводятся сравнительные исследования по определению прогностической роли определения длины сомкнутой части шейки матки, утеро-цервикального угла (УЦУ) [4–8]. Длина сомкнутой части шейки матки является определяющим критерием угрожающих ПР с высокой отрицательной прогностической ценностью (97,9%) и относительно хорошей специфичностью (82,5%) [4]. Активно изучается УЦУ для прогноза ПР [5]. Обзор, включающий 5061 беременную, показал, что увеличение УЦУ является маркером риска ПР как при одноплодной, так и при многоплодной беременности [6]. В свою очередь, повысить эффективность прогноза позволяет одновременное определение длины шейки матки и УЦУ [7, 8]. Продолжается исследование других ультразвуковых маркеров риска ПР: индекса сглаженности, объема шейки матки, комбинированного маточно-цервикального индекса, цервикального сосудистого индекса и др. [9].

В настоящее время для коррекции ИЦН используют микронизированный прогестерон, цервикальный шов или введение пессария [10]. В отношении эффективности пессария для предупреждения ПР до сих пор нет единого мнения [11]. В одном исследовании ставится под сомнение эффективность пессария для предупреждения ПР

при длине шейки матки ≤ 25 мм и одноплодной беременности [12], в другом исследовании показана эффективность цервикального пессария только для предупреждения ранних ПР до 28 недель при беременности двойней [13]. Тем не менее большинство публикаций отражают значимую эффективность пессариев при ИЦН в случае правильного выбора контингента пациентов с учетом анамнеза, параметров шейки матки, противопоказаний [14–19]. Лечение пессарием может предотвратить спонтанные ПР у бессимптомных женщин с короткой шейкой матки, выявленной в середине второго триместра беременности, в том числе в случаях ПР в анамнезе, при беременности, наступившей в результате вспомогательных репродуктивных технологий, осложненной развитием ИЦН [16, 17]. Пессарий будет неэффективен для коррекции короткой шейки матки и предупреждения ПР в случае внутриматочной инфекции, для предупреждения ПР после остановленной токолизмом родовой деятельности на сроках 24–34 недели беременности [18, 19].

Точные механизмы действия пессария изучаются. Считается, что механическая поддержка, оказываемая пессарием, способствует удлинению шейки матки и ее сакрализации [11, 20]. Однако конкретные изменения параметров шейки матки после введения пессариев и влияние этих изменений на исход беременности до конца не определены. Период после введения пессария требует наблюдения за параметрами шейки матки с целью дальнейшего прогноза ПР и выявления осложнений на фоне пессария [21, 22].

Совершенствуются формы, размерный ряд, материал пессариев, что требует дополнительных исследований для оценки характеристик шейки матки после введения различных видов пессария. Это позволит установить механизм их действия, а также определить их эффективность в профилактике ПР в каждой конкретной клинической ситуации.

Цель исследования — обосновать дифференцированный подход к выбору типа пессария для коррекции истмико-цервикальной недостаточности и профилактики преждевременных родов на основе оценки параметров шейки матки.

МЕТОДЫ

Дизайн исследования

Исследование проведено по дизайну рандомизированного проспективного исследования с участием 90 беременных женщин с диагнозом ИЦН, корригированная акушерским пессарием, у которых изучались параметры шейки матки до и после коррекции ИЦН.

Критерии соответствия

Критерии включения

Беременные женщины на сроках 19–24 недели с диагнозом ИЦН, длиной шейки матки 25 мм и менее, определенной

при проведении трансвагинального ультразвукового исследования (ТВУЗИ); одноплодная беременность.

Критерии не включения

Беременные с признаками угрожающего самопроизвольного позднего выкидыша, угрожающих ПР; многоплодная беременность; кровянистые выделения из половых путей; беременность, наступившая в результате вспомогательных репродуктивных технологий ВРТ; пороки развития плода, инфекционно-воспалительные заболевания влагалища.

Критерии исключения

Отказ пациентки от дальнейшего участия в исследовании, отказ от динамического наблюдения; состояние матери и плода, требующие прерывания беременности и/или досрочного родоразрешения.

Условия проведения исследования

Исследование проведено на кафедре акушерства и гинекологии с курсом факультета повышения квалификации и переподготовки (ФПКП) учреждения образования «Гомельский государственный медицинский университет», на базе учреждения здравоохранения «Гомельская городская клиническая больница № 2» и учреждения «Гомельский областной диагностический медико-генетический центр с консультацией «Брак и семья».

Продолжительность исследования

Набор испытуемых и регистрация результатов проводились в период с января 2015 по декабрь 2019 года. Пациентки наблюдались с момента установления диагноза и до момента завершения беременности. Диагноз ИЦН (шифр по МКБ-10 — О34.3) был выставлен на основании данных анамнеза, клинического обследования, ТВУЗ цервикометрии.

Описание медицинского вмешательства

Отбор участников включал проведение ТВУЗ цервикометрии на сроках 19–24 недели для диагностики ИЦН. Выполнялся осмотр врачом акушером-гинекологом, сбор анамнеза, осмотр в зеркалах, проведение микроскопического и бактериологического исследования отделяемого половых путей для исключения инфекционно-воспалительных заболеваний влагалища, УЗИ во втором триместре беременности с целью исключения многоплодия и пороков развития плода. Всем пациенткам после подтверждения отсутствия урогенитальных инфекций при нормальном тоне миометрия проводилась коррекция ИЦН путем введения или акушерского разгружающего pessaria, или цервикального перфорированного pessaria (оба pessaria произведены ООО «Симург», Республика Беларусь). Размер pessариев подбирался в соответствии с инструкцией производителя в зависимости от наличия родов в анамнезе, размера верхней трети влагалища и диаметра шейки матки, измеренного при УЗИ. Установка pessария проводилась в гинекологическом кресле в асептических условиях. Акушерский разгружающий pessарий, имеющий форму трапеции с закругленными углами, предварительно располагали в вертикальной плоскости у входа во влагалище. Вводили pessарий начиная с нижнего по-

лукольца широкого основания, затем верхнее полукольцо широкого основания и продвигали весь pessарий вглубь влагалища. Pessарий разворачивали в косопоперечное положение относительно оси тела пациентки и размещали широким основанием в своде влагалища, узким — к лонному сочленению, шейка матки — в центральном отверстии pessария. Цервикальный pessарий, имеющий форму глубокой чаши, перед введением сжимали пальцами руки для уменьшения его размера и малым сечением вводили во влагалище женщины. Разворачивали pessарий таким образом, чтобы шейка матки располагалась в центральном отверстии, а выпуклая часть pessария была обращена к сводам влагалища.

Исходы исследования

Основной исход исследования

Конечной точкой исследования считали завершение беременности родами как на сроках более 37 недель гестации (эффективное предупреждение ПР), так и досрочно до 37 недель, когда учитывали срок, до которого удалось пролонгировать беременность. Оценивали эффективность акушерского разгружающего pessария (АРП) и цервикального перфорированного pessария (ЦП) для профилактики ПР и определяли параметры шейки матки, изменяемые при использовании АРП и ЦП для лечения ИЦН. Анализировали частоту развития осложнений после введения pessариев: смещение pessария, пролабирование плодных оболочек во влагалище, отек шейки матки, сладж околоплодных вод, повышенный тонус миометрия.

Дополнительный исход исследования

Исследованием не предусмотрены.

Методы регистрации исходов

Эффективность коррекции ИЦН в группах оценивалась как число случаев родов в сроке более 37 недель беременности (срочные роды). Параметры шейки матки оценивались на аппаратах ультразвуковой диагностики, оснащенных трансвагинальным датчиком с рабочей частотой 5 МГц. При ТВУЗ цервикометрии определяли: общую длину истмико-цервикального отдела (ОДЦО) в мм; длину сомкнутой части цервикального отдела (ДСЧЦО) в мм; глубину пролабирования плодных оболочек в цервикальный канал (ГП) в мм; раскрытие и форму внутреннего зева (ВЗ) в мм; значение утеро-цервикального угла (УЦУ) в градусах. Измеряли параметры шейки матки начиная со 2–3-го дня после введения pessария и далее в динамике с интервалом 1 раз в 4 недели до 36 недель беременности или до момента ПР и сравнивали в зависимости от типа pessария.

Рандомизация

Были сформированы две группы случайным образом. Выборка пациенток в группы формировалась последовательным методом по мере обращения за медицинской помощью. В первой группе (группа АРП) был введен акушерский разгружающий pessарий, во второй (группа ЦП) — цервикальный перфорированный pessарий.

Обеспечение анонимности данных

Авторы исследования при получении и дальнейшей обработке первичных данных пациенток проводили обезли-

чивание. Вводился новый ключевой код для параметров пациенток в случае исследования, без оглашения привязки кода к персональным данным.

Статистические процедуры

Принципы расчета размера выборки

Размер выборки предварительно не рассчитывался.

Статистические методы

Проведен статистический анализ полученных данных. Характер распределения данных отличался от нормального (использован критерий Шапиро — Уилка), поэтому количественные параметры представлены в виде медианы (Me) и интерквартильного размаха ($Q1$: $Q3$). Частотный анализ проведен с использованием критерия χ^2 и точного двустороннего критерия Фишера (p) для малых выборок (менее 5 наблюдений) для четырехпольных таблиц. Для оценки различий между независимыми выборками применяли непараметрический критерий Манна — Уитни (U), зависимыми выборками — критерий Вилкоксона (Z). Определяли отношение шансов события в одной группе к шансам этого же события в другой группе (OR; 95% CI; p). Диагностическую значимость количественных показателей оценивали при помощи ROC-анализа, рассчитывали AUC (Area under Curve), ее 95% CI, Se (чувствительность, %), Sp (специфичность, %). Статистическая обработка данных производилась с использованием пакета программ Statistica 10.0 (StatSoft, Tulsa, США) и MedCalc 10.2.0.0 (MedCalc, Mariakerke, Бельгия). Статистически значимые различия считали при уровне ошибки $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Формирование выборки (групп) исследования

Формирование выборки проведено в соответствии с критериями включения и невключения. Для проведения исследования были включены 100 пациенток с ИЦН, 50 из которых был введен АРП и 50 — ЦП. Из-за дальнейшего отказа 9 пациенток с АРП и 1 пациентки с ЦП от динамической ТВУЗ цервикометрии окончательный анализ результатов исследования проведен у 90 беременных. В результате в группу АРП вошла 41 беременная, во вторую ЦП — 49 беременных. Блок-схема дизайна исследования приведена на рисунке 1.

Характеристики выборки (групп) исследования

Возраст женщин группы АРП составил 27 (26; 32) лет и статистически значимо не различался с женщинами группы ЦП — 28,5 (26; 31) года ($U = 811$; $p = 0,98$). Гестационный срок проведения коррекции ИЦН АРП составил 167 (154; 173) дней, что не имело статистически значимых различий со сроком введения ЦП — 166 (156; 173) дней ($U = 941$; $p = 0,61$). Группы не различались по паритету беременности и родов: доля повторно беременных женщин составила 75,6% (31 из 41 женщины) в группе АРП и 81,6% (40 из 49 женщин) в группе ЦП ($\chi^2 = 0,192$; $p = 0,661$). Повторнородящими были 46,3% (19 из 41) женщин в группе АРП и 34,7% (17 из 49) — в группе ЦП ($\chi^2 = 0,823$; $p = 0,364$). Невынашивание беременности в анам-

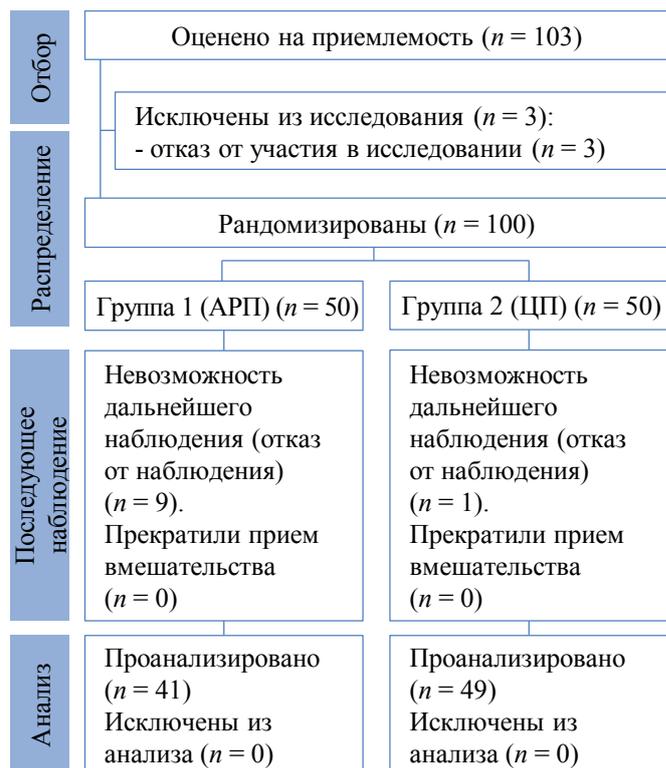


Рис. 1. Блок-схема дизайна исследования

Примечание: блок-схема выполнена авторами (согласно рекомендациям CONSORT). Сокращения: АРП — акушерский разгружающий пессарий; ЦП — цервикальный перфорированный пессарий.

Fig. 1. Schematic diagram of the research design

Note: performed by the authors (according to CONSORT recommendations). Abbreviations: АРП — obstetric unloading pessary; ЦП — perforated cervical pessary.

незе наблюдалось у 36,6% (15 из 41) пациенток группы АРП и у 26,5% (13 из 49) женщин в группе ЦП, что было сопоставимо ($\chi^2 = 0,636$; $p = 0,425$).

Основные результаты исследования

Гестационный срок верификации ИЦН у беременных группы АРП составил 159 (147; 165) дней и не различался со сроком диагностики ИЦН в группе ЦП — 160 (154; 164) дней ($U = 872$; $p = 0,5$). Проведен сравнительный анализ параметров шейки матки по данным ТВУЗИ при первичном установлении диагноза ИЦН. У всех пациенток в исследовании ДСЧЦО была менее 25 мм, в то время как общая длина шейки матки с учетом воронки (ОДЦО) была значимо больше, до 40 мм, что нередко трактовалось как нормальная длина шейки матки, и риск ПР на предварительном этапе недооценивался. Ультразвуковые параметры шейки матки до проведения коррекции ИЦН различными типами пессариев были сопоставимы в группах АРП и ЦП (табл. 1).

На 2–3-й день после введения пессариев при опросе пациентки обеих групп не предъявляли жалоб. Повторно были исследованы параметры шейки матки. На фоне введения пессариев произошли изменения некоторых параметров шейки матки, которые зависели от вида примененного пессария (табл. 2).

Таблица 1. Параметры шейки матки до коррекции истмико-цервикальной недостаточности в группах сравнения, Me (25; 75)

Table 1. Cervical parameters before correction of isthmio-cervical insufficiency in comparison groups, Me (25; 75)

Параметры	Группа 1 (АРП) (n = 41)	Группа 2 (ЦП) (n = 49)	Статистические параметры: U, p
ОДЦО, мм	29 (23; 36)	26 (23; 34)	U = 978; p = 0,83
ДСЧЦО, мм	23 (20; 23)	23 (21; 24)	U = 923; p = 0,51
ГП, мм	7 (0; 15)	7 (0; 12)	U = 959; p = 0,71
ВЗ, мм	7 (0; 12)	6 (0; 10)	U = 952; p = 0,67
УЦУ,°	115 (110; 130)	110 (100; 130)	U = 872; p = 0,28

Примечание: таблица составлена авторами; Сокращения: АРП — акушерский разгружающий пессарий; ЦП — цервикальный перфорированный пессарий; ОДЦО — общая длина цервикального отдела; ДСЧЦО — длина сомкнутой части цервикального отдела; ГП — глубина пролабирования плодных оболочек; ВЗ — внутренний зев; УЦУ — утеро-цервикальный угол.

Note: compiled by the authors. Abbreviations: АРП — obstetric unloading pessary; ЦП — perforated cervical pessary; ОДЦО — total length of the cervical region; ДСЧЦО — length of the closed part of the cervical region; ГП — depth of prolapse of membranes; ВЗ — internal os; УЦУ — uterocervical angle.

Таблица 2. Параметры шейки матки при проведении трансвагинального ультразвукового исследования до коррекции истмико-цервикальной недостаточности и на 2–3-й день после коррекции истмико-цервикальной недостаточности при помощи акушерского разгружающего пессария и цервикального перфорированного пессария, Me (25; 75)

Table 2. Cervical parameters in transvaginal ultrasound before correction of isthmio-cervical insufficiency and on days 2–3 after correction of isthmio-cervical insufficiency using obstetric unloading pessaries and perforated cervical pessaries, Me (25; 75)

Показатель	Группа 1 (АРП) (n = 41)		Группа 2 (ЦП) (n = 49)	
	до	после	до	после
ОДИЦО, мм	29 (23; 36)	30 (32; 35)	26 (23; 34)	29 (25; 33)
ДСЧЦО, мм	23 (20; 23)	22 (19; 25)	23 (21; 24)	25 (21; 27)*
ГП, мм	7 (0; 15)	5 (0; 12)	7 (0; 12)	0 (0; 10)
ВЗ, мм	7 (0; 12)	5 (0; 12)	6 (0; 10)	0 (0; 12)
УЦУ,°	115 (110; 130)	100 (90; 115)*	110 (100; 130)	110 (105; 125)
Статистические параметры: Z, p	$Z_{УЦУ} = 2,3; p = 0,021$		$Z_{ДСЧЦО} = 2,6; p = 0,009$	

Примечания: таблица составлена авторами; * $p < 0,05$ для Z-критерия Вилкоксона. Сокращения: АРП — акушерский разгружающий пессарий; ЦП — цервикальный перфорированный пессарий; ОДЦО — общая длина цервикального отдела; ДСЧЦО — длина сомкнутой части цервикального отдела; ГП — глубина пролабирования плодных оболочек; ВЗ — внутренний зев; УЦУ — утеро-цервикальный угол.

Notes: the table was compiled by the authors; * $p < 0.05$ for z value from the Wilcoxon test. Abbreviations: АРП — obstetric unloading pessary; ЦП — perforated cervical pessary; ОДЦО — total length of the cervical region; ДСЧЦО — length of the closed part of the cervical region; ГП — depth of prolapse of membranes; ВЗ — internal os; УЦУ — uterocervical angle.

На фоне введения АРП происходило значимое уменьшение УЦУ со 115 (110; 130)° до 100 (90; 115)° ($Z = 2,3; p = 0,021$), как следствие, происходило перераспределение давления, оказываемого плодом и экстраплодовыми структурами, с шейки матки на передний нижний маточный сегмент. Таким образом, реализовался эффект разгрузки шейки матки при сохранении исходной ее длины. Не наблюдалось смыкания внутреннего зева и уменьшения пролабирования оболочек в цервикальный канал. В свою очередь, коррекция ИЦН при помощи ЦП приводила к значимому увеличению длины сомкнутой части шейки матки с 23 (21; 24) мм до 25 (21; 27) мм ($Z = 2,6; p = 0,009$), и отмечалась тенденция к уменьшению глубины пролабирования плодных оболочек в цервикальный канал ($Z = 1,9; p = 0,06$). Таким образом, реализовался эффект смыкания шейки матки.

Дальнейшее динамическое исследование позволило оценить долгосрочность наблюдаемых на фоне введения пессариев изменений. Динамика ДСЧЦО после коррекции ИЦН при помощи АРП и ЦП представлена на рисунке 2.

После введения АРП уже начиная со 2–3-го дня и далее в течение 16 недель было отмечено постепенное значимое уменьшение ДСЧЦО с 23 до 18 мм ($Z_{\text{через 4–8 недель}} = 4,2; p = 0,0002; Z_{\text{через 8–12 недель}} = 3,9; p = 0,0009; Z_{\text{через 12–16 недель}} = 2,1; p = 0,046$). Наблюдаемое увеличение ДСЧЦО на фоне введения ЦП было отмечено только в первые 4 недели, а далее также произошло постепенное значимое уменьшение ДСЧЦО в течение 12 недель ($Z_{\text{через 4–8 недель ЦП}} = 3,8; p = 0,0002; Z_{\text{через 8–12 недель ЦП}} = 5,2; p < 0,0001$), что свидетельствует о недолгосрочности эффекта смыкания при использовании ЦП. Для двух групп беременных независимо от типа используемого пессария было установлено, что у женщин

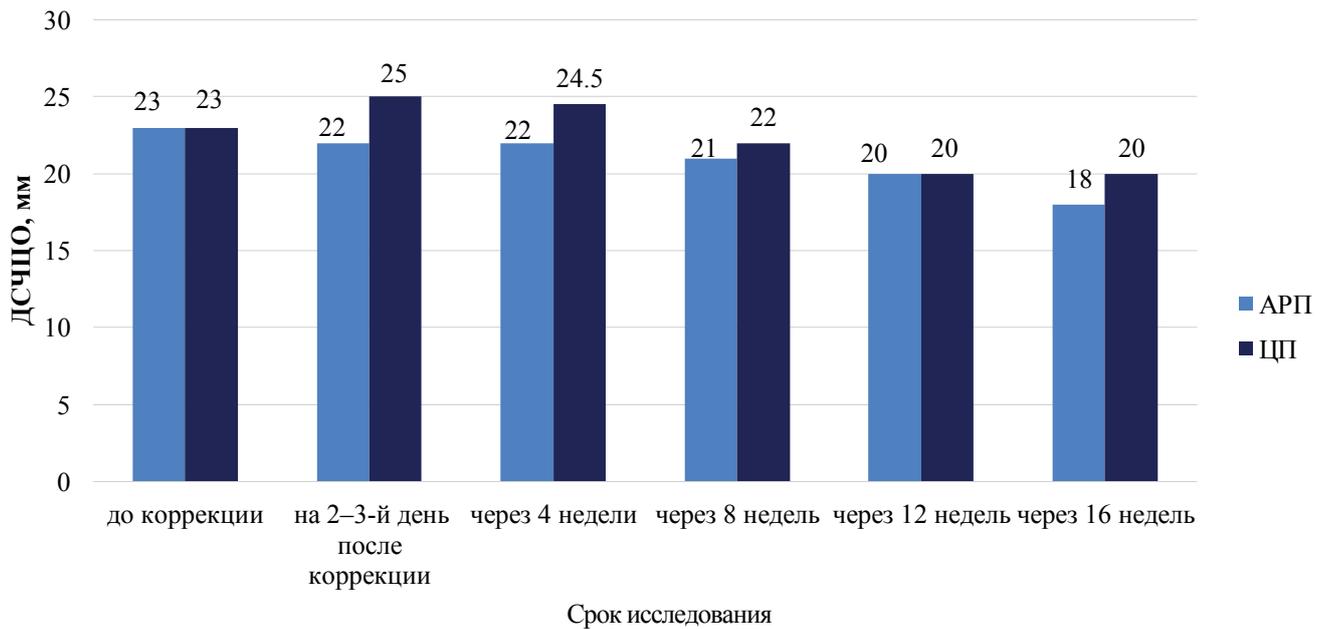


Рис. 2. Динамика изменения длины сомкнутой части шейки матки (мм) при коррекции истмико-цервикальной недостаточности разными типами пессариев

Примечание: рисунок выполнен авторами. Сокращения: АП — акушерский разгружающий пессарий; ЦП — цервикальный перфорированный пессарий; ДСЧЦО — длина сомкнутой части цервикального отдела.

Fig. 2. Dynamics of change in the length of the closed part of the cervix (mm) in the correction of isthmic-cervical insufficiency using different types of pessaries

Note: performed by the authors. Abbreviations: АП — obstetric unloading pessary; ЦП — perforated cervical pessary; ДСЧЦО — length of the closed part of the cervical region

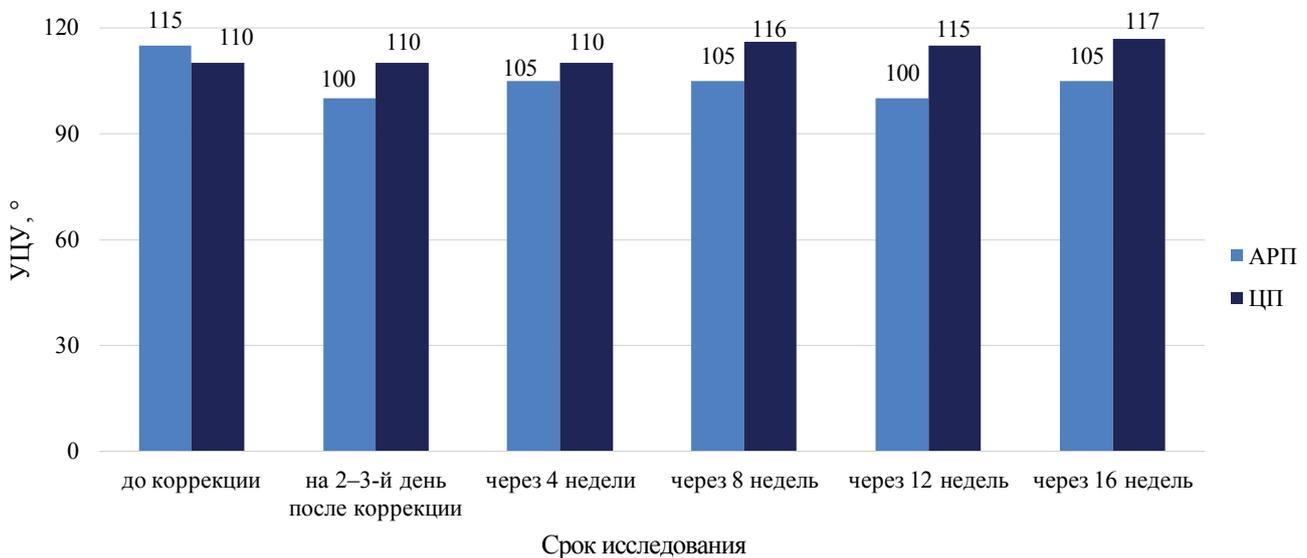


Рис. 3. Динамика изменения утеро-цервикального угла (°) при коррекции истмико-цервикальной недостаточности разными типами пессариев

Примечание: рисунок выполнен авторами. Сокращения: АП — акушерский разгружающий пессарий; ЦП — цервикальный перфорированный пессарий; УЦУ — утеро-цервикальный угол.

Fig. 3. Dynamics of changes in the uterocervical angle (°) in the correction of isthmic-cervical insufficiency using different types of pessaries

Note: performed by the authors. Abbreviations: АП — obstetric unloading pessary; ЦП — perforated cervical pessary; УЦУ — utero-cervical angle

с ПР по сравнению с женщинами, родившими в срок, наблюдалось значимое уменьшение ДСЧЦО между 28 и 32 неделями беременности (через 8 и 12 недель после коррекции), оно составило 4 (2; 10) мм против 2 (0; 3) мм ($U = 356$; $p = 0,0001$). Для обеих групп выявлено пороговое значение уменьшения ДСЧЦО для прогнозирования СПР. Так, уменьшение ДСЧЦО более 4 мм при последовательном исследовании в 28 и 32 недели у женщин с корригированной ИЦН явилось значимым фактором риска ПР ($AUC = 0,748$; $Se = 50,0\%$; $Sp = 91,1\%$; $95\% CI — 0,628–0,845$; $p = 0,0042$).

Динамика изменения утеро-цервикального угла при коррекции истмико-цервикальной недостаточности разными типами пессариев представлена на рисунке 3.

После введения АРП получен долгосрочный эффект в отношении УЦУ. Значимое уменьшение УЦУ, наблюдаемое уже на 2–3 сутки после коррекции, сохранялось и через 12–16 недель ($Z_{\text{через 12 недель АРП}} = 2,3$; $p = 0,021$, $Z_{\text{через 16 недель АРП}} = 2,2$; $p = 0,046$). В свою очередь, коррекция ИЦН ЦП не только не приводила к изменению УЦУ на 2–3 день после введения пессария, но на сроке 28 недель (через 8 недель после коррекции) наблюдалось значимое увеличение УЦУ со $110 (105; 125)^\circ$ до $116 (110; 130)^\circ$ ($Z = 3,1$; $p = 0,003$). Для обеих групп установлено пороговое значение УЦУ на сроке 28 недель беременности, равное или большее 112° , при котором с чувствительностью 62,5% и специфичностью 71,4% можно прогнозировать ПР ($AUC = 0,733$; $95\% CI — 0,628–0,822$; $p = 0,0001$).

Динамическое ТВУЗИ позволило своевременно выявить правильность расположения пессария и ряд осложнений, возникших на фоне введения разных типов пессариев (табл. 3).

В случае смещения пессария в его центральном отверстии визуализировалась лишь часть передней губы шейки матки и/или передняя стенка влагалища. Смещение пессария в целом наблюдалось в 14,4% (13 из 90) случаев использования пессариев, в каждом пятом случае введения

АРП и у 10,2% беременных с ЦП. У 2 пациенток с АРП (4,9%) и 1 пациентки с ЦП (2,0%) смещение пессария было выявлено на сроках до 28 недель гестации, при этом в 100% случаев в последующем у этих женщин произошли ПР (на сроках 229, 246 и 255 дней). У 3 (7,3%) женщин с АРП и 4 (8,2%) пациенток с ЦП смещение было диагностировано на сроке 32 недели гестации, при этом в 71,4% (2 пациентки с АРП и 4 — с ЦП) случаев произошли ПР. Еще у 3 и (7,3%) беременных с АРП смещение было диагностировано на сроке 36 недель, при этом все женщины родили в срок.

Развитие отека шейки матки наблюдалось в исследовании у 5,6% (5 из 90) женщин, и только в случаях введения ЦП. Тем не менее развитие отека шейки матки не повлияло на исход беременности, пессарий был заменен на больший по размеру, и у всех этих пациенток роды произошли в срок.

Пролабирование плодных оболочек за пределы наружного зева шейки матки или во влагалище имело место в 4,4% (4 из 90) случаев независимо от типа пессария. В 2 (2,2%) случаях беременность была пролонгирована до доношенного срока (в одном случае у пациентки был введен АРП, во втором — ЦП) и в 4,1% (2 из 49) случаев коррекции ИЦН ЦП произошли ПР.

Сладж в области нижнего полюса плодного пузыря сформировался в 8,9% (8 из 90) случаев. Частота возникновения сладжа не зависела от вида пессария. Он наблюдался у 12,2% (5 из 41) женщин с АРП, у 6,1% (3 из 49) женщин с ЦП. Появление сладжа явилось неблагоприятным фактором для исхода родов. В 75% (6 из 8) случаев при наличии сладжа беременность прервалась досрочно.

Повышенный тонус миометрия нижнего сегмента матки на фоне введения пессария был выявлен у 21,1% (19 из 90) женщин групп исследования и по частоте наблюдения не зависел от типа введенного пессария. В обеих группах независимо от типа пессария установлено, что у женщин с ПР, по сравнению с женщинами со срочными родами, значимо чаще наблюдался повышенный тонус миоме-

Таблица 3. Частота и характер осложнений после коррекции истмико-цервикальной недостаточности разными типами пессариев по данным трансвагинального ультразвукового исследования

Table 3. Frequency and nature of complications after correction of isthmic-cervical insufficiency with different types of pessaries according to transvaginal ultrasound

Признак ТВУЗИ	Группа 1 (АРП) (n = 41)		Группа 2 (ЦП) (n = 49)		Уровень статистической значимости, p
	абс.	отн.	абс.	отн.	
Смещение пессария	8	19,5%	5	10,2%	$\chi^2 = 1,56$; $p = 0,24$
Отек шейки матки	0	0	5	10,2%	$2p (F) = 0,06$
Пролабирование плодных оболочек во влагалище	1	2,4%	3	6,1%	$2p (F) = 0,62$
Сладж околоплодных вод	5	12,2%	3	6,1%	$2p (F) = 0,46$
Повышенный тонус миометрия	9	21,9%	10	20,4%	$\chi^2 = 0,01$; $p = 0,98$

Примечание: таблица составлена авторами; Сокращения: ТВУЗИ — трансвагинальное ультразвуковое исследование; АРП — акушерский разгружающий пессарий; ЦП — цервикальный перфорированный пессарий; $2p (F)$ — двусторонний точный критерий Фишера; ТВУЗИ — трансвагинальное ультразвуковое исследование.

Note: compiled by the authors. Abbreviations: ТВУЗИ — transvaginal ultrasound; АРП — obstetric unloading pessary; ЦП — perforated cervical pessary; $2p (F)$ — two-tailed Fisher's exact test

трия — у 46,9% (15 из 34) женщин против 7,4% (4 из 56) женщин соответственно ($\chi^2 = 15,217$; $p = 0,0001$). При этом шанс развития ПР увеличивался в 8,1 раза ($OR = 8,1$; 95% CI — 2,6–25,2; $p = 0,0003$) независимо от срока гестации, когда наблюдался повышенный тонус миометрия и возрастал риск ПР в 23,3 раза при наличии повышенного тонуса миометрия на сроке 32 недели беременности ($OR = 23,3$; 95% CI — 2,7–19,7; $p = 0,004$), что требовало дополнительных назначений для сохраняющей беременность терапии.

Доля срочных родов у пациенток группы АРП составила 61,0% (25 из 41 женщины) и не имела статистически значимых различий с группой ЦП, где в 64,7% (31 из 49 женщин) случаев произошли роды при доношенной беременности ($\chi^2 < 0,0001$; $p = 0,996$). Гестационный срок наступления ПР в группе АРП составил 247 (230; 253) дней, а в группе ЦП — 245 (225; 254) дней и был сопоставим ($U = 139$; $p = 0,870$). При этом в 2 случаях после коррекции ЦП произошел поздний выкидыш в 21–22 недели по типу разрыва плодных оболочек и в 1 случае коррекции ЦП — ранние ПР до 28 недель (менее 196 дней). ПР на сроке 28–34 недели (196–237 дней) наблюдались у 8 (8,8%) женщин с ИЦН, корригированной пессарием, на сроке 34–37 недель (238–258 дней) — у 23 (25,5%) женщин и значимо не различалось в зависимости от типа выbranного пессария.

Дополнительные результаты исследования

Не получены.

Нежелательные явления

Не выявлены.

ОБСУЖДЕНИЕ

Ограничения исследования

Данное исследование имеет ограничения в виде небольшой статистической мощности из-за ограниченного числа пациентов.

Обобщаемость/экстраполяция

Результаты этого исследования могут распространяться и на другие виды или экспериментальные условия исследований. В частности, при использовании других типов пессариев, отличных от применяемых в данном исследовании, ультразвуковая оценка параметров шейки матки до и после установки пессариев позволит оценить механизм их работы, эффективность как для лечения ИЦН, так и с целью диагностики осложнений, требующих дополнительных медицинских вмешательств.

Резюме основного результата исследования

Проведенное исследование продемонстрировало высокую эффективность и акушерского разгружающего пессария, и цервикального перфорированного пессария. Получены данные, подтверждающие необходимость дифференцированного подхода к выбору типа пессария для коррекции истмико-цервикальной недостаточности. Важным результатом является выявление параметров шейки матки при ИЦН, которые можно корректировать с помощью различных типов пессариев и тем самым

более эффективно предупреждать преждевременные роды.

Обсуждение основного результата исследования

В настоящее время на фоне противоречивых публикаций об эффективности акушерского пессария в отношении коррекции ИЦН и предупреждения ПР [11–14], а также в условиях совершенствования форм, размеров и материала пессариев, данное исследование показало эффективность АРП и ЦП предупреждения 61 и 64,7% потенциальных ПР по причине ИЦН, что согласуется с результатами предыдущих исследований [16, 17]. Основная причина неонатальных и младенческих потерь при доношивании беременности связана с родами до 28 недель [1]. По мнению Y. O. Xiong и соавт., только в случае многоплодной беременности АП предупреждает такие роды [13]. В нашем исследовании АРП и ЦП продемонстрировали высокую эффективность (100 и 97% соответственно) в отношении предотвращения ранних ПР при одноплодной беременности и позволили пролонгировать беременности на 14 недель.

Авторы проведенных исследований склоняются к необходимости разработки более четких критериев для обоснования применения акушерского пессария, а также указывают на необходимость ТВУЗ-контроля за параметрами шейки матки, правильностью размещения пессария, доказывая, что таким образом можно повысить эффективность использования пессария для коррекции ИЦН и предупреждения ПР [2, 20–22]. В настоящем исследовании необходимость дифференцированного выбора типа пессария обусловлена тем, что параметры, корректируемые различными пессариями, отличаются. На фоне введения АРП происходит значимое уменьшение УЦУ ($p = 0,021$), а коррекция ИЦН при помощи ЦП приводит к увеличению длины сомкнутой части шейки матки ($p = 0,009$) и некоторому уменьшению глубины пролабирования плодных оболочек в цервикальный канал ($p = 0,06$). Механизм корригирующего действия АРП связан с перераспределением давления, оказываемого плодом и экстраплодовыми структурами, с шейки матки на передний нижний маточный сегмент, в то время как реализация корригирующего эффекта ЦП обусловлена смыканием шейки матки. Оценка в комплексе ДСЧЦО, ВЗ, ГП и УЦУ при ТВУЗ-цервикометрии во втором триместре позволит выбрать необходимый тип пессария и получить максимальный эффект от его использования.

Проведение УЗ-контроля после коррекции ИЦН пессарием является неотъемлемой частью дальнейшего прогноза ПР [2, 21]. Уже на 2–3-и сутки после введения пессария можно оценить, какие параметры шейки матки удалось скорректировать, а дальнейшая динамическая ТВУЗ-цервикометрия позволяет выявить прогрессирование укорочения шейки матки и пролабирования плодных оболочек, диагностировать такие осложнения, как смещение пессария, отек шейки матки, появление сладжа околоплодных вод и повышение тонуса миометрия, что требует своевременного применения дополнительных лечебных мероприятий для снижения риска ПР.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

При выборе типа пессария для профилактики ПР при ИЦН ультразвуковые параметры шейки матки являются определяющими. Применение АРП направлено на уменьшение УЦУ, а введение ЦП увеличивает длину сомкнутой части цервикального отдела. Лечение ИЦН с применением акушерского разгружающего пессария и цервикального пессария позволяет предупредить, со-

ответственно, 61 и 64,7% потенциальных ПР, в том числе 100 и 97% ранних родов до 28 недель беременности. Динамический ультразвуковой контроль с определением параметров шейки матки после установки пессариев позволяет своевременно оценить осложнения и провести их коррекцию, повысить эффективность использования акушерских пессариев для коррекции ИЦН и предупреждения ПР.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ / REFERENCES

- Walani SR. Global burden of preterm birth. *Int J Gynaecol Obstet*. 2020;150(1):31–33. <https://doi.org/10.1002/ijgo.13195>
- Каплан Ю.Д., Захаренкова Т.Н. Прогнозирование спонтанных преждевременных родов у женщин с истмико-цервикальной недостаточностью, корригированной пессарием. *Проблемы здоровья и экологии*. 2019;4:43–48. <https://doi.org/10.51523/2708-6011.2019-16-4-8>
Kaplan YuD, Zakharenkova TN. Prediction of Spontaneous Preterm Birth in Women with Ischemic-Cervical Insufficiency Corrected with the Pessary. *Health and Ecology Issues*. 2019;4:43–48 (In Russ.). <https://doi.org/10.51523/2708-6011.2019-16-4-8>
- Vidal MS Jr, Lintao RCV, Severino MEL, Tantengco OAG, Menon R. Spontaneous preterm birth: Involvement of multiple fetomaternal tissues and organ systems, differing mechanisms, and pathways. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2022;13:1015622. <https://doi.org/10.3389/fendo.2022.1015622>
- Thain S, Yeo GSH, Kwek K, Chern B, Tan KH. Spontaneous preterm birth and cervical length in a pregnant Asian population. *PLoS One*. 2020;15(4):e0230125. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0230125>
- Sawaddisan R, Kor-Anantakul O, Pruksanusak N, Geater A. Distribution of uterocervical angles in the second trimester of pregnant women at low risk for preterm delivery. *J Obstet Gynaecol*. 2021;41(1):77–82. <https://doi.org/10.1080/01443615.2020.1718622>
- Hessami K, Kasraeian M, Sepúlveda-Martínez Á, Parra-Cordero MC, Vafaei H, Asadi N, Benito Vielba M. The Novel Ultrasonographic Marker of Uterocervical Angle for Prediction of Spontaneous Preterm Birth in Singleton and Twin Pregnancies: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Fetal Diagn Ther*. 2021;1–7. <https://doi.org/10.1159/000510648>
- Luechathananon S, Songthamwat M, Chaiyarach S. Uterocervical Angle and Cervical Length as a Tool to Predict Preterm Birth in Threatened Preterm Labor. *Int J Womens Health*. 2021;13:153–159. <https://doi.org/10.2147/IJWH.S283132>
- Singh PK, Srivastava R, Kumar I, Rai S, Pandey S, Shukla RC, Verma A. Evaluation of Uterocervical Angle and Cervical Length as Predictors of Spontaneous Preterm Birth. *Indian J Radiol Imaging*. 2022;32(1):10–15. <https://doi.org/10.1055/s-0041-1741411>
- Tanacan A, Sakcak B, Denizli R, Agaoglu Z, Farisogullari N, Kara O, Sahin D. The utility of combined utero-cervical index in predicting preterm delivery in pregnant women with preterm uterine contractions. *Arch Gynecol Obstet*. 2024;310(1):377–385. <https://doi.org/10.1007/s00404-024-07395-4>
- Доброхотова Ю.Э., Боровкова Е.И., Залеская С.А., Нагайцева Е.А., Раба Д.П. Диагностика и тактика ведения пациенток с истмико-цервикальной недостаточностью. *Гинекология*. 2018;20(2):41–45. https://doi.org/10.26442/2079-5696_2018.2.41-45
Dobrokhotova YuE, Borovkova EI, Zaleskaya SA, Nagaitseva EA, Raba DP. Diagnosis and management patients with cervical insufficiency. *Gynecology* 2018;20(2):41–45 (In Russ.). https://doi.org/10.26442/2079-5696_2018.2.41-45
- Марочко К.В., Парфёнова Я.А., Артымук Н.В., Новикова О.Н., Беглов Д.Е. Дискуссионные вопросы применения акушерского пессария при истмико-цервикальной недостаточности. *Фундаментальная и клиническая медицина*. 2023;8(1):109–118. <https://doi.org/10.23946/2500-0764-2023-8-1-109-118>
Marochko KV, Parfenova YaA, Artyumuk NV, Novikova ON, Beglov DE. Use of pessary for cervical insufficiency: a discussion. *Fundamental and Clinical Medicine*. 2023;8(1):109–118 (In Russ.). <https://doi.org/10.23946/2500-0764-2023-8-1-109-118>
- Saccone G, Ciardulli A, Xodo S, Dugoff L, Ludmir J, Pagani G, Visentin S, Gizzo S, Volpe N, Maruotti GM, Rizzo G, Martinelli P, Berghella V. Cervical Pessary for Preventing Preterm Birth in Singleton Pregnancies With Short Cervical Length: A Systematic Review and Meta-analysis. *J Ultrasound Med*. 2017;36(8):1535–1543. <https://doi.org/10.7863/ultra.16.08054>
- Xiong YQ, Tan J, Liu YM, Qi YN, He Q, Li L, Zou K, Sun X. Cervical pessary for preventing preterm birth in singletons and twin pregnancies: an update systematic review and meta-analysis. *J Matern Fetal Neonatal Med*. 2022;35(1):100–109. <https://doi.org/10.1080/14767058.2020.1712705>
- Goya M, Pratorcorona L, Merced C, Rodó C, Valle L, Romero A, Juan M, Rodríguez A, Muñoz B, Santacruz B, Bello-Muñoz JC, Llorba E, Higuera T, Cabero L, Carreras E; Pesarío Cervical para Evitar Prematuridad (PECEP) Trial Group. Cervical pessary in pregnant women with a short cervix (PECEP): an open-label randomised controlled trial. *Lancet*. 2012;379(9828):1800–1806. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(12\)60030-0](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(12)60030-0)
- Goya M, de la Calle M, Pratorcorona L, Merced C, Rodó C, Muñoz B, Juan M, Serrano A, Llorba E, Higuera T, Carreras E, Cabero L; PECEP-Twins Trial Group. Cervical pessary to prevent preterm birth in women with twin gestation and sonographic short cervix: a multicenter randomized controlled trial (PECEP-Twins). *Am J Obstet Gynecol*. 2016;214(2):145–152. <https://doi.org/10.1016/j.ajog.2015.11.012>
- Тимохина Е.В., Стрижаков А.Н., Песегова С.В., Белоусова В.С., Самойлова Ю.А. Выбор метода коррекции истмико-цервикальной недостаточности: результаты ретроспективного исследования. *Акушерство и гинекология*. 2021;8:86–93. <https://doi.org/10.185565/aig.2021.8.86-92>
Timokhina EV, Strizhakov AN, Pesegova SV, Belousova VS, Samoilova YuA. The choice of techniques for correction of isthmio-cervical insufficiency: the results of the retrospective study. *Obstetrics and Gynecology*. 2021;8:86–93 (In Russ.). <https://doi.org/10.185565/aig.2021.8.86-92>
- Исенова С.Ш., Нургалым А.Е., Садуакасова Ш.М., Боран А.М., Нурланова, Г.К. Истмико-цервикальная недостаточность после ВРТ: ретроспективное исследование. *Репродуктивная медицина*. 2023;1(54):29–34. <https://doi.org/10.37800/RM.1.2023.29-34>
Issenova SSh, Nurgalyim AE, Saduakasova ShM, Boran AM, Nurlanova GK. Cervical insufficiency in pregnant women after ivf: a retrospective research. *Reproductive medicine*. 2023;1(54):29–34 (In Russ.). <https://doi.org/10.37800/RM.1.2023.29-34>
- Захаренкова Т.Н., Кругликова А.В., Воронкова Е.А. Коррекция истмико-цервикальной недостаточности при пролабировании плодного пузыря и внутриматочной инфекции. *Проблемы здоровья и экологии*. 2023;20(2):128–134. <https://doi.org/10.51523/2708-6011.2023-20-2-16>
Zakharenkova TN, Kruglikova AV, Voronkova EA. Correction of cervical insufficiency during prolapse of the fetal bladder and intrauterine infection. *Health and Ecology Issues*. 2023;20(2):128–134. <https://doi.org/10.51523/2708-6011.2023-20-2-16>
- Mastantuoni E, Saccone G, Gragnano E, Di Spiezio Sardo A, Zullo F, Locci M; Italian Preterm Birth Prevention Working Group. Cervical pessary in singleton gestations with arrested preterm labor: a randomized clinical trial. *Am J Obstet Gynecol MFM*. 2021 Mar;3(2):100307. <https://doi.org/10.1016/j.ajogmf.2021.100307>
- Grobman WA, Norman J, Jacobsson B; FIGO Working Group for Preterm Birth. FIGO good practice recommendations on the use of pessary for reducing the frequency and improving outcomes of preterm birth. *Int J Gynaecol Obstet*. 2021;155(1):23–25. <https://doi.org/10.1002/ijgo.13837>
- Schnettler W, Manoharan S, Smith K. Transvaginal Sonographic Assessment Following Cervical Pessary Placement for Preterm Birth Prevention. *AJP Rep*. 2022;12(1):e80–e88. <https://doi.org/10.1055/s-0041-1742273>

22. Mendoza Cobaleda M, Ribera I, Maiz N, Goya M, Carreras E. Cervical modifications after pessary placement in singleton pregnancies with ma-

ternal short cervical length: 2D and 3D ultrasound evaluation. *Acta Obstet Gynecol Scand.* 2019;98(11):1442–1449. <https://doi.org/10.1111/aogs.13647>

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Захаренкова Татьяна Николаевна ✉ — кандидат медицинских наук, доцент, заведующий кафедрой акушерства и гинекологии с курсом факультета повышения квалификации и переподготовки учреждения образования «Гомельский государственный медицинский университет».

<https://orcid.org/0000-0002-0718-8881>

Каплан Юлия Дмитриевна — кандидат медицинских наук, доцент кафедры акушерства и гинекологии с курсом факультета повышения квалификации и переподготовки учреждения образования «Гомельский государственный медицинский университет».

<https://orcid.org/0009-0003-2330-4509>

INFORMATION ABOUT THE AUTHORS

Tatsiana N. Zakharenkova ✉ — Cand. Sci. (Med.), Assoc. Prof., Head of the Department of Obstetrics and Gynecology with the course of the Faculty of Advanced Training and Retraining, Gomel State Medical University.

<https://orcid.org/0000-0002-0718-8881>

Yuliya D. Kaplan — Cand. Sci. (Med.), Assoc. Prof., Department of Obstetrics and Gynecology with the course of the Faculty of Advanced Training and Retraining, Gomel State Medical University.

<https://orcid.org/0009-0003-2330-4509>

Занько Сергей Николаевич — доктор медицинских наук, профессор, заслуженный деятель науки Республики Беларусь, председатель правления Белорусского медицинского общественного объединения «Репродуктивное здоровье».

<https://orcid.org/0009-0005-3927-2526>

Ковалевская Татьяна Николаевна — ассистент кафедры общественного здоровья и здравоохранения с курсом факультета повышения квалификации и переподготовки учреждения образования «Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет»

<https://orcid.org/0000-0001-5769-9367>

Sergey N. Zanko — Dr. Sci. (Med.), Prof., Honored Scientist of the Republic of Belarus, Chairman of the Board, Belarusian Medical Public Association “Reproductive Health”.

<https://orcid.org/0009-0005-3927-2526>

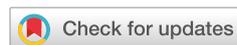
Tatsiana N. Kovaleuskaya — Assistant, Department of Public Health and Healthcare with the course of the Faculty of Advanced Training and Retraining. Vitebsk State Order of Peoples’ Friendship Medical University.

<https://orcid.org/0000-0001-5769-9367>

✉ Автор, ответственный за переписку / Corresponding author

<https://doi.org/10.25207/1608-6228-2024-31-5-26-40>

УДК: 618.19:616-006:001.89



Морфологическая оценка экспрессии факторов ангиогенеза в опухоли и микроокружении при фиброаденоме и протоковой карциноме молочной железы: наблюдательное когортное исследование

К.А. Алиев, Э.Р. Асанова, Т.П. Макалиш, Е.Ю. Зяблицкая✉

Ордена Трудового Красного Знамени Медицинский институт имени С.И. Георгиевского федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Крымский федеральный университет имени В.И. Вернадского», бульвар Ленина, д. 5/7, г. Симферополь, 7295051, Россия

АННОТАЦИЯ

Введение. Ангиогенезу принадлежит решающая роль в прогрессировании рака молочной железы. Определение и изучение ключевых звеньев этого процесса представляет большой интерес в понимании биологии опухоли, поскольку исследования нацелены не только на ее фенотип, но и на особенности ее микроокружения. Исследования динамики экспрессии факторов, участвующих в ангиогенезе, иммуногистохимическими методами представляют ценность как для оценки традиционных химиотерапевтических возможностей, так и для определения новых мишеней в таргетной терапии рака молочной железы. **Цель исследования** — изучить ангиогенез при протоковой карциноме молочной железы путем оценки экспрессии сосудистого эндотелиального фактора роста, ангиопоэтина 2 и фактора гипоксии альфа на фоне различных терапевтических стратегий. **Методы.** Проведено наблюдательное когортное исследование биопсийного материала пациенток с верифицированным диагнозом «фиброаденома» и «протоковая карцинома молочной железы», жительниц Республики Крым, обратившихся в онкологические стационары г. Симферополя за период с января 2021 по январь 2023 года. Исследованы срезы опухолевого материала, ткани молочной железы 68 пациенток с верифицированными диагнозами «протоковая карцинома» и «фиброаденома» (средний возраст пациенток составил 65 ± 5 лет). Были сформированы следующие группы: контрольная — пациентки с фиброаденомой молочной железы ($n = 20$); пациенток с протоковой карциномой молочной железы ($n = 48$) разделили на 2 группы. Группа I — пациентки с протоковой карциномой молочной железы, не получавшие химиотерапию ($n = 23$). Группа II — пациентки с протоковой карциномой молочной железы, прооперированные после одного или нескольких курсов химиотерапии ($n = 25$). Исследовали срезы опухолевого материала, полученного из парафиновых блоков, оценивали экспрессию маркеров ангиогенеза методом иммуногистохимии с использованием первичных антител к сосудистому эндотелиальному фактору роста, ангиопоэтину 2 и фактору гипоксии альфа. Статистический анализ выполнен с помощью программы Statistica версии 10.0 (StatSoft, США). Значимыми считали отличия при вероятности ошибки $p \leq 0,05$. Значение $p < 0,05$ считали статистически значимым для всех видов анализа. **Результаты.** Экспрессия факторов гипоксии и сосудистого роста достоверно отличается в обеих группах с протоковой карциномой молочной железы, а также есть отличия от контрольной группы. В группе контроля с доброкачественным процессом фактор гипоксии имеет цитоплазматическую локализацию, а в группах с протоковой карциномой молочной железы отмечена ядерная экспрессия. Установлены достоверные различия в ядерной экспрессии фактора гипоксии в группах пациенток с верифицированным протоковой карциномой молочной железы: во II группе, получавшей химиотерапию, в строме опухоли, в строме участков без опухоли. В зоне демаркации экспрессия фактора гипоксии значимо выше, чем в образцах прооперированных женщин I группы ($p = 0,033$; $p = 0,034$, $p < 0,001$ соответственно). В эпителии опухоли у пациенток с протоковой карциномой молочной железы сосудистый фактор роста экспрессируется достоверно интенсивнее в группе без химиотерапии, чем в группе после применения химиотерапии ($p < 0,001$), а в опухолевой строме, напротив: ангиопоэтин достоверно выше экспрессируется у пациенток, получавших курсы химиотерапии, чем у пациенток без лечения, как в опухолевых участках за счет эндотелия сосудов ($p = 0,004$), так и в условно здоровых участках молочной железы ($p < 0,001$). В контрольной группе, представленной фиброаденомой, экспрессия исследуемых факторов более выражена, чем в группах с протоковой карциномой молочной железы. **Заключение.** Полученные данные указывают на активацию процессов ангиогенеза в группе пациенток после проведенных курсов химиотерапии, о чем свидетельствует повышенная экспрессия фактора гипоксии, сосудистого эндотелиального фактора роста и ангиопоэтина. Такой результат связан с высокой распространенностью резистентных форм протоковой карциномы молочной железы в группе II нашей выборки. Изучение сигнальных путей ангиогенеза и его звеньев представляет собой ценную информацию в расширении представлений о механизмах возникновения и путях преодоления устойчивости к химиотерапии при протоковой карциноме молочной железы.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: протоковая карцинома молочной железы, маркеры ангиогенеза, фактор гипоксии, сосудистый эндотелиальный фактор роста, ангиопоэтин

ДЛЯ ЦИТИРОВАНИЯ: Алиев К. А., Асанова Э. Р., Макалиш Т. П., Зяблицкая Е. Ю. Морфологическая оценка экспрессии факторов ангиогенеза в опухоли и микроокружении при фиброаденоме и протоковой карциноме молочной железы: наблюдательное исследование. *Кубанский научный медицинский вестник*. 2024;31 (5):26–40. <https://doi.org/10.25207/1608-6228-2024-31-5-26-40>

ИСТОЧНИКИ ФИНАНСИРОВАНИЯ: Работа выполнена при финансовой поддержке Министерства образования и науки Российской Федерации, государственное задание FZEG-2023-0009 «Изучение гетерогенности микроокружения опухоли как фактора ее агрессивности и резистентности к терапии», по соглашению Министерства образования и науки Российской Федерации и федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Крымский федеральный университет имени В. И. Вернадского» № 075-01400-23-00 от 29.12.22, тема № 123030700011-4 от 07.03.2023.

© Алиев К. А., Асанова Э. Р., Макалиш Т. П., Зяблицкая Е. Ю., 2024

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ: авторы заявили об отсутствии конфликта интересов.

ДЕКЛАРАЦИЯ О НАЛИЧИИ ДАННЫХ: данные, подтверждающие выводы этого исследования, можно получить у корреспондирующего автора по обоснованному запросу. Данные и статистические методы, представленные в статье, прошли статистическое рецензирование редактором журнала — сертифицированным специалистом по биостатистике.

СООТВЕТСТВИЕ ПРИНЦИПАМ ЭТИКИ: проведенное исследование соответствует стандартам Хельсинкской декларации, этическая экспертиза протокола исследования не проводилась. Соответствие выполненного исследования этическим принципам было подтверждено локальным этическим комитетом ордена Трудового Красного Знамени Медицинского института имени С.И. Георгиевского федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Крымский федеральный университет имени В.И. Вернадского» (бульвар Ленина, д. 5/7, г. Симферополь, 7295051, Россия), протокол № 7 от 23.06.2023.

ВКЛАД АВТОРОВ: К. А. Алиев, Э. Р. Асанова, Т. П. Макалиш, Е. Ю. Зяблицкая — разработка концепции и дизайна исследования; К. А. Алиев — сбор данных; К. А. Алиев, Э. Р. Асанова — анализ и интерпретации результатов; Т. П. Макалиш — обзор литературы, проведение статистического анализа; Э. Р. Асанова — составление черновика рукописи и формирование его окончательного варианта; Е. Ю. Зяблицкая — оформление иллюстраций и таблиц, критический пересмотр черновика рукописи с внесением ценного замечания интеллектуального характера. Все авторы одобрили финальную версию статьи перед публикацией, выразили согласие нести ответственность за все аспекты работы, подразумевающую надлежащее изучение и решение вопросов, связанных с точностью и добросовестностью любой части работы.

✉ **КОРРЕСПОНДИРУЮЩИЙ АВТОР:** Зяблицкая Евгения Юрьевна, доктор медицинских наук, ведущий научный сотрудник Центральной научно-исследовательской лаборатории ордена Трудового Красного Знамени Медицинского института имени С.И. Георгиевского федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Крымский федеральный университет имени В.И. Вернадского». Адрес: бульвар Ленина, д. 5/7, г. Симферополь, 7295051, Россия. E-mail: evgu79@mail.ru

Получена: 04.12.2023 / Получена после доработки: 06.08.2024 / Принята к публикации: 12.09.2024

Morphological assessment of angiogenesis factor expression in tumor and microenvironment of breast fibroadenoma and ductal carcinoma: An observational cohort study

Kazim A. Aliyev, Elvina R. Asanova, Tatyana P. Makalish, Evgenia Yu. Zyablitskaya ✉

Georgievsky Medical Academy, V.I. Vernadsky Crimean Federal University, Lenina str., 5/7, Simferopol, 7295051, Russia

ABSTRACT

Background. Angiogenesis plays a crucial role in the progression of breast cancer. Identifying and investigating the key components of this process, focused on phenotype as well as microenvironment of the tumor, is considered highly relevant for understanding tumor biology. Studies into the expression of angiogenesis-related factors by means of immunohistochemical methods appear valuable for both assessing conventional chemotherapy options and identifying new targets in targeted therapy for breast cancer. **Objectives.** To investigate angiogenesis in breast ductal carcinoma by assessing the expression of vascular endothelial growth factor, angiopoietin-2, and hypoxia-inducible factor alpha in the context of various therapeutic strategies. **Methods.** An observational cohort study was conducted using biopsy samples from female patients with confirmed diagnoses of “fibroadenoma” and “ductal carcinoma of the breast,” residents of the Republic of Crimea, who applied to oncological hospitals in Simferopol from January 2021 to January 2023. Examination involved histological sections of breast tumor tissue from 68 patients with verified diagnoses of “ductal carcinoma” and “fibroadenoma” (the mean age of the patients was 65 ± 5). The following cohorts were formed in the study: control group, consisting of patients with breast fibroadenoma ($n = 20$); two subgroups of patients with ductal carcinoma of the breast ($n = 48$), including Group I — patients with ductal carcinoma of the breast who had not received chemotherapy ($n = 23$), Group II — patients with ductal carcinoma of the breast, who underwent surgery following one or more courses of chemotherapy ($n = 25$). The study involved examining the tumor tissue sections obtained from paraffin blocks, assessing the expression of angiogenesis markers via immunohistochemistry using primary antibodies against vascular endothelial growth factor, angiopoietin 2, and hypoxia-inducible factor alpha. Statistical analysis was carried out using Statistica 10.0 (StatSoft, USA). Differences were considered significant at error probability $p \leq 0.05$. The value of $p < 0.05$ was deemed statistically significant for all types of analysis. **Results.** The expression of hypoxia-inducible and vascular growth factors differed significantly between both groups with breast ductal carcinoma as well as when compared to the control group. The hypoxia-inducible factor having cytoplasmic localization was detected in the control group with benign processes, whereas the nuclear expression was noted in the breast ductal carcinoma groups. Significant differences in the nuclear expression of hypoxia-inducible factor have been established among groups of patients with confirmed ductal carcinoma of the breast: in Group II, which underwent chemotherapy, expression was notably higher in both the tumor stroma and in the stroma of tumor-free areas. The hypoxia-inducible factor expression was significantly greater at the demarcation zone than that observed in samples from surgically treated women in Group I ($p = 0.033$; $p = 0.034$, $p < 0.001$, respectively). In the tumor epithelium of patients with breast ductal carcinoma, vascular endothelial growth factor was expressed significantly more intensively in the group who did not receive chemotherapy compared to the other group ($p < 0.001$). Conversely, in the tumor stroma, angiopoietin exhibited significantly higher expression levels among patients who underwent chemotherapy compared to those who received no treatment; this was observed in both the tumor areas due to endothelial cell involvement ($p = 0.004$) and in conditionally healthy regions of the breast ($p < 0.001$). In the control group represented by fibroadenoma patients, the expression of the studied factors is more pronounced than in the groups with ductal carcinoma of the breast. **Conclusion.** The obtained data indicate the activation of angiogenesis processes in the group of patients after chemotherapy, as evidenced by the increased ex-

pression of hypoxia-inducible factor, vascular endothelial growth factor, and angiopoietin. This result is associated with the high prevalence of resistant forms of breast ductal carcinoma in Group II. The study of the signaling pathways of angiogenesis and its components provides valuable insights into patterns of occurrence and strategies to overcome chemotherapy resistance in ductal carcinoma of the breast.

KEYWORDS: ductal carcinoma of the breast, angiogenesis markers, hypoxia-inducible factor, vascular endothelial growth factor, angiopoietin

FOR CITATION: Aliyev K.A., Asanova E.R., Makalish T.P., Zyablitskaya E.Yu. Morphological assessment of angiogenesis factor expression in tumor and microenvironment of breast fibroadenoma and ductal carcinoma: An observational cohort study. *Kuban Scientific Medical Bulletin*. 2024;31(5):26–40. <https://doi.org/10.25207/1608-6228-2024-31-5-26-40>

FUNDING: The study was carried out with the financial support of the Ministry of Education and Science of the Russian Federation, state assignment FZEG-2023-0009 “Study of the heterogeneity of the tumor microenvironment as a factor of its aggressiveness and resistance to therapy,” under the agreement between the Ministry of Education and Science of the Russian Federation and the V.I. Vernadsky Crimean Federal University No 075-01400-23-00 of 29.12.22, topic No 123030700011-4 dated 07.03.2023.

CONFLICT OF INTEREST: The authors declare no conflict of interest.

DATA AVAILABILITY STATEMENT: Data supporting the findings of this study are available from the corresponding author upon request. The data and statistical methods presented in the paper have been statistically reviewed by the journal editor, a certified biostatistician.

COMPLIANCE WITH ETHICAL STANDARDS: The study complies with the standards of the Helsinki Declaration; no ethical review of the study protocol was carried out. The study was approved by the local committee for ethics of the Georgievsky Medical Academy, V.I. Vernadsky Crimean Federal University, (Lenina str., 5/7, Simferopol, 7295051, Russia), Minutes No. 7 of June 23, 2023.

AUTHOR CONTRIBUTIONS: K.A. Aliyev, E.R. Asanova, T.P. Makalish, E.Yu. Zyablitskaya — concept statement and contribution to the scientific layout; K.A. Aliyev — data collection; K.A. Aliyev, E.R. Asanova — analysis and interpretation of the results; Makalish T.P. — literature review, statistical analysis; E.R. Asanova — drafting the manuscript and preparing its final version; E.Yu. Zyablitskaya — compilation of illustrations and tables, critical review of the manuscript with introduction of valuable intellectual content. All authors approved the final version of the paper before publication and assume responsibility for all aspects of the work, which implies proper study and resolution of issues related to the accuracy and integrity of any part of the work.

✉ **CORRESPONDING AUTHOR:** Evgenia Yu. Zyablitskaya, Dr. Sci. (Med.), Leading Researcher of the Central Research Laboratory, the Georgievsky Medical Academy, V.I. Vernadsky Crimean Federal University. Address: Lenina str., 5/7, Simferopol, 7295051, Russia. E-mail: evgu79@mail.ru

Received: 04.12.2023 / **Revised:** 06.08.2024 / **Accepted:** 12.09.2024

ВВЕДЕНИЕ

Рак молочной железы (РМЖ) признан наиболее распространенным в структуре женской онкопатологии. Согласно оценке GLOBOCAN (Global Cancer Observatory, World Health Organization), в 2022 году показатели распространенности и смертности при РМЖ продолжали занимать лидирующие позиции¹ [1]. Химиотерапия, проводимая в неoadъювантном или адъювантном режиме, считается одной из основных терапевтических стратегий при РМЖ. Однако главной причиной недостаточной эффективности такого подхода является существование резистентных форм, не поддающихся терапии. В связи с этим выявление биологических характеристик и связанных с ними механизмов устойчивости опухоли — необходимое условие оптимального клинического ведения пациенток с данной патологией² [2].

Общепризнана роль ангиогенеза как важного события в росте, развитии, прогрессировании и метастазировании опухолей. Высокое потребление раковыми клетками кислорода и питательных веществ неизбежно приводит к их дефициту, результатом чего является гипоксия [3]. Известно, что злокачественные опухоли молочной железы содержат гетерогенно распределенные гипоксические области со средним напряжением кислорода 23–28 мм рт. ст.³,

что значительно ниже, чем в нормальных тканях молочной железы. Гипоксическое микроокружение, в свою очередь, ведет к формированию «ангиогенного фенотипа» опухоли [4]. Таким образом, опухолевое микроокружение можно охарактеризовать, как зону дефицита, где недостаток кислорода и питательных веществ запускают адаптационные процессы, ответственные за появление резистентных клеточных клонов. В процессах ангиогенеза опухоли задействовано множество факторов: регуляторных, ростовых и пр. Эти факторы могут продуцироваться как самой опухолью, так и клетками микроокружения с целью улучшения перфузии. Изучение сложных клеточных и молекулярных взаимодействий между опухолью и ее микроокружением под действием различных химиотерапевтических агентов важно для оценки эффективности проводимого лечения. А поскольку научные данные в этой теме пока фрагментарны, необходимы дальнейшие исследования таких взаимодействий на уровне различных звеньев.

Основным регуляторным белком в ответе ткани на гипоксию как ключевого стимула к ангиогенезу является фактор индуцированный гипоксией HIF-1 α , который запускает действие других сосудистых факторов, среди которых фактор роста эндотелия сосудов (VEGF) и ангиопоэтин 2 (ANGP2). Таким образом, оценка экспрессии маркеров

¹ World Health Organization; Global Cancer Observatory. *Cancer today. Russian Federation*. 2022. Available: <https://gco.iarc.who.int/media/globocan/factsheets/populations/643-russian-federation-fact-sheet.pdf>

² Ставровская А. А., Генс Г. П. Новое в изучении множественной лекарственной устойчивости клеток рака молочной железы. *Успехи молекулярной онкологии*. 2015;1:39–51

³ Панов А. В., Рагинов И. С., Бурмистров М. В., Бердников А. В., Миндубаев Э. Ю., Манненков П. М., Габитова С. Е. Гипоксия опухолей. *Поволжский онкологический вестник*. 2013;1:19–22

ангиогенеза в гистологическом материале при РМЖ является крайне актуальной [5]. Особый интерес представляет сравнение факторов ангиогенеза в опухолевой ткани при злокачественном и доброкачественном процессах.

Цель исследования — изучить ангиогенез при фиброаденоме и протоковой карциноме молочной железы путем оценки экспрессии сосудистого эндотелиального фактора роста, ангиопоэтина 2 и фактора гипоксии альфа на фоне различных терапевтических стратегий.

МЕТОДЫ

Дизайн исследования

Проведено наблюдательное когортное ретроспективное исследование с участием 68 женщин с верифицированным диагнозом «фиброаденома» и «протоковая карцинома молочной железы», проходивших терапию, наблюдение и обследование в специализированном медицинском учреждении.

Условия проведения исследования

Исследование было выполнено на архивном материале парафиновых блоков пациенток, проходивших лечение за период 2022–2023 гг. на базе Клинического медицинского многопрофильного центра Святителя Луки, общества с ограниченной ответственностью «Генезис» и государственного бюджетного учреждения здравоохранения Республики Крым «Крымский республиканский онкологический клинический диспансер имени В. М. Ефетова», г. Симферополь. Аналитическая часть работы проводилась на базе Центральной научно-исследовательской лаборатории ордена Трудового Красного Знамени Медицинского института имени С. И. Георгиевского федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Крымский федеральный университет имени В. И. Вернадского».

Критерии соответствия

Критерии включения

Возраст от 36 до 75 лет, верифицированный диагноз «протоковая карцинома молочной железы» для основных групп и верифицированный диагноз «фиброаденома молочной железы» для контрольной группы; информированное добровольное согласие на участие в исследовании.

Критерии исключения

Отказ от подписания информированного согласия пациента, соматические заболевания тяжелой и средней степени в стадии декомпенсации, инфекционная патология, психические заболевания, прием блокаторов ангиогенеза.

Критерии исключения

Отказ пациента от дальнейшего участия в исследовании.

Описание критериев соответствия (диагностические критерии)

Для женщин с фиброаденомой и протоковой карциномой молочной железы — наличие верификации диагноза по данным истории болезни на основании патогистологического заключения, классы по МКБ-10 «Злокачественное новообразование молочной железы» C50 (C50.1, C50.2, C50.3, C50.4, C50.5., C50.6) и «доброкачественное новообразование молочной железы» D.24.

Подбор участников в группы

Подбор участниц исследуемых групп осуществлялся с соблюдением критериев включения. В контрольную группу вошли пациентки с фиброаденомой молочной железы ($n = 20$). Среди пациенток с протоковой карциномой молочной железы разделение на группы проведено на основании того, проводилась или не проводилась химиотерапия перед оперативным вмешательством. Группу I составили пациентки с протоковой карциномой молочной железы, не получавшие химиотерапию перед оперативным вмешательством ($n = 23$). Группа II представлена пациентками с протоковой карциномой молочной железы, которые были прооперированы после одного или нескольких курсов химиотерапии ($n = 25$).

Пациенткам II группы была проведена химиотерапия в неoadъювантном режиме по одной из следующих схем: доцетаксел 75–100 мг/м² в 1-й день + трастузумаб 6 мг/кг (нагрузочная доза 8 мг/кг) в 1-й день + пертузумаб 420 мг (нагрузочная доза 840 мг) в 1-й день; цикл 21 день (sh0070); гемцитабин 1000 мг/м² в 1-й, 8-й дни + цисплатин 75 мг/м² в 1-й день + трастузумаб 6 мг/кг (нагрузочная доза 8 мг/кг) в 1-й день; цикл 21 день (sh0306.1); метотрексат 30–40 мг/м² в 1-й день; цикл 7 дней (sh0582); паклитаксел 90 мг/м² в/в в 1-й, 8-й, 15-й дни + бевацизумаб 15 мг/кг в/в в 1-й день; цикл 21 день (sh1032; sh1032.1); трастузумаб эмтанзин 3,6 мг/кг в 1-й день; цикл 21 день (sh0181); трастузумаб 6 мг/кг (нагрузочная доза 8 мг/кг) в 1-й день + пертузумаб 420 мг (нагрузочная доза 840 мг) в 1-й день; цикл 21 день (sh0533); паклитаксел 80 мг/м² в 1-й, 8-й, 15-й дни + трастузумаб 6 мг/кг (нагрузочная доза 8 мг/кг) в 1-й день + пертузумаб 420 мг (нагрузочная доза 840 мг) в 1-й день; цикл 21 день (sh0576.1).

Целевые показатели исследования

Основной показатель исследования

Иммуногистохимическая оценка уровней экспрессии факторов ангиогенеза: HIF-1 α , VEGF и ANG2 в тканях молочных желез у пациенток с протоковой карциномой молочной железы и фиброаденомой.

Дополнительные показатели исследования

Дополнительные исследования в данной работе не предусмотрены и не проводились.

Методы измерения целевых показателей

Операционный материал удаленных молочных желез фиксировали в забуференном формалине, осуществляли стандартную проводку с этапами обезвоживания, пропитки парафином и изготовления парафиновых блоков на оборудовании: процессор гистологический гибридный LOGOS (Millestone, Италия) и модульный центр для заливки Leica EG 1150 (Германия). Для анализа экспрессии исследуемых факторов из парафиновых блоков, содержащих фрагменты опухолевой ткани молочных желез, изготавливали срезы толщиной 4 мкм. Здоровая ткань железы была представлена на гистологических препаратах как внутренний контроль кнаружи от зоны демаркации. Верификацию репрезентативных участков на срезах выполняли при окраске гематоксилином и эозином, после чего на серийных срезах

выполняли реакцию ИГХ (иммуногистохимическое исследование). После депарафинизации и высокотемпературной демаскировки антигена в буферных растворах материал инкубировали с первичными антителами, а затем детектировали с помощью полимерной системы детекции на основе диаминобензидина и пероксидазы хрена. Окрашивание проводили в автоматическом иммуногистостейнере BOND-MAX (Leica, Австралия). Использовали концентрированные первичные антитела к сосудистому эндотелиальному фактору роста — VEGF (Thermo Scientific, клон RB-9031-P1, разведение 1/100), ангиопоетину 2 — Angiopoetin2 (Abcam, лот 8452, разведение 1/100) и фактору гипоксии альфа — HIF-1 α (Eritomics, клон EP118, разведение 1/100).

Окрашенные препараты сканировали на приборе AperioCS2 (Leica, Германия) и анализировали с помощью программного обеспечения Aperio Image Scope (Leica, Германия). В каждом препарате на увеличении $\times 40$ в 10 полях зрения оценивали интенсивность реакции ИГХ в эпителиальных клетках, клетках стромы и эндотелиоцитах сосудов в участке опухоли, прилежащей к условно здоровой ткани и зоне демаркации. Оценку экспрессии VEGF и ANG2 проводили в баллах по Allred Score [6], а для HIF-1 α подсчитывали количество клеток с положительной цитоплазматической или ядерной реакцией в одном поле зрения. Шкала Allred Score применяется в клинике для определения гормонального статуса опухоли молочной железы, однако применена нами для оценки других маркеров, поскольку учитывает интенсивность окрашивания клеток и их количество. Шкала позволила оценить интенсивность окрашивания (IS) всех клеток по трехбалльной шкале от 0 до 3 баллов: 0 баллов (не окрашено), 1 балл (слабо окрашено), 2 балла (окрашено средне интенсивно) 3 балла (ярко окрашено), а также количество окрашенных клеток в процентах (PS) от общего числа клеток с градацией по шкале от 0 до 5 баллов: 0–1% — 1 балл, 2–10% — 2 балла, 11–30% — 3 балла, 31–60% — 4 балла, 61–100% — 5 баллов. Проводилась оценка каждого участка в отдельности с последующим дифференцированным сравнением. Комплексная оценка проводилась при суммировании баллов интенсивности и числа окрашенных клеток.

Переменные (предикторы, конфаундеры, модификаторы эффекта)

Искажающим фактором, способным самостоятельно влиять на результат исследования, мог являться прием пациентками блокаторов ангиогенеза. Данный фактор был нивелирован на этапе формирования выборок за счет внесения их в состав критериев невключения.

Статистические процедуры

Принципы расчета размера выборки

Размер выборки предварительно не рассчитывали.

Статистические методы

Статистический анализ полученных результатов проведен с использованием пакета статистических программ Statistica 10.0 (StatSoft, Inc., США). Проверку на нормальность распределения признаков выполняли по методу Шапиро — Уилка. Количественные переменные представлены в виде медианы и интерквартильного размаха Me [Q1; Q3], качественные переменные — в виде частоты встречаемости и/или процентного отношения. Межгрупповое сравнение показателей производили по критерию Манна — Уитни. Значимыми считали отличия при вероятности ошибки $p \leq 0,05$. Значение $p < 0,05$ считали статистически значимым для всех видов анализа.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Формирование выборки исследования

Выборка формировалась на основании наличия/отсутствия верифицированного диагноза протоковой карциномы и фибroadеномы молочной железы, а также наличия/отсутствия проведенных курсов химиотерапии у пациенток с протоковой карциномой молочной железы. Отказавшихся от участия в исследовании пациенток не было ни в одной группе.

Характеристики выборки (групп) исследования

Средний возраст пациенток всех групп составил 65 \pm 5 лет. Гендерный состав представлен только женским полом (100%).

В данной работе мы постарались оценить все участки представленного биологического материала, включая опухолевые клетки с окружающей их стромой, зону демаркации, ограничивающую опухоль, и участки условно здоровой ткани, граничащие с опухолью.

В таблице 1 приведены данные морфологической и биологической характеристик обследуемых пациенток с протоковой карциномой молочной железы⁴: анамнез заболевания и статус опухоли у обследуемых пациенток. Гистологически все опухоли представлены протоковой карциномой молочной железы (ПКМЖ). В группе I преобладали пациентки с опухолью, по размеру и распространению соответствующей стадии T2 без или с метастатическим поражением лимфатических узлов (преимущественно N0-N2), что соответствует IIА–IIIА стадиям заболевания. Для трансформированных клеток чаще характерна реверсия дифференцировки степени G3 с отрицательным рецепторным статусом для ER, PR, HER2. У пациенток II группы T2 стадия также была преобладающей внутри выборки, однако для этой группы свойственна большая вариативность в размере и распространении первичного опухолевого очага, что может быть связано с разной чувствительностью к химиотерапии. По остальным показателям (лимфогенное метастазирование, стадия болезни и степень злокачественности, рецепторный статус) группы относительно однородны.

⁴ Ассоциация онкологов России; Общероссийская общественная организация «Российское общество клинической онкологии»; Общероссийская общественная организация «Российское общество онкомаммологов». Рак молочной железы. Клинические рекомендации. 2023. Available: <https://oncology.ru/specialist/treatment/references/actual/379.pdf>

Российское общество онкомаммологов. «Золотой Стандарт» диагностики и лечения рака молочной железы. 2021. 176 с.

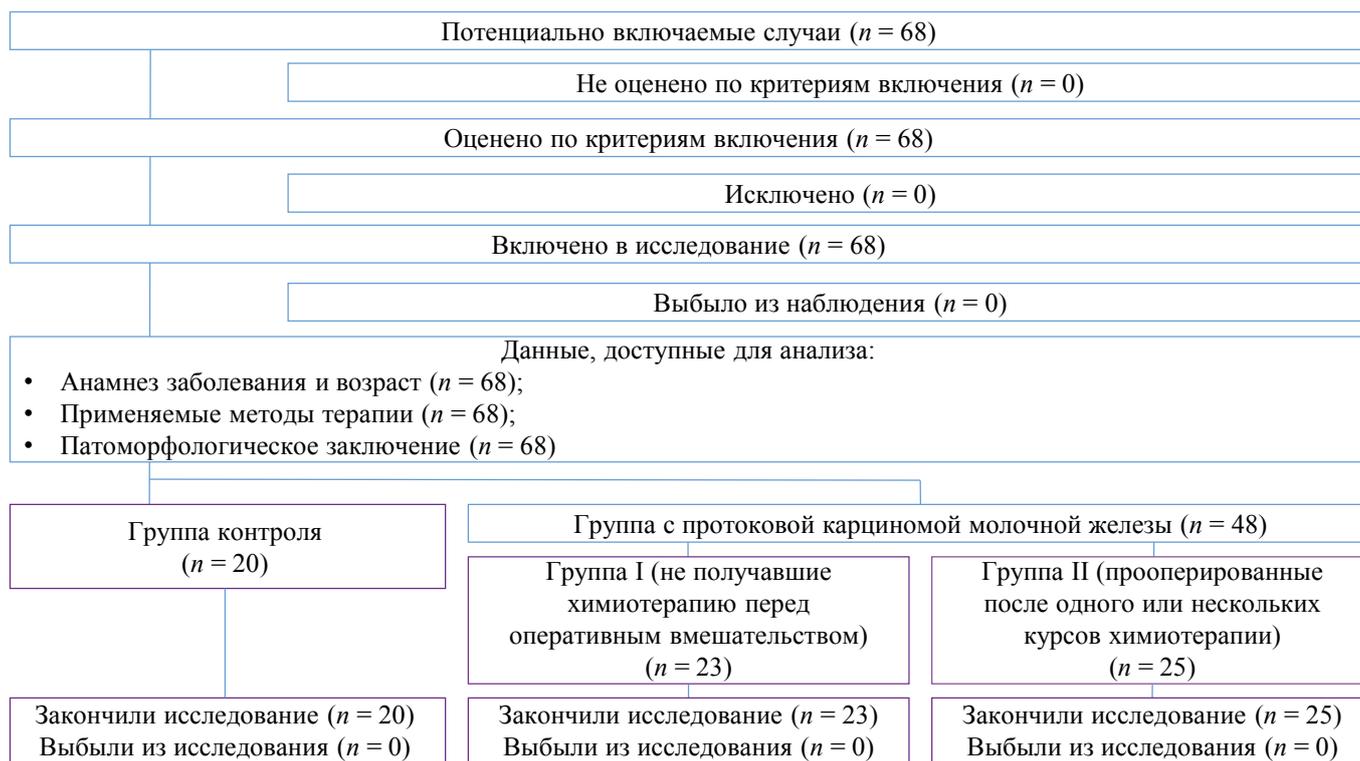


Рис. 1. Блок-схема дизайна исследования

Примечание: блок-схема выполнена авторами (согласно рекомендациям STROBE).

Fig. 1. Schematic diagram of the research design

Note: performed by the authors (according to STROBE recommendations).

Основные результаты исследования

При проведении ИГХ-исследования на образцах ткани молочной железы были получены результаты, представленные в таблицах 2–4.

Фактор гипоксии HIF-1 α в контрольной группе экспрессируется преимущественно в цитоплазме стромальных клеток (рис. 2 В). В группах с протоковой карциномой молочной железы он принимает ядерную локализацию. В группе I (без химиотерапии) он экспрессируется в опухолевых клетках, в строме опухолевого очага и в строме прилегающей к опухоли ткани и практически не встречается в макрофагах зоны демаркации. Во II группе пациенток (после химиотерапии) HIF-1 α имеет преимущественную локализацию в ядрах клеток опухолевого микроокружения, особенно в макрофагах демаркационной зоны. Установлены достоверные различия в ядерной экспрессии HIF-1 α в группах пациенток с верифицированной протоковой карциномой молочной железы: в строме опухоли и строме здоровой ткани образцов II группы (рис. 2 Б) экспрессия фактора гипоксии выше, чем в образцах I группы (рис. 2 А) ($p = 0,033$ и $p = 0,034$ соответственно), в зоне демаркации количество макрофагов с ядерной реакцией значимо выше во II группе ($p < 0,001$). По сравнению с контрольной группой (фиброаденома) в клетках стромы здоровой ткани экспрессия HIF-1 α меньше в группах I ($p < 0,001$) и II ($p = 0,009$).

В целом, при сравнении исследуемых нами групп с протоковой карциномой молочной железы экспрессия HIF-1 α

оказалась выше в группе пациенток, получавших курсы химиотерапии, чем в группе без лечения. Однако стоит отметить, что эти различия преимущественно обусловлены наличием HIF-1 α -позитивно окрашенных клеток в строме условно здоровых (неопухолевых) участков ткани молочной железы и HIF-1 α -экспрессирующих макрофагов в зоне демаркации опухоли у пациенток с химиотерапией (рис. 2).

Анализ экспрессии сосудистого фактора VEGF показал статистически значимые различия как в группах с протоковой карциномой молочной железы, так и в сравнении с контрольной группой (табл. 3).

Сосудистый фактор роста VEGF в контрольной группе активно экспрессируется как в эпителиальных клетках паренхимы молочной железы, так и в эндотелиоцитах, но преимущественная его локализация характерна для стромальных клеток. При сравнении с контрольной группой (рис. 3 В) интенсивность экспрессии VEGF в строме здоровой ткани пациенток с протоковой карциномой молочной железы существенно ниже как в I, так и во II группе. В I группе этот маркер экспрессируется в железистом эпителии на 50% меньше (по интенсивности реакции ИГХ), чем в ткани железы пациенток группы контроля ($p = 0,001$). В клетках стромы его экспрессия по сравнению с контролем также существенно меньше ($p = 0,040$) и практически отсутствует в эндотелиоцитах сосудов ($p = 0,002$) здоровой ткани. В неопухолевой ткани II группы интенсивность реакции с VEGF ниже как в железистом

Таблица 1. Морфологическая характеристика обследуемых пациенток с протоковой карциномой молочной железы, абс. (%)
 Table 1. Morphological characteristics of the examined patients with ductal carcinoma of the breast, abs. (%)

Параметры	I группа (n = 23)		II группа (n = 25)	
	абс.	%	абс.	%
<i>Размер опухоли (по TNM)</i>				
T1	2	8,7	5	20,0
T2	18	78,3	11	44,0
T3	1	4,3	4	16,0
Tx	2	8,7	5	20,0
<i>Наличие регионарных метастазов (по TNM)</i>				
N0	6	26,1	5	20,0
N1	9	39,1	1	4,0
N2	7	30,4	8	32,0
N3	1	4,4	2	8,0
<i>Стадия заболевания</i>				
IIA	8	34,8	5	20,0
IIB	7	30,4	9	36,0
IIIA	7	30,4	9	36,0
IIIC	1	4,4	2	8,0
<i>Степень злокачественности (G)</i>				
G2	3	13,0	7	28,0
G3	20	87,0	18	72,0
<i>Экспрессия рецепторов к эстрогенам (ER)</i>				
ER (+)	6	26,1	6	24,0
ER (-)	17	73,9	19	76,0
<i>Экспрессия рецепторов к прогестерону (PR)</i>				
PR (+)	5	21,7	9	36,0
PR (-)	18	78,3	16	64,0
<i>Рецепторы HER2</i>				
HER2 (+)	6	26,1	6	24,0
HER2 (-)	17	73,9	19	76,0

Примечание: таблица выполнена авторами. Сокращения: TNM — Classification of Malignant Tumors tumor, nodus, metastasis; T0 — нет признаков первичной опухоли; T1 — максимальный размер опухоли не более 20 мм в наибольшем измерении; T2 — размер опухоли более 20 мм, но менее 50 мм в наибольшем измерении; T3 — размер опухоли более 50 мм в наибольшем измерении; Tx — данных для оценки опухоли недостаточно; N0 — нет признаков поражения метастазами регионарных лимфатических узлов; N1 — метастазы в смещаемых подмышечных лимфатических узлах (на стороне поражения); N2 — метастазы в подмышечных лимфатических узлах на стороне поражения, спаянные между собой или фиксированные либо клинически определяемые метастазы во внутренних маммарных (парастеральных) лимфатических узлах при отсутствии клинически явного поражения подмышечных лимфатических узлов; N3 — метастазы в подключичных лимфатических узлах на стороне поражения, либо клинически определяемые метастазы во внутренних маммарных (парастеральных) лимфатических узлах при наличии клинически явного поражения подмышечных лимфатических узлов, либо метастазы в надключичных лимфатических узлах на стороне поражения (независимо от состояния подмышечных и внутренних маммарных лимфатических узлов); M0 — нет признаков отдаленных метастазов; степень IIA — T0, T1, T2, N0, N1, M0; степень IIB — T2, T3, N0, N1, M0; степень IIIA — T0, T1, T2, T3, N1, N2, M0; степень IIIC — любая T, N3, M0; G2 — умеренная степень дифференцировки ткани, 6–7 баллов по шкале SBR; G3 — низкая степень дифференцировки ткани, 8–9 баллов по шкале SBR (Scarff—Bloom—Richardson, Ноттингемская модификация); ER — рецептор к эстрогенам (estrogen receptor); PR — рецепторы к прогестерону (progesterone receptor); HER2 — human epidermal growth factor receptor 2.

Notes: the table was compiled by the authors. Abbreviations: TNM — Classification of Malignant Tumors tumor, nodus, metastasis; T0 — no evidence of primary tumor; T1 — maximum tumor size not exceeding 20 mm in greatest dimension; T2 — tumor size more than 20 mm but less than 50 mm in greatest dimension; T3 — tumor size more than 50 mm in greatest dimension; Tx — insufficient data for tumor assessment; N0 — no evidence of metastatic involvement of regional lymph nodes; N1 — metastases in movable axillary lymph nodes (on the affected side); N2 — metastases in the axillary lymph nodes on the affected side, which are either fused together or fixed, or clinically detectable metastases in the internal mammary (parasternally) lymph nodes in the absence of clinically evident involvement of the axillary lymph nodes; N3 — metastases in the supraclavicular lymph nodes on the affected side, or clinically detectable metastases in the internal mammary (parasternally) lymph nodes in the presence of clinically evident involvement of the axillary lymph nodes, or metastases in the supraclavicular lymph nodes on the affected side (regardless of the state of the axillary and internal mammary lymph nodes); M0 — no signs of distant metastases; stage IIA — T0, T1, T2, N0, N1, M0; stage IIB — T2, T3, N0, N1, M0; stage IIIA — T0, T1, T2, T3, N1, N2, M0; stage IIIC — any T, N3, M0; G2 — moderate tissue differentiation, 6–7 points on the SBR scale; G3 — poor tissue differentiation, 8–9 points on the SBR scale (Nottingham a modified, Bloom — Richardson grade); ER — estrogen receptor; PR — progesterone receptor; HER2 — human epidermal growth factor receptor 2.

Таблица 2. Экспрессия фактора HIF-1 α в образцах ткани молочной железы, Me [Q1; Q3]Table 2. HIF-1 α expression in breast tissue samples, Me [Q1; Q3]

Показатели	Группы			p-уровень значимости*
	контрольная (n = 20)	I группа (n = 23)	II группа (n = 25)	
Количество эпителиоцитов в опухоли, шт.	-	1,00 [0,00; 3,00]	1,12 [0,00; 3,75]	$p_{II-I} = 0,657$
Количество клеток в строме опухоли, шт.	-	2,00 [0,00; 2,00]	2,00 [1,00; 4,00]	$p_{II-I} = 0,033$
Количество эпителиоцитов в здоровой ткани, шт.	0,00 [0,00; 1,75]	0,00 [0,00; 1,00]	0,00	$p_{I-k} = 0,453$ $p_{II-k} = 0,453$
Количество клеток в здоровой строме, шт.	7,50 [3,25; 15,25]	1,00 [0,00; 2,00]	2,00 [0,00; 3,00]	$p_{I-k} < 0,001$ $p_{II-k} = 0,009$ $p_{II-I} = 0,009$
Количество макрофагов в зоне демаркации, шт.	-	0,00 [0,00; 1,00]	3,50 [0,00; 6,75]	$p_{II-I} < 0,001$

Примечания: p_{I-k} для сравнения группы I с контролем, p_{II-k} для сравнения группы II с контролем, p_{II-I} для сравнения I и II групп, * — по критерию Манна — Уитни.

Notes: p_{I-k} for comparison of group I with a control, p_{II-k} for comparison of group II with a control, p_{II-I} for comparison of groups I and II, * — according to the Mann — Whitney test.

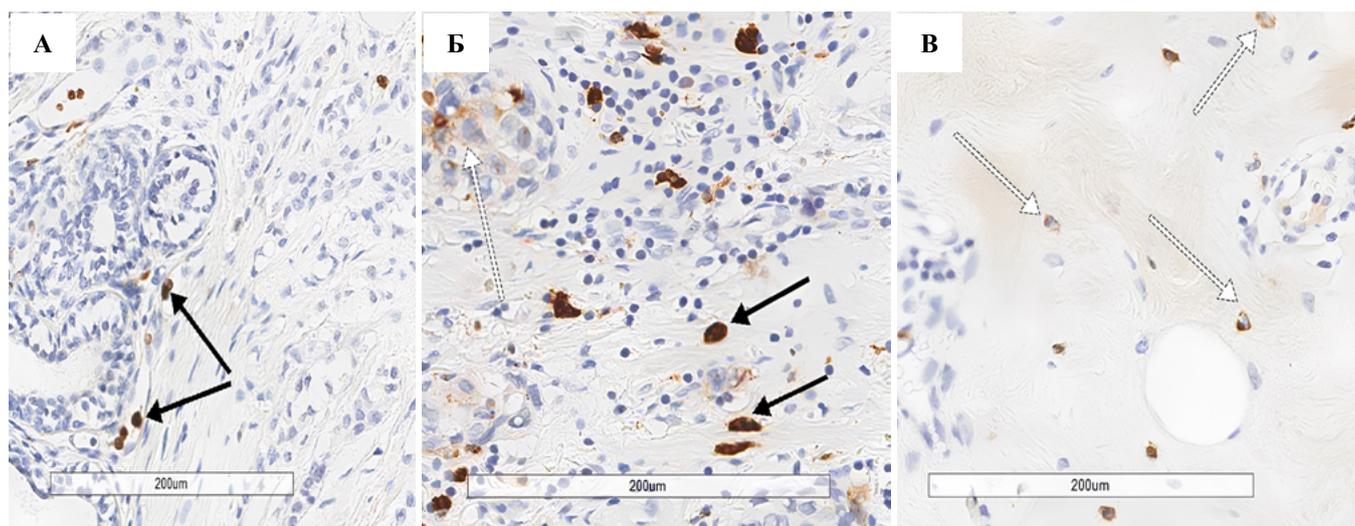


Рис. 2. Фрагменты протоковой карциномы и ткани фиброаденомы молочной железы, ИГХ-реакция с HIF-1 α : А — пациентки I группы, увеличение $\times 200$; Б — пациентки II группы, увеличение $\times 200$; В — пациентки контрольной группы, увеличение $\times 200$. Черная стрелка — выраженная ядерная экспрессия HIF-1 α в лимфоцитах опухоли. Белая стрелка — цитоплазматическая экспрессия HIF-1 α .

Примечание: фотографии выполнены авторами.

Fig. 2. Fragments of ductal carcinoma and fibroadenoma tissue of the breast, IHC reaction with HIF-1 α : A — patients of group I, $\times 200$; B — patients of group II, $\times 200$; V — patients of the control group, $\times 200$. Black arrow — pronounced nuclear expression of HIF-1 α in tumor lymphocytes. White arrow — cytoplasmic expression of HIF-1 α .

Note: the photos were taken by the authors.

эпителии ($p = 0,002$), так и в строме ($p = 0,044$) и эндотелии сосудов ($p = 0,001$).

В эпителии опухоли у пациенток с протоковой карциномой молочной железы сосудистый фактор VEGF экспрессируется достоверно интенсивнее в группе без лекарственного лечения (рис. 3 А), чем в группе после применения химиотерапии ($p < 0,001$) (рис. 3 Б), а в эпителии здоровой ткани, наоборот, — ниже, чем в группе после химиотера-

пии ($p = 0,004$). Также в группе с протоковой карциномой молочной железы после химиотерапии количество эндотелиоцитов в сосудах здоровой ткани, экспрессирующих VEGF, значительно выше, чем в группе с протоковой карциномой молочной железы без химиотерапии ($p = 0,017$).

Экспрессия сосудистого фактора ANG2 имеет статистически значимые различия в исследуемых группах (табл. 4).

Таблица 3. Медианные значения показателей экспрессии фактора VEGF в образцах ткани молочной железы, Me [Q1; Q3]

Table 3. Median values of VEGF expression levels in breast tissue samples, Me [Q1; Q3]

Показатели	Группы			p-уровень значимости*
	контрольная (n = 20)	I группа (n = 23)	II группа (n = 25)	
Эпителий опухоли PS (баллы)	-	5,00 [5,00; 5,00]	5,00 [1,00; 5,00]	$p_{II-I} < 0,001$
Эпителий опухоли IS (баллы)	-	2,00 [2,00; 3,00]	1,00 [1,00; 1,00]	$p_{II-I} < 0,001$
Эпителий опухоли TS (баллы)	-	7,00 [7,00; 8,00]	6,00 [2,00; 7,00]	$p_{II-I} < 0,001$
Эпителий здоровый PS (баллы)	5,00 [5,00; 5,00]	5,00 [5,00; 5,00]	5,00 [4,00; 5,00]	$p_{II-K} < 0,067$ $p_{II-I} < 0,067$
Эпителий здоровый IS (баллы)	3,00 [3,00; 3,00]	2,00 [2,00; 2,00]	2,00 [2,00; 3,00]	$p_{I-K} = 0,001$ $p_{II-K} = 0,002$ $p_{II-I} = 0,002$
Эпителий здоровый TS (баллы)	8,00 [8,00; 8,00]	7,00 [6,00; 7,00]	7,00 [6,00; 8,00]	$p_{I-K} = 0,004$ $p_{II-K} = 0,004$ $p_{II-I} = 0,004$
Количество клеток в строме опухоли, шт.	-	15,00 [9,00; 22,00]	15,00 [2,00; 76,25]	$p_{II-I} = 0,972$
Количество эндотелиоцитов в сосудах опухоли, шт.	-	2,00 [0,00; 3,00]	2,00 [0,00; 4,00]	$p_{II-I} = 0,298$
Суммарно в строме опухоли (количество клеток)	-	16,00 [10,00; 26,00]	18,00 [2,00; 81,00]	$p_{II-I} = 0,916$
Количество клеток в строме здоровой ткани, шт.	17,50 [12,25; 18,75]	10,00 [6,00; 14,00]	12,00 [5,25; 19,00]	$p_{I-K} = 0,040$ $p_{II-K} = 0,044$
Количество эндотелиоцитов в сосудах здоровой ткани, шт.	5,00 [1,75; 8,00]	0,00 [0,00; 1,00]	1,00 [0,00; 6,75]	$p_{I-K} = 0,002$ $p_{II-K} = 0,001$ $p_{II-I} = 0,001$
Суммарно в строме здоровой ткани (кол-во клеток)	22,00 [16,50; 27,50]	11,00 [6,00; 15,00]	17,00 [5,00; 22,00]	$p_{I-K} = 0,008$ $p_{II-K} = 0,008$ $p_{II-I} = 0,008$

Примечания: таблица составлена авторами; p_{I-K} для сравнения группы I с контролем, p_{II-K} для сравнения группы II с контролем, p_{II-I} для сравнения I и II групп; * — по критерию Манна — Уитни. Сокращения: PS — процент окрашенных клеток, IS — интенсивность окрашивания, TS — суммарный показатель PS и IS по шкале Allred Score в баллах от 0 до 8.

Notes: the table was compiled by the authors; p_{I-K} for comparison of group I with the control, p_{II-K} for comparison of group II with the control, p_{II-I} for comparison of groups I and II; * — according to the Mann — Whitney test. Abbreviations: PS — percentage of stained cells, IS — staining intensity, TS — total score of PS and IS on the Allred Score scale, ranging from 0 to 8 points.

Экспрессия сосудистого фактора ANGP2 преобладает в группе контроля в клетках стромы железы, при этом маркер экспрессируется и в эпителиальных клетках паренхимы и эндотелиоцитах сосудов, но существенно меньше. В I группе пациенток с протоковой карциномой молочной железы интенсивность экспрессии ANGP2 снижена по сравнению с контрольной группой в эпителии железы ($p < 0,001$), и более чем в 2 раза снижается количество стромальных клеток вне опухолевого очага ($p < 0,001$), экспрессирующих данный фактор роста. В группе пациенток с протоковой карциномой молочной железы после химиотерапевтического лечения экспрессия ANGP2 достоверно повышена как в строме опухоли ($p < 0,001$) и клетках неопухолевой стромы, так и в эндотелиоцитах здоровой ткани при сравнении с контрольной группой ($p < 0,001$) и группой без лечения ($p = 0,004$); в здоровом эпителии,

напротив, показатель снижен по сравнению с контролем ($p < 0,001$).

В группе пациенток, которым не проводилась химиотерапия, ANGP2 экспрессируется в целом существенно меньше (рис. 4 А), чем в группе с проведенной химиотерапией (рис. 4 Б), как в строме опухоли за счет эндотелия, так и в строме и сосудах здоровых участков ткани.

Нами обнаружена достоверно большая интенсивность экспрессии VEGF в эпителии опухоли в группе без лечения, чем в группе после применения химиотерапии, что свидетельствует о некотором супрессивном эффекте химиотерапии на раковые клетки. Однако в опухолевой строме количество VEGF-позитивных клеток (в т. ч. эндотелиоцитов) значимо больше в группе после химиотерапии, что является признаком «активной стромы», обеспечивающей выживание раковых клеток (рис. 4).

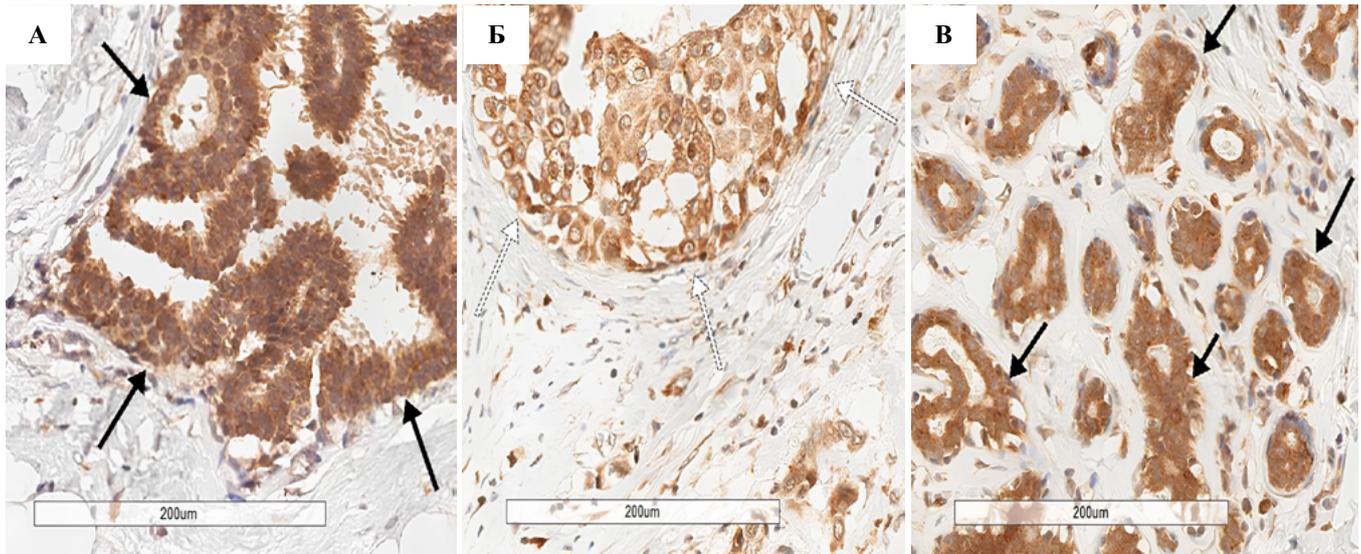


Рис. 3. Фрагменты протоковой карциномы и ткани фиброаденомы молочной железы, ИГХ-реакция с VEGF: А — пациентки I группы, увеличение $\times 200$; Б — пациентки II группы, увеличение $\times 200$; В — пациентки контрольной группы, увеличение $\times 200$. Черная стрелка — высокая экспрессия VEGF в эпителиоцитах, белая стрелка — сниженная экспрессия VEGF в эпителиоцитах.

Примечание: фотографии выполнены авторами.

Fig. 3. Fragments of ductal carcinoma and fibroadenoma tissue of the breast, IHC reaction with VEGF: A — patients of group I, $\times 200$; Б — patients of group II, $\times 200$; В — patients of the control group, $\times 200$. Black arrow — high expression of VEGF in epithelial cells, white arrow — reduced expression of VEGF in epithelial cells

Note: the photos were taken by the authors.

Проведение корреляционного анализа показало устойчивые связи между степенью экспрессии исследуемых маркеров. Так, количество позитивно окрашенных на VEGF клеток стромы опухоли имеет средние и сильные положительные связи с экспрессией HIF-1 α в опухолевых клетках ($r = 1,728$), строме опухоли ($r = 0,587$) и макрофагах зоны демаркации ($r = 0,511$). Экспрессия HIF-1 α в зоне демаркации сильно положительно коррелирует с экспрессией ANG2 в строме и эндотелии сосудов. Для опухолевой ткани эти показатели составили, соответственно, $r = 0,676$ и $r = 0,703$, а для здоровых участков $r = 0,520$ и $r = 0,624$. Экспрессия VEGF и ANG2 имеет сильную положительную корреляцию как по интенсивности, так и по числу окрашенных клеток в эпителии опухоли ($r = 0,828$) и строме опухоли ($r = 0,521$).

В представленной выборке экспрессия фактора VEGF при фиброаденоме достоверно выше, чем в группах с протоковой карциномой молочной железы, а HIF-1 α в материале фиброаденомы экспрессируется преимущественно в строме значимо больше, чем при протоковой карциноме молочной железы, и имеет цитоплазматическую локализацию. Следует отметить, что HIF-1 α в большинстве случаев экспрессируется в строме фиброаденомы очагово вокруг эпителия, что, скорее всего, связано с локальной гипоксией. ANG2 также отличается более интенсивной экспрессией в эпителии контрольной группы (по сравнению с группами I и II) и строме (по сравнению с группой II). Таким образом, нами обнаружены выраженные корреляционные связи между степенью экспрессии ос-

новных белковых факторов, отражающих ангиогенные процессы в ткани (HIF-1 α , VEGF и ANG2) при протоковой карциноме молочной железы с химиотерапией и без нее в сравнении с аналогичными тканями без злокачественного роста. В группе пациенток, получавших курсы химиотерапии, экспрессия исследуемых сосудистых факторов достоверно выше, чем в группе без химиотерапии, а фактор гипоксии HIF-1 α имеет иную локализацию. Так, ткань фиброаденомы характеризуется очаговой цитоплазматической экспрессией в клетках стромы, а при протоковой карциноме молочной железы HIF-1 α экспрессируется в ядрах клеток.

Дополнительные результаты исследования

Дополнительные результаты целью исследования не предусмотрены.

ОБСУЖДЕНИЕ

Резюме основного результата исследования

В группе пациенток, получавших курсы химиотерапии, экспрессия исследуемых сосудистых факторов достоверно выше, чем в группе без химиотерапии, фактор гипоксии HIF-1 α имеет ядерную локализацию. Ткань фиброаденомы характеризуется очаговой цитоплазматической экспрессией в клетках стромы.

Ограничения исследования

Данное исследование имеет следующие ограничения: небольшой размер выборки и, следовательно, небольшая статистическая мощность; небольшое количество исследуемых сосудистых факторов, что дает ограниченные

Таблица 4. Медианные значения показателей экспрессии фактора ANGP2 в образцах ткани молочной железы, Me [Q1; Q3]

Table 4. Median values of ANGP2 expression levels in breast tissue samples, Me [Q1; Q3]

Показатели	Группы			p-уровень значимости*
	контрольная (n = 20)	I группа (n = 23)	II группа (n = 25)	
Эпителий опухоли PS (баллы)	-	5,00 [5,00; 5,00]	5,00 [4,00; 5,00]	$p_{II-I} = 0,200$
Эпителий опухоли IS (баллы)	-	2,00 [1,00; 2,00]	2,00 [2,00; 3,00]	$p_{II-I} = 0,176$
Эпителий опухоли TS (баллы)	-	7,00 [6,00; 7,00]	7,00 [5,00; 8,00]	$p_{II-I} = 0,017$
Эпителий здоровый PS (баллы)	5,00 [5,00; 5,00]	5,00 [5,00; 5,00]	4,00 [4,00; 5,00]	$p_{II-K} = 0,044$ $p_{II-I} = 0,044$
Эпителий здоровый IS (баллы)	3,00 [3,00; 3,00]	2,00 [1,00; 2,00]	2,00 [1,00; 2,00]	$p_{I-K} < 0,001$ $p_{II-K} < 0,001$
Эпителий здоровый TS (баллы)	8,00 [8,00; 8,00]	6,00 [6,00; 7,00]	6,00 [5,00; 7,00]	$p_{I-K} < 0,001$ $p_{II-K} < 0,001$
Количество клеток в строме опухоли, шт.	-	18,50 [13,00; 27,25]	31,00 [9,25; 44,25]	$p_{II-I} = 0,202$
Количество эндотелиоцитов в сосудах опухоли, шт.	-	3,00 [0,00; 10,00]	13,00 [2,50; 28,50]	$p_{II-I} = 0,004$
Суммарно в строме опухоли (кол-во клеток)	-	23,50 [15,00; 34,25]	53,00 [13,25; 70,75]	$p_{II-I} = 0,031$
Количество клеток в строме здоровой ткани, шт	34,00 [26,25; 39,50]	15,50 [11,75; 20,00]	38,00 [22,75; 48,75]	$p_{I-K} < 0,001$ $p_{II-I} < 0,001$
Количество эндотелиоцитов в сосудах здоровой ткани, шт.	3,00 [2,00; 4,00]	2,50 [0,00; 9,25]	20,50 [11,50; 34,50]	$p_{II-K} < 0,001$ $p_{II-I} < 0,001$
Суммарно в строме здоровой ткани (количество клеток)	38,50 [27,25; 41,75]	19,50 [14,50; 27,50]	58,00 [33,50; 99,75]	$p_{I-K} = 0,004$ $p_{II-K} < 0,001$ $p_{II-I} < 0,001$

Примечания: p_{I-K} для сравнения группы I с контролем, p_{II-K} для сравнения группы II с контролем, p_{II-I} для сравнения I и II групп; * — по критерию Манна — Уитни. Сокращения: PS — процент окрашенных клеток, IS — интенсивность окрашивания, TS — суммарный показатель PS и IS по шкале Allred Score в баллах от 0 до 8.

Notes: p_{I-K} for comparison of group I with a control, p_{II-K} for comparison of group II with a control, p_{II-I} for comparison of groups I and II, * — according to the Mann — Whitney test. Abbreviations: PS — percentage of stained cells, IS — staining intensity, TS — total score of PS and IS on the Allred Score scale, ranging from 0 to 8 points

представления о процессах ангиогенеза; отсутствие данных о безрецидивной выживаемости пациенток ограничивает возможность прогностической оценки.

Интерпретация результатов исследования

Проанализировав литературу, мы обнаружили дефицит сведений о динамике экспрессии факторов ангиогенеза в опухолевой ткани под влиянием химиотерапии при РМЖ. Существуют сведения о снижении концентраций исследуемых нами факторов у пациенток во время и после химиотерапии, но эти данные преимущественно основаны на определении их уровня в крови [7–9]. В связи с этим представляет интерес изучение особенностей экспрессии сосудистых маркеров непосредственно в опухолевой ткани и ее микроокружении.

Известно, что в процессах неоваскуляризации важная роль принадлежит оси HIF/VEGF. Основным стимулом для запуска ангиогенеза является гипоксия, в результате которой стимулируется выработка множества факторов,

обеспечивающих адаптацию ткани к недостатку кислорода. Ключевым регулятором клеточных ответов на гипоксию является гетеродимерный фактор транскрипции HIF-1, состоящий из двух субъединиц: кислородзависимой HIF-1 α и конститутивно экспрессируемой HIF-1 β . Индуцируемый гипоксией HIF-1 α через взаимодействие с промоторами различных генов увеличивает продукцию белков, обеспечивающих адаптацию, в том числе ферментов гликолиза, эритропоэтина, а также факторов роста [5]. В нашем исследовании HIF-1 α имеет ядерную локализацию в группах с протоковой карциномой молочной железы, а в контрольной группе, представленной фибroadеномой, данный фактор экспрессируется цитоплазматически. Такие особенности локализации связаны с тем, что в условиях гипоксии HIF-1 α избегает протеосомной деградации и транслоцируется в ядро, где гетеродимеризуется с HIF-1 β , тогда как при нормальных уровнях кислорода субъединица HIF-1 α быстро разрушается убикви-

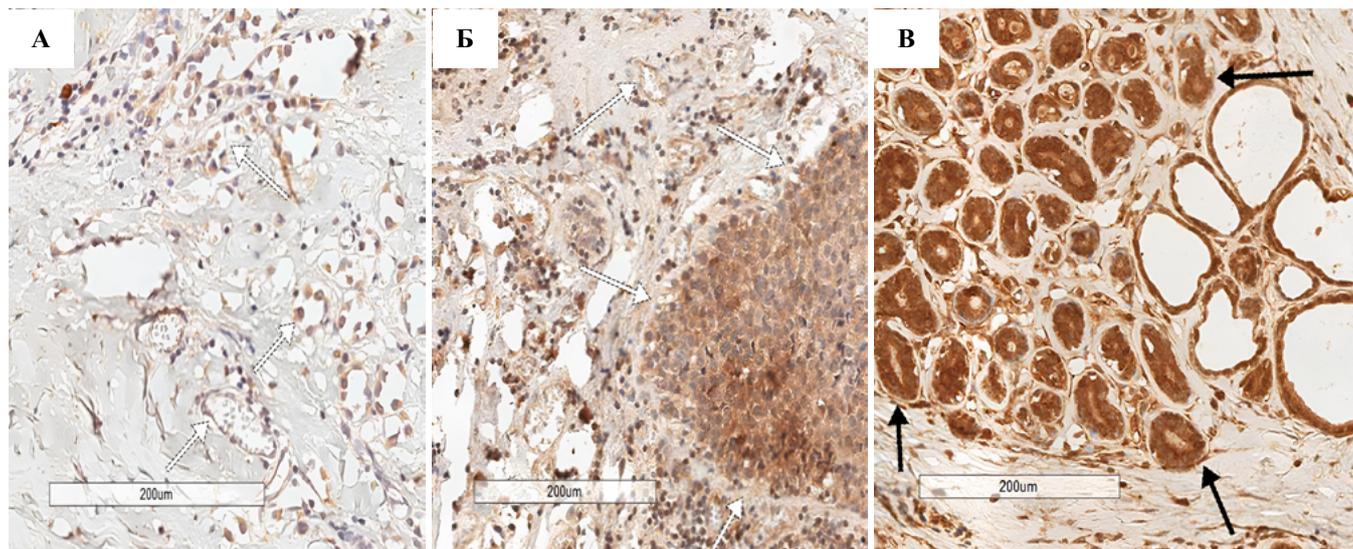


Рис. 4. Фрагменты протоковой карциномы и ткани фиброаденомы молочной железы, ИГХ-реакция с ANG2: А — пациентки I группы, увеличение $\times 200$; Б — пациентки II группы, увеличение $\times 200$; В — пациентки контрольной группы, увеличение $\times 200$. Черная стрелка — высокая экспрессия ANG2 в эпителиоцитах, белая стрелка — сниженная экспрессия ANG2 в эпителиоцитах.

Примечание: фотографии выполнены авторами.

Fig. 4. Fragments of ductal carcinoma and fibroadenoma tissue of the breast, IHC reaction with ANG2: A — patients of group I, $\times 200$; Б — patients of group II, $\times 200$; В — patients of the control group, $\times 200$. Black arrow — high expression of ANG2 in epithelial cells, white arrow — reduced expression of ANG2 in epithelial cells

Note: the photos were taken by the authors.

тин-протеасомной системой. Образование гетеродимера HIF-1 α /HIF-1 β приводит к включению биологических механизмов метаболизма, ангиогенеза, апоптоза, пролиферации и выживания клеток [10].

Существуют также исследования, в которых сообщается, что повышенная экспрессия HIF-1 α связана с химио-резистентностью, а также с высоким уровнем смертности [11–13]. Так, показано, что гипоксическое микроокружение опухоли стимулирует HIF-1 α -зависимую экспрессию генов, подавляющих клеточную дифференцировку, что может приводить к появлению стволовых раковых клеток, ответственных за появление устойчивого клеточного клона [14, 15]. Считается, что инфильтрирующие опухоли цитотоксические Т-клетки секретируют HIF-1 α в условиях адаптации к гипоксии, обеспечивая опухолевый иммунитет [16]. Как видно из разных проанализированных литературных источников, фактор гипоксии благоприятствует адаптации и развитию опухоли.

Таким образом, наблюдаемая в нашем исследовании очаговая ядерная экспрессия HIF-1 α в клетках опухоли и стромы некоторых пациенток в группе II может свидетельствовать о проявлениях резистентности к проведенной химиотерапии. Интересными являются сведения о накоплении опухоль-ассоциированных макрофагов в строме вокруг сосудов после химиотерапии, что приводит к ревааскуляризации опухоли, частично за счет участия VEGF [17]. В исследованном материале присутствие активированных HIF-1 α -положительных макрофагов в зоне демаркации как важных регуляторов ангиогенеза может указывать на запуск адаптационных реакций опухоли. От-

крытым остается вопрос о том, является ли переключение экспрессии HIF-1 α в не пораженные опухолью участки проявлением механизмов «побега» опухоли от воздействия химиотерапевтических агентов. Заслуживает внимания исследование, в котором сообщается о более частой индукции ангиогенеза в здоровых областях молочной железы, прилегающих к опухоли, чем в самой опухолевой ткани [18]. Согласно этому исследованию ангиогенный переход может предшествовать морфологическим изменениям, т. е. опухолевой трансформации.

Существует и другое мнение, согласно которому стабилизация HIF-1 может оказывать защитное действие и даже снижать агрессивность опухолевых клеток, однако пути реализации такого эффекта до конца не ясны [19]. Исследований по изучению корреляции между экспрессией HIF-1 α и эффективностью химиотерапии на основе таксанов (паклитаксел и доцетаксел) при РМЖ недостаточно. Однако имеются единичные данные о связи высоких уровней экспрессии HIF-1 α с худшим ответом после проведенной химиотерапии на основе паклитаксела [20]. В рамках исследуемой выборки нами не выявлено явного антигипоксического эффекта при терапевтическом подходе в группе пациенток, получавших курсы химиотерапии, о чем свидетельствует стабильность HIF-1 α как в опухолевых, так и в здоровых участках предстательного материала.

Основным фактором, участвующим в образовании новых кровеносных и лимфатических сосудов, особенно на этапе инициации ангиогенеза, является VEGF. Опухолевые клетки, эндотелиоциты, макрофаги способны секретировать VEGF, тем самым обеспечивая рост

новых сосудов в гипоксических областях опухолевой ткани для улучшения перфузии и устранения дефицита кислорода и других необходимых элементов [21]. VEGF индуцирует в эндотелиоцитах процессы пролиферации и миграции, повышает проницаемость сосудов через взаимодействие с соответствующими рецепторами на поверхности эндотелиальных клеток (VEGFR), тем самым способствуя, наряду с гипоксией и иммунной супрессией, формированию премеастатической ниши и распространению опухоли [22]. Известны некоторые данные о повышении уровня VEGF во время химиотерапии у пациенток с РМЖ и различном влиянии режимов терапии на уровни циркулирующего VEGF, но они основаны на мультиплексном иммуноанализе плазмы крови, а не на иммуногистохимическом исследовании [23]. Как видим, мнение ученых сходится на роли VEGF как инициатора неопластического ангиогенеза, связанного с неблагоприятным прогнозом.

ANGP2 считается антиангиогенным фактором, при участии которого сосуды подвергаются регрессии. Однако именно экспрессия VEGF определяет его роль в ангиогенезе. Так, низкие уровни VEGF опосредуют ANGP2-индуцированный запуск инволюции сосудов путем апоптоза, а высокие концентрации — созревание сосудов в условиях гипоперфузии [24]. ANGP2 может активироваться в результате гипоксии и запускать ангиогенез через аутокринную петлю в эндотелиальных клетках, экспрессирующих рецепторы ANGP2 и TIE2 [25]. Известно, что ANGP2 усиливает эффекты VEGF, вследствие чего контакты между эндотелиальными клетками и перичитами становятся слабее, эндотелиальные клетки приобретают способность к миграции. Многие исследования показали, что ANGP2 имеет высокий уровень экспрессии в различных опухолях и может стимулировать инвазию раковых клеток при РМЖ [26, 27]. В нашей выборке экспрессия ANGP2 была наибольшей в группе пациенток, прошедших курсы химиотерапии, причем как в стромальном, так и эпителиальном компонентах, что в сочетании с высокой экспрессией VEGF в опухолевой строме свидетельствует о формировании проангиогенного фенотипа клеток микроокружения.

Поскольку контрольная группа представлена фибroadеномой и мы не можем оценивать ее как здоровую ткань, необходимо учитывать особенности ангиогенеза при фиброзных процессах. Имеется лишь небольшое количество работ, в которых оценивался уровень факторов, участвующих в ангиогенезе при фибroadеноме молочной железы, разными методами [28–30]. В этих исследованиях сообщается либо об отсутствии различий, либо о сравнительно низких уровнях HIF-1 α и VEGF при фибroadеноме по сравнению с РМЖ, что указывает на меньшую выраженность гипоксии при доброкачественном заболевании молочной железы, чем при раке. Мы предполагаем, что различия между нашими данными и данными других работ могут быть связаны с неоднородной структурой «молодых» и «старых» фибroadеном, которые представлены, соответственно, преобладающим растущим эпителиальным либо фиброзным компонентом. Следовательно, эти расхождения в работах требуют проведения аналогич-

ных исследований на большей выборке с учетом клинических характеристик опухолей и определения доли эпителиального и стромального компонентов.

Существуют исследования, в которых показаны статистически значимые связи между уровнями экспрессии факторов HIF-1 α , VEGF и ANGP2 [31, 32]. Мы также обнаружили сильную положительную корреляцию между экспрессией сосудистых маркеров VEGF и ANGP2. Как упоминалось выше, запуск ангиогенеза по оси ANGP2-TIE2 опосредован проангиогенными факторами, а именно VEGF. В нашем исследовании подтвердилась тесная взаимосвязь между сосудистыми факторами: в I группе более высокие уровни экспрессии VEGF в строме опухоли сопровождалась, соответственно, большей экспрессией ANGP2, во II группе наблюдалась такая же зависимость, только с меньшей экспрессией. Нами получены данные, что экспрессия VEGF в клетках стромы опухоли коррелирует с экспрессией HIF-1 α в опухолевых клетках и ее строме, а также в макрофагах зоны демаркации. Таким образом, мы пришли к выводу, что наблюдаемая активность микроокружения опухоли в виде экспрессии факторов ангиогенеза может свидетельствовать о формировании благоприятной ниши для развития и прогрессирования опухоли.

Схема химиотерапии, которая применялась в группе II, нацелена, в основном, на торможение пролиферации опухоли, подавление митотической активности и синтетических процессов в клетках опухоли. На основании полученных данных мы предполагаем, что после проведенной химиотерапии процессы неоваскуляризации могут быть связаны с «побегом» опухоли от повреждающего действия путем включения ангиогенных стимуляторов. Таким образом, повышенная экспрессия HIF-1 α , VEGF и ANGP2 в группе пациенток после проведенной химиотерапии может быть обусловлена высокой долей резистентных пациенток в нашей выборке.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Повышенная экспрессия исследуемых факторов в микроокружении опухоли у пациенток после курсов химиотерапии свидетельствует о запуске межклеточных взаимодействий, ответственных за формирование ангиогенного фенотипа эффекторных клеток, которыми в данном случае выступают клетки стромы и эндотелиоциты. Мы обнаружили четкие взаимосвязи между паттерном экспрессии целевых молекул, которые имеют направленность по оси HIF-1 α -VEGF-ANGP2. Эту ось можно представить в виде следующей последовательности событий: клеточный ответ на гипоксию — проангиогенная стимуляция — сосудистая дестабилизация. Исследованные сосудистые маркеры являются важной частью множества сигнальных механизмов опухолевого ангиогенеза. На сегодняшний день, благодаря плусти накопившихся знаний, развитие получила антиангиогенная терапия, которая имеет свои недостатки и нуждается в более усовершенствованных подходах. Таким образом, изучение процессов и сигнальных путей, связанных с формированием резистентности при РМЖ, вносит неоспоримый вклад в расширение представлений о механизмах возникновения и путях преодоления устойчивости к химиотерапии.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ / REFERENCES

- Bray F, Laversanne M, Sung H, Ferlay J, Siegel RL, Soerjomataram I, Jemal A. Global cancer statistics 2022: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J Clin*. 2024;74(3):229–263. <https://doi.org/10.3322/caac.21834>
- Koual M, Tomkiewicz C, Cano-Sancho G, Antignac JP, Bats AS, Coumoul X. Environmental chemicals, breast cancer progression and drug resistance. *Environ Health*. 2020;19(1):117. <https://doi.org/10.1186/s12943-020-00670-2>
- Wei X, Chen Y, Jiang X, Peng M, Liu Y, Mo Y, Ren D, Hua Y, Yu B, Zhou Y, Liao Q, Wang H, Xiang B, Zhou M, Li X, Li G, Li Y, Xiong W, Zeng Z. Mechanisms of vasculogenic mimicry in hypoxic tumor microenvironments. *Mol Cancer*. 2021;20(1):7. <https://doi.org/10.1186/s12943-020-01288-1>
- Li Y, Yu H, Han X, Pan Y. Analyses of hypoxia-related risk factors and clinical relevance in breast cancer. *Front Oncol*. 2024;14:1350426. <https://doi.org/10.3389/fonc.2024.1350426>
- Plastino F, Pesce NA, André H. MicroRNAs and the HIF/VEGF axis in ocular neovascular diseases. *Acta Ophthalmol*. 2021;99(8):e1255–e1262. <https://doi.org/10.1111/aos.14845>
- Палтуев Р.М. Биологическое обоснование персонализации лечения рака молочной железы. Анализ новых данных используемых в рутинной практике маркеров рака молочной железы. *Опухоли женской репродуктивной системы*. 2019;15(4):30–49. <https://doi.org/10.17650/1994-4098-2019-15-4-30-49>
Paltuev RM. Biological rationale for patient-specific treatment of breast cancer. Analysis of new data for breast cancer markers used in routine practice. *Tumors of female reproductive system*. 2019;15(4):30–49 (In Russ.). <https://doi.org/10.17650/1994-4098-2019-15-4-30-49>
- Beleva EA, Deneva TI, Stoencheva SS, Grudeva-Popova ZG. Longitudinal Dynamics of Coagulation and Angiogenesis Markers in Cancer Patients During and After Chemotherapy. *Clin Appl Thromb Hemost*. 2021;27:10760296211056637. <https://doi.org/10.1177/10760296211056637>
- Kümmel S, Eggemann H, Lüftner D, Thomas A, Jeschke S, Zerfel N, Heilmann V, Emons G, Zeiser T, Ulm K, Kobl M, Korch S, Schmid P, Sehouli J, Elling D, Blohmer JU. Changes in the circulating plasma levels of VEGF and VEGF-D after adjuvant chemotherapy in patients with breast cancer and 1 to 3 positive lymph nodes. *Anticancer Res*. 2006;26(2C):1719–1726.
- El-Arab LR, Swellam M, El Mahdy MM. Metronomic chemotherapy in metastatic breast cancer: impact on VEGF. *J Egypt Natl Canc Inst*. 2012;24(1):15–22. <https://doi.org/10.1016/j.jnci.2011.12.002>
- Semenza GL. Hypoxia-inducible factors in physiology and medicine. *Cell*. 2012;148(3):399–408. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2012.01.021>
- Semenza GL. Targeting HIF-1 for cancer therapy. *Nat Rev Cancer*. 2003;3(10):721–732. <https://doi.org/10.1038/nrc1187>
- de Heer EC, Jalving M, Harris AL. HIFs, angiogenesis, and metabolism: elusive enemies in breast cancer. *J Clin Invest*. 2020;130(10):5074–5087. <https://doi.org/10.1172/JCI137552>
- Wang W, He YF, Sun QK, Wang Y, Han XH, Peng DF, Yao YW, Ji CS, Hu B. Hypoxia-inducible factor 1 α in breast cancer prognosis. *Clin Chim Acta*. 2014;428:32–37. <https://doi.org/10.1016/j.cca.2013.10.018>
- Peng G, Liu Y. Hypoxia-inducible factors in cancer stem cells and inflammation. *Trends Pharmacol Sci*. 2015;36(6):374–383. <https://doi.org/10.1016/j.tips.2015.03.003>
- Xiang L, Semenza GL. Hypoxia-inducible factors promote breast cancer stem cell specification and maintenance in response to hypoxia or cytotoxic chemotherapy. *Adv Cancer Res*. 2019;141:175–212. <https://doi.org/10.1016/bs.acr.2018.11.001>
- Palazon A, Tyrakis PA, Macias D, Velić P, Rundqvist H, Fitzpatrick S, Vojnovic N, Phan AT, Loman N, Hedenfalk I, Hatschek T, Löfvrot J, Foukakis T, Goldrath AW, Bergh J, Johnson RS. An HIF-1 α /VEGF-A Axis in Cytotoxic T Cells Regulates Tumor Progression. *Cancer Cell*. 2017;32(5):669–683.e5. <https://doi.org/10.1016/j.ccell.2017.10.003>
- Hughes R, Qian BZ, Rowan C, Muthana M, Keklikoglou I, Olson OC, Tazzyman S, Danson S, Addison C, Clemons M, Gonzalez-Angulo AM, Joyce JA, De Palma M, Pollard JW, Lewis CE. Perivascular M2 Macrophages Stimulate Tumor Relapse after Chemotherapy. *Cancer Res*. 2015;75(17):3479–3491. <https://doi.org/10.1158/0008-5472.CAN-14-3587>
- Fox SB, Generali DG, Harris AL. Breast tumour angiogenesis. *Breast Cancer Res*. 2007;9(6):216. <https://doi.org/10.1186/bcr1796>
- Kachamkova-Trojanowska N, Podkalicka P, Bogacz T, Barwacz S, Józkwicz A, Dulak J, Łoboda A. HIF-1 stabilization exerts anticancer effects in breast cancer cells in vitro and in vivo. *Biochem Pharmacol*. 2020;175:113922. <https://doi.org/10.1016/j.bcp.2020.113922>
- Dai H, Sheng X, Wang Y, Zhou L, Lin Y, Du Y, Yang F, Sha R, Peng J, Yao L, Yin W, Lu J. HIF1 α Regulates IL17 Signaling Pathway Influencing Sensitivity of Taxane-Based Chemotherapy for Breast Cancer. *Front Cell Dev Biol*. 2021;9:729965. <https://doi.org/10.3389/fcell.2021.729965>
- Zhang PC, Liu X, Li MM, Ma YY, Sun HT, Tian XY, Wang Y, Liu M, Fu LS, Wang YF, Chen HY, Liu Z. AT-533, a novel Hsp90 inhibitor, inhibits breast cancer growth and HIF-1 α /VEGF/VEGFR-2-mediated angiogenesis in vitro and in vivo. *Biochem Pharmacol*. 2020;172:113771. <https://doi.org/10.1016/j.bcp.2019.113771>. Epub 2019 Dec 18. PMID: 31863779.
- Нефедова Н.А., Давыдова С.Ю. Роль сосудистого эндотелиального фактора роста (VEGF) и гипоксия-индуцибельного фактора (HIF) в опухолевом ангиогенезе. *Современные проблемы науки и образования*. 2015;3:220–223.
Nefedova NA, Davydova SYu. The role of vascular endothelial growth factor and hypoxia-inducible factor in tumor's angiogenesis. *Modern Problems of Science and Education*. 2015;3:220–223 (In Russ.).
- Ng T, Phey XY, Yeo HL, Shwe M, Gan YX, Ng R, Ho HK, Chan A. Impact of Adjuvant Anthracycline-Based and Taxane-Based Chemotherapy on Plasma VEGF Levels and Cognitive Function in Breast Cancer Patients: A Longitudinal Study. *Clin Breast Cancer*. 2018;18(5):e927–e937. <https://doi.org/10.1016/j.clbc.2018.03.016>
- Иванов А.Н., Чаббаров Ю.Р. Механизмы физиологического ангиогенеза. *Российский физиологический журнал им. И.М. Сеченова*. 2023;109(6):703–722. <http://dx.doi.org/10.31857/S0869813923060043>
Ivanov AN, Chabbarov YuR. Mechanisms of Physiological Angiogenesis. *Neuroscience and Behavioral Physiology*. 2023;109(6):703–722. <http://dx.doi.org/10.31857/s0869813923060043>
- Morse MA, Sun W, Kim R, He AR, Abada PB, Mynderse M, Finn RS. The Role of Angiogenesis in Hepatocellular Carcinoma. *Clin Cancer Res*. 2019;25(3):912–920. <https://doi.org/10.1158/1078-0432.CCR-18-1254>
- Akwii RG, Sajib MS, Zahra FT, Mikelis CM. Role of Angiopoietin-2 in Vascular Physiology and Pathophysiology. *Cells*. 2019;8(5):471. <https://doi.org/10.3390/cells8050471>
- Шамитова Е.Н., Матков К.Г., Шихранова Д.Д., Абдуллин Р.Р. Нейтрализация ангиопоэтина-2 и фактора роста эндотелия сосудов (VEGF) с терапевтической целью. *Acta Medica Eurasica*. 2021;2:64–71. <https://doi.org/10.47026/2413-4864-2021-2-64-79>
Shamitova EN, Matkov KG, Shikhranova DD, Abdullin RR. Neutralization of angiopoietin-2 and vascular endothelial growth factor (VEGF) for therapeutic purposes. *Acta Medica Eurasica*. 2021;2:64–71 (In Russ.). <https://doi.org/10.47026/2413-4864-2021-2-64-79>
- Hao LS, Wang G, Qian K, Luo T, Li XJ, Wu XT. [HIF-1 α expression and relationship involving tumor cell proliferation and angiogenesis in human breast carcinoma]. *Sichuan Da Xue Xue Bao Yi Xue Ban*. 2007;38(1):60–63.
- Ali Khadem Z, Abdul Wadood Al-Shammaree S. Prognostic Value of Intracellular Transcription of Factors HIF-1 α and p53 and Their Relation to Estradiol and TNM Parameters of Breast Cancer Tissues in Women with Invasive Ductal Carcinoma in Thi-Qar Province, Iraq. *Arch Razi Inst*. 2022 Aug 31;77(4):1341–1348. <https://doi.org/10.22092/ARI.2022.357640.2080>
- Tan L, Qin H, Piao Y, Liu Z, Han Y, Song F, Xie X. [Expression and clinical significance of MTDH and VEGF in triple-negative breast cancer]. *Zhonghua Zhong Liu Za Zhi*. 2015;37(11):827–832. Chinese
- Bos R, Zhong H, Hanrahan CF, Mommers EC, Semenza GL, Pinedo HM, Abeloff MD, Simons JW, van der Wall E. Levels of hypoxia-inducible factor-1 α during breast carcinogenesis. *J Natl Cancer Inst*. 2001;93(4):309–314. <https://doi.org/10.1093/jnci/93.4.309>. PMID: 11181778
- Mazzieri R, Pucci F, Moi D, Zonari E, Ranghetti A, Berti A, Politi LS, Gentner B, Brown JL, Naldini L, De Palma M. Targeting the ANG2/TIE2 axis inhibits tumor growth and metastasis by impairing angiogenesis and disabling rebounds of proangiogenic myeloid cells. *Cancer Cell*. 2011;19(4):512–526. <https://doi.org/10.1016/j.ccr.2011.02.005>

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Алиев Казим Алиевич — кандидат медицинских наук, доцент кафедры онкологии ордена Трудового Красного Знамени Медицинского института имени С.И. Георгиевского федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Крымский федеральный университет имени В.И. Вернадского».

<https://orcid.org/0000-0003-3911-1245>

Асанова Эльвина Рефатовна — младший научный сотрудник Центральной научно-исследовательской лаборатории ордена Трудового Красного Знамени Медицинского института имени С.И. Георгиевского федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Крымский федеральный университет имени В.И. Вернадского».

<https://orcid.org/0009-0001-0409-3297>

Макалиш Татьяна Павловна — кандидат биологических наук, ведущий научный сотрудник Центральной научно-иссле

INFORMATION ABOUT THE AUTHORS

Kazim A. Aliyev — Cand. Sci. (Med.), Assoc. Prof., Oncology Department, Georgievsky Medical Academy, V.I. Vernadsky Crimean Federal University.

<https://orcid.org/0000-0003-3911-1245>

Elvina R. Asanova — Junior Researcher of the Central Research Laboratory, Georgievsky Medical Academy, V.I. Vernadsky Crimean Federal University.

<https://orcid.org/0009-0001-0409-3297>

тельской лаборатории ордена Трудового Красного Знамени Медицинского института имени С.И. Георгиевского федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Крымский федеральный университет имени В.И. Вернадского».

<https://orcid.org/0000-0003-1884-2620>

Зяблицкая Евгения Юрьевна — доктор медицинских наук, ведущий научный сотрудник Центральной научно-исследовательской лаборатории ордена Трудового Красного Знамени Медицинского института имени С.И. Георгиевского федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Крымский федеральный университет имени В.И. Вернадского».

<https://orcid.org/0000-0001-8216-4196>

Tatyana P. Makalish — Cand. Sci. (Biol.), Leading Researcher of the Central Research Laboratory, Georgievsky Medical Academy, V.I. Vernadsky Crimean Federal University.

<https://orcid.org/0000-0003-1884-2620>

Evgenia Yu. Zyablitskaya — Dr. Sci. (Med.), Leading Researcher of the Central Research Laboratory, Georgievsky Medical Academy, V.I. Vernadsky Crimean Federal University.

<https://orcid.org/0000-0001-8216-4196>

✉ Автор, ответственный за переписку / Corresponding author

<https://doi.org/10.25207/1608-6228-2024-31-5-41-72>

УДК: 616.12:616.127:616-001.31:001.89

Сократительная функция миокарда в посттравматическом периоде ушиба сердца у крыс с различной стрессоустойчивостью: доклиническое экспериментальное рандомизированное исследование

А.Н. Золотов[✉], Е.И. Ключникова, О.В. Корпачева, А.Б. Приймак

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Омский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, ул. Ленина, д. 12, г. Омск, 644099, Россия

АННОТАЦИЯ

Введение. В патогенезе ушиба сердца наряду с первично-травматическими и вторично-гипоксическими механизмами угнетения сократительной функции миокарда участвуют реакции организма, нацеленные на достижение адаптации к изменившимся условиям функционирования. Значительная часть этих реакций реализуется в рамках стресса. При этом выраженность стрессового компонента миокардиальной дисфункции во многом определяется индивидуальной стрессовой реактивностью организма. **Цель исследования** — оценить сократительную функцию и функциональные резервы миокарда крыс с высоким и низким уровнем стрессоустойчивости в посттравматическом периоде ушиба сердца. **Методы.** Доклиническое экспериментальное рандомизированное исследование проведено на 134 белых половозрелых нелинейных крысах-самцах массой около 270 г. Животные были разделены путем последовательного использования тестов «Открытое поле» и «Принудительное плавание» по Порсолту на 2 группы: группа 1 — низкоустойчивые к стрессу особи, группа 2 — высокоустойчивые к стрессу особи. В каждой группе животные были рандомизированы на контрольные и опытные подгруппы. В опытных подгруппах через 6, 12 и 24 ч после моделирования ушиба сердца исследовали силовые и скоростные показатели сократимости миокарда на модели изолированного сердца по Fallen. Итоговым показателем исследования явилась оценка значений силовых и скоростных показателей сократительной функции изолированных сердец крыс с низким и высоким уровнем стрессоустойчивости, в том числе в условиях нагрузки ритмом высокой частоты (от 4,0 до 8,3 Гц) в посттравматическом периоде ушиба сердца. Расчет полученных данных проводили при использовании программных комплексов MS Office 2013 (Microsoft Corporation, США), Statistica, v. 10 (StatSoft, США). Статистически значимые различия считали при уровне ошибки $p < 0,05$. **Результаты.** Через 6, 12 и 24 ч после моделирования ушиба сердца зарегистрировано снижение силовых и скоростных показателей сократимости изолированных сердец в группе 1 и группе 2. У низкоустойчивых к стрессу животных непосредственно после периода стабилизации и при нагрузке ритмом высокой частоты силовые и скоростные показатели изолированного сердца были статистически значимо ($p = 0,0008$) ниже регистрируемых у высокоустойчивых к стрессу особей. При навязывании высокочастотного ритма у изолированных сердец опытной группы формировался дефект диастолы во всех исследовательских точках, при этом у высокоустойчивых к стрессу животных дефект диастолы формировался при навязывании частоты сокращений 300 мин⁻¹ и выше, а у низкоустойчивых — при навязывании частоты сокращений 240 мин⁻¹ и выше. При одной и той же частоте сердечных сокращений дефект диастолы у низкоустойчивых к стрессу животных был статистически значимо больше ($p = 0,0008$) в сравнении с высокоустойчивыми. **Заключение.** Посттравматический период экспериментального ушиба сердца характеризуется снижением силовых и скоростных показателей сократимости миокарда, снижением функциональных резервов миокарда вне зависимости от стрессоустойчивости. Высокая стрессоустойчивость организма ассоциирована с большей сохранностью сократительной функции сердца и резервов сократимости, тогда как низкая стрессоустойчивость, напротив, ассоциирована с более значительной степенью миокардиальной дисфункции и более значительным снижением функциональных резервов травмированного сердца. Различия в степени выраженности сократительной дисфункции в условиях высокой и низкой устойчивости организма к стрессу могут объясняться различной степенью вторичного повреждения миокарда в зоне ушиба, обусловленных неодинаковым соотношением активности стресс-реализующих и стресс-лимитирующих механизмов, участвующих в формировании вторичного повреждения.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: ушиб сердца, изолированное сердце, сократимость миокарда, стрессоустойчивость

ДЛЯ ЦИТИРОВАНИЯ: Золотов А. Н., Ключникова Е. И., Корпачева О. В., Приймак А. Б. Сократительная функция миокарда в посттравматическом периоде ушиба сердца у крыс с различной стрессоустойчивостью: доклиническое экспериментальное рандомизированное исследование. *Кубанский научный медицинский вестник*. 2024;31 (5):41–72. <https://doi.org/10.25207/1608-6228-2024-31-5-41-72>

ИСТОЧНИКИ ФИНАНСИРОВАНИЯ: авторы заявляют об отсутствии спонсорской поддержки при проведении исследования.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

ДЕКЛАРАЦИЯ О НАЛИЧИИ ДАННЫХ: данные, подтверждающие выводы этого исследования, можно получить у корреспондирующего автора по обоснованному запросу. Данные и статистические методы, представленные в статье, прошли статистическое рецензирование редактором журнала — сертифицированным специалистом по биостатистике.

СООТВЕТСТВИЕ ПРИНЦИПАМ ЭТИКИ: проведенное исследование соответствует стандартам Хельсинкской декларации, одобрено локальным этическим комитетом федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Омский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (ул. Ленина, д. 12, г. Омск, 644099, Россия), протокол № 140 от 13.10.2021 г.

© Золотов А. Н., Ключникова Е. И., Корпачева О. В., Приймак А. Б., 2024

ВКЛАД АВТОРОВ: А. Н. Золотов, Е. И. Ключникова, О. В. Корпачева, А. Б. Приймак, разработка концепции и дизайна исследования; А. Н. Золотов, Е. И. Ключникова — проведение исследований; А. Н. Золотов, Е. И. Ключникова, О. В. Корпачева, А. Б. Приймак — анализ и интерпретация результатов; А. Н. Золотов, Е. И. Ключникова, О. В. Корпачева — составление черновика рукописи и формирование его окончательного варианта; А. Б. Приймак — критический пересмотр черновика рукописи с внесением ценного замечания интеллектуального содержания. Все авторы одобрили финальную версию статьи перед публикацией, выразили согласие нести ответственность за все аспекты работы, подразумевающую надлежащее изучение и решение вопросов, связанных с точностью и добросовестностью любой части работы.

✉ **КОРРЕСПОНДИРУЮЩИЙ АВТОР:** Золотов Александр Николаевич, кандидат медицинских наук, доцент, доцент кафедры патофизиологии федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Омский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации. Адрес: ул. Ленина, д. 12, г. Омск, 644099, Россия. E-mail: azolotov@mail.ru.

Получена: 20.12.2023 / Получена после доработки: 08.08.2024 / Принята к публикации: 17.09.2024

Myocardial contractile function in the post-traumatic period of cardiac contusion in rats with different stress resistance: A preclinical experimental randomized trial

Alexander N. Zolotov✉, Evgenia I. Klyuchnikova, Olga V. Korpacheva, Anton B. Priymak

Omsk State Medical University, Lenina str., 12, Omsk, 644099, Russia

ABSTRACT

Background. Pathogenesis of cardiac contusion involves primary traumatic and secondary hypoxic mechanisms of myocardial contractile function depression as well as body reactions aimed at adapting to altered environment. A significant part of these reactions is realized in the context of stress. The intensity of the stress component in myocardial dysfunction is largely determined by the individual stress reactivity of the body. **Objectives.** To assess the contractile function and functional reserves of the myocardium of rats with a high and low level of stress resistance in the post-traumatic period of cardiac contusion. **Methods.** A preclinical experimental randomized trial involved 134 white mature nonlinear male rats weighing about 270 g. The animals were divided by sequentially performed Open Field and Porsolt Forced Swim tests into 2 groups: group 1 — animals with low stress resistance, group 2 — animals with high stress resistance. Within each group, the animals were randomized into control and experimental subgroups. In the experimental subgroups, 6, 12 and 24 hours after simulating cardiac contusion, the force and rate indicators of myocardial contractility were evaluated using the Fallen isolated heart model. The summary measures of the study included assessing the contractile force and rate of isolated hearts of rats with low and high stress resistance, particularly under conditions of high-frequency rhythm load (ranging from 4.0 to 8.3 Hz) during the post-traumatic period of cardiac contusion. Data analysis was performed using software packages MS Office 2013 (Microsoft Corporation, USA) and Statistica, v. 10 (StatSoft, USA). The differences were considered to be statistically significant at $p < 0.05$. **Results.** 6, 12 and 24 hours after simulating a cardiac contusion, contractile force and rate of isolated hearts decreased in group 1 and group 2. In low stress-resistant animals, immediately following the stabilization period and during high-frequency rhythm test, the contractility force and rate in isolated hearts were statistically significantly lower ($p = 0.0008$) compared to those recorded in highly stress-resistant individuals. During the stimulation of a high-frequency rhythm, isolated hearts in the experimental group revealed diastolic dysfunction at all time points. In highly stress-resistant animals, diastolic dysfunction occurred at a heart rate of 300 min⁻¹ and above, whereas in low stress-resistant animals, it manifested at a heart rate of 240 min⁻¹ and above. At the same heart rate, diastolic dysfunction in low stress-resistant animals was statistically significantly greater ($p = 0.0008$) compared to that of highly resistant animals. **Conclusion.** The post-traumatic period following experimental myocardial contusion is characterized by a reduction in the force and rate of myocardial contractility, as well as a decrease in functional reserves of the myocardium, regardless of stress resistance. High stress resistance is associated with better preservation of cardiac contractile function and contractility reserves, whereas low stress resistance correlates with a more pronounced degree of myocardial dysfunction and a significant reduction in functional reserves of the contused heart. Differences in the severity of contractile dysfunction under conditions of high and low body resistance to stress can be attributed to varying degrees of secondary myocardial damage in the contused area, resulting from the imbalance between stress-activating and stress-limiting mechanisms involved in the development of secondary damage.

KEYWORDS: cardiac contusion, isolated heart, myocardial contractility, stress resistance

FOR CITATION: Zolotov A.N., Klyuchnikova E.I., Korpacheva O.V., Priymak A.B. Myocardial contractile function in the post-traumatic period of cardiac contusion in rats with different stress resistance: A preclinical experimental randomized trial. *Kuban Scientific Medical Bulletin*. 2024;31(5):41–72. <https://doi.org/10.25207/1608-6228-2024-31-5-41-72>

FUNDING: The authors declare that no funding was received for this study.

CONFLICT OF INTEREST: The authors declare no conflict of interest.

DATA AVAILABILITY STATEMENT: Data supporting the findings of this study are available from the corresponding author upon request. The data and statistical methods presented in the paper have been statistically reviewed by the journal editor, a certified biostatistician.

COMPLIANCE WITH ETHICAL STANDARDS: The study complies with the standards of the Helsinki Declaration, approved by the Independent Committee for Ethics of Omsk State Medical University (Lenina str., 12, Omsk, 644099, Russia), Minutes No. 140 of October 13, 2021.

AUTHOR CONTRIBUTIONS: A.N. Zolotov, E.I. Klyuchnikova, O.V. Korpacheva, A.B. Priymak — concept statement and contribution to the scientific layout; A.N. Zolotov, E.I. Klyuchnikova — conducting research; A.N. Zolotov, E.I. Klyuchnikova, O.V. Korpacheva, A.B. Priymak — analysis and interpretation of the results; A.N. Zolotov, E.I. Klyuchnikova, O.V. Korpacheva — drafting the manuscript

and preparing its final version; A. B. Priymak, critical review of the manuscript with introduction of valuable intellectual content. All authors approved the final version of the paper before publication and assume responsibility for all aspects of the work, which implies proper study and resolution of issues related to the accuracy and integrity of any part of the work.

✉ **CORRESPONDING AUTHOR:** Alexander N. Zolotov, Cand. Sci. (Med.), Assoc. Prof., Pathophysiology Department, Omsk State Medical University, Russia. Address: Lenina str., 12, Omsk, 644099, Russia. E-mail: azolotov@mail.ru.

Received: 20.12.2023 / Revised: 08.08.2024 / Accepted: 17.09.2024

ВВЕДЕНИЕ

Течение посттравматического периода экспериментального ушиба сердца характеризуется развитием синдрома малого сердечного выброса, обусловленного преимущественно снижением сократительной функции миокарда, его функциональных резервов, увеличением зависимости от величины предъявляемой нагрузки, обеспечения кислородом и субстратами [1]. В основе сократительной дисфункции компрометированных сердец лежат, помимо первично-травматических, вторичные ишемически-гипоксические механизмы повреждения и связанные с ними нарушения энергетического метаболизма кардиомиоцитов [2]. В то же время в патогенезе ушиба сердца, как и любого другого патологического процесса, наряду с повреждением участвуют защитные, компенсаторные и восстановительные реакции, нацеленные на достижение организмом, системой органов, органом, тканью, клеткой адаптации к изменившимся условиям функционирования [3]. Значительная часть этих реакций на всех уровнях организации реализуется в рамках стресса как неотъемлемой части патогенеза травмы [4, 5]. При этом на различных экспериментальных моделях у животных разных биологических видов показано, что индивидуальная стрессовая реактивность существенно варьирует у отдельных особей, что обусловлено различиями в активности стресс-реализующих и стресс-лимитирующих систем [6, 7].

На модели экспериментального ушиба сердца показано, что у животных, демонстрирующих низкую стрессоустойчивость в поведенческих тестах, изменения гомеостаза выражены значительно сильнее, чем у высокоустойчивых к стрессу особей. Так, в группе низкоустойчивых к стрессу травмированных крыс содержание в крови кортикостерона, триглицеридов, глюкозы, общего количества лейкоцитов было выше, а уровни восстановленного глутатиона и общей антиокислительной способности миокарда, напротив, ниже, чем в группе высокоустойчивых, что, вероятно, отражает большую реактивность стресс-реализующих систем и большую выраженность оксидативного стресса кардиомиоцитов в условиях тупой травмы сердца [8]. К числу стресс-ассоциированных реакций организма в посттравматическом периоде экспериментального ушиба сердца относятся и тканевые феномены аутофагии и апоптоза [9–11]. При этом показано, что выраженность данных вариантов запрограммированной клеточной гибели также зависит от уровня стрессоустойчивости животных [11].

Результаты процитированных исследований позволили предположить, что степень нарушения сократительной функции миокарда в посттравматическом периоде ушиба сердца также может различаться в зависимости от индивидуальной стрессовой реактивности организма.

Сопоставление данных о сократимости травмированных сердец с полученными ранее на этой же модели данными об экспрессии проаутофагического и проапоптотического белков с учетом уровня стрессоустойчивости организма позволит оценить роль (адаптивная или дезадаптивная) названных тканевых реакций в патогенезе тупой травмы сердца.

Цель исследования — оценить сократительную функцию и функциональные резервы миокарда крыс с высоким и низким уровнем стрессоустойчивости в посттравматическом периоде ушиба сердца.

МЕТОДЫ

Экспериментальные животные

Исследование выполнено на 134 белых нелинейных половозрелых крысах-самцах массой 250–300 г. Животные получены в федеральном государственном бюджетном научном учреждении «Федеральный исследовательский центр Институт цитологии и генетики Сибирского отделения Российской академии наук» (г. Новосибирск).

Размещение и содержание

Животные содержались в условиях вивария кафедры патофизиологии федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Омский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (ФГБОУ ВО ОмГМУ Минздрава России) (далее вивария) в соответствии с правилами проведения работ и содержания животных (Приказ Минздрава РФ от 01.04.2016 № 199 н «Об утверждении правил надлежащей лабораторной практики»), требованиями руководства ARRIVE (Animal Research: Reporting of In Vivo Experiments) и правилами работы с животными на основе положений Хельсинкской декларации и рекомендаций, содержащихся в Директиве ЕС 86/609/ECC [12] и Конвенции Совета Европы по защите позвоночных животных, используемых для экспериментальных и других научных целей, группами по 3 особи в вентилируемых клетках для крыс «Т4\1» на стандартном водном и пищевом рационе со свободным доступом к пище и воде при регулируемом совмещенном световом режиме (12/12 ч) и температуре 20–22 °С.

Дизайн исследования

Исследование являлось рандомизированным и проводилось в 2 этапа. На первом этапе по результатам последовательного использования двух тестов для оценки стрессоустойчивости сформированы 2 группы животных: высокоустойчивые к стрессу животные (группа ВУ) и низкоустойчивые к стрессу животные (группа НУ). На втором этапе в опытных подгруппах групп ВУ и НУ крыс моде-

лировали ушиб сердца. Через 6, 12 и 24 ч после травмы оценивали сократительную функцию миокарда и функциональные резервы сердца на модели изолированного изоволюмически сокращающегося сердца. Все этапы ис-

следования выполнены в условиях экспериментальной лаборатории кафедры патофизиологии ФГБОУ ВО ОмГМУ Минздрава России. Блок-схема дизайна исследования представлена на рисунке 1.

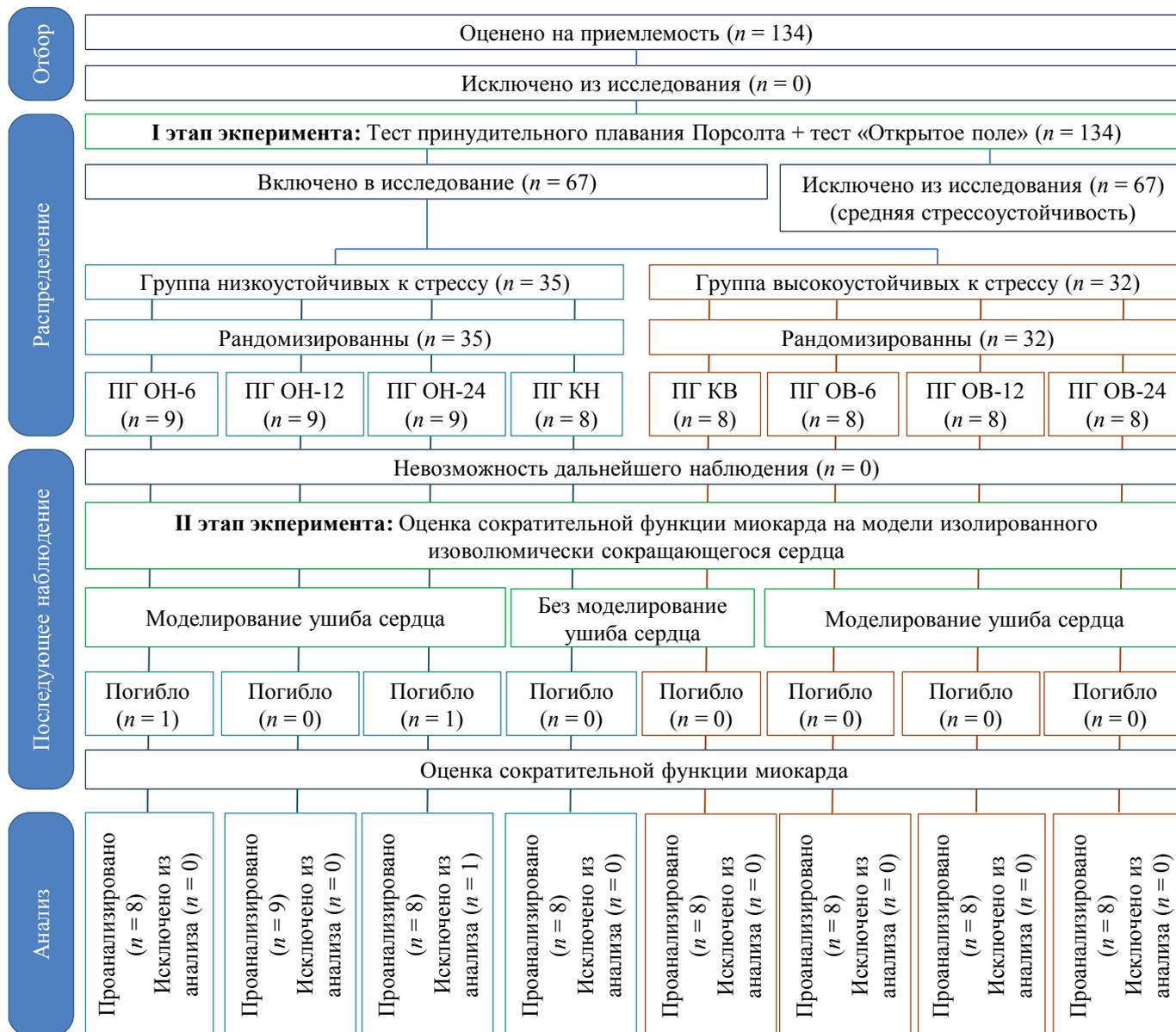


Рис. 1. Блок-схема дизайна исследования

Примечание: блок-схема составлена авторами (согласно рекомендациям ARRIVE). Сокращения: ПГ — подгруппа; КН — контрольная подгруппа низкоустойчивых к стрессу животных; ОН-6 — опытная подгруппа низкоустойчивых к стрессу животных через 6 ч после травмы; ОН-12 — опытная подгруппа низкоустойчивых к стрессу животных через 12 ч после травмы; ОН-24 — опытная подгруппа низкоустойчивых к стрессу животных через 24 ч после травмы; КВ — контрольная подгруппа высокоустойчивых к стрессу животных; ОВ-6 — опытная подгруппа высокоустойчивых к стрессу животных через 6 ч после травмы; ОВ-12 — опытная подгруппа высокоустойчивых к стрессу животных через 12 ч после травмы; ОВ-24 — опытная подгруппа высокоустойчивых к стрессу животных через 24 ч после травмы.

Fig. 1 Schematic diagram of the research design

Note: performed by the authors (according to ARRIVE recommendations). Abbreviations: ПГ — subgroup; КН — control subgroup of animals with low stress resistance; ОН-6 — experimental subgroup of animals with low stress resistance, 6 hours after contusion; ОН-12 — experimental subgroup of animals with low stress resistance, 12 hours after contusion; ОН-24 — experimental subgroup of animals with low stress resistance, 24 hours after contusion; КВ — control subgroup of animals with high stress resistance; ОВ-6 — experimental subgroup of animals with high stress resistance, 6 hours after contusion; ОВ-12 — experimental subgroup of animals with high stress resistance, 12 hours after contusion; ОВ-24 — experimental subgroup of animals with high stress resistance, 24 hours after contusion

Таблица 1. Медианы и межквартильные интервалы (Me (Q₁, Q₃)) для возраста и веса крыс в исследуемых подгруппах
Table 1. Medians and interquartile intervals (Me (Q₁, Q₃)) for age and weight of rats in the studied subgroups

Величины	Исследуемые группы								Критерий значимости
	Низкоустойчивые к стрессу животные (n = 35)				Высокоустойчивые к стрессу животные (n = 32)				
	Исследуемые подгруппы								
	КН (n = 8)	ОН-6 (n = 9)	ОН-12 (n = 9)	ОН-24 (n = 9)	КВ (n = 8)	ОВ-6 (n = 8)	ОВ-12 (n = 8)	ОВ-24 (n = 8)	
Возраст, дни	85,0 (81,5; 88,5)	85,0 (82,0; 89,0)	87,0 (86,0; 89,0)	85,0 (82,0; 86,0)	84,0 (82,0; 87,0)	86,0 (83,5; 89,0)	84,0 (80,5; 87,0)	85,0 (80,5; 89,0)	p = 0,2356*
Масса, г	273,5 (255,0; 295,5)	278,0 (263,0; 285,0)	276,0 (274,0; 296,0)	279,0 (255,0; 284,0)	268,0 (254,5; 284,5)	275,0 (265,0; 282,0)	270,0 (257,0; 286,0)	275,0 (256,5; 294,5)	p = 0,6595*

Примечания: таблица составлена авторами; где * — по критерию Краскела — Уоллиса. Сокращения: КН — контрольная подгруппа низкоустойчивых к стрессу животных; ОН-6 — опытная подгруппа низкоустойчивых к стрессу животных через 6 ч после травмы; ОН-12 — опытная подгруппа низкоустойчивых к стрессу животных через 12 ч после травмы; ОН-24 — опытная подгруппа низкоустойчивых к стрессу животных через 24 ч после травмы; КВ — контрольная подгруппа высокоустойчивых к стрессу животных; ОВ-6 — опытная подгруппа высокоустойчивых к стрессу животных через 6 ч после травмы; ОВ-12 — опытная подгруппа высокоустойчивых к стрессу животных через 12 ч после травмы; ОВ-24 — опытная подгруппа высокоустойчивых к стрессу животных через 24 ч после травмы.

Notes: the table was compiled by the authors; where * — according to Kruskal-Wallis test Abbreviations: КН — control subgroup of animals with low stress resistance; ОН-6 — experimental subgroup of animals with low stress resistance, 6 hours after contusion; ОН-12 — experimental subgroup of animals with low stress resistance, 12 hours after contusion; ОН-24 — experimental subgroup of animals with low stress resistance, 24 hours after contusion; КВ — control subgroup of animals with high stress resistance; ОВ-6 — experimental subgroup of animals with high stress resistance, 6 hours after contusion; ОВ-12 — experimental subgroup of animals with high stress resistance, 12 hours after contusion; ОВ-24 — experimental subgroup of animals with high stress resistance, 24 hours after contusion.

Объем выборки

После оценки на приемлемость согласно критериям включения отобрано 134 особи. На основе результатов последовательного проведения двух тестов на стрессоустойчивость («Принудительное плавание» по Порсолту и «Открытое поле») сформированы 2 группы животных. В группу с низкой стрессоустойчивостью (группа НУ) вошли 35 особей, в группу с высокой стрессоустойчивостью (группа ВУ) — 32 особи. Животные со средней стрессоустойчивостью (n = 67) были исключены из эксперимента. Животные, вошедшие в группу НУ (n = 35) и ВУ (n = 32), рандомизированы на 4 подгруппы в каждой группе: одну контрольную и три опытных в соответствии с исследовательскими точками посттравматического периода (6, 12, 24 ч). Из дальнейшего наблюдения было исключено 2 особи (одна в подгруппе ОН-6 и одна в подгруппе ОН-24) погибших в первые 1,5 ч после травмы. Таким образом, сформировано 8 подгрупп: КН (n = 8), ОН-6 (n = 8), ОН-12 (n = 9), ОН-24 (n = 8), КВ (n = 8), ОВ-6 (n = 8), ОВ-12 (n = 8), ОВ-24 (n = 8).

Для анализа нормальности распределения величин возраста и массы крыс в контрольных и опытных подгруппах высокоустойчивых и низкоустойчивых к стрессу животных использовали критерий Шапиро — Уилка, который показал отсутствие нормального распределения в пяти подгруппах (КН, КВ, ОН-6, ОВ-6, ОВ-24) по возрасту (p < 0,05) и в четырех подгруппах (КН, ОН-12, ОН-24, ОВ-24) по массе (p < 0,05). Однородность возраста и массы крыс

оценивались с использованием критерия Краскела — Уоллиса, который показал отсутствие статистически значимых различий в значениях медиан возраста и массы крыс исследуемых подгрупп (p = 0,2356; p = 0,6595 соответственно). Данные о медианах и межквартильных интервалах исследуемых подгрупп приведены в таблице 1.

Критерии соответствия

Критерии включения

В исследование включались белые нелинейные крысы-самцы массой от 250 до 300 г в возрасте от 80 до 90 дней без видимых патологий.

Критерии невключения

В исследование не включались самки, самцы массой менее 250 или более 300 г, в возрасте менее 80 или более 90 дней, с видимыми патологиями.

Критерии исключения

Средний уровень стрессоустойчивости по результатам тестирования, гибель животного.

Рандомизация

Рандомизацию на контрольную и опытные подгруппы осуществляли в пределах каждой группы животных (ВУ и НУ) случайным образом (методом конвертов). Каждому животному из группы с низким уровнем стрессоустойчивости был присвоен один из четырех номеров, извлекаемых из непрозрачного конверта с 35 листками с номерами подгрупп (подгруппы КН, НУ-6, НУ-12, НУ-24), каждому животному из группы с высоким уровнем

стрессоустойчивости — один из четырех номеров, извлекаемых из непрозрачного конверта с 32 листками с номерами подгрупп (подгруппы KB, BU-6, BU-12, BU-24).

Обеспечение анонимности данных

Информацией о распределении животных на группы располагала руководитель исследования О. В. Корпачева. Оценка результатов и анализ полученных данных проводились коллективом авторов без введения дополнительных лиц.

Итоговые показатели (исходы исследования)

Итоговыми показателями исследования служили значения силовых и скоростных показателей сократительной функции изолированных сердец крыс с низким и высоким уровнем стрессоустойчивости, в том числе в условиях нагрузки ритмом высокой частоты (от 4,0 до 8,3 Гц) в посттравматическом периоде ушиба сердца.

Экспериментальные процедуры

Ранжирование животных по стрессоустойчивости на первом этапе эксперимента осуществляли путем последовательного использования двух тестов («Принудительное плавание» по Порсолту [13] и «Открытое поле» [14]) для оценки большего набора характеристик стрессовой реактивности. Тест «Принудительное плавание» оценивает эмоциональную и физическую составляющие стрессовой реакции, а «Открытое поле» — исключительно эмоциональную.

Тест принудительного плавания проводили в прозрачном сосуде высотой 80 см, наполненном водой, температура которой составляла 30 ± 1 °С. При помощи резиновой лигатуры и полимерного пакетика к хвосту животного прикрепляли груз, составляющий 10% массы тела, после чего крысу помещали в воду. Критерием оценки стрессоустойчивости являлось время плавания животного (с). Сигналом для окончания теста и предотвращения утопления животного служили три безуспешные попытки всплыть на поверхность и невозможность держаться на плаву. Через 72 ч проводили тестирование в «Открытом поле» в круглой арене белого цвета, разделенной на 37 секторов. Крысу помещали в центр арены и в течение 3 мин фиксировали следующие показатели: горизонтальная двигательная активность (ГДА, количество пересеченных клеток), вертикальная двигательная активность (ВДА, количество стоек на задних лапах), латентный период выхода из центра арены (ЛП, с), время замираний по ходу движения (ВЗ, с). На основании полученных показателей рассчитывали коэффициент стрессоустойчивости (КС) по следующей формуле 1:

$$КС = \frac{ГДА + ВДА}{ЛП + ВЗ} \quad (1)$$

Для повышения точности оценки результатов (подсчета показателей) осуществляли видеозапись обоих поведенческих тестов.

С учетом неоднородности переменных применяли стандартизацию данных методом z-оценки [15, 16]. Вычисляли сумму «z» оценок для результатов теста принудительного плавания и результатов расчета коэффициента стрессоустойчивости. В группу низкоустойчивых к стрессу животных вошли особи с суммой «z» оценок от $-1,0$ до $-2,5$, в группу высокоустойчивых к стрессу животных вошли особи с суммой оценок от $+1,0$ до $+7,3$. Медиана времени плавания низкоустойчивых к стрессу животных составила 81,0 с ($Q1 = 76,8$; $Q3 = 84,5$), у высокоустойчивых к стрессу животных — 126 с ($Q1 = 107,0$; $Q3 = 137,3$), уровень значимости различий между высокоустойчивыми и низкоустойчивыми животными составил менее 0,00001 (U-критерий Манна — Уитни). Медиана коэффициента стрессоустойчивости низкоустойчивых к стрессу животных составила 4,6 ($Q1 = 3,3$; $Q3 = 7,2$), у высокоустойчивых к стрессу животных — 18,1 ($Q1 = 8,7$; $Q3 = 89,5$), уровень значимости различий между высокоустойчивыми и низкоустойчивыми животными составил менее 0,00001 (U-критерий Манна — Уитни).

В опытных подгруппах моделировали ушиб сердца с применением устройства авторской модификации, имитирующего удар передней грудной стенки о стойку руля¹. Сократительную функцию миокарда животных исследовали на модели изолированного изоволюмически сокращающегося сердца по Е. Т. Fallen et al.² Через 6, 12 и 24 ч после травмы производили торакотомию в асептических условиях, сердца извлекали и погружали в охлажденный до $2-4$ °С раствор Кребса — Хензеляйта. Предсердия частично удаляли, сердце фиксировали за аорту к канюле, через которую в дальнейшем подавался насыщенный карбогеном раствор Кребса — Хензеляйта (рН = 7,4) под давлением 70 мм рт. ст. при температуре 37 °С, обеспечиваемой ультратермостатом VT-8 (Россия). Предсердную перегородку прошивали с целью подавления спонтанного сердечного ритма. Через редуцированное левое предсердие в полость левого желудочка вводили катетер с латексным баллончиком, заполненным жидкостью и соединенным с датчиком электроманометра «Mindray PM-8000» (Германия). Навязывание сердечного ритма осуществляли импульсами постоянного тока П-образной формы длительностью 3 мс при помощи электростимулятора ЭС-50-1 (Россия). Амплитуда импульсов была на 10% выше порога реагирования миокарда в ответ на электрическую стимуляцию. Частота следования импульсов составляла от 2,0 до 8,3 Гц. При контакте объема жидкости латексного баллончика с датчиком электроманометра механические колебания преобразовывались в электрические. Запись кривой давления в левом желудочке осуществлялась на регистраторе электроманометра «Mindray PM-8000» (Китай, Shenzhen Mindray Bio-Medical Electronic Co. Ltd.) при скорости записи 50 мм/с. Калибровка датчика давления осуществлялась при постоянном давлении в системе регистрации 80 мм

¹ Долгих В. Т., Корпачева О. В., Ершов А. В. *Устройство для моделирования ушиба сердца у мелких лабораторных животных (полезная модель)*. Патент РФ № 374227. Патентообладатель Омская государственная медицинская академия. 2004. МПК G09D9/00 (2000.01). 2003133897/20 (036729); заявл. 24.11.2003; опублик. 20.04.2004.; С. 3.

² Fallen ET. Apparatus for study of ventricular function and metabolism in the isolated rat. *J Appl Physiol.* 1967;22 (4):836–839.

рт. ст. согласно инструкции к прибору. На момент начала эксперимента давление в системе регистрации нагнетали до уровня 5 мм рт. ст. для достижения плотного контакта стенок латексного баллончика с внутренней поверхностью левого желудочка.

С целью оценки функциональных резервов миокарда после 30 мин стабилизации при «базовой» частоте сердечных сокращений 2,0 Гц (120 мин⁻¹) проводили пробу нагрузкой ритмом высокой частоты, во время которой частота стимуляции составляла 4,0 Гц (240 мин⁻¹), 5,0 Гц (300 мин⁻¹), 6,7 Гц (400 мин⁻¹), и 8,3 Гц (500 мин⁻¹). Ритм 4,0 Гц (240 мин⁻¹) навязывали в течение 30 с, затем частоту стимуляции сердца снижали, возвращая ее к «базовой» частоте 2,0 Гц (120 мин⁻¹) на 5 мин. После этого проводили навязывание ритма частотой 5,0 Гц (300 мин⁻¹) в течение 30 с, затем возврат к «базовой» частоте в течение 5 мин, и далее по этому принципу — между короткими эпизодами высоких частот 6,7 Гц (400 мин⁻¹) и 8,3 Гц (500 мин⁻¹) длительностью 30 с осуществляли 5-минутный возврат к «базовой» частоте.

В программе Microsoft Excel, используя запись кривой давления в левом желудочке (рис. 2), рассчитывали комплекс силовых показателей (СДЛЖ — систолическое давление, развиваемое левым желудочком, мм рт. ст.; ДДЛЖ — диастолическое давление, развиваемое левым желудочком, мм рт. ст.; РЛЖД — развиваемое левым желудочком давление, составляющее разницу между СДЛЖ и ДДЛЖ, мм рт. ст.) и скоростных показателей (+dP/dt — скорость повышения внутрижелудочкового давления, мм рт. ст./с; -dP/dt — скорость снижения внутрижелудочкового давления, мм рт. ст./с). Расчет СДЛЖ (мм рт. ст.) и ДДЛЖ (мм рт. ст.) производили после измерения соответствующих амплитуд на записи кривой давления, который пересчитывался по пропорции относительно записи амплитуды калибровочного сигнала, записанного при постоянном давлении в системе регистрации 80 мм рт. ст. РЛЖД (мм рт. ст.) рассчитывался как разница между СДЛЖ (мм рт. ст.) и ДДЛЖ (мм рт. ст.). Величина скорости сокращения (+dP/dt, мм рт. ст./с) и скорости расслабления (-dP/dt, мм рт. ст./с) левого желудочка рассчитывается как отношение дельты давления к дельте времени, рассчитанных на касательных, проведенных к прямолинейным участкам записи кривой давления, записанной в момент сокращения левого желудочка, а затем в момент расслабления левого желудочка (рис. 2).

При проведении нагрузочных проб в первые 10 с периода навязывания ритма высокой частоты (4,0, 5,0, 6,7 и 8,3 Гц) определяли максимальные значения систолического, диастолического и развиваемого левым желудочком давления (СДЛЖ_{макс}, мм рт. ст./с; ДДЛЖ_{макс}, мм рт. ст./с; РЛЖД_{макс}, мм рт. ст./с), а также максимальную скорость повышения и снижения внутрижелудочкового давления (+dP/dt_{макс} и -dP/dt_{макс}). В промежутке с 20 по 30 с навязывания ритма высокой частоты (4,0, 5,0, 6,7 и 8,3 Гц) рассчитывали средние значения итоговых силовых показателей для данного ритма высокой частоты: итоговое систолическое, диастолическое и развиваемое левым желудочком давление

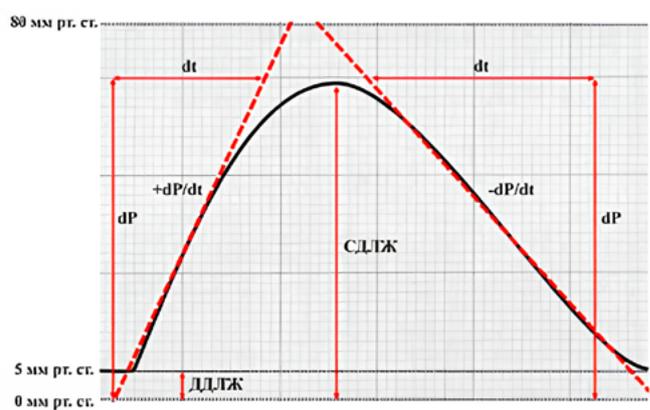


Рис. 2. Силовые и скоростные показатели левого желудочка изолированного сердца, рассчитанные на основании записи кривой давления

Примечание: рисунок выполнен авторами. Сокращения: ДДЛЖ — диастолическое давление в полости левого желудочка; СДЛЖ — систолическое давление в полости левого желудочка; +dP/dt — скорость сокращения левого желудочка; -dP/dt — скорость расслабления левого желудочка.

Fig. 2. Force and rate indicators of the left ventricle of the isolated heart, calculated on the basis of the pressure curve

Note: performed by the authors. Abbreviations: ДДЛЖ — diastolic pressure in the left ventricular cavity; СДЛЖ — systolic pressure in the left ventricular cavity; +dP/dt — left ventricular contraction rate; -dP/dt — left ventricular relaxation rate.

(СДЛЖ_{итог}, ДДЛЖ_{итог}, РЛЖД_{итог}), а также итоговую скорость повышения и снижения внутрижелудочкового давления (+dP/dt_{итог} и -dP/dt_{итог}) (рис. 3). Формулы расчета СДЛЖ_{итог} (2), ДДЛЖ_{итог} (3), РЛЖД_{итог} (4), +dP/dt_{итог} (5), -dP/dt_{итог} (6):

$$\text{СДЛЖ}_{\text{итог}} = \frac{\text{СДЛЖ}_1 + \text{СДЛЖ}_2 + \dots + \text{СДЛЖ}_n}{n}, \quad (2)$$

$$\text{ДДЛЖ}_{\text{итог}} = \frac{\text{ДДЛЖ}_1 + \text{ДДЛЖ}_2 + \dots + \text{ДДЛЖ}_n}{n}, \quad (3)$$

$$\text{РЛЖД}_{\text{итог}} = \frac{\text{РЛЖД}_1 + \text{РЛЖД}_2 + \dots + \text{РЛЖД}_n}{n}, \quad (4)$$

$$+dP/dt_{\text{итог}} = \frac{(+dP/dt_1) + (+dP/dt_2) + \dots + (+dP/dt_n)}{n}, \quad (5)$$

$$-dP/dt_{\text{итог}} = \frac{(-dP/dt_1) + (-dP/dt_2) + \dots + (-dP/dt_n)}{n}, \quad (6)$$

где n — общее количество показателей, на основании которых производился расчет средних значений; СДЛЖ — систолическое давление, развиваемое левым желудочком, мм рт. ст.; ДДЛЖ — диастолическое давление, развиваемое левым желудочком, мм рт. ст.; РЛЖД — развиваемое левым желудочком давление, составляющее разницу между СДЛЖ и ДДЛЖ, мм рт. ст.; +dP/dt — скорость повышения внутрижелудочкового давления, мм рт. ст./с; -dP/dt — скорость снижения внутрижелудочкового давления, мм рт. ст./с (рис. 3).

Величину дефекта диастолы (ДД, мм рт. ст.×с) (рис. 4), который формируется при диастолической дисфункции

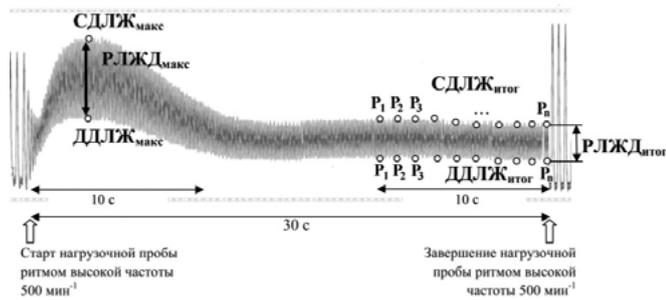


Рис. 3. Силовые показатели левого желудочка изолированного сердца, рассчитанные для первых 10 с и последних 10 с нагрузочной пробы на основании записи кривой давления, записанной во время проведения нагрузки ритмом высокой частоты (на примере нагрузки частотой 500 мин⁻¹). Сокращения: 500start — первые 10 с периода навязывания ритма высокой частоты (500 мин⁻¹); 500finish — последние 10 с периода навязывания ритма высокой частоты (500 мин⁻¹)

Примечание: рисунок выполнен авторами. Сокращения: ДДЛЖ_{итог} — итоговое диастолическое давление в полости левого желудочка; ДДЛЖ_{макс} — максимальное диастолическое давление в полости левого желудочка; РЛЖД_{итог} — итоговое развиваемое левым желудочком давление; РЛЖД_{макс} — максимальное развиваемое левым желудочком давление; СДЛЖ_{итог} — итоговое систолическое давление в полости левого желудочка; СДЛЖ_{макс} — максимальное систолическое давление в полости левого желудочка.

Fig. 3. Left ventricular force of the isolated heart calculated for the first 10 s and the last 10 s of the stress test based on the pressure curve recorded during the high frequency rhythm test (using 500 min⁻¹ as an example). Abbreviations: 500start — first 10 s of the period of stimulating a high-frequency rhythm (500 min⁻¹); 500finish — last 10 s of the period of stimulating a high-frequency rhythm (500 min⁻¹)

Notes: performed by the authors. Abbreviations: ДДЛЖ_{итог} — final diastolic pressure in the left ventricular cavity; ДДЛЖ_{макс} — maximum diastolic pressure in the left ventricular cavity; РЛЖД_{итог} — final left ventricular pressure; РЛЖД_{макс} — maximum left ventricular pressure; СДЛЖ_{итог} — final systolic pressure in the left ventricular cavity; СДЛЖ_{макс} — maximum systolic pressure in the left ventricular cavity.

сердца, рассчитывали как площадь фигуры под кривой диастолического давления по формуле определенного интеграла Римана на отрезке первых 10 с от начала навязывания ритма высокой частоты (формула 7).

$$ДД = \int_{0c}^{10c} ДДЛЖ(t)dt, \tag{7}$$

где ДД — дефект диастолы, ДДЛЖ(t) — кривая зависимости диастолического давления левого желудочка от времени.

Уход за животными и мониторинг

После моделирования травмы до изъятия сердца животные находились под наблюдением по одной особи в клетке и содержались в условиях вивария со свободным доступом к пище и воде при регулируемом совмещенном световом режиме (12/12 ч) и температуре 20–22 °С. На всех инвазивных этапах эксперимента использовали ветеринарный

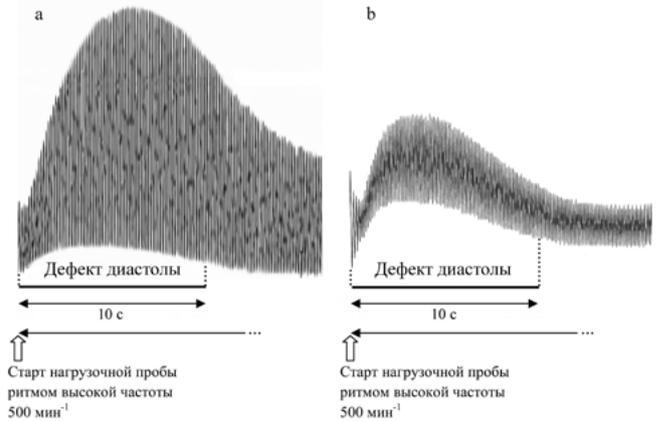


Рис. 4. Примеры дефектов диастолы, формирующихся при навязывании ритма высокой частоты изолированным сердцем высокоустойчивого (а) и низкоустойчивого (б) к стрессу животного в посттравматическом периоде ушиба сердца в исследовательской точке 24 ч

Примечание: рисунок выполнен авторами. Fig. 4. Examples of diastolic defects formed when stimulating a high-frequency rhythm on an isolated heart of highly (a) and low (b) stress-resistant animals in the post-traumatic period of cardiac contusion at the 24-hour time point Note: performed by the authors.

препарат Золетил 100 (тилетамин, золазепам, «Ветлек», Россия) в дозе 30 мг/кг внутривенно.

Статистические процедуры

Принципы расчета размера выборки

Предварительный размер расчета выборки не проводился.

Статистические методы

Статистическая обработка данных предусматривала использование пакетов прикладных программ Statistica версии 10.01 (StatSoft, США), Microsoft Excel 2007 (Microsoft, США). Для количественных данных, распределение которых не соответствовало нормальному распределению, в описательной статистике использовалось медианное значение, первая квартиль Q1 и третья квартиль Q3 — Me (Q1; Q3). Значимость различий между значениями показателей количественных данных для групп определялась U-критерием Манна — Уитни для 2-х независимых выборок, критерием Краскела — Уоллиса и апостериорным сравнением post-hoc — для 3-х и более независимых выборок при условии несоответствия выборочного распределения нормальному закону распределения с применением критерия Шапиро — Уилка. За статистически значимый уровень различий принят порог двустороннего значения p-уровня, не превышающего 0,05 (p ≤ 0,05).

РЕЗУЛЬТАТЫ

Через 6, 12 и 24 ч после травмы в группе опытных животных силовые показатели (СДЛЖ, РЛЖД) и скоростные показатели (+dP/dt и -dP/dt) изолированных сердец непосредственно после периода стабилизации (частота навязывания ритма 2 Гц) были статистически значимо ниже в сравнении с контрольной группой (табл. 2, 3, 6–11). Диастолическое давление после периода стабилизации изо-

лированных сердец в контрольных и опытных подгруппах не различалось (табл. 4, 5). В контрольных подгруппах (КВ и КН) силовые и скоростные показатели также не имели статистически значимых отличий (табл. 2–11). Самые низкие значения СДЛЖ, РЛЖД, $+dP/dt$ и $-dP/dt$ после периода стабилизации (частота навязывания ритма 2 Гц) регистрировались в опытных подгруппах низкоустойчивых к стрессу животных (ОН-6, ОН-12 и ОН-24), которые статистически значимо (СДЛЖ: $p_{\text{ОН-6-ОВ-6}} = 0,0008$; $p_{\text{ОН-12-ОВ-12}} = 0,0008$; $p_{\text{ОН-24-ОВ-24}} = 0,0008$; РЛЖД: $p_{\text{ОН-6-ОВ-6}} = 0,0008$; $p_{\text{ОН-12-ОВ-12}} = 0,0008$; $p_{\text{ОН-24-ОВ-24}} = 0,0008$; $+dP/dt$: $p_{\text{ОН-6-ОВ-6}} = 0,0008$; $p_{\text{ОН-12-ОВ-12}} = 0,0063$; $p_{\text{ОН-24-ОВ-24}} = 0,0008$; $-dP/dt$: $p_{\text{ОН-6-ОВ-6}} = 0,0008$; $p_{\text{ОН-12-ОВ-12}} = 0,0046$; $p_{\text{ОН-24-ОВ-24}} = 0,0008$) отличались от аналогичных показателей, зарегистрированных в подгруппах высокоустойчивых к стрессу особей (ОВ-6, ОВ-12 и ОВ-24 соответственно) (табл. 2, 3, 6–11).

В опытных подгруппах наблюдалось снижение функциональных резервов миокарда, выявляемое при навязывании сердцу ритма высокой частоты, вне зависимости от стрессоустойчивости. Однако наиболее существенное снижение функциональных резервов наблюдалось в подгруппах низкоустойчивых к стрессу животных (ОН-6, ОН-12 и ОН-24). После начала проведения нагрузочной пробы ритмом высокой частоты во всех подгруппах наблюдался эффект Боудича (лестница Боудича) — сила сердечных сокращений возрастала в ответ на увеличение частоты сердечных сокращений. Однако степень увеличения силы сердечных сокращений изолированных сердец в группах высокоустойчивых и низкоустойчивых к стрессу животных имела существенные отличия. Через 6 и 12 ч в подгруппах ОН-6 и ОН-12 при навязывании ритма высокой частоты 4 Гц СДЛЖ_{макс} и РЛЖД_{макс}, $+dP/dt$ _{макс} и $-dP/dt$ _{макс} зарегистрированные в первые 10 с нагрузочной пробы (табл. 2, 3, 6–11), были статистически значимо выше (СДЛЖ_{макс}: $p_{\text{ОН-6-ОВ-6}} = 0,0008$; $p_{\text{ОН-12-ОВ-12}} = 0,0016$; РЛЖД_{макс}: $p_{\text{ОН-6-ОВ-6}} = 0,0008$; $p_{\text{ОН-12-ОВ-12}} = 0,0032$; $+dP/dt$ _{макс}: $p_{\text{ОН-6-ОВ-6}} = 0,0008$; $p_{\text{ОН-12-ОВ-12}} = 0,0063$; $-dP/dt$ _{макс}: $p_{\text{ОН-6-ОВ-6}} = 0,0008$) аналогичных показателей, зарегистрированных как в контрольных подгруппах, так и в опытных подгруппах высокоустойчивых к стрессу особей (ОВ-6 и ОВ-12). Однако впечатляющие показатели СДЛЖ_{макс} и РЛЖД_{макс}, $+dP/dt$ _{макс} и $-dP/dt$ _{макс}, регистрируемые в подгруппах ОН-6 и ОН-12, сменялись в завершающие 10 с периода навязывания ритма 4 Гц (240 мин⁻¹) малыми значениями СДЛЖ_{итог} и РЛЖД_{итог}, $+dP/dt$ _{итог} и $-dP/dt$ _{итог}, которые были статистически значимо ниже аналогичных показателей (СДЛЖ_{итог}: $p_{\text{ОН-6-ОВ-6}} = 0,0008$; $p_{\text{ОН-12-ОВ-12}} = 0,0008$; РЛЖД_{итог}: $p_{\text{ОН-6-ОВ-6}} = 0,0008$; $p_{\text{ОН-12-ОВ-12}} = 0,0008$; $+dP/dt$ _{итог}: $p_{\text{ОН-6-ОВ-6}} = 0,0008$; $p_{\text{ОН-12-ОВ-12}} = 0,0016$; $-dP/dt$ _{итог}: $p_{\text{ОН-6-ОВ-6}} = 0,0046$; $p_{\text{ОН-12-ОВ-12}} = 0,0008$), регистрируемых в подгруппах высокоустойчивых к стрессу особей (ОВ-6 и ОВ-12) и контрольной группе (табл. 2, 3, 6–11).

При навязывании ритмов высокой частоты 5, 6, 7, 8, 3 Гц показатели СДЛЖ_{макс}, РЛЖД_{макс}, $+dP/dt$ _{макс} и $-dP/dt$ _{макс} в первые 10 с статистически значимо различались в подгруппах ОН-6 и ОВ-6 (СДЛЖ_{макс} при 5 Гц: $p_{\text{ОН-6-ОВ-6}} = 0,0033$; $+dP/dt$ _{макс} при 5 Гц: $p_{\text{ОН-6-ОВ-6}} = 0,0209$; СДЛЖ_{макс} при 6, 7 Гц: $p_{\text{ОН-6-ОВ-6}} = 0,0033$; $+dP/dt$ _{макс} при 6, 7 Гц: $p_{\text{ОН-6-ОВ-6}} = 0,0357$;

$-dP/dt$ _{макс} при 6, 7 Гц: $p_{\text{ОН-6-ОВ-6}} = 0,0274$; СДЛЖ_{макс} при 8, 3 Гц: $p_{\text{ОН-6-ОВ-6}} = 0,0008$; РЛЖД_{макс} при 8, 3 Гц: $p_{\text{ОН-6-ОВ-6}} = 0,0062$; $+dP/dt$ _{макс} при 8, 3 Гц: $p_{\text{ОН-6-ОВ-6}} = 0,0008$). Изолированные сердца низкоустойчивых к стрессу животных в исследовательской точке 12 ч при навязывании ритмов высокой частоты 8, 3 Гц развивали более высокие показатели СДЛЖ_{макс}, РЛЖД_{макс}, $+dP/dt$ _{макс} в сравнении с высокоустойчивыми особями подгруппы ОВ-12 (СДЛЖ_{макс} при 8, 3 Гц: $p_{\text{ОН-12-ОВ-12}} = 0,0032$; РЛЖД_{макс} при 8, 3 Гц: $p_{\text{ОН-12-ОВ-12}} = 0,0035$; $+dP/dt$ _{макс} при 8, 3 Гц: $p_{\text{ОН-12-ОВ-12}} = 0,0023$).

Показатели СДЛЖ_{итог}, РЛЖД_{итог}, $+dP/dt$ _{итог} и $-dP/dt$ _{итог}, регистрируемые в последние 10 с периода навязывания ритмов высокой частоты 5, 6, 7, 8, 3 Гц, были статистически значимо ниже в подгруппе ОН-6 по сравнению с подгруппой ОВ-6 (СДЛЖ_{итог} при 5 Гц: $p_{\text{ОН-6-ОВ-6}} = 0,0011$; РЛЖД_{итог} при 5 Гц: $p_{\text{ОН-6-ОВ-6}} = 0,0008$; $+dP/dt$ _{итог} при 5 Гц: $p_{\text{ОН-6-ОВ-6}} = 0,0023$; $-dP/dt$ _{итог} при 5 Гц: $p_{\text{ОН-6-ОВ-6}} = 0,0063$; СДЛЖ_{итог} при 6, 7 Гц: $p_{\text{ОН-6-ОВ-6}} = 0,0136$; РЛЖД_{итог} при 6, 7 Гц: $p_{\text{ОН-6-ОВ-6}} = 0,0008$; $+dP/dt$ _{итог} при 6, 7 Гц: $p_{\text{ОН-6-ОВ-6}} = 0,0357$; $-dP/dt$ _{итог} при 6, 7 Гц: $p_{\text{ОН-6-ОВ-6}} = 0,0063$; СДЛЖ_{итог} при 6, 7 Гц: $p_{\text{ОН-6-ОВ-6}} = 0,0008$; РЛЖД_{итог} при 8, 3 Гц: $p_{\text{ОН-6-ОВ-6}} = 0,0008$; $+dP/dt$ _{итог} при 8, 3 Гц: $p_{\text{ОН-6-ОВ-6}} = 0,0008$; $-dP/dt$ _{итог} при 8, 3 Гц: $p_{\text{ОН-6-ОВ-6}} = 0,0011$). Аналогичные различия силовых и скоростных показателей (СДЛЖ_{итог}, РЛЖД_{итог}, $+dP/dt$ _{итог} и $-dP/dt$ _{итог}) при навязывании ритмов 5, 6, 7, 8, 3 Гц наблюдались в подгруппах ОН-12 и ОВ-12 (СДЛЖ_{итог} при 5 Гц: $p_{\text{ОН-12-ОВ-12}} = 0,0008$; РЛЖД_{итог} при 5 Гц: $p_{\text{ОН-12-ОВ-12}} < 0,0001$; $+dP/dt$ _{итог} при 5 Гц: $p_{\text{ОН-12-ОВ-12}} = 0,0008$; СДЛЖ_{итог} при 6, 7 Гц: $p_{\text{ОН-12-ОВ-12}} = 0,0008$; РЛЖД_{итог} при 6, 7 Гц: $p_{\text{ОН-12-ОВ-12}} = 0,0002$; $+dP/dt$ _{итог} при 6, 7 Гц: $p_{\text{ОН-12-ОВ-12}} = 0,0008$; $-dP/dt$ _{итог} при 6, 7 Гц: $p_{\text{ОН-12-ОВ-12}} = 0,0008$; СДЛЖ_{итог} при 8, 3 Гц: $p_{\text{ОН-12-ОВ-12}} = 0,0008$; РЛЖД_{итог} при 8, 3 Гц: $p_{\text{ОН-12-ОВ-12}} = 0,0008$; $+dP/dt$ _{итог} при 8, 3 Гц: $p_{\text{ОН-12-ОВ-12}} = 0,0008$; $-dP/dt$ _{итог} при 8, 3 Гц: $p_{\text{ОН-12-ОВ-12}} = 0,0008$) (табл. 2, 3, 6–11).

У высокоустойчивых к стрессу животных через 6 и 12 ч после травмы ДДЛЖ_{макс} было статистически значимо выше контрольных значений при навязывании ритмов высокой частоты 5 Гц и выше, а у низкоустойчивых особей — при навязывании частоты сердечных сокращений 4 Гц и выше (табл. 4, 5). Самые высокие значения регистрировались в группах ОН-6 и ОН-12, что статистически значимо превышало значения в подгруппах КВ, КН, ОВ-6 и ОВ-12 (ДДЛЖ_{макс} при 4 Гц: $p_{\text{ОН-6-ОВ-6}} = 0,0008$; $p_{\text{ОН-12-ОВ-12}} = 0,0007$; ДДЛЖ_{макс} при 5 Гц: $p_{\text{ОН-6-ОВ-6}} = 0,0008$; $p_{\text{ОН-12-ОВ-12}} = 0,0008$). Резкое нарастание СДЛЖ и РЛЖД с одновременным нарастанием ДДЛЖ у низкоустойчивых к стрессу животных в первые 10 с нагрузочной пробы, по-видимому, можно объяснить нарушением работы СПР и мембранных ионных насосов кардиомиоцитов, что может приводить к перегрузке сократительных клеток ионами кальция, особенно в момент нагрузки ритмом высокой частоты. Косвенно это предположение может подтвердить резкое снижение сократительной способности миокарда на фоне сохранения высоких значений ДДЛЖ_{итог} в завершающие 10 с нагрузочной пробы высокочастотным ритмом, что может свидетельствовать о формировании контрактур в зоне ушиба.

Таблица 2. Значения величины систолического давления в полости левого желудочка (Ме (Q1; Q3)) изолированных сердец крыс с высоким уровнем стрессоустойчивости через 6, 12 и 24 ч после травмы при нагрузке ритмом высокой частоты (Гц (мин⁻¹))

Table 2. Values of systolic pressure in the left ventricular cavity (Median (Q1; Q3)) of isolated rat hearts with high stress resistance in 6, 12, and 24 hours after contusion under high-frequency rhythm test (Hz (min⁻¹)).

Параметры		Подгруппы				Уровень значимости <i>p</i>
		КВ (<i>n</i> = 8)	ОВ-6 (<i>n</i> = 8)	ОВ-12 (<i>n</i> = 8)	ОВ-24 (<i>n</i> = 8)	
Исходное СДЛЖ (мм рт. ст.) после 30 мин стабилизации, при «базовой» частоте 2 Гц (120 мин ⁻¹)		83,6 (81,8; 85,9)	67,1 (65,2; 68,7)	56,5 (55,6; 58,6)	58,1 (55,0; 60,9)	$p_{\text{КВ-ОВ-6}} < 0,0001^*$ $p_{\text{КВ-ОВ-12}} < 0,0001^*$ $p_{\text{КВ-ОВ-24}} < 0,0001^*$ $p_{\text{ОВ-6-ОВ-12}} = 0,0023^*$ $p_{\text{ОВ-6-ОВ-24}} = 0,0008^*$ $p_{\text{ОВ-12-ОВ-24}} = 0,8748^*$
Нагрузка ритмом высокой частоты						
4 Гц (240 мин ⁻¹)	ННП, СДЛЖ _{макс} [°] мм рт. ст.	82,4 (78,0; 85,2)	89,0 (87,7; 90,3)	77,8 (74,2; 86,3)	80,1 (77,8; 81,6)	$p_{\text{КВ-ОВ-6}} < 0,0001^*$ $p_{\text{КВ-ОВ-12}} = 0,0007^*$ $p_{\text{КВ-ОВ-24}} = 0,0004^*$ $p_{\text{ОВ-6-ОВ-12}} = 0,0209^*$ $p_{\text{ОВ-6-ОВ-24}} = 0,0008^*$ $p_{\text{ОВ-12-ОВ-24}} = 0,7527^*$
	ОНП, СДЛЖ _{итог} [°] мм рт. ст.	74,4 (70,6; 78,1)	59,1 (57,6; 60,2)	61,4 (59,9; 62,0)	60,5 (58,7; 62,8)	$p_{\text{КВ-ОВ-6}} < 0,0001^*$ $p_{\text{КВ-ОВ-12}} < 0,0001^*$ $p_{\text{КВ-ОВ-24}} < 0,0001^*$ $p_{\text{ОВ-6-ОВ-12}} = 0,0740^*$ $p_{\text{ОВ-6-ОВ-24}} = 0,4005^*$ $p_{\text{ОВ-12-ОВ-24}} = 0,6744^*$
5 Гц (300 мин ⁻¹)	ННП, СДЛЖ _{макс} [°] мм рт. ст.	93,3 (92,5; 94,4)	69,1 (66,7; 70,8)	90,7 (86,1; 95,4)	82,7 (80,8; 83,8)	$p_{\text{КВ-ОВ-6}} < 0,0001^*$ $p_{\text{КВ-ОВ-12}} = 0,1563^*$ $p_{\text{КВ-ОВ-24}} < 0,0001^*$ $p_{\text{ОВ-6-ОВ-12}} = 0,0008^*$ $p_{\text{ОВ-6-ОВ-24}} = 0,0008^*$ $p_{\text{ОВ-12-ОВ-24}} = 0,0033^*$
	ОНП, СДЛЖ _{итог} [°] мм рт. ст.	62,6 (62,1; 62,8)	44,4 (43,8; 48,2)	69,3 (66,9; 69,7)	56,7 (54,6; 58,7)	$p_{\text{КВ-ОВ-6}} < 0,0001^*$ $p_{\text{КВ-ОВ-12}} = 0,0018^*$ $p_{\text{КВ-ОВ-24}} < 0,0001^*$ $p_{\text{ОВ-6-ОВ-12}} = 0,0008^*$ $p_{\text{ОВ-6-ОВ-24}} = 0,0008^*$ $p_{\text{ОВ-12-ОВ-24}} = 0,0008^*$
6,7 Гц (400 мин ⁻¹)	ННП, СДЛЖ _{макс} [°] мм рт. ст.	89,8 (86,3; 91,9)	76,9 (74,0; 78,1)	92,9 (87,3; 94,6)	69,8 (69,0; 71,0)	$p_{\text{КВ-ОВ-6}} = 0,0001^*$ $p_{\text{КВ-ОВ-12}} = 0,1722^*$ $p_{\text{КВ-ОВ-24}} < 0,0001^*$ $p_{\text{ОВ-6-ОВ-12}} = 0,0008^*$ $p_{\text{ОВ-6-ОВ-24}} = 0,0008^*$ $p_{\text{ОВ-12-ОВ-24}} = 0,0008^*$
	ОНП, СДЛЖ _{итог} [°] мм рт. ст.	50,8 (50,0; 52,0)	41,6 (39,4; 42,4)	52,2 (51,6; 57,3)	43,5 (41,7; 46,5)	$p_{\text{КВ-ОВ-6}} < 0,0001^*$ $p_{\text{КВ-ОВ-12}} = 0,0001^*$ $p_{\text{КВ-ОВ-24}} < 0,0001^*$ $p_{\text{ОВ-6-ОВ-12}} = 0,0008^*$ $p_{\text{ОВ-6-ОВ-24}} = 0,1151^*$ $p_{\text{ОВ-12-ОВ-24}} = 0,0008^*$

Параметры		Подгруппы				Уровень значимости <i>p</i>
		КВ (<i>n</i> = 8)	ОВ-6 (<i>n</i> = 8)	ОВ-12 (<i>n</i> = 8)	ОВ-24 (<i>n</i> = 8)	
8,3 Гц (500 мин ⁻¹)	ННП, СДЛЖ _{макс} ^о мм рт. ст.	99,0 (96,7; 100,8)	71,3 (68,9; 72,4)	98,6 (94,9; 107,7)	62,6 (60,1; 64,0)	$p_{\text{КВ-ОВ-6}} = 0,0001^*$ $p_{\text{КВ-ОВ-12}} = 0,0008^*$ $p_{\text{КВ-ОВ-24}} = 0,0001^*$ $p_{\text{ОВ-6-ОВ-12}} = 0,0008^*$ $p_{\text{ОВ-6-ОВ-24}} = 0,0011^*$ $p_{\text{ОВ-12-ОВ-24}} = 0,0008^*$
	ОНП, СДЛЖ _{итог} ^о мм рт. ст.	49,5 (47,3; 51,2)	34,3 (31,8; 36,5)	41,4 (40,0; 42,2)	39,3 (37,6; 40,4)	$p_{\text{КВ-ОВ-6}} < 0,0001^*$ $p_{\text{КВ-ОВ-12}} < 0,0001^*$ $p_{\text{КВ-ОВ-24}} = 0,0001^*$ $p_{\text{ОВ-6-ОВ-12}} = 0,0011^*$ $p_{\text{ОВ-6-ОВ-24}} = 0,0101^*$ $p_{\text{ОВ-12-ОВ-24}} = 0,0742^*$

Примечания: таблица составлена авторами; * — по критерию Краскела — Уоллиса. Сокращения: СДЛЖ — систолическое давление в полости левого желудочка; СДЛЖ_{макс} — максимальное значение систолического давления в полости левого желудочка; СДЛЖ_{итог} — итоговое значение систолического давления в полости левого желудочка; ННП — начало нагрузочной пробы; ОНП — окончание нагрузочной пробы; КВ — контрольная подгруппа высокоустойчивых к стрессу животных; ОВ-6 — опытная подгруппа высокоустойчивых к стрессу животных через 6 ч после травмы; ОВ-12 — опытная подгруппа высокоустойчивых к стрессу животных через 12 ч после травмы; ОВ-24 — опытная подгруппа высокоустойчивых к стрессу животных через 24 ч после травмы. Notes: the table is compiled by the authors; * — according to the Kruskal — Wallis test. Abbreviations: СДЛЖ — left ventricular systolic pressure; СДЛЖ_{макс} — maximum value of left ventricular systolic pressure; СДЛЖ_{итог} — final value of left ventricular systolic pressure; ННП — beginning of the stress test; ОНП — end of the stress test; КВ — control subgroup of highly stress-resistant animals; ОВ-6 — experimental subgroup of highly stress-resistant animals in 6 hours after contusion; ОВ-12 — experimental subgroup of highly stress-resistant animals in 12 hours after contusion; ОВ-24 — experimental subgroup of highly stress-resistant animals in 24 hours after contusion.

Таблица 3. Значения величины систолического давления в полости левого желудочка (Ме (Q1; Q3)) изолированных сердец крыс с низким уровнем стрессоустойчивости через 6, 12 и 24 ч после травмы при нагрузке ритмом высокой частоты (Гц (мин⁻¹))

Table 3. Values of systolic pressure in the left ventricular cavity (Median (Q1; Q3)) of isolated rat hearts with low stress resistance in 6, 12, and 24 hours after contusion under high-frequency rhythm test (Hz (min⁻¹))

Параметры		Подгруппы				Уровень значимости <i>p</i>
		КН (<i>n</i> = 8)	ОН-6 (<i>n</i> = 8)	ОН-12 (<i>n</i> = 9)	ОН-24 (<i>n</i> = 8)	
Исходное СДЛЖ (мм рт. ст.) после 30 мин стабилизации, при «базовой» частоте 2 Гц (120 мин ⁻¹)		83,6 (79,4; 87,0)	44,3 (43,6; 45,1)	48,4 (46,9; 49,9)	34,4 (34,0; 36,1)	$p_{\text{КН-ОН-6}} < 0,0001^*$ $p_{\text{КН-ОН-12}} < 0,0001^*$ $p_{\text{КН-ОН-24}} < 0,0001^*$ $p_{\text{ОН-6-ОН-12}} = 0,0033^*$ $p_{\text{ОН-6-ОН-24}} = 0,0011^*$ $p_{\text{ОН-12-ОН-24}} = 0,0008^*$
Нагрузка ритмом высокой частоты						
4 Гц (240 мин ⁻¹)	ННП, СДЛЖ _{макс} ^о мм рт. ст.	80,8 (79,6; 81,8)	122,3 (120,1; 125,2)	94,4 (90,9; 96,2)	39,3 (37,8; 40,1)	$p_{\text{КН-ОН-6}} = 0,0008^*$ $p_{\text{КН-ОН-12}} = 0,0007^*$ $p_{\text{КН-ОН-24}} = 0,0004^*$ $p_{\text{ОН-6-ОН-12}} = 0,0008^*$ $p_{\text{ОН-6-ОН-24}} = 0,0008^*$ $p_{\text{ОН-12-ОН-24}} = 0,0008^*$
	ОНП, СДЛЖ _{итог} ^о мм рт. ст.	72,1 (71,9; 73,5)	45,7 (44,8; 49,8)	47,5 (46,2; 52,8)	35,7 (33,0; 36,5)	$p_{\text{КН-ОН-6}} < 0,0001^*$ $p_{\text{КН-ОН-12}} < 0,0001^*$ $p_{\text{КН-ОН-24}} < 0,0001^*$ $p_{\text{ОН-6-ОН-12}} = 0,0829^*$ $p_{\text{ОН-6-ОН-24}} = 0,0008^*$ $p_{\text{ОН-12-ОН-24}} = 0,0008^*$

Таблица 3. Продолжение
Table 3. Continued

Параметры		Подгруппы				Уровень значимости <i>p</i>
		КН (<i>n</i> = 8)	ОН-6 (<i>n</i> = 8)	ОН-12 (<i>n</i> = 9)	ОН-24 (<i>n</i> = 8)	
5 Гц (300 мин ⁻¹)	ННП, СДЛЖ _{макс} ^o мм рт. ст.	92,2 (91,1; 93,9)	73,2 (72,8; 75,0)	94,0 (92,6; 97,4)	31,0 (29,0; 31,8)	$p_{\text{КН-ОН-6}} < 0,0001^*$ $p_{\text{КН-ОН-12}} = 0,3181^*$ $p_{\text{КН-ОН-24}} < 0,0001^*$ $p_{\text{ОН-6-ОН-12}} = 0,0008^*$ $p_{\text{ОН-6-ОН-24}} = 0,0008^*$ $p_{\text{ОН-12-ОН-24}} = 0,0008^*$
	ОНП, СДЛЖ _{итог} ^o мм рт. ст.	60,9 (59,1; 62,4)	37,6 (36,2; 39,5)	55,6 (52,0; 56,8)	25,2 (23,8; 26,6)	$p_{\text{КН-ОН-6}} < 0,0001^*$ $p_{\text{КН-ОН-12}} = 0,0018^*$ $p_{\text{КН-ОН-24}} < 0,0001^*$ $p_{\text{ОН-6-ОН-12}} = 0,0008^*$ $p_{\text{ОН-6-ОН-24}} = 0,0008^*$ $p_{\text{ОН-12-ОН-24}} = 0,0008^*$
6,7 Гц (400 мин ⁻¹)	ННП, СДЛЖ _{макс} ^o мм рт. ст.	88,2 (85,5; 89,7)	83,1 (80,5; 86,0)	92,7 (90,5; 93,9)	26,6 (22,6; 28,8)	$p_{\text{КН-ОН-6}} < 0,0001^*$ $p_{\text{КН-ОН-12}} = 0,3445^*$ $p_{\text{КН-ОН-24}} < 0,0001^*$ $p_{\text{ОН-6-ОН-12}} = 0,0008^*$ $p_{\text{ОН-6-ОН-24}} = 0,0019^*$ $p_{\text{ОН-12-ОН-24}} = 0,0019^*$
	ОНП, СДЛЖ _{итог} ^o мм рт. ст.	50,0 (48,5; 51,1)	38,3 (30,9; 38,6)	42,0 (39,9; 44,7)	15,1 (14,1; 17,6)	$p_{\text{КН-ОН-6}} < 0,0001^*$ $p_{\text{КН-ОН-12}} = 0,0001^*$ $p_{\text{КН-ОН-24}} < 0,0001^*$ $p_{\text{ОН-6-ОН-12}} = 0,0016^*$ $p_{\text{ОН-6-ОН-24}} = 0,0019^*$ $p_{\text{ОН-12-ОН-24}} = 0,0019^*$
8,3 Гц (500 мин ⁻¹)	ННП, СДЛЖ _{макс} ^o мм рт. ст.	97,9 (95,7; 99,0)	81,5 (78,6; 82,5)	86,5 (84,7; 89,8)	26,5 (24,4; 27,6)	$p_{\text{КН-ОН-6}} < 0,0001^*$ $p_{\text{КН-ОН-12}} = 0,0007^*$ $p_{\text{КН-ОН-24}} = 0,0001^*$ $p_{\text{ОН-6-ОН-12}} = 0,0023^*$ $p_{\text{ОН-6-ОН-24}} = 0,0066^*$ $p_{\text{ОН-12-ОН-24}} = 0,0066^*$
	ОНП, СДЛЖ _{итог} ^o мм рт. ст.	47,1 (44,0; 50,3)	25,8 (23,2; 26,4)	36,3 (33,4; 37,3)	13,3 (12,2; 14,1)	$p_{\text{КН-ОН-6}} < 0,0001^*$ $p_{\text{КН-ОН-12}} < 0,0001^*$ $p_{\text{КН-ОН-24}} = 0,0001^*$ $p_{\text{ОН-6-ОН-12}} = 0,0008^*$ $p_{\text{ОН-6-ОН-24}} = 0,0066^*$ $p_{\text{ОН-12-ОН-24}} = 0,0066^*$

Примечания: таблица составлена авторами; * — по критерию Краскела — Уоллиса. Сокращения: СДЛЖ — систолическое давление в полости левого желудочка; СДЛЖ_{макс} — максимальное значение систолического давления в полости левого желудочка; СДЛЖ_{итог} — итоговое значение систолического давления в полости левого желудочка; ННП — начало нагрузочной пробы; ОНП — окончание нагрузочной пробы; КН — контрольная подгруппа низкоустойчивых к стрессу животных; ОН-6 — опытная подгруппа низкоустойчивых к стрессу животных через 6 ч после травмы; ОН-12 — опытная подгруппа низкоустойчивых к стрессу животных через 12 ч после травмы; ОН-24 — опытная подгруппа низкоустойчивых к стрессу животных через 24 ч после травмы.

Notes: the table is compiled by the authors; * — according to the Kruskal — Wallis test. Abbreviations: СДЛЖ — left ventricular systolic pressure; СДЛЖ_{макс} — maximum value of left ventricular systolic pressure; СДЛЖ_{итог} — final value of left ventricular systolic pressure; ННП — beginning of the stress test; ОНП — end of the stress test; КН — control subgroup of low stress-resistant animals; ОН-6 — experimental subgroup of low stress-resistant animals in 6 hours after contusion; ОН-12 — experimental subgroup of low stress-resistant animals in 12 hours after contusion; ОН-24 — experimental subgroup of low stress-resistant animals in 24 hours after contusion.

Таблица 4. Значения величины диастолического давления в полости левого желудочка (Ме (Q1; Q3)) изолированных сердец крыс с высоким уровнем стрессоустойчивости через 6, 12 и 24 ч после травмы при нагрузке ритмом высокой частоты (Гц (мин⁻¹))

Table 4. Values of diastolic pressure in the left ventricular cavity (Median (Q1; Q3)) of isolated rat hearts with high stress resistance in 6, 12, and 24 hours after contusion under high-frequency rhythm test (Hz (min⁻¹))

Параметры		Подгруппы				Уровень значимости <i>p</i>
		КВ (<i>n</i> = 8)	ОВ-6 (<i>n</i> = 8)	ОВ-12 (<i>n</i> = 8)	ОВ-24 (<i>n</i> = 8)	
Исходное ДДЛЖ (мм рт. ст.) после 30 мин стабилизации, при «базовой» частоте 2 Гц (120 мин ⁻¹)		5,4 (5,3; 5,7)	5,3 (5,2; 5,7)	5,3 (4,9; 5,7)	5,3 (5,1; 5,5)	<i>p</i> _{КВ-ОВ-6} = 0,9251* <i>p</i> _{КВ-ОВ-12} = 0,7148* <i>p</i> _{КВ-ОВ-24} = 0,6840* <i>p</i> _{ОВ-6-ОВ-12} = 0,6358* <i>p</i> _{ОВ-6-ОВ-24} = 0,7109* <i>p</i> _{ОВ-12-ОВ-24} = 0,6735*
Нагрузка ритмом высокой частоты						
4 Гц (240 мин ⁻¹)	ННП, ДДЛЖ _{макс?} мм рт. ст.	5,4 (5,1; 5,6)	5,7 (5,6; 5,8)	5,7 (5,4; 5,8)	5,4 (5,1; 5,8)	<i>p</i> _{КВ-ОВ-6} = 0,1306* <i>p</i> _{КВ-ОВ-12} = 0,6717* <i>p</i> _{КВ-ОВ-24} = 0,3198* <i>p</i> _{ОВ-6-ОВ-12} = 0,9577* <i>p</i> _{ОВ-6-ОВ-24} = 0,2008* <i>p</i> _{ОВ-12-ОВ-24} = 0,2659*
	ОНП, ДДЛЖ _{итог?} мм рт. ст.	5,3 (4,8; 5,6)	5,6 (5,3; 5,7)	5,8 (5,6; 5,9)	5,3 (5,1; 5,4)	<i>p</i> _{КВ-ОВ-6} = 0,6742* <i>p</i> _{КВ-ОВ-12} = 0,5635* <i>p</i> _{КВ-ОВ-24} = 0,7148* <i>p</i> _{ОВ-6-ОВ-12} = 0,2029* <i>p</i> _{ОВ-6-ОВ-24} = 0,1098* <i>p</i> _{ОВ-12-ОВ-24} = 0,0313*
5 Гц (300 мин ⁻¹)	ННП, ДДЛЖ _{макс?} мм рт. ст.	5,2 (4,6; 5,7)	7,5 (7,2; 7,7)	6,5 (6,4; 6,7)	6,3 (6,2; 6,5)	<i>p</i> _{КВ-ОВ-6} = 0,0008* <i>p</i> _{КВ-ОВ-12} = 0,0008* <i>p</i> _{КВ-ОВ-24} = 0,0008* <i>p</i> _{ОВ-6-ОВ-12} = 0,0009* <i>p</i> _{ОВ-6-ОВ-24} = 0,0008* <i>p</i> _{ОВ-12-ОВ-24} = 0,1893*
	ОНП, ДДЛЖ _{итог?} мм рт. ст.	5,5 (5,4; 5,5)	5,0 (4,8; 5,4)	5,3 (5,2; 5,9)	5,4 (5,3; 5,4)	<i>p</i> _{КВ-ОВ-6} = 0,0459* <i>p</i> _{КВ-ОВ-12} = 0,2480* <i>p</i> _{КВ-ОВ-24} = 0,1722* <i>p</i> _{ОВ-6-ОВ-12} = 0,0910* <i>p</i> _{ОВ-6-ОВ-24} = 0,1010* <i>p</i> _{ОВ-12-ОВ-24} = 0,5960*
6,7 Гц (400 мин ⁻¹)	ННП, ДДЛЖ _{макс?} мм рт. ст.	9,6 (8,8; 11,1)	15,9 (15,1; 16,3)	14,4 (13,5; 14,9)	13,0 (12,8; 14,7)	<i>p</i> _{КВ-ОВ-6} = 0,0008* <i>p</i> _{КВ-ОВ-12} = 0,0008* <i>p</i> _{КВ-ОВ-24} = 0,0008* <i>p</i> _{ОВ-6-ОВ-12} = 0,0313* <i>p</i> _{ОВ-6-ОВ-24} = 0,0101* <i>p</i> _{ОВ-12-ОВ-24} = 4306*
	ОНП, ДДЛЖ _{итог?} мм рт. ст.	5,6 (5,1; 6,8)	6,5 (6,3; 6,9)	7,0 (6,6; 7,4)	6,6 (6,4; 6,6)	<i>p</i> _{КВ-ОВ-6} = 0,5635* <i>p</i> _{КВ-ОВ-12} = 0,3181* <i>p</i> _{КВ-ОВ-24} = 0,2688* <i>p</i> _{ОВ-6-ОВ-12} = 0,0582* <i>p</i> _{ОВ-6-ОВ-24} = 0,7527* <i>p</i> _{ОВ-12-ОВ-24} = 0,0567*

Таблица 4. Продолжение
Table 4. Continued

Параметры		Подгруппы				Уровень значимости <i>p</i>
		КВ (<i>n</i> = 8)	ОВ-6 (<i>n</i> = 8)	ОВ-12 (<i>n</i> = 8)	ОВ-24 (<i>n</i> = 8)	
8,3 Гц (500 мин ⁻¹)	ННП, ДДЛЖ _{макс} [?] мм рт. ст.	12,8 (12,0; 14,4)	15,9 (15,0; 16,4)	15,6 (14,9; 16,4)	15,4 (15,0; 16,3)	$p_{\text{КВ-ОВ-6}} = 0,0087^*$ $p_{\text{КВ-ОВ-12}} = 0,0274^*$ $p_{\text{КВ-ОВ-24}} = 0,0063^*$ $p_{\text{ОВ-6-ОВ-12}} = 0,6360^*$ $p_{\text{ОВ-6-ОВ-24}} = 0,9169^*$ $p_{\text{ОВ-12-ОВ-24}} = 0,7128^*$
	ОНП, ДДЛЖ _{итог} [?] мм рт. ст.	6,7 (6,4; 7,3)	9,7 (8,8; 10,4)	10,0 (9,3; 10,4)	7,5 (7,3; 7,8)	$p_{\text{КВ-ОВ-6}} = 0,0008^*$ $p_{\text{КВ-ОВ-12}} = 0,0008^*$ $p_{\text{КВ-ОВ-24}} = 0,0459^*$ $p_{\text{ОВ-6-ОВ-12}} = 0,7128^*$ $p_{\text{ОВ-6-ОВ-24}} = 0,0008^*$ $p_{\text{ОВ-12-ОВ-24}} = 0,0008^*$

Примечания: таблица составлена авторами; * — по критерию Краскела — Уоллиса. Сокращения: ДДЛЖ — диастолическое давление в полости левого желудочка; ДДЛЖ_{макс} — максимальное значение диастолического давления в полости левого желудочка; ДДЛЖ_{итог} — итоговое значение диастолического давления в полости левого желудочка; ННП — начало нагрузочной пробы; ОНП — окончание нагрузочной пробы; КВ — контрольная подгруппа высокоустойчивых к стрессу животных; ОВ-6 — опытная подгруппа высокоустойчивых к стрессу животных через 6 ч после травмы; ОВ-12 — опытная подгруппа высокоустойчивых к стрессу животных через 12 ч после травмы; ОВ-24 — опытная подгруппа высокоустойчивых к стрессу животных через 24 ч после травмы.

Notes: the table is compiled by the authors; * — according to the Kruskal — Wallis test. Abbreviations: ДДЛЖ — left ventricular diastolic pressure; ДДЛЖ_{макс} — maximum value of left ventricular diastolic pressure; ДДЛЖ_{итог} — final value of left ventricular diastolic pressure; ННП — beginning of the stress test; ОНП — end of the stress test; КВ — control subgroup of highly stress-resistant animals; ОВ-6 — experimental subgroup of highly stress-resistant animals, 6 hours after contusion; ОВ-12 — experimental subgroup of highly stress-resistant animals, 12 hours after contusion; ОВ-24 — experimental subgroup of highly stress-resistant animals, 24 hours after contusion.

Таблица 5. Значения величины диастолического давления в полости левого желудочка (Ме (Q1; Q3)) изолированных сердец крыс с низким уровнем стрессоустойчивости через 6, 12 и 24 ч после травмы при нагрузке ритмом высокой частоты (Гц (мин⁻¹))

Table 5. Values of diastolic pressure in the left ventricular cavity (Median (Q1; Q3)) of isolated rat hearts with low stress resistance in 6, 12, and 24 hours after contusion under high-frequency rhythm loading (Hz (min⁻¹))

Параметры		Подгруппы				Уровень значимости <i>p</i>
		КН (<i>n</i> = 8)	ОН-6 (<i>n</i> = 8)	ОН-12 (<i>n</i> = 9)	ОН-24 (<i>n</i> = 8)	
Исходное ДДЛЖ (мм рт. ст.) после 30 мин стабилизации, при «базовой» частоте 2 Гц (120 мин ⁻¹)		5,5 (5,1; 5,7)	5,6 (5,4; 5,7)	5,6 (5,7; 5,4)	5,4 (5,4; 5,5)	$p_{\text{КН-ОН-6}} = 0,2480^*$ $p_{\text{КН-ОН-12}} = 0,8336^*$ $p_{\text{КН-ОН-24}} = 0,4945^*$ $p_{\text{ОН-6-ОН-12}} = 0,9164^*$ $p_{\text{ОН-6-ОН-24}} = 0,5286^*$ $p_{\text{ОН-12-ОН-24}} = 0,6650^*$
Нагрузка ритмом высокой частоты						
4 Гц (240 мин ⁻¹)	ННП, ДДЛЖ _{макс} [?] мм рт. ст.	5,4 (5,4; 5,7)	7,6 (7,3; 7,7)	6,6 (6,4; 6,7)	9,3 (8,6; 10,1)	$p_{\text{КН-ОН-6}} = 0,0008^*$ $p_{\text{КН-ОН-12}} = 0,0008^*$ $p_{\text{КН-ОН-24}} = 0,0008^*$ $p_{\text{ОН-6-ОН-12}} = 0,0008^*$ $p_{\text{ОН-6-ОН-24}} = 0,0008^*$ $p_{\text{ОН-12-ОН-24}} = 0,0008^*$
	ОНП, ДДЛЖ _{итог} [?] мм рт. ст.	5,4 (5,1; 5,7)	6,5 (6,2; 6,7)	5,7 (5,4; 5,7)	6,3 (5,9; 6,7)	$p_{\text{КН-ОН-6}} = 0,0008^*$ $p_{\text{КН-ОН-12}} = 0,6840^*$ $p_{\text{КН-ОН-24}} = 0,0054^*$ $p_{\text{ОН-6-ОН-12}} = 0,0008^*$ $p_{\text{ОН-6-ОН-24}} = 0,5635^*$ $p_{\text{ОН-12-ОН-24}} = 0,0117^*$

Параметры		Подгруппы				Уровень значимости <i>P</i>
		КН (<i>n</i> = 8)	ОН-6 (<i>n</i> = 8)	ОН-12 (<i>n</i> = 9)	ОН-24 (<i>n</i> = 8)	
5 Гц (300 мин ⁻¹)	ННП, ДДЛЖ _{макс} [?] мм рт. ст.	5,5 (5,2; 5,6)	10,7 (10,4; 11,5)	9,8 (9,6;10,4)	11,5 (11,0; 11,9)	$P_{\text{КН-ОН-6}} = 0,0008^*$ $P_{\text{КН-ОН-12}} = 0,0008^*$ $P_{\text{КН-ОН-24}} = 0,0008^*$ $P_{\text{ОН-6-ОН-12}} = 0,0157^*$ $P_{\text{ОН-6-ОН-24}} = 0,1563^*$ $P_{\text{ОН-12-ОН-24}} = 0,0016^*$
	ОНП, ДДЛЖ _{итог} [?] мм рт. ст.	5,6 (5,3; 5,8)	7,4 (7,2; 7,8)	5,6 (5,4;5,8)	6,4 (5,9; 6,9)	$P_{\text{КН-ОН-6}} = 0,0008^*$ $P_{\text{КН-ОН-12}} = 0,3181^*$ $P_{\text{КН-ОН-24}} = 0,0239^*$ $P_{\text{ОН-6-ОН-12}} = 0,0008^*$ $P_{\text{ОН-6-ОН-24}} = 0,0033^*$ $P_{\text{ОН-12-ОН-24}} = 0,0239^*$
6,7 Гц (400 мин ⁻¹)	ННП, ДДЛЖ _{макс} [?] мм рт. ст.	10,4 (10,2; 10,8)	18,7 (18,4; 20,1)	17,8 (16,2;18,6)	14,5 (14,1; 15,0)	$P_{\text{КН-ОН-6}} = 0,0008^*$ $P_{\text{КН-ОН-12}} = 0,0008^*$ $P_{\text{КН-ОН-24}} = 0,0019^*$ $P_{\text{ОН-6-ОН-12}} = 0,3181^*$ $P_{\text{ОН-6-ОН-24}} = 0,0045^*$ $P_{\text{ОН-12-ОН-24}} = 0,0037^*$
	ОНП, ДДЛЖ _{итог} [?] мм рт.ст.	6,0 (5,6; 8,2)	8,6 (8,4; 8,7)	8,1 (7,7;8,4)	8,3 (7,7; 8,7)	$P_{\text{КН-ОН-6}} = 0,0033^*$ $P_{\text{КН-ОН-12}} = 0,3448^*$ $P_{\text{КН-ОН-24}} = 0,0098^*$ $P_{\text{ОН-6-ОН-12}} = 0,0742^*$ $P_{\text{ОН-6-ОН-24}} = 0,2688^*$ $P_{\text{ОН-12-ОН-24}} = 0,0701^*$
8,3 Гц (500 мин ⁻¹)	ННП, ДДЛЖ _{макс} [?] мм рт. ст.	13,7 (12,1; 14,9)	19,6 (18,4; 23,3)	18,2 (16,2;18,8)	16,3 (15,7; 16,6)	$P_{\text{КН-ОН-6}} = 0,0008^*$ $P_{\text{КН-ОН-12}} = 0,0011^*$ $P_{\text{КН-ОН-24}} = 0,0174^*$ $P_{\text{ОН-6-ОН-12}} = 0,1722^*$ $P_{\text{ОН-6-ОН-24}} = 0,0883^*$ $P_{\text{ОН-12-ОН-24}} = 0,1720^*$
	ОНП, ДДЛЖ _{итог} [?] мм рт. ст.	7,4 (7,0; 7,5)	14,1 (12,8; 16,8)	16,0 (14,2;16,8)	9,6 (9,1; 10,2)	$P_{\text{КН-ОН-6}} = 0,0008^*$ $P_{\text{КН-ОН-12}} = 0,0008^*$ $P_{\text{КН-ОН-24}} = 0,0066^*$ $P_{\text{ОН-6-ОН-12}} = 0,2936^*$ $P_{\text{ОН-6-ОН-24}} = 0,0066^*$ $P_{\text{ОН-12-ОН-24}} = 0,0066^*$

Примечания: таблица составлена авторами; * — по критерию Краскела — Уоллиса. Сокращения: ДДЛЖ — диастолическое давление в полости левого желудочка; ДДЛЖ_{макс} — максимальное значение диастолического давления в полости левого желудочка; ДДЛЖ_{итог} — итоговое значение диастолического давления в полости левого желудочка; ННП — начало нагрузочной пробы; ОНП — окончание нагрузочной пробы; КН — контрольная подгруппа низкоустойчивых к стрессу животных; ОН-6 — опытная подгруппа низкоустойчивых к стрессу животных через 6 ч после травмы; ОН-12 — опытная подгруппа низкоустойчивых к стрессу животных через 12 ч после травмы; ОН-24 — опытная подгруппа низкоустойчивых к стрессу животных через 24 ч после травмы.

Notes: the table is compiled by the authors; * — according to the Kruskal — Wallis test. Abbreviations: ДДЛЖ — left ventricular diastolic pressure; ДДЛЖ_{макс} — maximum value of left ventricular diastolic pressure; ДДЛЖ_{итог} — final value of left ventricular diastolic pressure; ННП — beginning of the stress test; ОНП — end of the stress test; КН — control subgroup of low stress-resistant animals; ОН-6 — experimental subgroup of low stress-resistant animals, 6 hours after contusion; ОН-12 — experimental subgroup of low stress-resistant animals, 12 hours after contusion; ОН-24 — experimental subgroup of low stress-resistant animals, 24 hours after contusion.

Таблица 6. Значения величины развиваемого левым желудочком давления (Me (Q1; Q3)) изолированных сердец крыс с высоким уровнем стрессоустойчивости через 6, 12 и 24 ч после травмы при нагрузке ритмом высокой частоты (Гц (мин⁻¹))

Table 6. Values of pressure developed by the left ventricle (Median (Q1; Q3)) of isolated rat hearts with high stress resistance in 6, 12, and 24 hours after contusion under high-frequency rhythm test (Hz (min⁻¹))

Параметры		Подгруппы				Уровень значимости <i>p</i>
		КВ (<i>n</i> = 8)	ОВ-6 (<i>n</i> = 8)	ОВ-12 (<i>n</i> = 8)	ОВ-24 (<i>n</i> = 8)	
Исходное РЛЖД (мм рт. ст.) после 30 мин стабилизации, при «базовой» частоте 2 Гц (120 мин ⁻¹)		78,2 (76,4; 80,0)	61,3 (59,7; 63,3)	51,4 (50,1; 53,5)	52,6 (49,8; 55,5)	$p_{\text{КВ-ОВ-6}} < 0,0001^*$ $p_{\text{КВ-ОВ-12}} < 0,0001^*$ $p_{\text{КВ-ОВ-24}} < 0,0001^*$ $p_{\text{ОВ-6-ОВ-12}} = 0,0016^*$ $p_{\text{ОВ-6-ОВ-24}} = 0,0008^*$ $p_{\text{ОВ-12-ОВ-24}} = 0,9581^*$
Нагрузка ритмом высокой частоты						
4 Гц (240 мин ⁻¹)	ННП, РЛЖД _{макс} [?] мм рт. ст.	77,0 (72,6; 80,3)	83,3 (82,1; 84,8)	72,3 (68,7; 80,4)	74,7 (72,2; 76,0)	$p_{\text{КВ-ОВ-6}} < 0,0001^*$ $p_{\text{КВ-ОВ-12}} = 0,0011^*$ $p_{\text{КВ-ОВ-24}} = 0,0003^*$ $p_{\text{ОВ-6-ОВ-12}} = 0,0209^*$ $p_{\text{ОВ-6-ОВ-24}} = 0,0008^*$ $p_{\text{ОВ-12-ОВ-24}} = 0,9452^*$
	ОНП, РЛЖД _{итог} [?] мм рт. ст.	69,3 (65,6; 72,3)	53,8 (52,0; 54,7)	55,9 (54,0; 56,5)	55,2 (53,0; 57,8)	$p_{\text{КВ-ОВ-6}} < 0,0001^*$ $p_{\text{КВ-ОВ-12}} < 0,0001^*$ $p_{\text{КВ-ОВ-24}} < 0,0001^*$ $p_{\text{ОВ-6-ОВ-12}} = 0,3181^*$ $p_{\text{ОВ-6-ОВ-24}} = 0,3445^*$ $p_{\text{ОВ-12-ОВ-24}} = 0,9164^*$
5 Гц (300 мин ⁻¹)	ННП, РЛЖД _{макс} [?] мм рт. ст.	88,2 (87,1; 89,3)	61,2 (59,3; 63,5)	84,0 (80,0; 88,9)	76,3 (74,7; 77,2)	$p_{\text{КВ-ОВ-6}} < 0,0001^*$ $p_{\text{КВ-ОВ-12}} = 0,3446^*$ $p_{\text{КВ-ОВ-24}} < 0,0001^*$ $p_{\text{ОВ-6-ОВ-12}} = 0,0008^*$ $p_{\text{ОВ-6-ОВ-24}} = 0,0008^*$ $p_{\text{ОВ-12-ОВ-24}} = 0,0033^*$
	ОНП, РЛЖД _{итог} [?] мм рт. ст.	57,0 (56,5; 57,5)	39,1 (38,5; 42,8)	63,9 (61,9; 64,4)	51,3 (49,2; 53,4)	$p_{\text{КВ-ОВ-6}} < 0,0001^*$ $p_{\text{КВ-ОВ-12}} < 0,0001^*$ $p_{\text{КВ-ОВ-24}} < 0,0001^*$ $p_{\text{ОВ-6-ОВ-12}} = 0,0008^*$ $p_{\text{ОВ-6-ОВ-24}} = 0,0008^*$ $p_{\text{ОВ-12-ОВ-24}} = 0,0008^*$
6,7 Гц (400 мин ⁻¹)	ННП, РЛЖД _{макс} [?] мм рт. ст.	79,6 (75,2; 82,3)	61,2 (58,3; 63,4)	78,7 (74,4; 80,4)	56,1 (55,6; 57,2)	$p_{\text{КВ-ОВ-6}} = 0,0001^*$ $p_{\text{КВ-ОВ-12}} = 0,1152^*$ $p_{\text{КВ-ОВ-24}} < 0,0001^*$ $p_{\text{ОВ-6-ОВ-12}} = 0,0008^*$ $p_{\text{ОВ-6-ОВ-24}} = 0,0063^*$ $p_{\text{ОВ-12-ОВ-24}} = 0,0008^*$
	ОНП, РЛЖД _{итог} [?] мм рт. ст.	44,4 (42,5; 47,1)	34,8 (33,1; 35,6)	45,5 (44,3; 50,1)	37,2 (35,1; 39,8)	$p_{\text{КВ-ОВ-6}} < 0,0001^*$ $p_{\text{КВ-ОВ-12}} < 0,0001^*$ $p_{\text{КВ-ОВ-24}} = 0,0001^*$ $p_{\text{ОВ-6-ОВ-12}} = 0,0008^*$ $p_{\text{ОВ-6-ОВ-24}} = 0,0742^*$ $p_{\text{ОВ-12-ОВ-24}} = 0,0008^*$

Параметры		Подгруппы				Уровень значимости <i>p</i>
		КВ (<i>n</i> = 8)	ОВ-6 (<i>n</i> = 8)	ОВ-12 (<i>n</i> = 8)	ОВ-24 (<i>n</i> = 8)	
8,3 Гц (500 мин ⁻¹)	ННП, РЛЖД _{макс} [?] мм рт. ст.	85,5 (84,2; 87,2)	56,0 (54,9; 56,8)	83,9 (80,0; 92,5)	45,9 (44,4; 48,5)	$p_{\text{КВ-ОВ-6}} < 0,0001^*$ $p_{\text{КВ-ОВ-12}} = 0,0005^*$ $p_{\text{КВ-ОВ-24}} = 0,0001^*$ $p_{\text{ОВ-6-ОВ-12}} = 0,0008^*$ $p_{\text{ОВ-6-ОВ-24}} = 0,0023^*$ $p_{\text{ОВ-12-ОВ-24}} = 0,0008^*$
	ОНП, РЛЖД _{итог} [?] мм рт. ст.	43,2 (40,5; 43,9)	23,8 (22,8; 26,2)	31,2 (29,9; 31,7)	31,7 (30,2; 33,1)	$p_{\text{КВ-ОВ-6}} < 0,0001^*$ $p_{\text{КВ-ОВ-12}} < 0,0001^*$ $p_{\text{КВ-ОВ-24}} = 0,0001^*$ $p_{\text{ОВ-6-ОВ-12}} = 0,0008^*$ $p_{\text{ОВ-6-ОВ-24}} = 0,0028^*$ $p_{\text{ОВ-12-ОВ-24}} = 0,7527^*$

Примечания: таблица составлена авторами; * — по критерию Краскала — Уоллиса. Сокращения: РЛЖД — развиваемое левым желудочком давление; РЛЖД_{макс} — максимальное значение развиваемого левым желудочком давления; РЛЖД_{итог} — итоговое значение развиваемого левым желудочком давления; ННП — начало нагрузочной пробы; ОНП — окончание нагрузочной пробы; КВ — контрольная подгруппа высокоустойчивых к стрессу животных; ОВ-6 — опытная подгруппа высокоустойчивых к стрессу животных через 6 ч после травмы; ОВ-12 — опытная подгруппа высокоустойчивых к стрессу животных через 12 ч после травмы; ОВ-24 — опытная подгруппа высокоустойчивых к стрессу животных через 24 ч после травмы.

Notes: the table is compiled by the authors; * — according to the Kruskal — Wallis test. Abbreviations: РЛЖД — pressure developed by the left ventricle; РЛЖД_{макс} — maximum value of pressure developed by the left ventricle; РЛЖД_{итог} — final value of pressure developed by the left ventricle; ННП — beginning of the stress test; ОНП — end of the stress test; КВ — control subgroup of highly stress-resistant animals; ОВ-6 — experimental subgroup of highly stress-resistant animals, 6 hours after contusion; ОВ-12 — experimental subgroup of highly stress-resistant animals, 12 hours after contusion; ОВ-24 — experimental subgroup of highly stress-resistant animals, 24 hours after contusion.

Таблица 7. Значения величины развиваемого левым желудочком давления (Me (Q1; Q3)) изолированных сердец крыс с низким уровнем стрессоустойчивости через 6, 12 и 24 ч после травмы при нагрузке ритмом высокой частоты (Гц (мин⁻¹))

Table 7. Values of pressure developed by the left ventricle (Median (Q1; Q3)) of isolated rat hearts with low stress resistance in 6, 12, and 24 hours after contusion under high-frequency rhythm test (Hz (min⁻¹))

Параметры		Подгруппы				Уровень значимости <i>p</i>
		КН (<i>n</i> = 8)	ОН-6 (<i>n</i> = 8)	ОН-12 (<i>n</i> = 9)	ОН-24 (<i>n</i> = 8)	
Исходное РЛЖД (мм рт. ст.) после 30 мин стабилизации, при «базовой» частоте 2 Гц (120 мин ⁻¹)		78,2 (74,0; 81,9)	38,6 (37,8; 39,8)	42,9 (41,3; 44,5)	28,8 (28,6; 30,3)	$p_{\text{КН-ОН-6}} < 0,0001^*$ $p_{\text{КН-ОН-12}} < 0,0001^*$ $p_{\text{КН-ОН-24}} < 0,0001^*$ $p_{\text{ОН-6-ОН-12}} = 0,0033^*$ $p_{\text{ОН-6-ОН-24}} = 0,0011^*$ $p_{\text{ОН-12-ОН-24}} = 0,0008^*$
Нагрузка ритмом высокой частоты						
4 Гц (240 мин ⁻¹)	ННП, РЛЖД _{макс} [?] мм рт. ст.	75,1 (74,0; 76,5)	114,7 (112,4; 117,7)	87,8 (84,4; 89,9)	29,3 (27,1; 30,9)	$p_{\text{КН-ОН-6}} < 0,0001^*$ $p_{\text{КН-ОН-12}} = 0,00011^*$ $p_{\text{КН-ОН-24}} = 0,0003^*$ $p_{\text{ОН-6-ОН-12}} = 0,0008^*$ $p_{\text{ОН-6-ОН-24}} = 0,0008^*$ $p_{\text{ОН-12-ОН-24}} = 0,0008^*$
	ОНП, РЛЖД _{итог} [?] мм рт. ст.	66,9 (66,3; 68,2)	39,2 (38,4; 43,6)	42,0 (40,8; 47,1)	28,8 (26,4; 30,0)	$p_{\text{КН-ОН-6}} < 0,0001^*$ $p_{\text{КН-ОН-12}} < 0,0001^*$ $p_{\text{КН-ОН-24}} < 0,0001^*$ $p_{\text{ОН-6-ОН-12}} = 0,0742^*$ $p_{\text{ОН-6-ОН-24}} = 0,0008^*$ $p_{\text{ОН-12-ОН-24}} = 0,0008^*$

Таблица 7. Продолжение
Table 7. Continued

Параметры		Подгруппы				Уровень значимости <i>P</i>
		КН (<i>n</i> = 8)	ОН-6 (<i>n</i> = 8)	ОН-12 (<i>n</i> = 9)	ОН-24 (<i>n</i> = 8)	
5 Гц (300 мин ⁻¹)	ННП, РЛЖД _{макс} [°] мм рт. ст.	86,9 (85,3; 88,9)	62,9 (61,4; 64,2)	83,8 (82,8; 88,2)	19,5 (18,2; 20,3)	$P_{\text{КН-ОН-6}} < 0,0001^*$ $P_{\text{КН-ОН-12}} = 0,1722^*$ $P_{\text{КН-ОН-24}} < 0,0001^*$ $P_{\text{ОН-6-ОН-12}} = 0,0008^*$ $P_{\text{ОН-6-ОН-24}} = 0,0008^*$ $P_{\text{ОН-12-ОН-24}} = 0,0008^*$
	ОНП, РЛЖД _{итог} [°] мм рт. ст.	55,4 (53,9; 56,7)	30,2 (28,3; 32,4)	50,0 (46,2; 51,7)	19,5 (17,2; 20,5)	$P_{\text{КН-ОН-6}} < 0,0001^*$ $P_{\text{КН-ОН-12}} < 0,0001^*$ $P_{\text{КН-ОН-24}} < 0,0001^*$ $P_{\text{ОН-6-ОН-12}} = 0,0008^*$ $P_{\text{ОН-6-ОН-24}} = 0,0008^*$ $P_{\text{ОН-12-ОН-24}} = 0,0008^*$
6,7 Гц (400 мин ⁻¹)	ННП, РЛЖД _{макс} [°] мм рт. ст.	77,4 (76,2; 78,8)	64,8 (61,7; 66,9)	75,8 (72,3; 77,6)	11,2 (8,2; 13,6)	$P_{\text{КН-ОН-6}} < 0,0001^*$ $P_{\text{КН-ОН-12}} = 0,4008^*$ $P_{\text{КН-ОН-24}} < 0,0001^*$ $P_{\text{ОН-6-ОН-12}} = 0,0008^*$ $P_{\text{ОН-6-ОН-24}} = 0,0008^*$ $P_{\text{ОН-12-ОН-24}} = 0,0019^*$
	ОНП, РЛЖД _{итог} [°] мм рт. ст.	44,0 (42,1; 45,1)	29,7 (22,7; 30,1)	34,1 (31,6; 36,7)	6,8 (5,4; 8,8)	$P_{\text{КН-ОН-6}} < 0,0001^*$ $P_{\text{КН-ОН-12}} = 0,0003^*$ $P_{\text{КН-ОН-24}} = 0,0001^*$ $P_{\text{ОН-6-ОН-12}} = 0,0023^*$ $P_{\text{ОН-6-ОН-24}} = 0,0023^*$ $P_{\text{ОН-12-ОН-24}} = 0,0019^*$
8,3 Гц (500 мин ⁻¹)	ННП, РЛЖД _{макс} [°] мм рт. ст.	84,2 (81,9; 85,1)	60,0 (57,9; 61,8)	70,4 (68,4; 71,3)	10,8 (9,0; 11,2)	$P_{\text{КН-ОН-6}} < 0,0001^*$ $P_{\text{КН-ОН-12}} = 0,0005^*$ $P_{\text{КН-ОН-24}} = 0,0001^*$ $P_{\text{ОН-6-ОН-12}} = 0,0023^*$ $P_{\text{ОН-6-ОН-24}} = 0,0066^*$ $P_{\text{ОН-12-ОН-24}} = 0,0066^*$
	ОНП, РЛЖД _{итог} [°] мм рт. ст.	40,2 (36,3; 42,9)	10,8 (9,9; 11,8)	20,2 (17,4; 22,1)	3,5 (2,9; 4,0)	$P_{\text{КН-ОН-6}} < 0,0001^*$ $P_{\text{КН-ОН-12}} < 0,0001^*$ $P_{\text{КН-ОН-24}} = 0,0001^*$ $P_{\text{ОН-6-ОН-12}} = 0,0008^*$ $P_{\text{ОН-6-ОН-24}} = 0,0272^*$ $P_{\text{ОН-12-ОН-24}} = 0,0066^*$

Примечания: таблица составлена авторами; * — по критерию Краскела — Уоллиса. Сокращения: РЛЖД — развиваемое левым желудочком давление; РЛЖД_{макс} — максимальное значение развиваемого левым желудочком давления; РЛЖД_{итог} — итоговое значение развиваемого левым желудочком давления; ННП — начало нагрузочной пробы; ОНП — окончание нагрузочной пробы; КН — контрольная подгруппа низкоустойчивых к стрессу животных; ОН-6 — опытная подгруппа низкоустойчивых к стрессу животных через 6 ч после травмы; ОН-12 — опытная подгруппа низкоустойчивых к стрессу животных через 12 ч после травмы; ОН-24 — опытная подгруппа низкоустойчивых к стрессу животных через 24 ч после травмы.

Notes: the table is compiled by the authors; * — according to the Kruskal — Wallis test. Abbreviations: РЛЖД — pressure developed by the left ventricle; РЛЖД_{макс} — maximum value of pressure developed by the left ventricle; РЛЖД_{итог} — final value of pressure developed by the left ventricle; ННП — beginning of the stress test; ОНП — end of the stress test; КН — control subgroup of low stress-resistant animals; ОН-6 — experimental subgroup of low stress-resistant animals, 6 hours after contusion; ОН-12 — experimental subgroup of low stress-resistant animals, 12 hours after contusion; ОН-24 — experimental subgroup of low stress-resistant animals, 24 hours after contusion.

Таблица 8. Значения величины скорости сокращения левого желудочка (Ме (Q1; Q3)) изолированных сердец крыс с высоким уровнем стрессоустойчивости через 6, 12 и 24 ч после травмы при нагрузке ритмом высокой частоты (Гц (мин⁻¹))

Table 8. Values of left ventricular contraction rate (Median (Q1; Q3)) of isolated rat hearts with high stress resistance in 6, 12, and 24 hours after contusion under high-frequency rhythm test (Hz (min⁻¹))

Параметры		Подгруппы				Уровень значимости <i>P</i>
		КВ (<i>n</i> = 8)	ОВ-6 (<i>n</i> = 8)	ОВ-12 (<i>n</i> = 8)	ОВ-24 (<i>n</i> = 8)	
Исходная + <i>dP/dt</i> (мм рт. ст./с) после 30 мин стабилизации, при «базовой» частоте 2 Гц (120 мин ⁻¹)		1352,4 (1288,7; 1391,6)	1098,7 (1006,4; 1168,5)	906,6 (850,5; 956,1)	915,9 (893,2; 958,1)	<i>P</i> _{КВ-ОВ-6} < 0,0001* <i>P</i> _{КВ-ОВ-12} < 0,0001* <i>P</i> _{КВ-ОВ-24} < 0,0001* <i>P</i> _{ОВ-6-ОВ-12} = 0,0023* <i>P</i> _{ОВ-6-ОВ-24} = 0,0023* <i>P</i> _{ОВ-12-ОВ-24} = 0,7527*
Нагрузка ритмом высокой частоты						
4 Гц (240 мин ⁻¹)	ННП, + <i>dP/dt</i> _{макс} [?] мм рт. ст./с	1347,5 (1304,7; 1370,9)	1446,5 (1358,6; 1522,7)	1201,6 (1156,5; 1389,0)	1240,8 (1195,3; 1305,1)	<i>P</i> _{КВ-ОВ-6} < 0,0001* <i>P</i> _{КВ-ОВ-12} = 0,0019* <i>P</i> _{КВ-ОВ-24} = 0,0003* <i>P</i> _{ОВ-6-ОВ-12} = 0,0274* <i>P</i> _{ОВ-6-ОВ-24} = 0,0046* <i>P</i> _{ОВ-12-ОВ-24} = 0,8336*
	ОНП, + <i>dP/dt</i> _{итог} [?] мм рт. ст./с	1218,3 (1161,6; 1223,4)	968,8 (939,4; 1008,0)	1013,0 (958,8; 1053,3)	962,3 (929,6; 996,4)	<i>P</i> _{КВ-ОВ-6} < 0,0001* <i>P</i> _{КВ-ОВ-12} < 0,0001* <i>P</i> _{КВ-ОВ-24} < 0,0001* <i>P</i> _{ОВ-6-ОВ-12} = 0,2480* <i>P</i> _{ОВ-6-ОВ-24} = 0,7527* <i>P</i> _{ОВ-12-ОВ-24} = 0,2076*
5 Гц (300 мин ⁻¹)	ННП, + <i>dP/dt</i> _{макс} [?] мм рт. ст./с	1544,0 (1428,8; 1559,0)	1060,7 (1057,3; 1085,2)	1427,7 (1326,1; 1575,9)	1332,7 (1253,3; 1400,5)	<i>P</i> _{КВ-ОВ-6} < 0,0001* <i>P</i> _{КВ-ОВ-12} = 0,3717* <i>P</i> _{КВ-ОВ-24} < 0,0001* <i>P</i> _{ОВ-6-ОВ-12} = 0,0008* <i>P</i> _{ОВ-6-ОВ-24} = 0,0008* <i>P</i> _{ОВ-12-ОВ-24} = 0,1722*
	ОНП, + <i>dP/dt</i> _{итог} [?] мм рт. ст./с	945,6 (937,9; 988,3)	710,0 (708,7; 748,7)	1091,4 (1041,3; 1147,0)	908,0 (869,6; 941,8)	<i>P</i> _{КВ-ОВ-6} < 0,0001* <i>P</i> _{КВ-ОВ-12} = 0,0003* <i>P</i> _{КВ-ОВ-24} = 0,0003* <i>P</i> _{ОВ-6-ОВ-12} = 0,0008* <i>P</i> _{ОВ-6-ОВ-24} = 0,0033* <i>P</i> _{ОВ-12-ОВ-24} = 0,0011*
6,7 Гц (400 мин ⁻¹)	ННП, + <i>dP/dt</i> _{макс} [?] мм рт. ст./с	1468,6 (1385,6; 1512,1)	1233,3 (1197,1; 1246,4)	1416,2 (1360,3; 1530,0)	1117,8 (1104,7; 1207,7)	<i>P</i> _{КВ-ОВ-6} = 0,0011* <i>P</i> _{КВ-ОВ-12} = 0,4008* <i>P</i> _{КВ-ОВ-24} < 0,0001* <i>P</i> _{ОВ-6-ОВ-12} = 0,0016* <i>P</i> _{ОВ-6-ОВ-24} = 0,0208* <i>P</i> _{ОВ-12-ОВ-24} = 0,0008*
	ОНП, + <i>dP/dt</i> _{итог} [?] мм рт. ст./с	799,0 (753,9; 802,3)	660,3 (621,8; 671,0)	886,9 (773,9; 904,6)	694,4 (646,5; 715,3)	<i>P</i> _{КВ-ОВ-6} < 0,0001* <i>P</i> _{КВ-ОВ-12} = 0,0002* <i>P</i> _{КВ-ОВ-24} = 0,0001* <i>P</i> _{ОВ-6-ОВ-12} = 0,0008* <i>P</i> _{ОВ-6-ОВ-24} = 0,1722* <i>P</i> _{ОВ-12-ОВ-24} = 0,0023*

Таблица 8. Продолжение
Table 8. Continued

Параметры		Подгруппы				Уровень значимости <i>p</i>
		КВ (<i>n</i> = 8)	ОВ-6 (<i>n</i> = 8)	ОВ-12 (<i>n</i> = 8)	ОВ-24 (<i>n</i> = 8)	
8,3 Гц (500 мин ⁻¹)	ННП, $+dP/dt_{\text{макс}}$ мм рт. ст./с	1604,1 (1559,3; 1629,5)	1155,3 (1100,3; 1180,4)	1669,5 (1556,4; 1764,2)	1025,4 (1015,7; 1031,5)	$p_{\text{КВ-ОВ-6}} < 0,0001^*$ $p_{\text{КВ-ОВ-12}} = 0,0010^*$ $p_{\text{КВ-ОВ-24}} = 0,0001^*$ $p_{\text{ОВ-6-ОВ-12}} = 0,0008^*$ $p_{\text{ОВ-6-ОВ-24}} = 0,0023^*$ $p_{\text{ОВ-12-ОВ-24}} = 0,0008^*$
	ОНП, $+dP/dt_{\text{итог}}$ мм рт. ст./с	780,8 (760,5; 821,8)	572,3 (531,5; 614,6)	678,6 (666,0; 701,8)	628,6 (577,7; 646,7)	$p_{\text{КВ-ОВ-6}} < 0,0001^*$ $p_{\text{КВ-ОВ-12}} < 0,0001^*$ $p_{\text{КВ-ОВ-24}} = 0,0002^*$ $p_{\text{ОВ-6-ОВ-12}} = 0,0011^*$ $p_{\text{ОВ-6-ОВ-24}} = 0,1152^*$ $p_{\text{ОВ-12-ОВ-24}} = 0,0209^*$

Примечания: таблица составлена авторами; * — по критерию Краскела — Уоллиса. Сокращения: $+dP/dt$ — скорость сокращения левого желудочка; $+dP/dt_{\text{макс}}$ — максимальное значение скорости сокращения левого желудочка; $+dP/dt_{\text{итог}}$ — итоговое значение скорости сокращения левого желудочка; ННП — начало нагрузочной пробы; ОНП — окончание нагрузочной пробы; КВ — контрольная подгруппа высокоустойчивых к стрессу животных; ОВ-6 — опытная подгруппа высокоустойчивых к стрессу животных через 6 ч после травмы; ОВ-12 — опытная подгруппа высокоустойчивых к стрессу животных через 12 ч после травмы; ОВ-24 — опытная подгруппа высокоустойчивых к стрессу животных через 24 ч после травмы.

Notes: the table is compiled by the authors; * — according to the Kruskal — Wallis test. Abbreviations: $+dP/dt$ — left ventricular contraction rate; $+dP/dt_{\text{макс}}$ — maximum value of left ventricular contraction rate; $+dP/dt_{\text{итог}}$ — final value of left ventricular contraction rate; ННП — beginning of the stress test; ОНП — end of the stress test; КВ — control subgroup of highly stress-resistant animals; ОВ-6 — experimental subgroup of highly stress-resistant animal, 6 hours after contusion; ОВ-12 — experimental subgroup of highly stress-resistant animals, 12 hours after contusion; ОВ-24 — experimental subgroup of highly stress-resistant animals, 24 hours after contusion.

Таблица 9. Значения величины скорости сокращения левого желудочка (Me (Q1; Q3)) изолированных сердец крыс с низким уровнем стрессоустойчивости через 6, 12 и 24 ч после травмы при нагрузке ритмом высокой частоты (Гц (мин⁻¹))
Table 9. Values of left ventricular contraction rate (Median (Q1; Q3)) of isolated rat hearts with low stress resistance in 6, 12, and 24 hours after contusion under high-frequency rhythm test (Hz (min⁻¹))

Параметры		Подгруппы				Уровень значимости <i>p</i>
		КН (<i>n</i> = 8)	ОН-6 (<i>n</i> = 8)	ОН-12 (<i>n</i> = 9)	ОН-24 (<i>n</i> = 8)	
Исходная $+dP/dt$ (мм рт. ст./с) после 30 мин стабилизации, при «базовой» частоте 2 Гц (120 мин ⁻¹)		1275,5 (1241,0; 1348,7)	675,6 (657,0; 690,4)	772,1 (742,6; 820,1)	562,6 (542,9; 577,8)	$p_{\text{КН-ОН-6}} < 0,0001^*$ $p_{\text{КН-ОН-12}} < 0,0001^*$ $p_{\text{КН-ОН-24}} < 0,0001^*$ $p_{\text{ОН-6-ОН-12}} = 0,0023^*$ $p_{\text{ОН-6-ОН-24}} = 0,0011^*$ $p_{\text{ОН-12-ОН-24}} = 0,0008^*$
Нагрузка ритмом высокой частоты						
4 Гц (240 мин ⁻¹)	ННП, $+dP/dt_{\text{макс}}$ мм рт. ст./с	1325,6 (1247,9; 1392,7)	2007,3 (1946,0; 2088,3)	1489,9 (1454,7; 1525,0)	616,4 (591,0; 652,7)	$p_{\text{КН-ОН-6}} = 0,0002^*$ $p_{\text{КН-ОН-12}} = 0,0019^*$ $p_{\text{КН-ОН-24}} = 0,0002^*$ $p_{\text{ОН-6-ОН-12}} = 0,0008^*$ $p_{\text{ОН-6-ОН-24}} = 0,0008^*$ $p_{\text{ОН-12-ОН-24}} = 0,0008^*$
	ОНП, $+dP/dt_{\text{итог}}$ мм рт. ст./с	1185,8 (1129,4; 1249,0)	741,2 (706,5; 783,1)	795,4 (763,0; 850,1)	541,5 (517,8; 591,3)	$p_{\text{КН-ОН-6}} < 0,0001^*$ $p_{\text{КН-ОН-12}} < 0,0001^*$ $p_{\text{КН-ОН-24}} < 0,0001^*$ $p_{\text{ОН-6-ОН-12}} = 0,1560^*$ $p_{\text{ОН-6-ОН-24}} = 0,0008^*$ $p_{\text{ОН-12-ОН-24}} = 0,0008^*$

Параметры		Подгруппы				Уровень значимости <i>P</i>
		КН (<i>n</i> = 8)	ОН-6 (<i>n</i> = 8)	ОН-12 (<i>n</i> = 9)	ОН-24 (<i>n</i> = 8)	
5 Гц (300 мин ⁻¹)	ННП, $+dP/dt_{\text{макс}}$ мм рт. ст./с	1510,7 (1462,2; 1573,1)	1162,9 (1133,7; 1180,0)	1469,0 (1449,6; 1477,9)	477,7 (457,5; 500,6)	$P_{\text{КН-ОН-6}} < 0,0001^*$ $P_{\text{КН-ОН-12}} = 0,1722^*$ $P_{\text{КН-ОН-24}} < 0,0001^*$ $P_{\text{ОН-6-ОН-12}} = 0,0008^*$ $P_{\text{ОН-6-ОН-24}} = 0,0008^*$ $P_{\text{ОН-12-ОН-24}} = 0,0008^*$
	ОНП, $+dP/dt_{\text{итог}}$ мм рт. ст./с	923,2 (896,4; 952,8)	575,4 (565,1; 632,1)	889,8 (831,0; 914,8)	387,6 (357,0; 421,0)	$P_{\text{КН-ОН-6}} < 0,0001^*$ $P_{\text{КН-ОН-12}} = 0,0003^*$ $P_{\text{КН-ОН-24}} = 0,0003^*$ $P_{\text{ОН-6-ОН-12}} = 0,0008^*$ $P_{\text{ОН-6-ОН-24}} = 0,0008^*$ $P_{\text{ОН-12-ОН-24}} = 0,0008^*$
6,7 Гц (400 мин ⁻¹)	ННП, $+dP/dt_{\text{макс}}$ мм рт. ст./с	1380,4 (1340,1; 1458,9)	1278,5 (1256,2; 1433,8)	1516,6 (1483,1; 1571,2)	427,0 (377,7; 483,8)	$P_{\text{КН-ОН-6}} = 0,0011^*$ $P_{\text{КН-ОН-12}} = 0,1560^*$ $P_{\text{КН-ОН-24}} < 0,0001^*$ $P_{\text{ОН-6-ОН-12}} = 0,0033^*$ $P_{\text{ОН-6-ОН-24}} = 0,0019^*$ $P_{\text{ОН-12-ОН-24}} = 0,0019^*$
	ОНП, $+dP/dt_{\text{итог}}$ мм рт. ст./с	784,8 (769,1; 821,2)	594,3 (513,3; 631,9)	659,7 (649,7; 690,0)	235,0 (212,3; 288,6)	$P_{\text{КН-ОН-6}} < 0,0001^*$ $P_{\text{КН-ОН-12}} = 0,0002^*$ $P_{\text{КН-ОН-24}} = 0,0001^*$ $P_{\text{ОН-6-ОН-12}} = 0,0157^*$ $P_{\text{ОН-6-ОН-24}} = 0,0019^*$ $P_{\text{ОН-12-ОН-24}} = 0,0019^*$
8,3 Гц (500 мин ⁻¹)	ННП, $+dP/dt_{\text{макс}}$ мм рт. ст./с	1553,5 (1492,0; 1683,3)	1283,3 (1245,8; 1306,1)	1297,9 (1270,9; 1351,4)	437,4 (411,9; 444,0)	$P_{\text{КН-ОН-6}} < 0,0001^*$ $P_{\text{КН-ОН-12}} = 0,0010^*$ $P_{\text{КН-ОН-24}} = 0,0001^*$ $P_{\text{ОН-6-ОН-12}} = 0,2480^*$ $P_{\text{ОН-6-ОН-24}} = 0,0066^*$ $P_{\text{ОН-12-ОН-24}} = 0,0066^*$
	ОНП, $+dP/dt_{\text{итог}}$ мм рт. ст./с	745,6 (694,8; 794,0)	404,6 (354,2; 429,3)	562,8 (553,4; 581,3)	205,2 (195,1; 215,7)	$P_{\text{КН-ОН-6}} < 0,0001^*$ $P_{\text{КН-ОН-12}} < 0,0001^*$ $P_{\text{КН-ОН-24}} = 0,0002^*$ $P_{\text{ОН-6-ОН-12}} = 0,0008^*$ $P_{\text{ОН-6-ОН-24}} = 0,0066^*$ $P_{\text{ОН-12-ОН-24}} = 0,0066^*$

Примечания: таблица составлена авторами; * — по критерию Краскела — Уоллиса. Сокращения: $+dP/dt$ — скорость сокращения левого желудочка; $+dP/dt_{\text{макс}}$ — максимальное значение скорости сокращения левого желудочка; $+dP/dt_{\text{итог}}$ — итоговое значение скорости сокращения левого желудочка; ННП — начало нагрузочной пробы; ОНП — окончание нагрузочной пробы; КН — контрольная подгруппа низкоустойчивых к стрессу животных; ОН-6 — опытная подгруппа низкоустойчивых к стрессу животных через 6 ч после травмы; ОН-12 — опытная подгруппа низкоустойчивых к стрессу животных через 12 ч после травмы; ОН-24 — опытная подгруппа низкоустойчивых к стрессу животных через 24 ч после травмы.

Notes: the table is compiled by the authors; * — according to the Kruskal — Wallis test. Abbreviations: $+dP/dt$ — left ventricular contraction rate; $+dP/dt_{\text{макс}}$ — maximum value of left ventricular contraction rate; $+dP/dt_{\text{итог}}$ — final value of left ventricular contraction rate; ННП — beginning of the stress test; ОНП — end of the stress test; КН — control subgroup of low stress-resistant animals; ОН-6 — experimental subgroup of low stress-resistant animals, 6 hours after contusion; ОН-12 — experimental subgroup of low stress-resistant animals, 12 hours after contusion; ОН-24 — experimental subgroup of low stress-resistant animals, 24 hours after contusion.

Таблица 10. Значения величины скорости расслабления левого желудочка (Me (Q1; Q3)) изолированных сердец крыс с высоким уровнем стрессоустойчивости через 6, 12 и 24 ч после травмы при нагрузке ритмом высокой частоты (Гц (мин⁻¹))

Table 10. Values of left ventricular relaxation rate (Median (Q1; Q3)) of isolated rat hearts with high stress resistance in 6, 12, and 24 hours after contusion under high-frequency rhythm test (Hz (min⁻¹))

Параметры		Подгруппы				Уровень значимости <i>p</i>
		КВ (<i>n</i> = 8)	ОВ-6 (<i>n</i> = 8)	ОВ-12 (<i>n</i> = 8)	ОВ-24 (<i>n</i> = 8)	
Исходная $-dP/dt$ (мм рт. ст./с) после 30 мин стабилизации, при «базовой» частоте 2 Гц (120 мин ⁻¹)		854,0 (753,0; 910,2)	716,6 (668,6; 738,3)	613,0 (546,3; 628,3)	590,2 (568,9; 617,1)	$p_{\text{КВ-ОВ-6}} < 0,0001^*$ $p_{\text{КВ-ОВ-12}} < 0,0001^*$ $p_{\text{КВ-ОВ-24}} < 0,0001^*$ $p_{\text{ОВ-6-ОВ-12}} = 0,0157^*$ $p_{\text{ОВ-6-ОВ-24}} = 0,0087^*$ $p_{\text{ОВ-12-ОВ-24}} = 0,7527^*$
Нагрузка ритмом высокой частоты						
4 Гц (240 мин ⁻¹)	ННП, $-dP/dt_{\text{макс}}$ мм рт. ст./с	852,6 (831,2; 902,3)	912,5 (847,3; 993,2)	815,6 (769,7; 916,8)	786,6 (746,1; 814,5)	$p_{\text{КВ-ОВ-6}} = 0,0002^*$ $p_{\text{КВ-ОВ-12}} = 0,2698^*$ $p_{\text{КВ-ОВ-24}} = 0,0002^*$ $p_{\text{ОВ-6-ОВ-12}} = 0,0929^*$ $p_{\text{ОВ-6-ОВ-24}} = 0,0063^*$ $p_{\text{ОВ-12-ОВ-24}} = 0,3446^*$
	ОНП, $-dP/dt_{\text{итог}}$ мм рт. ст./с	756,1 (697,9; 793,3)	582,8 (547,4; 634,6)	607,5 (585,4; 629,1)	636,6 (583,6; 650,9)	$p_{\text{КВ-ОВ-6}} < 0,0001^*$ $p_{\text{КВ-ОВ-12}} < 0,0001^*$ $p_{\text{КВ-ОВ-24}} < 0,0001^*$ $p_{\text{ОВ-6-ОВ-12}} = 0,4008^*$ $p_{\text{ОВ-6-ОВ-24}} = 0,1722^*$ $p_{\text{ОВ-12-ОВ-24}} = 0,3717^*$
5 Гц (300 мин ⁻¹)	ННП, $-dP/dt_{\text{макс}}$ мм рт. ст./с	908,9 (884,1; 957,8)	760,8 (724,9; 804,3)	852,9 (758,0; 904,8)	767,1 (752,7; 815,5)	$p_{\text{КВ-ОВ-6}} < 0,0001^*$ $p_{\text{КВ-ОВ-12}} = 0,0297^*$ $p_{\text{КВ-ОВ-24}} < 0,0001^*$ $p_{\text{ОВ-6-ОВ-12}} = 0,1152^*$ $p_{\text{ОВ-6-ОВ-24}} = 0,3446^*$ $p_{\text{ОВ-12-ОВ-24}} = 0,2076^*$
	ОНП, $-dP/dt_{\text{итог}}$ мм рт. ст./с	612,8 (583,7; 629,3)	445,3 (421,1; 495,4)	596,9 (588,2; 634,3)	614,1 (584,3; 633,8)	$p_{\text{КВ-ОВ-6}} < 0,0001^*$ $p_{\text{КВ-ОВ-12}} = 0,1720^*$ $p_{\text{КВ-ОВ-24}} = 0,0006^*$ $p_{\text{ОВ-6-ОВ-12}} = 0,0008^*$ $p_{\text{ОВ-6-ОВ-24}} = 0,0016^*$ $p_{\text{ОВ-12-ОВ-24}} = 0,8336^*$
6,7 Гц (400 мин ⁻¹)	ННП, $-dP/dt_{\text{макс}}$ мм рт. ст./с	937,2 (820,3; 978,7)	785,7 (718,9; 808,7)	754,1 (686,6; 791,7)	733,6 (637,5; 763,2)	$p_{\text{КВ-ОВ-6}} = 0,0004^*$ $p_{\text{КВ-ОВ-12}} = 0,0039^*$ $p_{\text{КВ-ОВ-24}} = 0,0001^*$ $p_{\text{ОВ-6-ОВ-12}} = 0,4008^*$ $p_{\text{ОВ-6-ОВ-24}} = 0,0929^*$ $p_{\text{ОВ-12-ОВ-24}} = 0,4623^*$
	ОНП, $-dP/dt_{\text{итог}}$ мм рт. ст./с	497,0 (463,5; 538,0)	420,9 (397,3; 435,5)	543,9 (521,3; 571,2)	447,4 (413,2; 464,9)	$p_{\text{КВ-ОВ-6}} = 0,0001^*$ $p_{\text{КВ-ОВ-12}} = 0,0009^*$ $p_{\text{КВ-ОВ-24}} = 0,0003^*$ $p_{\text{ОВ-6-ОВ-12}} = 0,0008^*$ $p_{\text{ОВ-6-ОВ-24}} = 0,3446^*$ $p_{\text{ОВ-12-ОВ-24}} = 0,0008^*$

Параметры		Подгруппы				Уровень значимости <i>p</i>
		КВ (<i>n</i> = 8)	ОВ-6 (<i>n</i> = 8)	ОВ-12 (<i>n</i> = 8)	ОВ-24 (<i>n</i> = 8)	
8,3 Гц (500 мин ⁻¹)	ННП, <i>-dP/dt</i> _{макс} [?] мм рт. ст./с	1002,7 (984,8; 1070,0)	685,4 (670,5; 728,9)	901,7 (847,0; 927,9)	646,5 (584,8; 682,7)	<i>p</i> _{КВ-ОВ-6} = 0,0004* <i>p</i> _{КВ-ОВ-12} = 0,0024* <i>p</i> _{КВ-ОВ-24} = 0,0001* <i>p</i> _{ОВ-6-ОВ-12} = 0,0087* <i>p</i> _{ОВ-6-ОВ-24} = 0,0459* <i>p</i> _{ОВ-12-ОВ-24} = 0,0016*
	ОНП, <i>-dP/dt</i> _{итог} [?] мм рт. ст./с	505,0 (479,5; 542,6)	349,9 (329,5; 386,8)	423,9 (371,8; 434,2)	399,0 (374,1; 431,0)	<i>p</i> _{КВ-ОВ-6} = 0,0001* <i>p</i> _{КВ-ОВ-12} < 0,0001* <i>p</i> _{КВ-ОВ-24} = 0,0003* <i>p</i> _{ОВ-6-ОВ-12} = 0,0087* <i>p</i> _{ОВ-6-ОВ-24} = 0,0117* <i>p</i> _{ОВ-12-ОВ-24} = 0,8336*

Примечания: таблица составлена авторами; * — по критерию Краскела — Уоллиса. Сокращения: *-dP/dt* — скорость расслабления левого желудочка; *-dP/dt*_{макс} — максимальное значение скорости расслабления левого желудочка; *-dP/dt*_{итог} — итоговое значение скорости расслабления левого желудочка; ННП — начало нагрузочной пробы; ОНП — окончание нагрузочной пробы; КВ — контрольная подгруппа высокоустойчивых к стрессу животных; ОВ-6 — опытная подгруппа высокоустойчивых к стрессу животных через 6 ч после травмы; ОВ-12 — опытная подгруппа высокоустойчивых к стрессу животных через 12 ч после травмы; ОВ-24 — опытная подгруппа высокоустойчивых к стрессу животных через 24 ч после травмы.

Notes: the table is compiled by the authors; * — according to the Kruskal — Wallis test. Abbreviations: *-dP/dt* — left ventricular relaxation rate; *-dP/dt*_{макс} — maximum value of left ventricular relaxation rate; *-dP/dt*_{итог} — final value of left ventricular relaxation rate; ННП — beginning of the stress test; ОНП — end of the stress test; КВ — control subgroup of stress-resistant animals; ОВ-6 — experimental subgroup of highly stress-resistant animals, 6 hours after contusion; ОВ-12 — experimental subgroup of highly stress-resistant animals, 12 hours after contusion; ОВ-24 — experimental subgroup of highly stress-resistant animals, 24 hours after contusion.

Таблица 11. Значения величины скорости расслабления левого желудочка (Me (Q1; Q3)) изолированных сердец крыс с низким уровнем стрессоустойчивости через 6, 12 и 24 ч после травмы при нагрузке ритмом высокой частоты (Гц (мин⁻¹))

Table 11. Values of left ventricular relaxation rate (Median (Q1; Q3)) of isolated rat hearts with low stress resistance in 6, 12, and 24 hours after contusion under high-frequency rhythm test (Hz (min⁻¹))

Параметры		Подгруппы				Уровень значимости <i>p</i>
		КН (<i>n</i> = 8)	ОН-6 (<i>n</i> = 8)	ОН-12 (<i>n</i> = 9)	ОН-24 (<i>n</i> = 8)	
Исходная <i>-dP/dt</i> (мм рт. ст./с) после 30 мин стабилизации, при «базовой» частоте 2 Гц (120 мин ⁻¹)		823,2 (793,9; 868,5)	425,2 (393,9; 448,0)	469,2 (452,2; 502,5)	321,7 (306,5; 342,5)	<i>p</i> _{КН-ОН-6} < 0,0001* <i>p</i> _{КН-ОН-12} < 0,0001* <i>p</i> _{КН-ОН-24} < 0,0001* <i>p</i> _{ОН-6-ОН-12} = 0,0209* <i>p</i> _{ОН-6-ОН-24} = 0,0023* <i>p</i> _{ОН-12-ОН-24} = 0,0008*
Нагрузка ритмом высокой частоты						
4 Гц (240 мин ⁻¹)	ННП, <i>-dP/dt</i> _{макс} [?] мм рт. ст./с	830,1 (762,9; 883,8)	1167,9 (1080,8; 1321,5)	808,5 (695,2; 829,9)	387,5 (357,9; 407,8)	<i>p</i> _{КН-ОН-6} = 0,0002* <i>p</i> _{КН-ОН-12} = 0,1152* <i>p</i> _{КН-ОН-24} = 0,0002* <i>p</i> _{ОН-6-ОН-12} = 0,0008* <i>p</i> _{ОН-6-ОН-24} = 0,0008* <i>p</i> _{ОН-12-ОН-24} = 0,0008*
	ОНП, <i>-dP/dt</i> _{итог} [?] мм рт. ст./с	708,7 (706,5; 780,7)	468,8 (411,7; 504,8)	489,5 (473,7; 508,1)	332,2 (329,3; 359,5)	<i>p</i> _{КН-ОН-6} < 0,0001* <i>p</i> _{КН-ОН-12} < 0,0001* <i>p</i> _{КН-ОН-24} < 0,0001* <i>p</i> _{ОН-6-ОН-12} = 0,4945* <i>p</i> _{ОН-6-ОН-24} = 0,0008* <i>p</i> _{ОН-12-ОН-24} = 0,0008*

Таблица 11. Продолжение
Table 11. Continued

Параметры		Подгруппы				Уровень значимости <i>p</i>
		КН (<i>n</i> = 8)	ОН-6 (<i>n</i> = 8)	ОН-12 (<i>n</i> = 9)	ОН-24 (<i>n</i> = 8)	
5 Гц (300 мин ⁻¹)	ННП, $-dP/dt_{\text{макс}}$ [?] мм рт. ст./с	875,0 (844,4; 947,6)	666,9 (655,9; 761,1)	814,3 (717,3; 852,3)	292,0 (270,2; 314,8)	$p_{\text{КН-ОН-6}} < 0,0001^*$ $p_{\text{КН-ОН-12}} > 0,0297^*$ $p_{\text{КН-ОН-24}} < 0,0001^*$ $p_{\text{ОН-6-ОН-12}} = 0,0587^*$ $p_{\text{ОН-6-ОН-24}} = 0,0008^*$ $p_{\text{ОН-12-ОН-24}} = 0,0008^*$
	ОНП, $-dP/dt_{\text{итог}}$ [?] мм рт. ст./с	607,8 (563,5; 640,3)	370,2 (335,4; 396,8)	577,5 (527,8; 622,3)	252,7 (214,0; 292,9)	$p_{\text{КН-ОН-6}} < 0,0001^*$ $p_{\text{КН-ОН-12}} = 0,3181^*$ $p_{\text{КН-ОН-24}} = 0,0006^*$ $p_{\text{ОН-6-ОН-12}} = 0,0008^*$ $p_{\text{ОН-6-ОН-24}} = 0,0008^*$ $p_{\text{ОН-12-ОН-24}} = 0,0008^*$
6,7 Гц (400 мин ⁻¹)	ННП, $-dP/dt_{\text{макс}}$ [?] мм рт. ст./с	889,2 (784,9; 922,3)	685,4 (670,5; 728,9)	732,5 (682,0; 782,0)	240,3 (219,3; 260,8)	$p_{\text{КН-ОН-6}} = 0,0004^*$ $p_{\text{КН-ОН-12}} = 0,0039^*$ $p_{\text{КН-ОН-24}} = 0,0001^*$ $p_{\text{ОН-6-ОН-12}} = 0,2936^*$ $p_{\text{ОН-6-ОН-24}} = 0,0019^*$ $p_{\text{ОН-12-ОН-24}} = 0,0019^*$
	ОНП, $-dP/dt_{\text{итог}}$ [?] мм рт. ст./с	460,7 (451,0; 500,3)	349,9 (329,5; 386,8)	416,2 (391,9; 449,2)	159,6 (135,3; 167,9)	$p_{\text{КН-ОН-6}} = 0,0001^*$ $p_{\text{КН-ОН-12}} = 0,0009^*$ $p_{\text{КН-ОН-24}} = 0,0003^*$ $p_{\text{ОН-6-ОН-12}} = 0,0087^*$ $p_{\text{ОН-6-ОН-24}} = 0,0019^*$ $p_{\text{ОН-12-ОН-24}} = 0,0019^*$
8,3 Гц (500 мин ⁻¹)	ННП, $-dP/dt_{\text{макс}}$ [?] мм рт. ст./с	988,0 (895,7; 1036,2)	731,9 (676,1; 793,9)	832,7 (795,7; 877,1)	278,7 (248,5; 303,2)	$p_{\text{КН-ОН-6}} < 0,0001^*$ $p_{\text{КН-ОН-12}} = 0,0024^*$ $p_{\text{КН-ОН-24}} = 0,0001^*$ $p_{\text{ОН-6-ОН-12}} = 0,0117^*$ $p_{\text{ОН-6-ОН-24}} = 0,0066^*$ $p_{\text{ОН-12-ОН-24}} = 0,0066^*$
	ОНП, $-dP/dt_{\text{итог}}$ [?] мм рт. ст./с	498,4 (443,9; 541,5)	248,3 (210,4; 270,6)	303,3 (277,0; 310,9)	132,0 (124,1; 141,2)	$p_{\text{КН-ОН-6}} < 0,0001^*$ $p_{\text{КН-ОН-12}} < 0,0001^*$ $p_{\text{КН-ОН-24}} = 0,0003^*$ $p_{\text{ОН-6-ОН-12}} = 0,0157^*$ $p_{\text{ОН-6-ОН-24}} = 0,0066^*$ $p_{\text{ОН-12-ОН-24}} = 0,0066^*$

Примечания: таблица составлена авторами; * — по критерию Краскела — Уоллиса. Сокращения: $-dP/dt$ — скорость расслабления левого желудочка; $-dP/dt_{\text{макс}}$ — максимальное значение скорости расслабления левого желудочка; $-dP/dt_{\text{итог}}$ — итоговое значение скорости расслабления левого желудочка; ННП — начало нагрузочной пробы; ОНП — окончание нагрузочной пробы; КН — контрольная подгруппа низкоустойчивых к стрессу животных; ОН-6 — опытная подгруппа низкоустойчивых к стрессу животных через 6 ч после травмы; ОН-12 — опытная подгруппа низкоустойчивых к стрессу животных через 12 ч после травмы; ОН-24 — опытная подгруппа низкоустойчивых к стрессу животных через 24 ч после травмы.

Notes: the table is compiled by the authors; * — according to the Kruskal — Wallis test. Abbreviations: $-dP/dt$ — left ventricular relaxation rate; $-dP/dt_{\text{макс}}$ — maximum value of left ventricular relaxation rate; $-dP/dt_{\text{итог}}$ — final value of left ventricular relaxation rate; ННП — beginning of the stress test; ОНП — end of the stress test; КН — control subgroup of low stress-resistant animals; ОН-6 — experimental subgroup of low stress-resistant animals, 6 hours after contusion; ОН-12 — experimental subgroup of low stress-resistant animals, 12 hours after contusion; ОН-24 — experimental subgroup of low stress-resistant animals, 24 hours after contusion.

Через 24 ч после травмы изолированные сердца в опытных группах после периода стабилизации (частота навязывания ритма 2 Гц) по-прежнему хуже, чем в контрольных подгруппах, переносили нагрузку ритмом высокой частоты. Однако в подгруппах высокоустойчивых к стрессу животных силовые и скоростные показатели были заметно лучше в сравнении с низкоустойчивыми (СДЛЖ_{макс}: $p_{\text{ОН-24-ОВ-24}} = 0,0008$; РЛЖД_{макс}: $p_{\text{ОН-24-ОВ-24}} = 0,0008$; $+dP/dt_{\text{макс}}$: $p_{\text{ОН-24-ОВ-24}} = 0,0008$; $-dP/dt_{\text{макс}}$: $p_{\text{ОН-24-ОВ-24}} = 0,0008$). При нагрузке ритмами высокой частоты 4, 5, 6,7 и 8,3 Гц в первые 10 с нагрузочной пробы СДЛЖ_{макс}, РЛЖД_{макс}, $+dP/dt_{\text{макс}}$ и $-dP/dt_{\text{макс}}$, регистрируемые в подгруппе ОВ-24, были статистически значимо выше соответствующих показателей в подгруппе ОН-24 (СДЛЖ_{макс} при 4 Гц: $p_{\text{ОН-24-ОВ-24}} = 0,0008$; РЛЖД_{макс} при 4 Гц: $p_{\text{ОН-24-ОВ-24}} = 0,0008$; $+dP/dt_{\text{макс}}$ при 4 Гц: $p_{\text{ОН-24-ОВ-24}} = 0,0008$; $-dP/dt_{\text{макс}}$ при 4 Гц: $p_{\text{ОН-24-ОВ-24}} = 0,0008$; СДЛЖ_{макс} при 5 Гц: $p_{\text{ОН-24-ОВ-24}} = 0,0008$; РЛЖД_{макс} при 5 Гц: $p_{\text{ОН-24-ОВ-24}} = 0,0008$; $+dP/dt_{\text{макс}}$ при 5 Гц: $p_{\text{ОН-24-ОВ-24}} = 0,0008$; $-dP/dt_{\text{макс}}$ при 5 Гц: $p_{\text{ОН-24-ОВ-24}} = 0,0008$; СДЛЖ_{макс} при 6,7 Гц: $p_{\text{ОН-24-ОВ-24}} = 0,0019$; РЛЖД_{макс} при 6,7 Гц: $p_{\text{ОН-24-ОВ-24}} = 0,0019$; $+dP/dt_{\text{макс}}$ при 6,7 Гц: $p_{\text{ОН-24-ОВ-24}} = 0,0019$; $-dP/dt_{\text{макс}}$ при 6,7 Гц: $p_{\text{ОН-24-ОВ-24}} = 0,0019$; СДЛЖ_{макс} при 8,3 Гц: $p_{\text{ОН-24-ОВ-24}} = 0,0066$; РЛЖД_{макс} при 8,3 Гц: $p_{\text{ОН-24-ОВ-24}} = 0,0066$; $+dP/dt_{\text{макс}}$ при 8,3 Гц: $p_{\text{ОН-24-ОВ-24}} = 0,0065$; $-dP/dt_{\text{макс}}$ при 8,3 Гц: $p_{\text{ОН-24-ОВ-24}} = 0,0066$) (табл. 2, 3, 6–11). К исходам нагрузочных проб при навязывании ритмов высокой частоты 4, 5, 6,7 и 8,3 Гц травмированные изолированные сердца подгруппы ОН-24 стабилизировались при силовых и скоростных показателях, которые были статистически значимо хуже (СДЛЖ_{итог} при 4 Гц: $p_{\text{ОН-24-ОВ-24}} = 0,0008$; РЛЖД_{итог} при 4 Гц: $p_{\text{ОН-24-ОВ-24}} = 0,0008$; $+dP/dt_{\text{итог}}$ при 4 Гц: $p_{\text{ОН-24-ОВ-24}} = 0,0008$; $-dP/dt_{\text{итог}}$ при 4 Гц: $p_{\text{ОН-24-ОВ-24}} = 0,0008$; СДЛЖ_{итог} при 5 Гц: $p_{\text{ОН-24-ОВ-24}} = 0,0008$; РЛЖД_{итог} при 5 Гц: $p_{\text{ОН-24-ОВ-24}} = 0,0008$; $+dP/dt_{\text{итог}}$ при 5 Гц: $p_{\text{ОН-24-ОВ-24}} = 0,0008$; $-dP/dt_{\text{итог}}$ при 5 Гц: $p_{\text{ОН-24-ОВ-24}} = 0,0008$; СДЛЖ_{итог} при 6,7 Гц: $p_{\text{ОН-24-ОВ-24}} = 0,0019$; РЛЖД_{итог} при 6,7 Гц: $p_{\text{ОН-24-ОВ-24}} = 0,0019$; $+dP/dt_{\text{итог}}$ при 6,7 Гц: $p_{\text{ОН-24-ОВ-24}} = 0,0019$; $-dP/dt_{\text{итог}}$ при 6,7 Гц: $p_{\text{ОН-24-ОВ-24}} = 0,0019$; СДЛЖ_{итог} при 8,3 Гц: $p_{\text{ОН-24-ОВ-24}} = 0,0066$; РЛЖД_{итог} при 8,3 Гц: $p_{\text{ОН-24-ОВ-24}} = 0,0066$; $+dP/dt_{\text{итог}}$ при 8,3 Гц: $p_{\text{ОН-24-ОВ-24}} = 0,0065$; $-dP/dt_{\text{итог}}$ при 8,3 Гц: $p_{\text{ОН-24-ОВ-24}} = 0,0066$) соответствующих показателей подгруппы ОВ-24 (табл. 2, 3, 6–11).

Через 24 ч после травмы в подгруппе низкоустойчивых к стрессу животных регистрировались самые высокие значения ДДЛЖ_{макс} при навязывании частот сердечных сокращений 4 и 5 Гц в сравнении с ДДЛЖ_{макс} в соответствующих точках через 6 и 12 ч (табл. 5). Значения ДДЛЖ_{макс} в подгруппе ОН-24 при навязывании ритмов 6,7 и 8,3 Гц в абсолютных цифрах были ниже соответствующих показателей, регистрируемых через 6 и 12 ч (подгруппы ОН-6 и ОН-12), что создает ложное впечатление о сохранности диастолической функции сердец НУ особей. Для объективной оценки данного результата необходимо учесть, что медианы СДЛЖ_{макс} при навязывании ритмов 6,7 и 8,3 Гц в подгруппе ОН-24 составляли лишь 26,6 и 26,5 мм рт. ст., тогда как в подгруппе ОН-6 — 83,1 и 81,5 мм рт. ст. соответственно, а в подгруппе ОН-12 — 92,7 и 86,5 мм рт. ст. со-

ответственно (табл. 3). Это означает, что на самом деле у низкоустойчивых к стрессу животных через 24 ч после травмы при навязывании частот сердечных сокращений 6,7 и 8,3 Гц происходит прирост ДДЛЖ_{макс} относительно СДЛЖ_{макс}. Иными словами, через 24 ч при навязывании ритмов 6,7 и 8,3 Гц ДДЛЖ_{макс} не могло быть выше СДЛЖ_{макс} (табл. 3, 5). Более того, изолированные сердца низкоустойчивых к стрессу животных в 25% случаев вообще не смогли усвоить ритм 6,7 Гц (400 мин⁻¹), а в 50% случаев — ритм 8,3 Гц (500 мин⁻¹).

У изолированных сердец контрольных подгрупп (КН и КВ) дефект диастолы (ДД) (рис. 4) формировался при навязывании ритмов 6,7 Гц (400 мин⁻¹) и 8,3 Гц (500 мин⁻¹). Однако в подгруппах высокоустойчивых к стрессу животных через 6, 12 и 24 ч после травмы дефект диастолы формировался при навязывании изолированным сердцам ЧСС 5 Гц (300 мин⁻¹) и выше, а в подгруппах низкоустойчивых к стрессу животных — при навязывании ЧСС 4 Гц (240 мин⁻¹) и выше (табл. 12, 13). При нагрузке ритмом высокой частоты 6,7 и 8,3 Гц через 6, 12 и 24 ч после травмы вне зависимости от исходной стрессоустойчивости в опытных подгруппах ДД статистически значимо превышал ДД контрольных подгрупп, в то же время ДД в подгруппах ОН-6, ОН-12 и ОН-24 статистически значимо превышал ДД в подгруппах ОВ-6, ОВ-12 и ОВ-24 (ДД при 6,7 Гц: $p_{\text{ОН-6-ОВ-6}} = 0,0008$; $p_{\text{ОН-12-ОВ-12}} = 0,0008$; $p_{\text{ОН-24-ОВ-24}} = 0,0019$; ДД при 8,3 Гц: $p_{\text{ОН-6-ОВ-6}} = 0,0008$; $p_{\text{ОН-12-ОВ-12}} = 0,0008$; $p_{\text{ОН-24-ОВ-24}} = 0,0065$). При навязывании ЧСС 5 Гц (300 мин⁻¹) дефект диастолы формировался только у изолированных сердец опытных подгрупп, при этом дефект диастолы в подгруппах ОН-6, ОН-12 и ОН-24 был статистически значимо больше (ДД при 5 Гц: $p_{\text{ОН-6-ОВ-6}} = 0,0008$; $p_{\text{ОН-12-ОВ-12}} = 0,0008$; $p_{\text{ОН-24-ОВ-24}} = 0,0008$) в сравнении с подгруппами ОВ-6, ОВ-12 и ОВ-24 соответственно (табл. 12, 13). При навязывании ЧСС 4 Гц дефект диастолы формировался только у изолированных сердец подгрупп ОН-6, ОН-12 и ОН-24 (табл. 12, 13).

Следует отметить, что у высокоустойчивых к стрессу животных дефект диастолы достигал своих максимальных значений при навязывании ритма 6,7 и 8,3 Гц через 12 ч после травмы, но через 24 ч он статистически значимо снижался. В подгруппе ОВ-12 медианы ДД через 12 ч после травмы составили 61,1 мм рт. ст.×с и 110,7 мм рт. ст.×с при навязывании ЧСС 6,7 Гц (400 мин⁻¹) и 8,3 Гц (500 мин⁻¹) соответственно (табл. 12, 13), а через 24 ч после травмы в подгруппе ОВ-24 — 45,8 мм рт. ст.×с и 73,9 мм рт. ст.×с соответственно (табл. 12, 13). Таким образом, в подгруппах высокоустойчивых к стрессу животных наблюдалось снижение выраженности диастолической дисфункции в динамике посттравматического периода.

Изолированные сердца низкоустойчивых к стрессу животных, в отличие от высокоустойчивых, не продемонстрировали положительной динамики — дефект диастолы в течение 24 ч посттравматического периода постепенно нарастал. При навязывании ЧСС 6,7 Гц (400 мин⁻¹) в подгруппе ОН-6 медиана дефекта диастолы составила 62,8 мм рт. ст.×с, в подгруппе ОН-12 — 82,2 мм рт. ст.×с, а в под-

группе ОН-24 — 96,4 мм рт. ст.×с. При навязывании ЧСС 8,3 Гц (500 мин⁻¹) в подгруппе ОН-6 медиана дефекта диастолы составила 107,3 мм рт. ст.×с, в подгруппе ОН-12 — 147,4 мм рт. ст.×с, а в подгруппе ОН-24 — 131,6 мм рт. ст.×с (табл. 12, 13). Таким образом, в подгруппах низкоустойчивых к стрессу животных наблюдалось постепенное нарастание диастолической дисфункции в динамике посттравматического периода.

ОБСУЖДЕНИЕ

Интерпретация/научная значимость

Высокая стрессоустойчивость организма ассоциирована с большей сохранностью сократительной функции сердца и резервов сократимости в посттравматическом периоде ушиба сердца, тогда как низкая стрессоустойчивость, напротив, ассоциирована с более значительной степенью

миокардиальной дисфункции и более значительным снижением функциональных резервов травмированного сердца.

Во всех подгруппах опытной группы (травмированные сердца животных с высокой и низкой стрессоустойчивостью в исследовательских точках 6, 12 и 24 ч посттравматического периода) было выявлено снижение сократимости и функциональных резервов миокарда в сравнении с группой контроля. При этом силовые (СДЛЖ, ДДЛЖ, РЛЖД) и скоростные ($+dP/dt$, $-dP/dt$) показатели изолированных сердец в подгруппах с низкой стрессоустойчивостью во всех исследовательских точках отражали более значительную миокардиальную дисфункцию по сравнению с изолированными сердцами высокоустойчивых особей.

Полученные данные о достоверных различиях в степени снижения сократимости миокарда травмированных

Таблица 12. Значения величины (Me (Q1; Q3)) дефекта диастолы (мм рт. ст.×с; рассчитан как площадь фигуры под кривой диастолического давления в первые 10 с навязывания ритма высокой частоты) изолированных сердец крыс с высоким уровнем стрессоустойчивости через 6, 12 и 24 ч после травмы

Table 12. Values (Me (Q1; Q3)) of the diastole defect (mmHgCs; calculated as the area of the figure under the diastolic pressure curve in the first 10 s of stimulating a high-frequency rhythm) of isolated rat hearts of stress-resistant animals in 6, 12 and 24 hours after contusion

Параметры	Подгруппы				Уровень значимости <i>P</i>
	КВ (<i>n</i> = 8)	ОВ-6 (<i>n</i> = 8)	ОВ-12 (<i>n</i> = 8)	ОВ-24 (<i>n</i> = 8)	
Нагрузка ритмом высокой частоты					
4 Гц (240 мин ⁻¹)	-	-	-	-	-
5 Гц (300 мин ⁻¹)	-	12,9 (12,5; 13,3)	21,5 (21,3; 22,3)	23,9 (23,6; 24,5)	$p_{\text{КВ-ОВ-12}} < 0,0001^*$ $p_{\text{КВ-ОВ-24}} < 0,0001^*$ $p_{\text{ОВ-6-ОВ-12}} = 0,0008^*$ $p_{\text{ОВ-6-ОВ-24}} = 0,0008^*$ $p_{\text{ОВ-12-ОВ-24}} = 0,0008^*$
6,7 Гц (400 мин ⁻¹)	21,3 (20,8; 22,0)	45,2 (43,0; 47,6)	61,1 (57,3; 63,6)	45,8 (44,9; 51,6)	$p_{\text{КВ-ОВ-6}} < 0,0001^*$ $p_{\text{КВ-ОВ-12}} < 0,0001^*$ $p_{\text{КВ-ОВ-24}} < 0,0001^*$ $p_{\text{ОВ-6-ОВ-12}} = 0,0008^*$ $p_{\text{ОВ-6-ОВ-24}} = 0,3442^*$ $p_{\text{ОВ-12-ОВ-24}} = 0,0016^*$
8,3 Гц (500 мин ⁻¹)	46,2 (42,4; 50,6)	69,2 (65,0; 71,2)	110,7 (105,7; 116,4)	73,9 (69,5; 77,8)	$p_{\text{КВ-ОВ-6}} < 0,0001^*$ $p_{\text{КВ-ОВ-12}} < 0,0001^*$ $p_{\text{КВ-ОВ-24}} < 0,0001^*$ $p_{\text{ОВ-6-ОВ-12}} = 0,0008^*$ $p_{\text{ОВ-6-ОВ-24}} = 0,1722^*$ $p_{\text{ОВ-12-ОВ-24}} = 0,0011^*$

Примечания: таблица составлена авторами; * — по критерию Краскела — Уоллиса. Сокращения: КВ — контрольная подгруппа высокоустойчивых к стрессу животных; ОВ-6 — опытная подгруппа высокоустойчивых к стрессу животных через 6 ч после травмы; ОВ-12 — опытная подгруппа высокоустойчивых к стрессу животных через 12 ч после травмы; ОВ-24 — опытная подгруппа высокоустойчивых к стрессу животных через 24 ч после травмы.

Notes: the table is compiled by the authors; * — according to the Kruskal — Wallis criterion. Abbreviations: KB — control subgroup of highly stress-resistant animals; OB-6 — experimental subgroup of highly stress-resistant animals, 6 hours after contusion; OB-12 — experimental subgroup of highly stress-resistant animals, 12 hours after contusion; OB-24 — experimental subgroup of highly stress-resistant animals, 24 hours after contusion.

Таблица 13. Значения величины (Me (Q1; Q3)) дефекта диастолы (мм рт. ст.×с; рассчитан как площадь фигуры под кривой диастолического давления в первые 10 с навязывания ритма высокой частоты) изолированных сердец крыс с низким уровнем стрессоустойчивости через 6, 12 и 24 ч после травмы

Table 13. Values (Me (Q1; Q3)) of the diastole defect (mmHgCs; calculated as the area of the figure under the diastolic pressure curve in the first 10 s of stimulating a high-frequency rhythm) of isolated rat hearts of low stress-resistant animals in 6, 12 and 24 hours after contusion

Параметры	Подгруппы				Уровень значимости <i>p</i>
	КН (<i>n</i> = 8)	ОН-6 (<i>n</i> = 8)	ОН-12 (<i>n</i> = 8)	ОН-24 (<i>n</i> = 8)	
Нагрузка ритмом высокой частоты					
4 Гц (240 мин ⁻¹)	-	17,0 (16,4; 17,2)	19,8 (19,2; 20,1)	27,8 (25,8; 30,4)	$p_{\text{КН-ОН-12}} < 0,0001^*$ $p_{\text{КН-ОН-24}} < 0,0001^*$ $p_{\text{ОН-6-ОН-12}} = 0,0007^*$ $p_{\text{ОН-6-ОН-24}} = 0,0008^*$ $p_{\text{ОН-12-ОН-24}} = 0,0008^*$
5 Гц (300 мин ⁻¹)	-	26,4 (25,7; 28,2)	32,5 (31,9; 34,5)	38,2 (36,8; 39,6)	$p_{\text{КН-ОН-12}} < 0,0001^*$ $p_{\text{КН-ОН-24}} < 0,0001^*$ $p_{\text{ОН-6-ОН-12}} = 0,0008^*$ $p_{\text{ОН-6-ОН-24}} = 0,0008^*$ $p_{\text{ОН-12-ОН-24}} = 0,0016^*$
6,7 Гц (400 мин ⁻¹)	22,0 (20,3; 25,5)	62,8 (55,3; 67,6)	82,2 (74,7; 86,0)	96,4 (93,4; 99,4)	$p_{\text{КН-ОН-6}} < 0,0001^*$ $p_{\text{КН-ОН-12}} < 0,0001^*$ $p_{\text{КН-ОН-24}} < 0,0001^*$ $p_{\text{ОН-6-ОН-12}} = 0,0008^*$ $p_{\text{ОН-6-ОН-24}} = 0,0019^*$ $p_{\text{ОН-12-ОН-24}} = 0,0067^*$
8,3 Гц (500 мин ⁻¹)	50,4 (42,8; 52,6)	107,3 (89,8; 127,6)	147,4 (131,2; 151,9)	131,6 (126,8; 134,5)	$p_{\text{КН-ОН-6}} < 0,0001^*$ $p_{\text{КН-ОН-12}} < 0,0001^*$ $p_{\text{КН-ОН-24}} = 0,0002^*$ $p_{\text{ОН-6-ОН-12}} = 0,0087^*$ $p_{\text{ОН-6-ОН-24}} = 0,1250^*$ $p_{\text{ОН-12-ОН-24}} = 0,1720^*$

Примечания: таблица составлена авторами; * — по критерию Краскела — Уоллиса. Сокращения: КВ — контрольная подгруппа высокоустойчивых к стрессу животных; ОВ-6 — опытная подгруппа высокоустойчивых к стрессу животных через 6 ч после травмы; ОВ-12 — опытная подгруппа высокоустойчивых к стрессу животных через 12 ч после травмы; ОВ-24 — опытная подгруппа высокоустойчивых к стрессу животных через 24 ч после травмы.

Notes: the table is compiled by the authors; * — according to the Kruskal — Wallis criterion. Abbreviations: KB — control subgroup of stress-resistant animals; OB-6 — experimental subgroup of highly stress-resistant animals, 6 hours after contusion; OB-12 — experimental subgroup of highly stress-resistant animals, 12 hours after contusion; OB-24 — experimental subgroup of highly stress-resistant animals, 24 hours after contusion.

сердце у животных с различной стрессоустойчивостью не могут быть объяснены различной степенью травматического воздействия и, соответственно, первично-травматического повреждения, поскольку моделирование ушиба сердца проводили в стандартных условиях. Вероятно, различия в выраженности функциональных нарушений изолированных сердец в подгруппах высоко- и низкоустойчивых к стрессу животных обусловлены реализацией различных «сценариев» вторичного повреждения, развивающегося вследствие прямого механического повреждения кардиомиоцитов из-за накопления в цитоплазме лактата, денатурированных белков, активных форм кислорода (АФК), Ca²⁺ [17–19], развития биоэнергетической гипоксии [2, 20]. В свою очередь, механизмы развития вто-

ричного повреждения при ушибе сердца, по крайней мере отчасти, ассоциированы с активностью стресс-реализующих и стресс-лимитирующих систем и могут различаться в зависимости от индивидуальной стрессовой реактивности организма. С этих позиций представляется обоснованным, что менее выраженное снижение сократительной функции миокарда травмированных сердец высокоустойчивых к стрессу особей объясняется менее значительными структурными и метаболическими нарушениями кардиомиоцитов, обусловленными стресс-ассоциированными реакциями в рамках вторичного повреждения. Возможные механизмы формирования миокардиальной дисфункции в посттравматическом периоде экспериментального ушиба сердца представлены на рисунке 5.

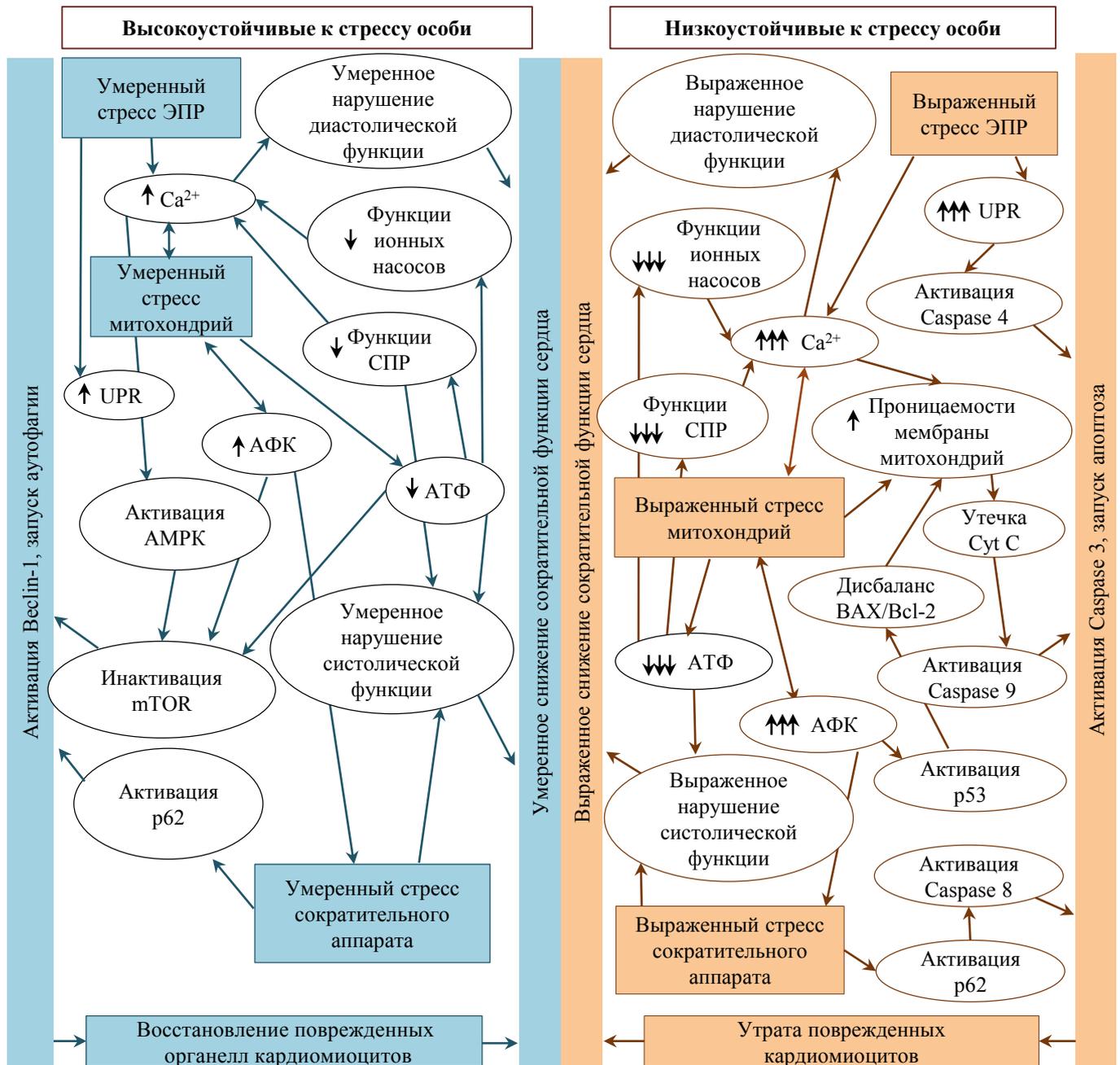


Рис. 5. Предполагаемые механизмы формирования нарушений сократительной функции миокарда в посттравматическом периоде ушиба сердца у крыс с высокой и низкой устойчивостью в исследовательской точке 24 ч

Примечания: схема выполнена авторами. Сокращения: AMPK — аденозинмонофосфат-активируемая протеинкиназа; mTOR — мишень для рапамицина у млекопитающих; cyt C — цитохром C; UPR — реакция развернутых белков; АТФ — аденозинтрифосфат; АФК — активированные формы кислорода; СПР — саркоплазматический ретикулум; ЭПР — эндоплазматический ретикулум.

Fig. 5. Proposed mechanisms of myocardial contractile dysfunction in the post-traumatic period of cardiac contusion in rats with high and low stress resistance at 24-hour time point

Notes: performed by the authors. Abbreviations: AMPK — adenosine monophosphate-activated protein kinase; mTOR — mTOR — mechanistic target of rapamycin; cyt C — cytochrome C; UPR — unfolded protein response; АТФ — adenosine triphosphate; АФК — activated oxygen species; СПР — sarcoplasmic reticulum; ЭПР — endoplasmic reticulum.

Вызванный травматическим воздействием стресс эндоплазматического ретикулума (ЭПР) приводит к высвобождению и накоплению в цитоплазме Ca²⁺, который является основным регулятором функционирования сократительного аппарата кардиомиоцитов. Повышение содержания Ca²⁺ обуславливает кальциевую перегрузку

клеток и развитие контрактур, приводящих к нарушению сократимости миокарда [21, 22], что демонстрируют полученные нами результаты (рис. 5). С ними согласуются исследования, подтверждающие снижение сократительной функции после ишемического повреждения миокарда вследствие нарастания внутриклеточной концентрации

кальция в динамике с увеличением срока альтерации миокарда [17].

Однако перегрузка клеток Ca^{2+} вследствие ухудшения функций кальциевого насоса сарколеммы и саркоплазматического ретикулума [23, 24], по-видимому, позволяет изолированным сердцам подгруппы низкоустойчивых к стрессу животных в исследовательской точке 12 ч демонстрировать кажущееся «улучшение» сократительной способности миокарда. Косвенным подтверждением этого может служить значительное снижение сократимости миокарда в подгруппе низкоустойчивых к стрессу животных, зарегистрированное через 24 ч после моделирования травмы (подгруппа ОН-24). В этот срок изолированные сердца особей из подгруппы ОН-24 продемонстрировали худшие из всех зарегистрированных значения силовых и скоростных показателей, а также хуже других усваивали навязанный ритм высокой частоты. Через 24 ч 25% изолированных сердец в подгруппе ОН-24 не усваивали ритм 6,7 Гц (400 мин^{-1}), а 50% изолированных сердец в подгруппе ОН-24 не могли усвоить ритм 8,3 Гц (500 мин^{-1}).

Кроме того, посредством действия кальций/кальмодулин-зависимой протеинкиназы (Calcium/calmodulin-dependent proteinkinase, CaMKK) избыточные концентрации Ca^{2+} активируют аденозинмонофосфат-активируемую протеинкиназу (Adenosinemonophosphate-activated proteinkinase, АМПК) [25], вследствие чего происходит ингибирование регуляторного комплекса mTOR (Mammalian target of rapamycin) и запуск аутофагических процессов [26]. Стресс ЭПР способен также воздействовать на mTOR для активации аутофагии и репарации поврежденных органелл через реакцию развернутых белков (Unfolded protein response, UPR) [27], однако в случае значительного структурного повреждения, наблюдаемого в миокарде низкоустойчивых к стрессу особей, действие UPR будет в большей степени направлено на активацию проапоптотического белка каспазы 4 (рис. 10) [28].

Превышение определенного порога концентрации внутриклеточного кальция также способно переключать программу запрограммированной клеточной гибели с аутофагии на апоптоз, так как избыточный захват Ca^{2+} митохондриями вызывает пермеабиллизацию их внешней мембраны, потерю мембранного потенциала и утечку цитохрома С, который способствует образованию апоптосомы и активации основной эффекторной каспазы 3 [29].

Повреждение митохондрий в альтерированном миокарде обуславливает снижение синтеза аденозинтрифосфата (АТФ), что способствует нарушению функции регулирующих ток Ca^{2+} ионных каналов и СПР, усугубляя кальциевую перегрузку клетки [30]. Кроме того, недостаточное энергообеспечение существенно ограничивает сократительную способность миофибриллярного аппарата кардиомиоцитов. Изменение внутриклеточного соотношения АТФ/АМФ активирует АМПК, которая, как уже было отмечено, запускает аутофагию, являясь основным звеном оси АМПК/mTOR [31]. При этом более выраженный или длительный дефицит АТФ приводит к изменению соотношения проапоптотического белка BAX и антиапоптотического белка Bcl-2, расположенных на наружной

митохондриальной мембране, в сторону первого, запуская таким образом каскад активации апоптотических каспаз для запрограммированного уничтожения клетки [32].

Повышенная продукция АФК в дыхательной цепи митохондрий, подверженных стрессовым воздействиям, также может инициировать как запуск аутофагии (у высокоустойчивых к стрессу особей) путем прямой инактивации комплекса mTOR, так и запуск апоптоза (у особей с низкой стрессоустойчивостью) через механизм усиления фосфорилирования белка Bcl-2, что снижает его антиапоптотические свойства [33].

Первично-травматическое повреждение белков сократительного аппарата кардиомиоцитов, а также окислительный стресс, вызываемый избыточной продукцией АФК, гипоксией, энергодефицитом, обуславливает ухудшение сократимости миокарда. Запуск репаративных процессов поврежденных миофибриллярных структур происходит вследствие их распознавания внутриклеточным белком-адаптером p62, который играет центральную роль в селективной аутофагии, участвуя в обмене белковых агрегатов и поврежденных органелл и опосредуя как лизосомную, так и протеасомальную деградацию дефектных компонентов клетки [34]. Однако в условиях чрезмерного повреждения клетки белок p62 вместо обеспечения регенеративных процессов и выживания способствует активации каспазы 8 и каспазы 3, ответственных за апоптотическую гибель клетки [35].

Таким образом, различия в выраженности и динамике депрессии сократительной функции и истощения функциональных резервов миокарда в посттравматическом периоде ушиба сердца у животных с различной стрессовой реактивностью могут быть обусловлены неодинаковым соотношением активности стресс-реализующих и стресс-лимитирующих механизмов. Сопоставление результатов исследования сократительной функции с полученными нами ранее данными о стресс-ассоциированных тканевых реакциях миокарда [11] дает основание полагать, что «сценарии» развертывания тканевых реакций адаптации миокарда в условиях тупой травмы сердца также различаются в зависимости от стрессоустойчивости организма.

Ограничения исследования

В выполненном исследовании оценка функциональных резервов миокарда на модели изолированного изволюционно сокращающегося сердца проведена посредством нагрузочной пробы ритмом высокой частоты. Указанный прием направлен на выявление кальцийзависимых механизмов дисфункции миокарда. Применение других нагрузочных проб (гипоксической, гипонатриевой, гипернатриевой) позволит определить другие возможные патогенетические факторы миокардиальной дисфункции в посттравматическом периоде ушиба сердца.

Обобщаемость/экстраполяция

Известно, что факторами, влияющими на аутофагию, являются возраст, гендерная принадлежность и масса тела [36]. В эксперименте на модели экспериментального ушиба сердца показано, что аутофагический поток может зависеть и от стрессовой реактивности. Оптимальное соотношение активности стресс-реализующих

и стресс-лимитирующих механизмов у высокоустойчивых к стрессу животных, вероятно, обеспечивает большую сохранность структуры, функций и метаболизма кардиомиоцитов за счет ограничения вторичного повреждения в зоне ушиба [37, 38]. При менее тяжелом повреждении миокарда в условиях тупой травмы сердца у особей с высокой стрессоустойчивостью тканевые реакции адаптации реализуются преимущественно за счет активации аутофагии. Поскольку преобладание аутофагии над апоптозом в травмированном миокарде высокоустойчивых к стрессу животных ассоциировано с большей сохранностью сократительной функции сердца и его функциональных резервов, этот «сценарий» развертывания стресс-ассоциированных реакций организма следует считать более благоприятным (адаптивным).

У животных с низкой устойчивостью к стрессу чрезмерная активация стресс-реализующих механизмов стала причиной неоптимального соотношения стресс-реализующих и стресс-лимитирующих механизмов, что приводит к более значительному по сравнению с высокоустойчивыми особями вторичному повреждению кардиомиоцитов в зоне ушиба, несостоятельности аутофагии и, как следствие, преобладанию апоптоза над аутофагией. Поскольку реализация тканевых реакций адаптации преимущественно за счет апоптоза у особей с низкой стрессоустойчивостью ассоциирована с более значительной степенью миокардиальной дисфункции и более значительным снижением функциональных резервов сердца, этот «сценарий» следует считать менее благоприятным, т. е. обладающим меньшим адаптивным потенциалом в посттравматическом периоде ушиба сердца.

При экстраполяции результатов экспериментального исследования посттравматической миокардиальной дисфункции на человека необходимо учитывать видовые

различия. Так, в частности, сроки формирования структурных и функциональных нарушений травмированного миокарда, выявленные на животной модели, очевидно, будут отличаться от таковых у человека. Кроме того, в клинической практике ушиб сердца редко бывает изолированным. Наличие других повреждений в рамках комбинированной или сочетанной травмы увеличивает число патогенетических факторов, способных усугубить повреждение миокарда и течение посттравматического периода в целом.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Посттравматический период экспериментального ушиба сердца характеризуется снижением силовых и скоростных показателей сократимости миокарда, снижением функциональных резервов миокарда вне зависимости от стрессоустойчивости. Однако выраженность и динамика миокардиальной дисфункции имеет существенные различия у животных с высокой и низкой устойчивостью к стрессу. Высокая стрессоустойчивость организма ассоциирована с большей сохранностью сократительной функции сердца и резервов сократимости, тогда как низкая стрессоустойчивость, напротив, ассоциирована с более значительной степенью миокардиальной дисфункции и более значительным снижением функциональных резервов травмированного сердца. Различия в степени выраженности сократительной дисфункции в условиях высокой и низкой устойчивости организма к стрессу могут объясняться различной степенью вторичного повреждения миокарда в зоне ушиба, что, в свою очередь, обусловлено неодинаковым соотношением активности стресс-реализующих и стресс-лимитирующих механизмов, непосредственно участвующих в формировании вторичного повреждения.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ / REFERENCES

- Guan DW, Zhang XG, Zhao R, Lu B, Han Y, Hou ZH, Jia JT. Diverse morphological lesions and serious arrhythmias with hemodynamic insults occur in the early myocardial contusion due to blunt impact in dogs. *Forensic Sci Int*. 2007;166(1):49–57. <https://doi.org/10.1016/j.forsciint.2006.03.028>
- Kalbitz M, Amann EM, Bosch B, Palmer A, Schultze A, Pressmar J, Weber B, Wepler M, Gebhard F, Schrezenmeier H, Brenner R, Huber-Lang M. Experimental blunt chest trauma-induced myocardial inflammation and alteration of gap-junction protein connexin 43. *PLoS One*. 2017;12(11):e0187270. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0187270>
- Максимов Д.А., Бояринцев В.В., Стажадзе Л.Л., Спиридонова Е.А., Пасько В.Г., Чернов М.Ю., Ардашев В.Н. Механизмы повреждений сердца при закрытой травме груди. Патологические особенности, клинические проявления и лечебная тактика. *Кремлевская медицина. Клинический вестник*. 2019;3:98–108. <https://doi.org/10.26269/y374-nr97>
- Maksimov DA, Boiarincev VV, Stazhadze LL, Spiridonova EA, Pas'ko VG, Chernov MU, Ardashev VN. Heart injury mechanisms in blunt chest trauma. Pathophysiological features, clinical manifestations and treatment strategy. *Kremlin Medicine Journal*. 2019;3:98–108. <https://doi.org/10.26269/y374-nr97>
- Kura B, Szeiffova Bacova V, Kalocayova B, Sykora M, Slezak J. Oxidative Stress-Responsive MicroRNAs in Heart Injury. *Int J Mol Sci*. 2020;21(1):358. <https://doi.org/10.3390/ijms21010358>
- Гуцол Л.О., Гузовская Е.В., Серебренникова С.Н., Семинский И.Ж. Стресс (общий адаптационный синдром): лекция. *Байкальский медицинский журнал*. 2022;1(1):70–80. <https://doi.org/10.57256/2949-0715-2022-1-1-70-80>
- Gutsol LO, Guzovskaya EV, Serebrennikova SN, Seminsky IZh. Stress (general adaptation syndrome): Lecture. *Baikalsk Medical Journal*. 2022;1(1):70–80 (In Russ.). <https://doi.org/10.57256/2949-0715-2022-1-1-70-80>
- Сериков В.С., Ляшев Ю.Д. Влияние мелатонина на стрессиндуцированные изменения в печени крыс с различной устойчивостью к стрессу. *Бюллетень экспериментальной биологии и медицины*. 2015;159(3):290–294.
- Serikov VS, Lyashev YuD. Effects of Melatonin on Stress-Induced Changes in the Liver of Rats with Different Resistance to Stress. *Bulletin of Experimental Biology and Medicine*. 2015;159(3):314–317. <http://dx.doi.org/10.1007/s10517-015-2950-5>
- Кузнецов А.И., Васильева Т.А. Влияние тонуса симпатoadrenalовой и гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системы на функцию кровяных органов у собак с разной стрессовой чувствительностью. *Известия ОГАУ*. 2019;79(5):185–188.
- Kuznetsov AI, Vasilyeva TA. Influence of the tonus of sympatho-adrenal and hypothalamic-pituitary-adrenal system on the function of hepatogenic organs in dogs with different stress sensibility. *Izvestia Orenburg State Agrarian University*. 2019;79(5):185–188 (In Russ.).
- Приймак А.Б., Корпачева О.В., Золотов А.Н., Ключникова Е.И. Влияние блокады минералокортикоидных рецепторов на стратегию адаптации крыс с различной стрессоустойчивостью в посттравматическом периоде ушиба сердца. *Вестник СуГМУ. Медицина*. 2022;3(53):74–82. <https://doi.org/10.34822/2304-9448-2022-3-74-82>
- Priymak AB, Korpacheva OV, Zolotov AN, Klyuchnikova EI. Mineralocorticoid Receptor Blockade Affecting the Adaptation Strategy of Rats with Different Stress Resistance in the Post-Traumatic

- Period after Myocardial Contusion. *Vestnik SurGU. Medicina*. 2022;3(53):74–82. <https://doi.org/10.34822/2304-9448-2022-3-74-82>
9. Wang J, Lu K, Liang F, Li X, Wang L, Yang C, Yan Z, Zhang S, Liu H. Decreased autophagy contributes to myocardial dysfunction in rats subjected to nonlethal mechanical trauma. *PLoS One*. 2013;8(8):e71400. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0071400>
 10. Yan Z, He JL, Guo L, Zhang HJ, Zhang SL, Zhang J, Wen YJ, Cao CZ, Wang J, Wang J, Zhang MS, Liang F. Activation of caspase-12 at early stage contributes to cardiomyocyte apoptosis in trauma-induced secondary cardiac injury. *Sheng Li Xue Bao*. 2017;69(4):367–377
 11. Ключникова Е.И., Корпачева О.В., Мозговой С.И., Золотов А.Н., Кононов А.В. Экспрессия Beclin-1 и Caspase 3 в посттравматическом периоде экспериментального ушиба сердца у крыс с различной стрессоустойчивостью. *Фундаментальная и клиническая медицина*. 2024;9(2):8–19. <https://doi.org/10.23946/2500-0764-2024-9-2-8-19>
 - Klyuchnikova EI, Korpacheva OV, Mozgovoii SI, Zolotov AN, Kononov AV. Expression of Beclin-1 and caspase-3 after the myocardial contusion in rats with high and low stress resistance. *Fundamental and Clinical Medicine*. 2024;9(2):8–19 (In Russ.). <https://doi.org/10.23946/2500-0764-2024-9-2-8-19>
 12. Kilkenny C, Browne WJ, Cuthill IC, Emerson M, Altman DG. Improving bioscience research reporting: the ARRIVE guidelines for reporting animal research. *PLoS Biol*. 2010;8(6):e1000412. <https://doi.org/10.1371/journal.pbio.1000412>
 13. Potolitsyna N, Parshukova O, Vakhnina N, Alisultanova N, Kalikova L, Tretyakova A, Chernykh A, Shadrina V, Duryagina A, Bojko E. Lactate thresholds and role of nitric oxide in male rats performing a test with forced swimming to exhaustion. *Physiol Rep*. 2023;11(17):e15801. <https://doi.org/10.14814/phy2.15801>
 14. Daldegan-Bueno D, Favaro VM, Morais PR, Sussulini A, Oliveira MGM. Effects of repeated ayahuasca administration on behaviour and c-Fos expression in male rats exposed to the open field. *Behav Brain Res*. 2022;427:113878. <https://doi.org/10.1016/j.bbr.2022.113878>
 15. Fourman S, Buesing D, Girvin S, Nashawi H, Ulrich-Lai YM. Limited cheese intake reduces HPA axis and behavioral stress responses in male rats. *Physiol Behav*. 2021;242:113614. <https://doi.org/10.1016/j.physbeh.2021.113614>
 16. Приймак А.Б., Корпачева О.В., Золотов А.Н., Ключникова Е.И. Методика ранжирования крыс по стрессоустойчивости и определению объема выборки при экспериментальном ушибе сердца. *Современные проблемы науки и образования*. 2022;4:120. <https://doi.org/10.17513/spno.31965>
 - Prjymak AB, Korpacheva OV, Zolotov AN, Klyuchnikova EI. The method of ranking rats by stress resistance and sample size determination in experimental heart contusion. *Modern Problems of Science and Education*. 2022;4:120 (In Russ.). <https://doi.org/10.17513/spno.31965>
 17. Terrar DA. Calcium Signaling in the Heart. *Adv Exp Med Biol*. 2020;1131:395–443. https://doi.org/10.1007/978-3-030-12457-1_16
 18. Tao L, Liu HR, Gao F, Qu Y, Christopher TA, Lopez BL, Ma XL. Mechanical traumatic injury without circulatory shock causes cardiomyocyte apoptosis: role of reactive nitrogen and reactive oxygen species. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. 2005;288(6):H2811–818. <https://doi.org/10.1152/ajpheart.01252.2004>
 19. Acıpayam A, Eser N, Yaylalı A, Karacaoğlu İC, Yoldas A, İnanc Tolun F, Aksu E. Effects of amifostine against blunt chest trauma-induced cardiac injury in rats. *Ulus Travma Acil Cerrahi Derg*. 2023;29(3):266–276. <https://doi.org/10.14744/tjtes.2023.84308>
 20. Elma B, Mammadov R, Süleyman H, Gündoğdu B, Yurt Ş, Bilgin Y, Çoban A. The effect of rutin on experimentally induced acute heart contusion in rats: Biochemical and histopathological evaluation. *Ulus Travma Acil Cerrahi Derg*. 2022;28(8):1073–1081. <https://doi.org/10.14744/tjtes.2021.97760>
 21. Новоселов В.П., Савченко С.В., Кошляк Д.А., Воронковская М.В. Гистохимическое исследование структуры миокарда при ушибе сердца. *Морфология*. 2009;136(6):53–56.
 - Novoselov VP, Savchenko SV, Koshliak DA, Voronkovskaia MV. Histochemical study of the myocardium structure in the heart contusion. *Morfologiya*. 2009;136(6):53–56 (In Russ.).
 22. Rocksén D, Gryth D, Druid H, Gustavsson J, Arborelius UP. Pathophysiological effects and changes in potassium, ionised calcium, glucose and haemoglobin early after severe blunt chest trauma. *Injury*. 2012;43(5):632–637. <https://doi.org/10.1016/j.injury.2010.10.002>
 23. Ma S, Chen C, Cao T, Bi Y, Zhou J, Li X, Yu D, Li S. Mitigation Effect of Proanthocyanidin on Secondary Heart Injury in Rats Caused by Mechanical Trauma. *Sci Rep*. 2017;7:44623. <https://doi.org/10.1038/srep44623>
 24. Creta A, Hanington O, Lambiase PD. Commotio cordis and L-type calcium channel mutation: Is there a link? *Pacing Clin Electrophysiol*. 2019;42(10):1411–1413. <https://doi.org/10.1111/pace.13739>
 25. Saikia R, Joseph J. AMPK: a key regulator of energy stress and calcium-induced autophagy. *J Mol Med (Berl)*. 2021;99(11):1539–1551. <https://doi.org/10.1007/s00109-021-02125-8>
 26. Filomeni G, De Zio D, Cecconi F. Oxidative stress and autophagy: the clash between damage and metabolic needs. *Cell Death Differ*. 2015;22(3):377–388. <https://doi.org/10.1038/cdd.2014.150>
 27. Dutta S, Ganguly A, Ghosh Roy S. An Overview of the Unfolded Protein Response (UPR) and Autophagy Pathways in Human Viral Oncogenesis. *Int Rev Cell Mol Biol*. 2024;386:81–131. <https://doi.org/10.1016/bs.ircmb.2024.01.004>
 28. Zhang R, Bian C, Gao J, Ren H. Endoplasmic reticulum stress in diabetic kidney disease: adaptation and apoptosis after three UPR pathways. *Apoptosis*. 2023;28(7-8):977–996. <https://doi.org/10.1007/s10495-023-01858-w>
 29. Li L, Du Y, Ju F, Ma S, Zhang S. Calcium plays a key role in paraoxon-induced apoptosis in EL4 cells by regulating both endoplasmic reticulum- and mitochondria-associated pathways. *Toxicol Mech Methods*. 2016;26(3):211–220. <https://doi.org/10.3109/15376516.2016.1156796>
 30. Zhou B, Tian R. Mitochondrial dysfunction in pathophysiology of heart failure. *J Clin Invest*. 2018;128(9):3716–3726. <https://doi.org/10.1172/JCI120849>
 31. Yang J, Zhou R, Ma Z. Autophagy and Energy Metabolism. *Adv Exp Med Biol*. 2019;1206:329–357. https://doi.org/10.1007/978-981-15-0602-4_16
 32. Gao Q. Oxidative Stress and Autophagy. *Adv Exp Med Biol*. 2019;1206:179–198. https://doi.org/10.1007/978-981-15-0602-4_9
 33. Kma L, Baruah TJ. The interplay of ROS and the PI3K/Akt pathway in autophagy regulation. *Biotechnol Appl Biochem*. 2022;69(1):248–264. <https://doi.org/10.1002/bab.2104>
 34. Yamaguchi O. Autophagy in the Heart. *Circ J*. 2019;83(4):697–704. <https://doi.org/10.1253/circj.CJ-18-1065>
 35. Yuan Y, Zhou C, Guo X, Ding Y, Ma S, Gong X, Jiang H, Wang Y, Wang X. Palmitate impairs the autophagic flux to induce p62-dependent apoptosis through the upregulation of CYLD in NRCMs. *Toxicology*. 2022;465:153032. <https://doi.org/10.1016/j.tox.2021.153032>
 36. Тхакушинов И.А., Лысенков С.П., Корчажнина Н.Б., Муженя Д.В., Тугуз А.Р. Гендерные и возрастные особенности аутофагии у мужчин и женщин в условиях проведения комплексной оздоровительной программы: проспективное наблюдательное исследование. *Кубанский научный медицинский вестник*. 2024;31(2):95–106. <https://doi.org/10.25207/1608-6228-2024-31-2-95-106>
 - Tkhakushinov IA, Lysenkov SP, Korchazhkina NB, Muzhenya DV, Tuguz AR. Gender and age peculiarities of autophagy in men and women induced by a comprehensive wellness program: a prospective observational study. *Kuban Scientific Medical Bulletin*. 2024;31(2):95–106 (In Russ.). <https://doi.org/10.25207/1608-6228-2024-31-2-95-106>
 37. Злобина О.В., Москвина А.О., Иванов А.Н., Бугаева И.О. Функциональная активность звеньев стресс-реализующей и стресс-лимитирующей систем в условиях светового десинхроноза. *Российский физиологический журнал им. И.М. Сеченова*. 2021;107(3):312–320. <http://dx.doi.org/10.31857/S0869813921030109>
 - Zlobina OV, Moskvina AO, Ivanov AN, Bugaeva IO. Functional activity of lines of stress-realizing and stress-limiting systems under light desynchronization. *Russian Journal of Physiology*. 2021;107(3):312–320 (In Russ.). <http://dx.doi.org/10.31857/S0869813921030109>
 38. Алексеева И.В., Абрамова А.Ю., Перцов С.С. Ноцицептивная чувствительность в условиях стрессорных воздействий. *Российский журнал боли*. 2022;20(3):42–51. <https://doi.org/10.17116/pain20222003142>
 - Alekseeva IV, Abramova AY, Pertsov SS. Nociceptive sensitivity under stress influence. *Russian Journal of Pain*. 2022;20(3):42–51 (In Russ.). <https://doi.org/10.17116/pain20222003142>

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Золотов Александр Николаевич ✉ — кандидат медицинских наук, доцент, доцент кафедры патофизиологии федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Омский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

<https://orcid.org/0000-0002-6775-323X>

Ключникова Евгения Игоревна — аспирант кафедры патофизиологии федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Омский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

<https://orcid.org/0000-0003-4606-3173>

INFORMATION ABOUT AUTORS

Alexander N. Zolotov ✉ — Cand. Sci. (Med.), Assoc. Prof., Pathophysiology Department, Omsk State Medical University, Russia.

<https://orcid.org/0000-0002-6775-323X>

Evgenia I. Klyuchnikova — PhD student, Pathophysiology Department, Omsk State Medical University, Russia.

<https://orcid.org/0000-0003-4606-3173>

Корпачева Ольга Валентиновна — доктор медицинских наук, профессор, заведующая кафедрой патофизиологии федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Омский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

<https://orcid.org/0000-0001-6110-3933>

Приймак Антон Борисович — кандидат медицинских наук, ассистент кафедры патофизиологии федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Омский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

<https://orcid.org/0000-0003-0063-3433>

Olga V. Korpacheva — Dr. Sci. (Med.), Prof., Head of Pathophysiology Department, Omsk State Medical University, Russia.

<https://orcid.org/0000-0001-6110-3933>

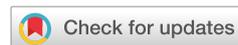
Anton B. Priymak — Cand. Sci. (Med.) Assistant, Pathophysiology Department, Omsk State Medical University, Russia.

<https://orcid.org/0000-0003-0063-3433>

✉ Автор, ответственный за переписку / Corresponding author

<https://doi.org/10.25207/1608-6228-2024-31-5-73-87>

УДК: 612.014.464:616-089.444:616.5



Влияние КВЧ-озонотерапии на состояние окислительного метаболизма крови крыс с ишемизированным кожным лоскутом: доклиническое экспериментальное рандомизированное исследование

А.К. Мартусевич^{1,2✉}, И.Е. Сазонова¹, А.Г. Соловьева³, Н.Ю. Орлинская¹, В.В. Кононец⁴, Л.Р. Диленян¹

¹ Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Приволжский исследовательский медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, пл. Минина, д. 10/1, г. Нижний Новгород, 603000, Россия

² Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Нижегородский государственный агротехнологический университет», пр. Гагарина, д. 97, г. Нижний Новгород, 603117, Россия

³ Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Национальный исследовательский Нижегородский государственный университет им. Н.И. Лобачевского», пр. Гагарина, д. 23, г. Нижний Новгород, 603022, Россия

⁴ Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Нижегородский государственный технический университет им. Р.Е. Алексеева», ул. Минина, д. 24, г. Нижний Новгород, 603155, Россия

АННОТАЦИЯ

Введение. Проблема сохранения и восстановления микроциркуляции кожи в оперированном лоскуте и ускорения реабилитации после пересадки кожного лоскута с целью ликвидации последствий ожогов и травм является актуальной. Наряду с использованием разных сроков и способов пластики прекрасную эффективность демонстрируют физиотерапевтические методики, среди которых особое место занимает электромагнитное излучение низкой интенсивности миллиметрового диапазона волн. Особенную актуальность приобретает активно изучаемое в последние годы применение электромагнитного излучения низкой интенсивности в разных диапазонах частот для улучшения микроциркуляции у пациентов с хирургической коррекцией последствий ожогов. Однако данное направление требует дальнейшего подтверждения. **Цель исследования** — изучение влияния различных вариантов экспериментального электромагнитного излучения крайне высокой частоты в сочетании с озонотерапией на состояние окислительного метаболизма крови крыс на модели ишемизированного кожного лоскута. **Методы.** Доклиническое экспериментальное рандомизированное исследование проведено на 100 половозрелых крысах-самцах линии Wistar массой от 200 до 250 г. В ходе исследования были сформированы пять равных по численности групп животных: группа 1 — интактная (без каких-либо манипуляций), группы 2, 3, 4 и 5 — с оперативным вмешательством (моделирование ишемизированного кожного лоскута). Животные группы 2 (контрольная) не получали каких-либо лечебных процедур. Крысам 3-й и 5-й опытных групп в течение 7 дней проводили курсовое 10-минутное воздействие электромагнитного излучения с дозой 0,06 мДж. Животные 3-й группы получали облучение электромагнитным излучением крайне высокой частоты с диапазоном частот 53–78 ГГц, 4-й опытной группы — инъекции озонированного физиологического раствора (насыщающая концентрация озона в озono-кислородной смеси — 3000 мкг/л) ежедневно в течение 7 дней в объеме 1 мл внутривенно. Крысам 5-й группы производили комбинированное воздействие: ежедневную обработку источником электромагнитного излучения крайне высокой частоты и внутривенную озонотерапию (режимы применения воздействий были аналогичны использованным в 3-й и 4-й опытных группах соответственно). Для исследования баланса про- и антиоксидантных систем в плазме и эритроцитах изучали интенсивность перекисного окисления липидов, перекисную резистентность в эритроцитах, общую активность антиоксидантных систем, определяли уровень содержания малонового диальдегида, в эритроцитах оценивали активность супероксиддисмутазы и каталазы. Расчеты полученных данных проводились при использовании программных комплексов MS Office 2013 (Microsoft Corporation, США), «Statistica», v. 10 (StatSoft, США). **Результаты.** В ходе проведенных исследований установлено наличие антиоксидантного эффекта электромагнитного излучения крайне высокой частоты, причем выраженность этих свойств усиливалась в комбинации с озонотерапией. Также выявлено ингибирование свободнорадикального окисления под влиянием электромагнитного излучения крайне высокой частоты и озонотерапии. **Заключение.** Таким образом, положительное действие изучаемых лечебных факторов проявляется на системном уровне, о чем свидетельствует оптимизация биохимических параметров и индикаторов окислительного метаболизма плазмы крови животных. Установлено, что электромагнитное излучение крайне высоких частот в режиме шума оказывает регуляторное влияние на состояние про- и антиоксидантных систем организма на модели пересаженного кожного лоскута, обеспечивая снижение выраженности окислительного стресса и повышение антиоксидантных резервов крови. Данный эффект усиливается при дополнительном применении озонотерапии.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: КВЧ, озонотерапия, кровь, свободнорадикальное окисление, антиоксиданты, ишемия, кожный лоскут

ДЛЯ ЦИТИРОВАНИЯ: Мартусевич А.К., Сазонова И.Е., Соловьева А.Г., Орлинская Н.Ю., Кононец В.В., Диленян Л.Р. Влияние КВЧ-озонотерапии на состояние окислительного метаболизма крови крыс с ишемизированным кожным лоскутом: доклиническое экспериментальное рандомизированное исследование. *Кубанский научный медицинский вестник*. 2024;31(5):73–87. <https://doi.org/10.25207/1608-6228-2024-31-5-73-87>

ИСТОЧНИКИ ФИНАНСИРОВАНИЯ: авторы заявляют об отсутствии спонсорской поддержки при проведении исследования.

© Мартусевич А.К., Сазонова И.Е., Соловьева А.Г., Орлинская Н.Ю., Кононец В.В., Диленян Л.Р., 2024

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ: один из авторов — доцент, доктор медицинских наук А.А. Мартусевич является членом редакционного совета журнала «Кубанский медицинский вестник». Авторам неизвестно о каком-либо другом потенциальном конфликте интересов, связанном с этой рукописью.

ДЕКЛАРАЦИЯ О НАЛИЧИИ ДАННЫХ: данные, подтверждающие выводы этого исследования, можно получить у корреспондирующего автора по обоснованному запросу. Данные и статистические методы, представленные в статье, прошли статистическое рецензирование редактором журнала — сертифицированным специалистом по биостатистике.

СООТВЕТСТВИЕ ПРИНЦИПАМ ЭТИКИ: проведение экспериментального исследования одобрено локальным этическим комитетом федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Приволжский исследовательский медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (пл. Минина, д. 10/1, г. Нижний Новгород, 603000, Россия) протокол № 2 от 17.02.2017. Условия содержания животных и работы с ними соответствовали принципам Хельсинкской декларации о гуманном отношении к животным, директиве Европейского парламента и Совета Европейского союза 2010/63/ЕС от 22 сентября 2010 г. о защите животных, используемых для научных целей, ГОСТ 33044-2014 «Принципы надлежащей лабораторной практики», утвержденному приказом Федерального агентства по техническому регулированию и метрологии № 1700-ст от 20 ноября 2014 г.

ВКЛАД АВТОРОВ: А.К. Мартусевич, И.Е. Сазонова, А.Г. Соловьева, Н.Ю. Орлинская, В.В. Кононец, Л.Р. Дилеян — разработка концепции и дизайна исследования; И.Е. Сазонова, А.Г. Соловьева, В.В. Кононец — сбор данных; А.К. Мартусевич, И.Е. Сазонова, А.Г. Соловьева — анализ и интерпретация результатов; А.К. Мартусевич, Л.Р. Дилеян, Н.Ю. Орлинская — обзор литературы, проведение статистического анализа; А.К. Мартусевич, А.Г. Соловьева — составление черновика рукописи и формирование его окончательного варианта; В.В. Кононец, Л.Р. Дилеян, Н.Ю. Орлинская — критический пересмотр черновика рукописи. Все авторы одобрили финальную версию статьи перед публикацией, выразили согласие нести ответственность за все аспекты работы, подразумевающую надлежащее изучение и решение вопросов, связанных с точностью и добросовестностью любой части работы.

✉ **КОРРЕСПОНДИРУЮЩИЙ АВТОР:** Мартусевич Андрей Кимович, доктор биологических наук, доцент, руководитель лаборатории медицинской биофизики Университетской клиники федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Приволжский исследовательский медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации; профессор кафедры физиологии, биохимии животных и акушерства федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Нижегородский государственный агротехнологический университет». Адрес: пл. Минина, д. 10/1, г. Нижний Новгород, 603000, Россия. E-mail: cryst-mart@yandex.ru

Получена: 20.11.2023 / Получена после доработки: 08.08.2024 / Принята к публикации: 19.09.2024

Effect of ultrahigh frequency ozone therapy on oxidative metabolism in the blood of rats with ischemic skin flaps: A preclinical experimental randomized study

Andrew K. Martusevich^{1,2✉}, Irina E. Sazonova¹, Anna G. Soloveva³, Natalia Yu. Orlinskaya¹, Vladimir V. Kononets⁴, Levon R. Dilenyanyan¹

¹Privolzhsky Research Medical University, Minina str., 10/1, Nizhny Novgorod, 603000, Russia

²Nizhny Novgorod State Agrotechnological University, Gagarina str., 97, Nizhny Novgorod, 603117, Russia

³Lobachevsky State University of Nizhny Novgorod, Gagarina str., 23, Nizhny Novgorod, 603022, Russia

⁴Nizhny Novgorod State Technical University named after R.E. Alekseev, Minina str., 24, Nizhny Novgorod, 603155, Russia

ABSTRACT

Background. Maintaining and restoring skin microcirculation in surgical flaps, as well as accelerating rehabilitation after skin flap transplantation, in order to mitigate the consequences of burns and injuries, remain a pressing issue. In addition to various timings and techniques for plastic surgery, physiotherapeutic approaches prove to be efficient and include low-intensity electromagnetic radiation in millimeter waves as their prominent techniques. In recent years, experts have paid an increasing attention to the application of low-intensity electromagnetic radiation across different frequency ranges for the enhancement of microcirculation in patients after surgical correction of burn consequences. However, this approach is yet to be further validated. **Objective.** To investigate the effect of different combinations of ultrahigh frequency electromagnetic radiation with ozone therapy on the oxidative metabolism of blood in rats using a model of ischemic skin flaps. **Methods.** A preclinical experimental randomized study was conducted on 100 adult male Wistar rats weighing between 200 and 250 grams. Five equal-sized groups of animals were formed in the study: Group 1: intact (no interventions), and Groups 2, 3, 4, and 5: after surgical intervention (modeling of ischemic skin flaps). Animals in Group 2 (control group) received no therapeutic procedures. Rats in Groups 3 and 5 underwent a 10-minute course of electromagnetic radiation exposure with a dose of 0.06 mJ for seven days. Animals in Group 3 were exposed to electromagnetic radiation of ultrahigh frequency with a range of 53–78 GHz. Animals in Group 4 received injections of ozonized saline solution (with a saturating ozone concentration in the ozonized oxygen mixture of 3000 µg/L) daily for 7 days, administered intraperitoneally at a volume of 1 mL. Group 5 underwent a combined treatment: daily exposure to ultrahigh frequency electromagnetic radiation along with intraperitoneal ozone therapy (the application modalities of these treatments were similar to those used in Groups 3 and 4, respectively). The intensity of lipid peroxidation, peroxide resistance in erythrocytes, and overall antioxidant system activity were assessed in order to investigate the balance of pro- and antioxidant systems in plasma and erythrocytes. Additionally, the study involved determination of the level of malondialdehyde content and evaluation of the activity of superoxide dismutase and catalase in erythrocytes. The obtained data were analyzed, using MS Office 2013 (Microsoft Corporation, USA) and Statistica 10 (StatSoft, USA). **Results.** The conducted analysis revealed an antioxidant effect from ultrahigh frequency electromagnetic radiation, with this effect being enhanced by ozone therapy. In addition, the study detected the inhibition of free radical oxidation under the ultrahigh frequency electromagnetic radiation and ozone therapy. **Conclusion.** Thus, the positive effects of the studied therapeutic factors manifest at the systemic level, as evidenced by the

optimization of biochemical parameters and indicators of oxidative metabolism in the plasma of animal blood. It has been established that ultrahigh frequency electromagnetic radiation, administered in a noise mode, exerts a regulatory effect on pro- and antioxidant systems in the body, as demonstrated in a model of transplanted skin flap. This intervention leads to a reduction in the severity of oxidative stress and an enhancement of antioxidant reserves in the blood. The observed effect is further amplified with the additional application of ozone therapy.

KEYWORDS: ultrahigh frequency, UHF, ozone therapy, blood, free radical oxidation, antioxidants, ischemia, skin flap

FOR CITATION: Martusevich A.K., Sazonova I.E., Soloveva A.G., Orlynskaya N.Yu., Kononets V.V., Dilenyanyan L.R. Effect of ultrahigh frequency ozone therapy on oxidative metabolism in the blood of rats with ischemic skin flaps: A preclinical experimental randomized study. *Kuban Scientific Medical Bulletin*. 2024;31(5):73–87. <https://doi.org/10.25207/1608-6228-2024-31-5-73-87>

FUNDING: The authors declare that no funding was received for this study.

CONFLICT OF INTEREST: one of the authors — Martusevich A.K., Dr. Sci. (Med.), Assoc. Prof., is a member of editorial board of *Kuban Scientific Medical Bulletin*. The authors are not aware of any other potential conflict of interest relating to this manuscript.

DATA AVAILABILITY STATEMENT: Data supporting the findings of this study are available from the corresponding author upon request. The data and statistical methods presented in the paper have been statistically reviewed by the journal editor, a certified biostatistician.

COMPLIANCE WITH ETHICAL STANDARDS: The experimental study was approved by the Local Ethics Committee of the Privolzhsky Research Medical University (Minina str., 10/1, Nizhny Novgorod, 603000, Russia), Minutes No. 2 of February 17, 2017. The laboratory animal care has been organized in accordance with the principles of the Declaration of Helsinki on the Animal Welfare, Directive 2010/63/EU “on the protection of animals used for scientific purposes” of 22 September 2010, GOST 33044-2014 “Principles of Good Laboratory Practice,” approved by the Federal Agency on Technical Regulating and Metrology (Order No. 1700-St, November 20, 2014).

AUTHOR CONTRIBUTIONS: A.K. Martusevich, I.E. Sazonova, A.G. Soloveva, N.Yu. Orlynskaya, V.V. Kononets, L.R. Dilenyanyan — concept statement and contribution to the scientific layout; I.E. Sazonova, A.G. Soloveva, V.V. Kononets — data collection; A.K. Martusevich, I.E. Sazonova, A.G. Soloveva — analysis and interpretation of the results; A.K. Martusevich, N.Yu. Orlynskaya, L.R. Dilenyanyan — literature review, statistical analysis; A.K. Martusevich, A.G. Soloveva — drafting the manuscript and preparing its final version; N.Yu. Orlynskaya, V.V. Kononets, L.R. Dilenyanyan — critical review of the manuscript. All authors approved the final version of the paper before publication and assume responsibility for all aspects of the work, which implies proper study and resolution of issues related to the accuracy and integrity of any part of the work.

✉ **CORRESPONDING AUTHOR:** Andrew K. Martusevich, Dr. Sci. (Med.), Assoc. Prof., Head of the Medical Biophysics Laboratory, University Clinic, Privolzhsky Research Medical University; Prof., Department of Animals Physiology, Biochemistry and Obstetrics, Nizhny Novgorod State Agrotechnological University. Address: Minina str., 10/1, Nizhny Novgorod, 603000, Russia; E-mail: cryst-mart@yandex.ru

Received: 20.11.2023 / **Revised:** 08.08.2024 / **Accepted:** 19.09.2024

ВВЕДЕНИЕ

Ожоги разной степени тяжести остаются одной из распространенных и наиболее тяжелых травм у взрослых и детей, в РФ достигающей доли в 7% от общего травматизма [1–5]. Кроме того, серьезность ситуации часто усугубляется возникновением последствий в виде рубцовых деформаций кожи и других тканей, требующих хирургического лечения [6]. С целью коррекции последствий ожогов успешно применяется восстановительная кожная пластика, проводимая, в зависимости от локализации, площади и глубины дефекта, с использованием местных тканей (аутопластика), свободного кожного лоскута или лоскута на постоянной или временной сосудистой ножке [6–8].

Известно, что ожоговая травма сама по себе связана с серьезными изменениями микроциркуляции, коррелирующими с реологическими свойствами и составом крови [9], причем эти изменения остаются на долгий срок. В случае применения хирургического лечения ожогов и их последствий в виде рубцов происходит усугубление микроциркуляторных нарушений в области трансплантации. Выделение и перенос кожного лоскута в любом случае связаны с перфузионными нарушениями, степень тяжести которых зависит от локализации, типа лоскута и способа пластики. Так, наиболее выраженные изменения наблюдаются при свободной пластике кожи нижних конечностей [10–12]. Использование кожного лоскута на сосудистой ножке логично связано с наименьшими микроциркуляторными нарушениями по сравнению со свободными перфорированными лоскутами [14, 15]. Было показано, что у пациен-

тов с ожоговой травмой, подвергшихся аутодермопластике, показатели микрокровотока существенно снижаются (более чем в два раза по сравнению с аналогичными показателями у здоровых лиц) уже на 5-е сутки после лечения, и это снижение сохраняется длительно в реабилитационном периоде [16, 17]. Более того, обнаруженные стойкие изменения микроциркуляции в оперированных лоскутах могут быть предиктором худшей приживляемости кожного трансплантата в послеоперационном периоде [18]. По некоторым данным, в трансплантированном лоскуте существенно нарушается способность к эндотелиально-зависимой вазодилатации, причем эти нарушения сохраняются в течение 4 лет после операции и, возможно, являются постоянными [19].

В последние десятилетия активно ведутся исследования возможностей сохранения и восстановления микроциркуляции кожи в оперированном лоскуте и ускорения реабилитации после пересадки кожного лоскута с целью ликвидации последствий ожогов [20]. Наряду с использованием разных сроков и способов пластики [6] прекрасную эффективность демонстрируют физиотерапевтические методики [7]. Поскольку перфузия оперированного лоскута обычно демонстрирует тенденцию к улучшению в период 1–14 дней после операции [21], проведение физиотерапии может быть наиболее результативным именно в эти сроки.

Среди многообразия физиотерапевтических методик особое место занимает электромагнитное излучение низкой интенсивности (НИ ЭМИ) миллиметрового диапазона волн. В большом количестве экспериментальных

и клинических исследований убедительно доказана эффективность НИ ЭМИ при воспалительных процессах [22, 23], нарушениях нервной трофики и проводимости [23], показан антипролиферативный и репаративный эффект НИ ЭМИ на соединительную и костную [24–26] ткани. В связи с этим особенную актуальность приобретает активно изучаемое в последние годы применение НИ ЭМИ в разных диапазонах частот для улучшения микроциркуляции у пациентов с хирургической коррекцией последствий ожогов. Пилотные экспериментальные исследования продемонстрировали перспективность методики в данной клинической ситуации [25, 27], однако данное направление требует дальнейшего подтверждения.

Цель исследования — изучение влияния различных вариантов экспериментального электромагнитного излучения крайне высокой частоты в сочетании с озонотерапией на состояние окислительного метаболизма крови крыс на модели ишемизированного кожного лоскута.

МЕТОДЫ

Экспериментальные животные

Эксперимент выполнен на 100 половозрелых в возрасте от 90 до 100 дней крысах-самцах линии Wistar массой от 200 до 250 г, полученных из питомника «Столбовая» — филиала федерального государственного бюджетного учреждения науки «Научный центр биомедицинских технологий федерального медико-биологического агентства» в осенне-зимний период.

Размещение и содержание

Животные содержались в условиях вивария Университетской экспериментально-биологической клиники федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Приволжский исследовательский медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (ФГБОУ ВО ПИМУ Минздрава России) (далее — виварий) в соответствии с руководством ARRIVE (Animal Research: Reporting of In Vivo Experiments) и правилами работы с животными на основе положений Хельсинкской декларации и рекомендаций, содержащихся в Директиве ЕС 86/609/ЕЭС [28] и Конвенции Совета Европы по защите позвоночных животных, используемых для экспериментальных и других научных целей, на стандартном водном и пищевом рационе со свободным доступом к пище и воде, по 2 животных в клетке, при освещении 12/12 часов.

Дизайн исследования

Работа отнесена к рандомизированным исследованиям. Оперативные вмешательства, введение препаратов и забор биологического материала осуществлялось в условиях вивария. Лабораторный этап исследований проведен на базе Лаборатории медицинской биофизики Университетской клиники ФГБОУ ВО ПИМУ Минздрава России. Блок-схема дизайна исследования представлена на рисунке 1.

Объем выборки

Животные были разделены на 5 групп, состоящих из 20 особей, по методу «конвертов». Группа 1 — интакт-

ная (без каких-либо манипуляций), группы 2, 3, 4 и 5 — с оперативным вмешательством. Животные группы 2 (контрольная) не получали каких-либо лечебных процедур. Крысам 3-й и 5-й опытных групп в течение 7 дней проводили курсовое 10-минутное воздействие ЭМИ с дозой 0,06 мДж. Животные третьей группы получали облучение ЭМИ с диапазоном частот 53–78 ГГц, животные четвертой опытной группы — внутривентрикулярно инъекции озонированного физиологического раствора (насыщающая концентрация озона в озон-кислородной смеси — 3000 мкг/л) ежедневно в течение 7 дней в объеме 1 мл. Крысам 5-й группы производили комбинированное воздействие: ежедневную обработку источником ЭМИ КВЧ и внутривентрикулярную озонотерапию (режимы применения воздействий были аналогичны использованным в 3-й и 4-й опытных группах соответственно).

Предварительно проведенный анализ на нормальность распределений для величин возраста и массы крыс в группах по критерию Колмогорова — Смирнова показал, что значимость нормального закона распределения числовых значений по возрасту не отклоняется во всех группах крыс ($p > 0,05$). В случае распределения числовых значений по массе в одной группе (с номером 5) соответствие нормальному закону отклонено ($p < 0,05$). Для доказательства того факта, что возраст и масса крыс сопоставимы в группах, применялся непараметрический метод сравнения по критерию Краскела — Уоллиса для сравнения медиан массы в группах, а для сравнения средних значений возраста в группах применяли параметрический однофакторный дисперсионный анализ. Результаты проверки однородности групп сравнения приведены в таблице 1.

Для возраста различия в средних значениях и для массы различия в значениях медиан для различных групп крыс статистически не значимы: $p = 0,150$ и $p = 0,318$ соответственно.

Критерии соответствия

Критерии включения

В исследование включались крысы линии Wistar массой от 200 до 250 г, мужского пола, в возрасте трех месяцев (от 90 до 100 дней), без видимых патологий в физическом развитии и травмах.

Критерии исключения

Крысы линии Wistar массой менее 200 и более 250 г, женского пола, в возрасте менее и более трех месяцев (менее 90 и более 100 дней); с видимыми патологиями в физическом развитии, травмами, проявлениями кожных заболеваний.

Критерии исключения

Гибель животного в ходе проведения оперативного вмешательства, дальнейшего проведения процедур и наблюдения.

Рандомизация

В соответствии с критериями включения было отобрано 100 животных. В ходе исследования были сформированы пять групп животных, включение в них крыс осуществлялось с помощью рандомизации методом случайных чисел. В этом методе каждому животному

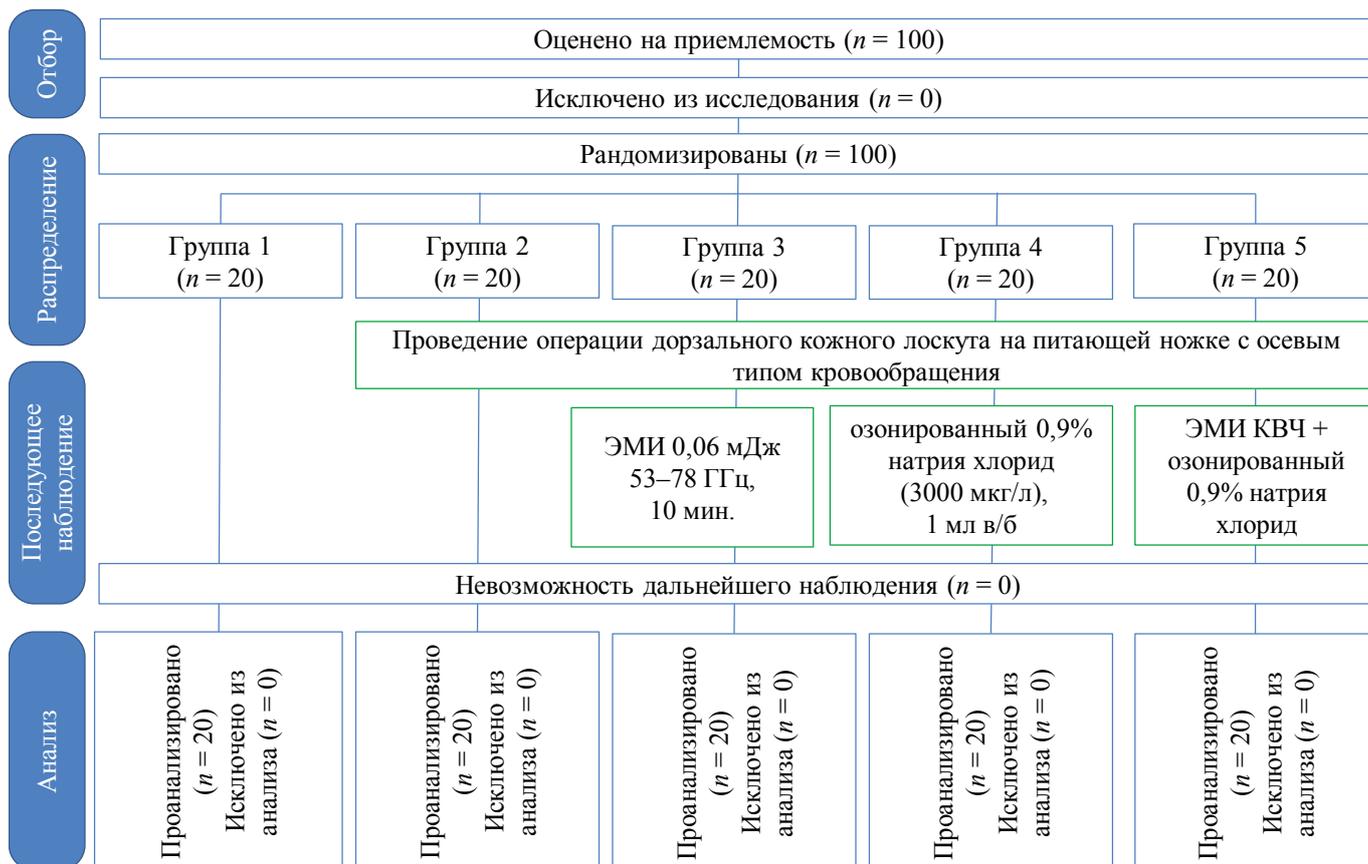


Рис. 1. Блок-схема дизайна исследования

Примечание: блок-схема составлена авторами (согласно рекомендациям ARRIVE). Сокращения: ЭМИ — электромагнитное излучение; ЭМИ КВЧ — электромагнитное излучение крайне высокой частоты.

Fig. 1. Schematic diagram of the research design

Note: performed by the authors (according to ARRIVE recommendations). Abbreviations: ЭМИ — electromagnetic radiation; ЭМИ КВЧ — ultrahigh frequency electromagnetic radiation.

Таблица 1. Медианы, первый и третий квартили (Me (Q1–Q3)) для массы и средние значения со стандартными отклонениями ($M \pm SD$) для возраста крыс в исследуемых группах

Table 1. Medians, first and third quartiles (Me (Q1–Q3)) for weight and mean values with standard deviations ($M \pm SD$) for the age of rats in the studied groups

Величины	Группа 1 (n = 20)	Группа 2 (n = 20)	Группа 3 (n = 20)	Группа 4 (n = 20)	Группа 5 (n = 20)	Критерий значимости
Возраст, дни	94,45 ± 2,74	94,30 ± 2,62	93,90 ± 2,22	94,30 ± 2,83	94,65 ± 2,58	p = 0,150*
Масса, г	225,0 (215,3–238,3)	235,5 (217,0– 243,5)	225,5 (215,3–239,3)	225,0 (209,0–240,3)	223,0 (218,8–245,5)	p = 0,318**

Примечания: таблица составлена авторами; * по критерию Фишера, ** по критерию Краскела — Уоллиса.

Notes: the table was compiled by the authors; *according to Fischer's criterion, **according to Kruskal–Wallis test.

присвоен порядковый номер в виде натурального числа от 1 до 100. С помощью надстройки Excel «Анализ данных», используя опцию «Выборка», формировали из натуральных чисел, соответствующих номеру животного, пять групп по 20 членов. Выбор уже групп для назначения определенного вмешательства осуществляли с помощью метода «конвертов». В закрытую систему помещали пять записок с номерами от 1 до 5. Извлечение записки с номером 1 указывало на отсутствие вмешательства. Остальным животным осуществлялось оперативное вмешательство — моделирование ишемизированного кож-

ного лоскута. В послеоперационном периоде на крыс, распределенных ранее в контрольную группу (которой соответствовал номер в записке 2) и три опытные группы сравнения (номера в записках 3, 4 и 5), оказывали различные воздействия.

Обеспечение анонимности данных

Информацией о распределении животных на группы располагал руководитель исследования А.К. Мартусевич. Оценка результатов и анализ полученных данных проводились коллективом авторов без введения дополнительных лиц.

Итоговые показатели (исходы исследования)

Итоговым показателем исследования явилась оценка окислительного метаболизма крови крыс на модели ишемизированного кожного лоскута под влиянием различных вариантов экспериментальной терапии.

Экспериментальные процедуры

У крыс групп 2 (контрольная), 3, 4 и 5 на эпилированной поверхности спины было осуществлено оперативное вмешательство под внутримышечным наркозом (Золетил + Ксила). Предварительно за сутки до оперативного вмешательства проводилась эпиляция волосяного покрова. Операционное поле обрабатывалось спиртовым раствором хлоргексидина. После разметки на спинке крысы выкраивался лоскут, включающий в себя кожу и собственную мышцу кожи размером 3×10 см с основанием на горизонтальной линии, соединяющей углы лопаток. Затем лоскут без натяжения укладывался на место и пришивался узловыми швами атравматичным шовным материалом 4.0 (рис. 2). Это позволяло сформировать кожный

лоскут на питающей ножке с осевым типом кровообращения и приводило к возникновению острой ишемии с образованием некроза в дистальной части лоскута, что позволяло использовать данную модель для изучения влияния физических факторов на «выживаемость» лоскута.

В контрольной группе 2 ($n = 20$) после операции животные оставались под наблюдением, не получая каких-либо лечебных процедур. Крысам трех других групп в течение 7 дней проводили курсовое лечебное воздействие. Животные, вошедшие в 3-ю группу ($n = 20$), получали 10-минутное облучение ЭМИ с дозой 0,06 мДж и с диапазоном частот 53–78 ГГц, соответствующим крайне высокочастотному диапазону (КВЧ). В 4-й группе ($n = 20$) крысы получали внутривентриально инъекции озонированного физиологического раствора (насыщающая концентрация озона в озono-кислородной смеси — 3000 мкг/л) также ежедневно в течение 7 дней в объеме 1 мл. Озон в кислород-озоновой смеси получали от озонатора «Медозонс-Систем» с дозой O_3 0,6 мкг на одно животное. Концентрацию O_3 в физиологическом растворе определяли

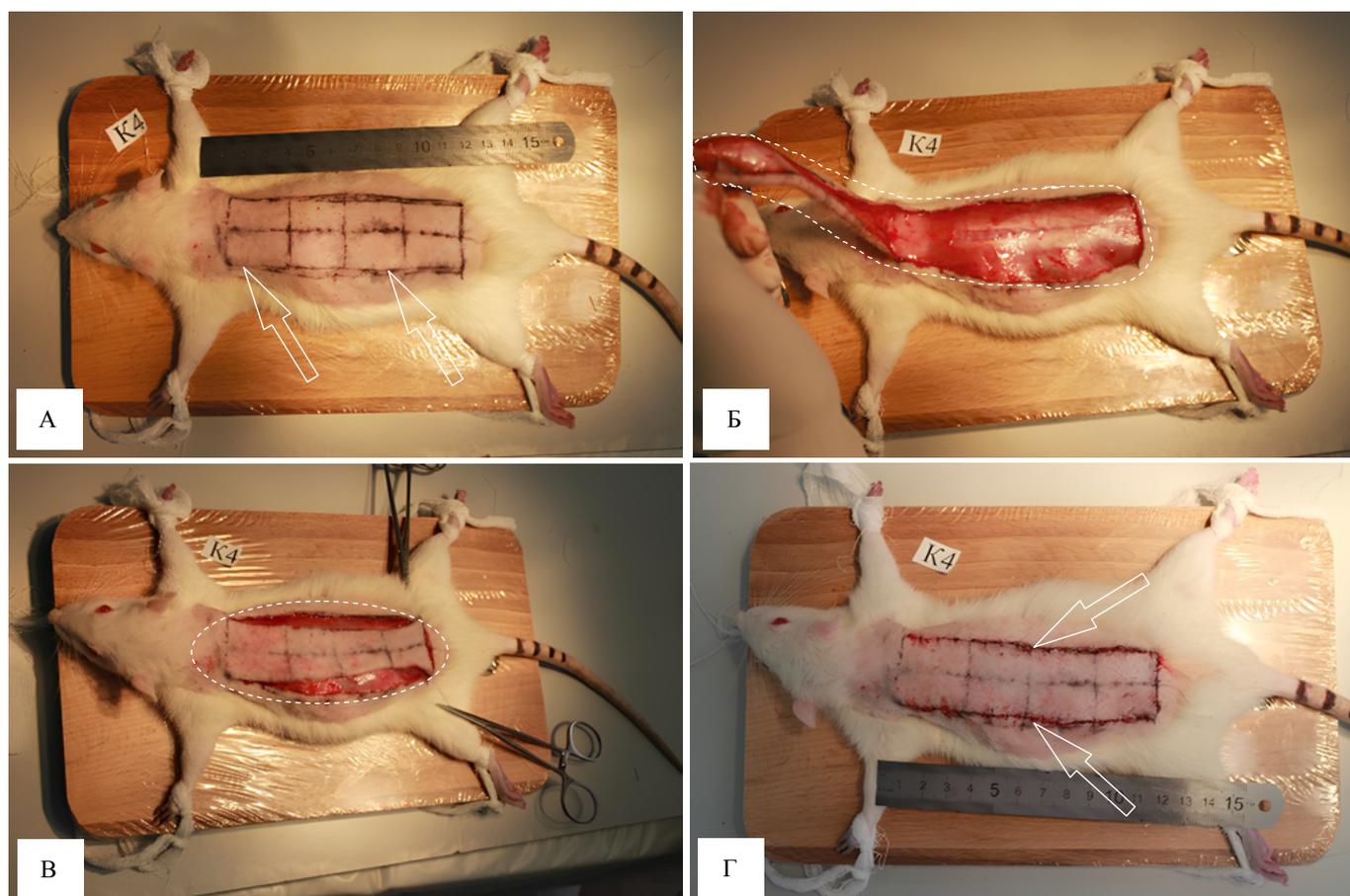


Рис. 2. Этапы операции дорзального кожного лоскута на питающей ножке с осевым типом кровообращения: А — разметка (отмечено стрелками); Б — выкраивание и отсепаровка лоскута (выделено фигурой); В — укладывание лоскута (выделено фигурой); Г — фиксация кожного лоскута (отмечено стрелками)

Примечание: рисунок выполнен авторами.

Fig. 2. Stages of the dorsal skin flap operation on a vascular pedicle with axial blood circulation: А — marking (marked with arrows); Б — excision and detachment of the flap (marked with a figure); В — placement of the flap (marked with a figure); Г — fixation of the flap (marked with arrows)

Note: the figure was created by the authors.

с помощью анализатора озона в жидких средах ИКОЖ-5 (сертификат соответствия RU.C. 31.001.A № 29545-05, г. Киров). Включенным в 5-ю группу животным ($n = 20$) производили комбинированное воздействие: ежедневную обработку источником ЭМИ КВЧ и внутрибрюшинную озонотерапию (режимы применения воздействий были аналогичны использованным в 3-й и 4-й группах). Содержание животных после операционного вмешательства было одиночным. Воздействие ЭМИ начинали в день операционного вмешательства и продолжали ежедневно до седьмых суток после операционного вмешательства. Во время облучения крысы 3-й и 5-й групп фиксировались в пенале из органического стекла в положении лежа на животе. В качестве источника низкоинтенсивного ЭМИ КВЧ использовали серийно выпускаемый аппарат «АМ-ФИТ-0,2/10-01» с шумовым ЭМИ 53–78 ГГц (ООО «Физ-Тех», Н. Новгород, Россия). По уровню мощности (1 мВт) и спектру сигнала генератор прибора близок к собственным излучениям биообъекта, что резко снижает вероятность как близких, так и отдаленных побочных эффектов [27]. Спектральная плотность мощности шума прибора (4×10^{-17} Вт/Гц) характеризуется высокой однородностью (± 3 дБ), что предполагает большую повторяемость и однозначность трактовки результатов воздействия. В работе использовали цилиндрическую насадку аппарата таким образом, чтобы расстояние между концом волновода и объектом составляло 2–3 мм.

Оценка окислительного метаболизма крови осуществлялась в биологической жидкости (крови). У животных всех групп проводили получение образцов крови из подязычной вены, причем у крыс первой (интактной) группы — однократно, а у представителей остальных групп —кратно (на 3, 7 и 14-е сутки). Для исследования баланса про- и антиоксидантных систем использовали кровь, стабилизированную цитратом натрия (1:9).

В плазме и взвеси отмытых эритроцитов в физиологическом растворе (1:4) изучали активность про- и антиоксидантных систем с помощью высокочувствительного метода Fe-индуцированной биохимилуминесценции на биохимилуминометре БХЛ-06 (Н. Новгород). В качестве оценочных параметров использовали: светосумму биохимилуминесценции за 30 с, которую принято рассматривать как индикатор интенсивности перекисного окисления липидов (ПОЛ) в плазме (определяется в усл. ед. ПОЛ) и перекисную резистентность в эритроцитах (ПРЭ) (также выражается в усл. ед. ПРЭ); общую активность антиоксидантных систем (АОА), рассчитываемую как тангенс угла наклона кинетической кривой хемилуминесценции $\text{tg } 2 \text{ б}$ (выражается в усл. ед. АОА) [29]. Для оценки интенсивности процесса ПОЛ определяли уровень содержания вторичного продукта свободнорадикального окисления — малонового диальдегида (МДА) (мМоль/л) в плазме и гемолизате отмытых эритроцитов (1:10) по методу М. Uchiyama, М. Mihara [30]. Активность СОД определяли в гемолизате отмытых эритроцитов (1:10) по ингибированию образования продукта аутоокисления адреналина (ЕД/мг белка). Для оценки активности каталазы в гемолизате отмытых эритроцитов

(1:100) использовали спектрофотометрический метод [29]. Расчет удельной активности ферментов проводили по концентрации белка модифицированным методом Лоури.

Уход за животными и мониторинг

Животные содержались в условиях вивария по со свободным доступом к пище и воде, после оперативного вмешательства животные экспериментальных групп (2–5) содержались по 1 животному в клетке. По окончании исследований крыс из эксперимента выводили под общей анестезией с применением препаратов Золетил в дозировке 60 мг/кг и ксилазина гидрохлорид — 6 мг/кг, внутримышечно.

Статистические процедуры

Принципы расчета размера выборки

Предварительный расчет выборки не производился.

Статистические методы

Фактический материал, полученный при проведении исследований, был обработан методом вариационной статистики. Числовые выборки проверялись на соответствие нормальному закону распределения с помощью критериев Колмогорова и Смирнова. При описательной статистике распределений, которые соответствовали нормальному закону распределения, вычисляли средние величины (M) и среднеквадратическое отклонение (SD) в виде $M \pm SD$. При описательной статистике распределений, которые не соответствовали нормальному закону распределения, вычисляли медиану (Me), первый ($Q1$) и третий ($Q3$) квартили в виде $Me (Q1-Q3)$. Парно сравнивали с помощью критерия Стьюдента для независимых выборок с нормальным распределением чисел выборки (для зависимых выборок — парный критерий Стьюдента) или с помощью критерия Манна — Уитни для независимых выборок без нормального распределения чисел выборки (для зависимых выборок — критерий Вилкоксона). При сравнении всех групп для групп с нормальным законом распределения применяли однофакторный дисперсионный анализ по критерию Фишера и для групп с отсутствием нормального закона распределения ранговый однофакторный анализ по критерию Краскела — Уоллиса. Уровень статистической значимости $p \leq 0,05$. Расчеты проводились с использованием программных комплексов MS Office 2013 (Microsoft Corporation, США), «Statistica», v. 10 (StatSoft, США). Результаты обработки первичных данных представлены в виде гистограмм.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Установлено, что у крыс при моделировании кожного дефекта и замещении его аутолоскутом имеет место достаточно существенное, статистически значимое повышение интенсивности свободнорадикальных процессов (на 51,8% относительно здоровых животных; $p < 0,05$; рис. 3). Это создает предпосылки для развития вторичного окислительного повреждения клеток и тканей, возникающего в ответ на наличие дефекта кожного покрова.

Выявлено, что различные варианты примененной экспериментальной терапии оказывают неодинаковое влияние на интенсивность перекисного окисления липидов. Так, уже на 3-и сутки эксперимента применение КВЧ-излучения существенно снижает уровень ПОЛ (на 11,3% отно-

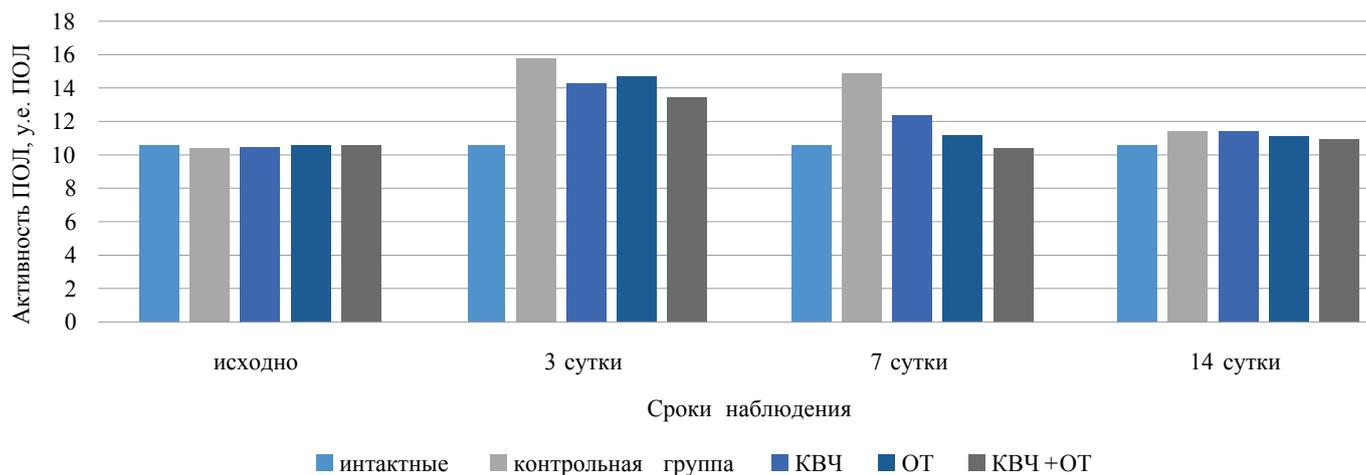


Рис. 3. Средние значения интенсивности липопероксидации в плазме крови крыс исследуемых групп при различных сроках наблюдения

Примечание: рисунок выполнен авторами. Сокращения: КВЧ — электромагнитное излучение крайне высокой частоты; ОТ — озонотерапия; КВЧ+ОТ — сочетание КВЧ-терапии и озонотерапии; ПОЛ — перекисное окисление липидов.

Fig. 3. Mean values of lipid peroxidation intensity in the plasma of rats from the studied groups at different observation periods

Note: the figure was created by the authors. Abbreviations: KVC — electromagnetic radiation in the high-frequency range; OT — ozone therapy; KVC+OT — combination of ultrahigh frequency (UHF) and ozone therapy; ПОЛ — lipid peroxidation.

сительно уровня, характерного для интактных животных; $p < 0,05$). При этом озонотерапия демонстрирует более высокий уровень интенсивности свободнорадикальных процессов (14,72 усл. ед.), не имеющий значимых различий с группой, получавшей КВЧ-терапию, но и не отличавшийся от животных контрольной группы ($p > 0,05$ для обоих случаев). Наиболее низкий уровень показателя в данной точке наблюдения (13,43 усл. ед.) отмечали при использовании комбинации КВЧ-излучения и системной озонотерапии, позволявшей снижать интенсивность перекисного окисления липидов в плазме крови животных на 14,7% относительно крыс без лечения ($p < 0,05$), однако уровня интактной группы также достигнуть не удалось. Через 7 дней после моделирования кожного дефекта в контрольной группе не наблюдали выраженной тенденции к восстановлению интенсивности липопероксидации, она оставалась выше значений, характерных для интактных крыс, 14,86 и 10,58 усл. ед. соответственно (+43,3%; $p < 0,05$). Напротив, применение всех вариантов экспериментальной терапии обеспечивало уменьшение выраженности гипероксидации, наиболее существенное при использовании внутрибрюшинного введения озонированного физиологического раствора (-24,8%) и его сочетания с КВЧ-терапией (-30,2%; $p < 0,05$ для обоих воздействий по сравнению с контрольной группой). Кроме того, следует подчеркнуть, что животные, получавшие озонотерапию, также статистически не отличались по значениям интенсивности липопероксидации от интактных. К завершению эксперимента (на 14-е сутки после нанесения травмы) все крысы демонстрировали восстановление уровня свободнорадикальных процессов, о чем свидетельствует отсутствие статистически значимых различий относительно животных, которым не формировали кожный лоскут.

Вторым компонентом анализа служила общая антиоксидантная активность плазмы крови животных (рис. 4). Выявлено, что у крыс контрольной группы данный параметр снижен на 52,8% относительно здоровых животных ($p < 0,05$). В совокупности с нарастанием интенсивности липопероксидации у оперированных крыс это свидетельствует о наличии у них окислительного стресса, который нуждается в патогенетической коррекции. Возможности трех вариантов экспериментальной терапии и были изучены в рамках исследования. Показано, что все тестируемые факторы способствовали увеличению антиоксидантной активности биологической жидкости уже к 3-м суткам эксперимента, причем даже изолированное применение озонотерапии и электромагнитного излучения обеспечило выраженное повышение уровня показателя по сравнению с животными контрольной группы до 0,756 и 1,004 усл. ед. соответственно (+76,2 и +134,0% для указанных факторов соответственно; $p < 0,01$ для обоих случаев). При этом использование только КВЧ-обработки не позволило достигнуть уровня интактных крыс ($p < 0,05$), а внутрибрюшинное введение озона обеспечило нормализацию рассматриваемого показателя.

Интересно, что сочетание лечебных воздействий способствовало достижению кооперативного эффекта уже в раннем посттравматическом периоде, что проявилось в нарастании антиоксидантного потенциала плазмы крови в 2,94 раза по сравнению с животными, которым моделировали формирование кожного лоскута (с 0,429 до 1,261 усл. ед.), и на 38,6% — относительно здоровых крыс ($p < 0,05$). С учетом того, что в этом режиме фиксировали минимальную степень повышения интенсивности липопероксидации, можно утверждать, что он дает возможность реализовать максимально полный антиоксидантный эффект и купировать окислительный стресс.

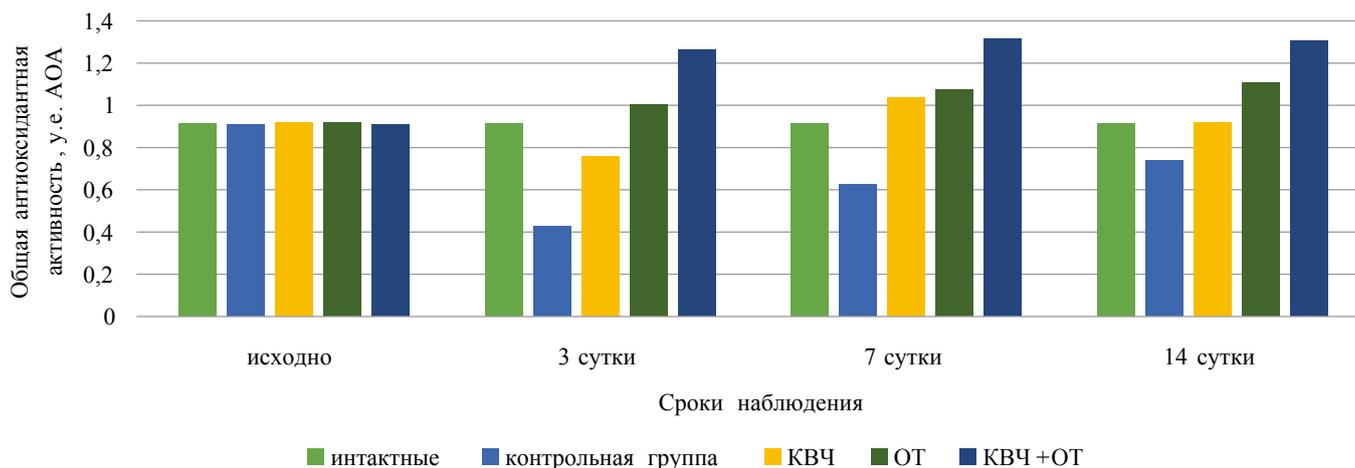


Рис. 4. Средние значения общей антиоксидантной активности плазмы крови крыс исследуемых групп при различных сроках наблюдения

Примечание: рисунок выполнен авторами. Сокращения: КВЧ — электромагнитное излучение крайне высокой частоты; ОТ — озонотерапия; КВЧ+ОТ — сочетание КВЧ-терапии и озонотерапии; АОА — активность антиоксидантных систем.

Fig. 4. Mean values of total antioxidant activity in the plasma of rats from the studied groups at various observation periods
Note: the figure was created by the authors. Abbreviations: KVC — electromagnetic radiation in the high-frequency range; OT — ozone therapy; KVC+OT — combination of UHF and ozone therapy; AOA — antioxidant system activity.

В более поздние сроки в отсутствие дополнительного лечения происходила лишь частичная коррекция нарушений окислительного метаболизма крови, о чем свидетельствует сохранение общей антиоксидантной активности плазмы крови на уровне 68,7 и 81,5% от значений, характерных для крыс интактной группы, на 7-й и 14-й день эксперимента соответственно ($p < 0,05$ для обоих случаев). Все примененные варианты терапии позволяли купировать данный дисбаланс про- и антиоксидантных факторов плазмы крови, однако наиболее эффективной оказалась комбинация локальной обработки лоскута КВЧ-излучением и системной озонотерапии, которая обеспечивала поддержание антиоксидантного потенциала биологической жидкости на уровне существенно более высоком по сравнению с физиологическим (+43–45% относительно крыс интактной группы; $p < 0,05$).

Также проведена оценка сдвигов концентрации вторичного продукта липопероксидации — малонового диальдегида — в плазме крови крыс сформированных групп (рис. 5). Установлено, что только у оперированных животных, получавших исключительно базовое лечение, на 3-и сутки эксперимента имело место выраженное нарастание данного показателя по сравнению с уровнем, характерным для здоровых крыс (+58,1%; $p < 0,05$). В остальных группах наблюдали более низкую концентрацию рассматриваемого метаболита относительно уровня животных контрольной группы, однако она статистически значимо превышала значения, характерные для интактных крыс ($p < 0,05$). Следует отметить, что наиболее выраженное нормализующее влияние на изучаемый показатель наблюдали при комбинированном воздействии, что полностью соответствует динамике интенсивности свободнорадикальных процессов и антиоксидантного потенциала биологической жидкости. Следовательно, подобный вариант, включающий одновременное проведение курсов КВЧ-те-

рапии и озонотерапии, обеспечивает максимальный антиоксидантный системный эффект.

В дальнейшем, к 7-м суткам, уровень малонового диальдегида в плазме крови животных нормализовался не только при комбинированном лечении, но и при изолированном внутрибрюшинном применении озонированного физиологического раствора, тогда как КВЧ-излучение в форме монотерапии не обеспечивает подобного эффекта, что и обуславливает патогенетическую целесообразность его дополнения системной озонотерапией. Наконец, в последней контрольной точке (на 14-е сутки после формирования кожного лоскута) уровень оцениваемого вторичного продукта липопероксидации восстанавливался при всех вариантах экспериментальной терапии, оставаясь повышенным лишь у крыс контрольной группы.

Вторым компонентом анализа состояния окислительно-го метаболизма крови служила оценка интенсивности свободнорадикальных процессов в мембранах эритроцитов. С этой целью у животных всех групп определяли перекисную резистентность эритроцитов, концентрацию малонового диальдегида в них, а также активность антиоксидантных ферментов: супероксиддисмутазы и каталазы. Установлено, что перекисная резистентность эритроцитов (ПРЭ) у крыс контрольной группы изменяется согласованно с уровнем перекисного окисления липидов в плазме крови, оставаясь на повышенных значениях на протяжении всего эксперимента. Так, на 3-и сутки после моделирования кожного дефекта данный параметр увеличивается на 48,5% относительно интактных животных ($p < 0,05$) (рис. 6).

Применение экспериментальной терапии значимо уменьшает выраженность данной тенденции, но перекисная резистентность эритроцитов остается на более высоком уровне по сравнению с интактными животными ($p < 0,05$ как для изолированного использования электромагнитного

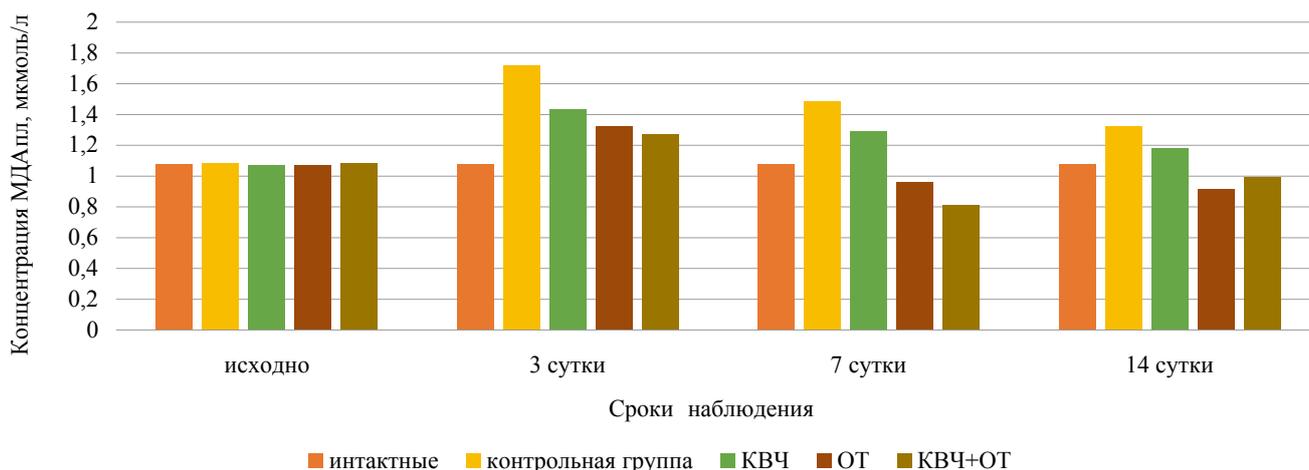


Рис. 5. Средние значения концентрации малонового диальдегида в плазме крови крыс исследуемых групп при различных сроках наблюдения

Примечание: рисунок выполнен авторами. Сокращения: KBЧ — электромагнитное излучение крайне высокой частоты; ОТ — озонотерапия; KBЧ+ОТ — сочетание KBЧ-терапии и озонотерапии; МДАпл — концентрации малонового диальдегида в плазме крови.

Fig. 5. Mean values of malondialdehyde concentration in the plasma of rats from the studied groups at various observation periods

Note: the figure was created by the authors. Abbreviations: KBЧ — electromagnetic radiation in the high-frequency range; ОТ — ozone therapy; KBЧ+ОТ — combination of UHF and ozone therapy; МДАпл — malondialdehyde concentration in plasma.

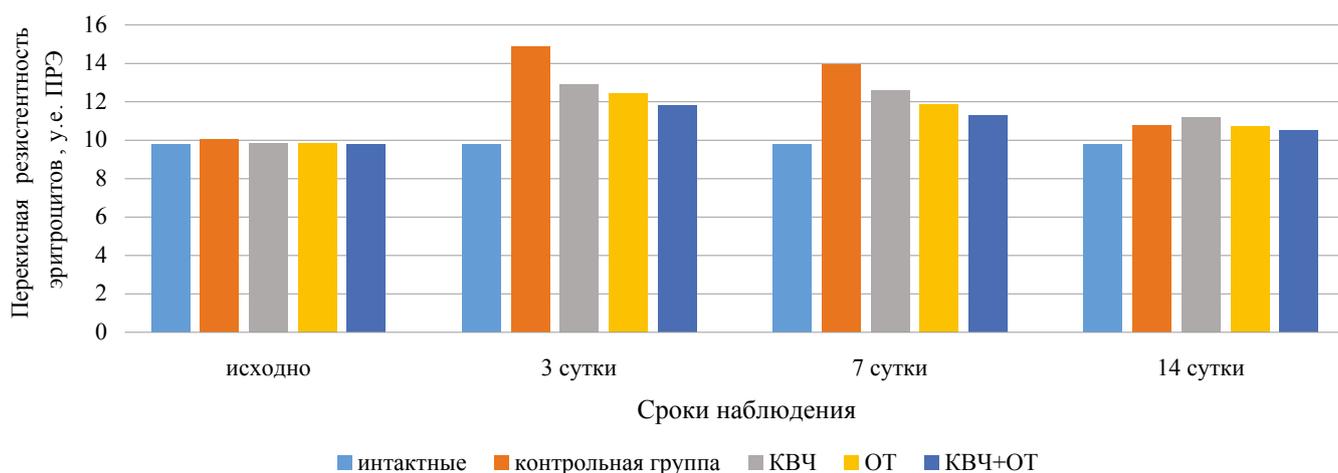


Рис. 6. Средние значения перекисной резистентности эритроцитов крыс исследуемых групп при различных сроках наблюдения

Примечание: рисунок выполнен авторами. Сокращения: KBЧ — электромагнитное излучение крайне высокой частоты; ОТ — озонотерапия; KBЧ+ОТ — сочетание KBЧ-терапии и озонотерапии; ПРЭ — перекисная резистентность эритроцитов.

Fig. 6. Mean erythrocyte peroxide resistance values in rats from the studied groups at various observation periods

Note: the figure was created by the authors. Abbreviations: KBЧ — electromagnetic radiation in the high-frequency range; ОТ — ozone therapy; KBЧ+ОТ — combination of UHF and ozone therapy; ПРЭ — erythrocyte peroxide resistance.

излучения KBЧ-диапазона или внутрибрюшинного введения озонированного физиологического раствора, так и для их комбинации). При этом уровень параметра несущественно варьирует в зависимости от конкретного варианта лечения. На более поздних этапах (7-е сутки) приведенные соотношения сохраняются, но сглаживаются благодаря подключению восстанавливающих компенсаторных механизмов, в первую очередь ферментных антиоксидантных систем, преимущественно представленных супероксиддисмутазой и каталазой. Наконец, по завершении

эксперимента (на 14-е сутки после моделирования кожного лоскута) не наблюдали значимых различий как у контрольной, так и у всех основных групп относительно интактных животных. Результаты биохимиллюминесцентного анализа, позволившие определить перекисную резистентность эритроцитов, подтверждали путем оценки концентрации малонового диальдегида в данных форменных элементах крови крыс (рис. 7).

Выявлено, что сдвиги уровня рассматриваемого метаболита полностью соответствуют тенденциям, обнару-

женным для перекисной резистентности эритроцитов. При этом обращает на себя внимание тот факт, что по концентрации данного соединения отчетливо просматриваются преимущества комбинированной схемы, в наиболее полной степени обеспечивающие нормализацию параметра в самые ранние сроки исследования (на 3-и сутки наблюдения) относительно изолированного применения КВЧ-излучения и системной озонотерапии ($p < 0,05$ для обоих воздействий).

С целью расшифровки механизмов действия рассматриваемых физико-химических лечебных факторов на эритроциты крыс нами была проведена оценка каталитических свойств основных антиоксидантных ферментов: супероксиддисмутазы (рис. 8) и каталазы (рис. 9).

Обнаружено, что моделирование обширного кожного дефекта сопровождается угнетением энзиматической активности обоих ферментов с их постепенным восстановлением к 14-м суткам эксперимента, однако ни по одному

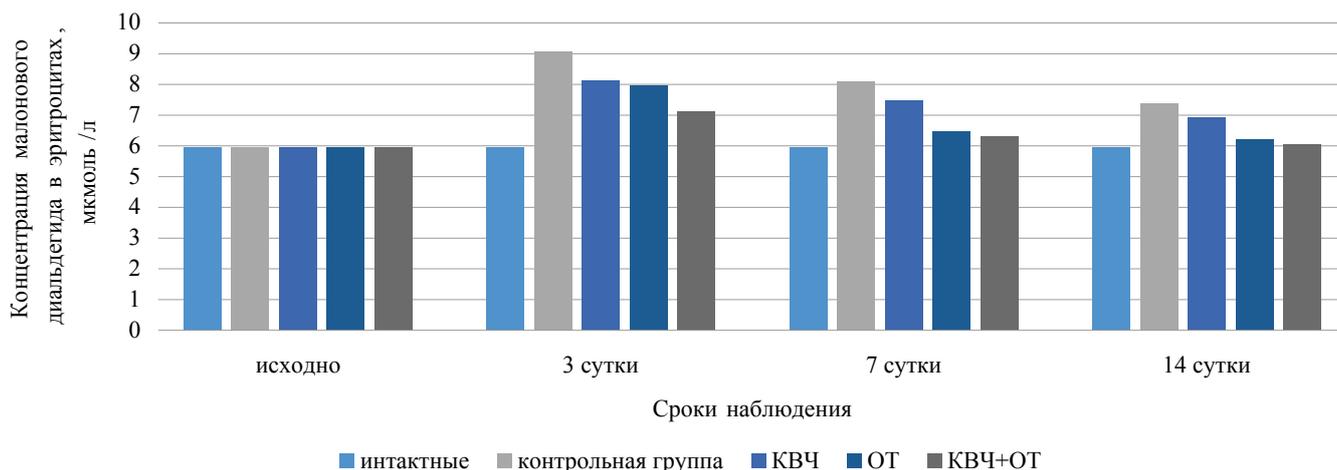


Рис. 7. Средние значения концентрации малонового диальдегида в эритроцитах крыс исследуемых групп при различных сроках наблюдения.

Примечание: рисунок выполнен авторами. Сокращения: КВЧ — электромагнитное излучение крайне высокой частоты; ОТ — озонотерапия; КВЧ+ОТ — сочетание КВЧ-терапии и озонотерапии.

Fig. 7. Mean values of malondialdehyde concentration in the erythrocytes of rats from the studied groups at various observation periods

Note: the figure was created by the authors. Abbreviations: КВЧ — electromagnetic radiation in the high-frequency range; ОТ — ozone therapy; КВЧ+ОТ — combination of UHF and ozone therapy.

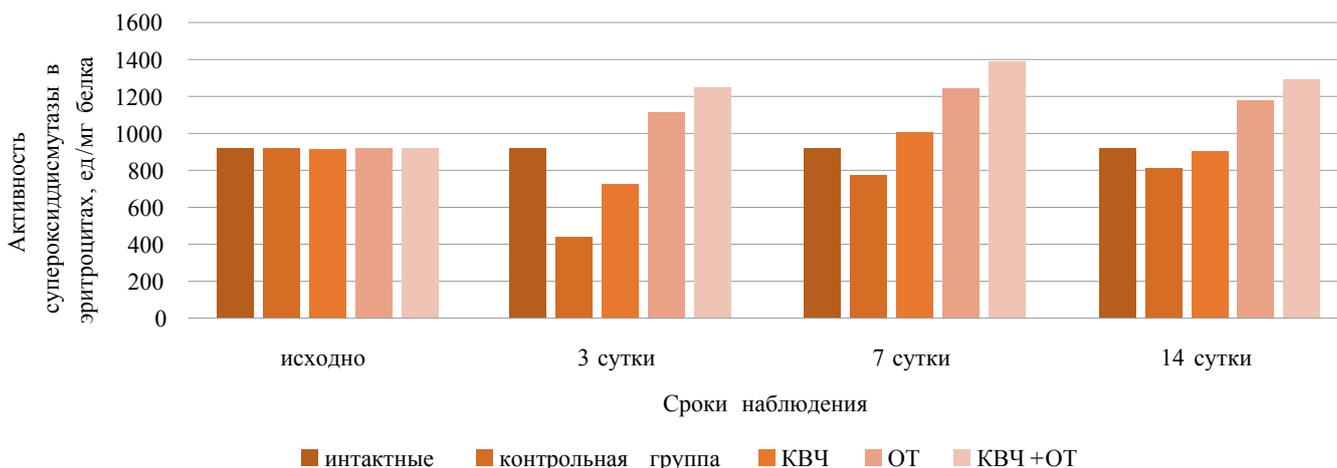


Рис. 8. Средние значения каталитической активности супероксиддисмутазы в эритроцитах крыс исследуемых групп при различных сроках наблюдения.

Примечание: рисунок выполнен авторами. Сокращения: КВЧ — электромагнитное излучение крайне высокой частоты; ОТ — озонотерапия; КВЧ+ОТ — сочетание КВЧ-терапии и озонотерапии.

Fig. 8. Mean values of superoxide dismutase catalytic activity in the erythrocytes of rats from the studied groups at various observation periods

Note: the figure was created by the authors. Abbreviations: КВЧ — electromagnetic radiation in the high-frequency range; ОТ — ozone therapy; КВЧ+ОТ — combination of UHF and ozone therapy.

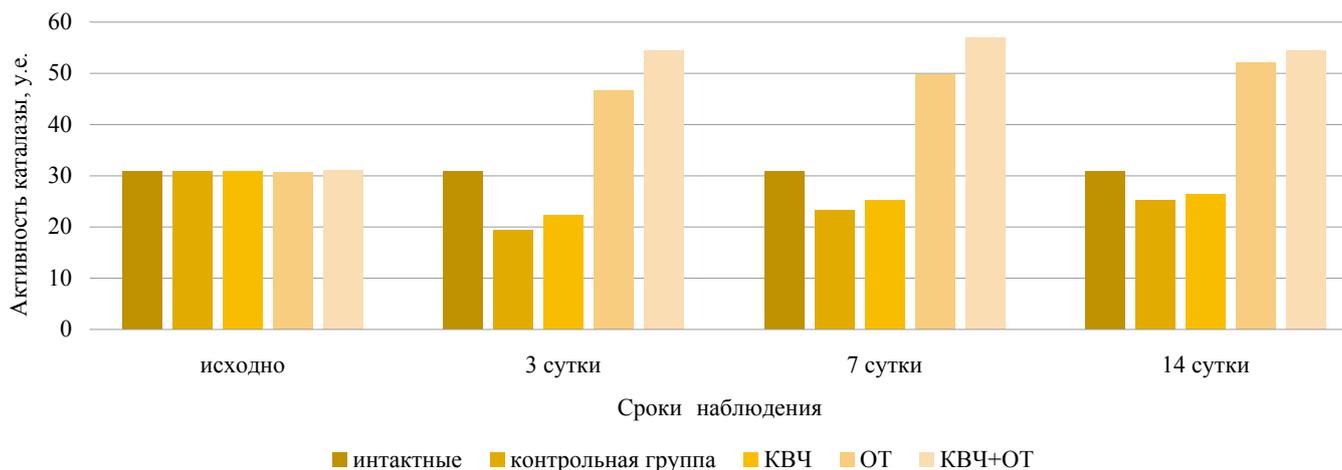


Рис. 9. Средние значения активности каталазы в эритроцитах крыс исследуемых групп при различных сроках наблюдения

Примечание: рисунок выполнен авторами. Сокращения: КВЧ — электромагнитное излучение крайне высокой частоты; ОТ — озонотерапия; КВЧ+ОТ — сочетание КВЧ-терапии и озонотерапии.

Fig. 9. Mean catalase activity values in the erythrocytes of rats from the studied groups at various observation periods

Note: the figure was created by the authors. Abbreviations: KVC — electromagnetic radiation in the high-frequency range; OT — ozone therapy; KVC+OT — combination of UHF and ozone therapy.

из них даже к этому сроку не выявлено полной нормализации — параметр остается статистически значимо ниже характерного для здоровых животных ($p < 0,05$ для супероксиддисмутазы и каталазы). Это может быть обусловлено большим объемом свободных радикалов, синтезируемых в рамках реализации окислительного стресса и утилизируемых данными ферментами. Интересно, что проведение курса обработки приживающих кожных лоскутов электромагнитным КВЧ-излучением в форме монотерапии лишь умеренно повышает каталитические свойства энзимов. С другой стороны, внутрибрюшинное введение озонированного физиологического раствора как в изолированном варианте, так и в особенности при сочетании с локальной КВЧ-обработкой регенерирующей поверхности эффективно повышает ферментативные свойства обоих энзимов, обеспечивая их активность выше уровня интактных животных. Этот фактор имеет принципиальное значение прежде всего в ранний посттравматический период, причем в большей степени происходит стимуляция энзиматической активности каталазы. Так, при комбинированной схеме экспериментальной терапии на 3-и сутки наблюдения фиксировали повышение активности супероксиддисмутазы в 1,36 раза, а каталазы — в 1,75 раза относительно здоровых крыс ($p < 0,05$ для обоих ферментов). Подобная тенденция сохранялась на протяжении всего периода эксперимента, что и позволило существенно повысить антиоксидантный потенциал как эритроцитов, так и плазмы крови именно за счет ферментного звена антиоксидантной системы биологической жидкости животных.

ОБСУЖДЕНИЕ

Интерпретация/научная значимость

Проведенные нами исследования позволили установить, что моделирование обширного кожного дефекта сопровождается выраженными сдвигами окислительного

метаболизма в плазме крови и эритроцитах животных. При этом в отсутствие патогенетического лечения формируются признаки окислительного стресса, включающие интенсификацию свободнорадикальных процессов и угнетение общей антиоксидантной активности в сочетании с накоплением повышенного количества продуктов липопероксидации (в частности, малонового диальдегида). Проведение экспериментальной терапии введением озона либо обработкой электромагнитным излучением КВЧ-диапазона позволяет частично компенсировать указанные метаболические нарушения, однако оптимальным вариантом является сочетание данных факторов в рамках единой схемы, что и иллюстрирует рисунок 10.

Ограничения исследования

В рамках проведенного исследования нами проводилась оценка саногенетических эффектов только одного режима КВЧ-воздействия и озонотерапии. Данные режимы подбирались нами на основании предшествующих исследований, однако они были адаптированы для других моделей раневых процессов (в частности, модели ожоговой раны). Для использованных режимов ранее были показаны положительные функциональные и метаболические эффекты, но специфичность морфоструктурных сдвигов состояния тканей, возникающих при формировании ишемизированного кожного лоскута, может потребовать корректировки режимов обработки биологического объекта. Кроме того, при последующей трансляции этих технологий в клиническую медицину также будет необходима оценка оптимальности режима воздействия.

Обобщаемость/экстраполяция

Концептуальной задачей данного экспериментального исследования служило выяснение целесообразности дополнения КВЧ-терапии в стимуляции регенеративных процессов лечебным фактором, оказывающим организ-

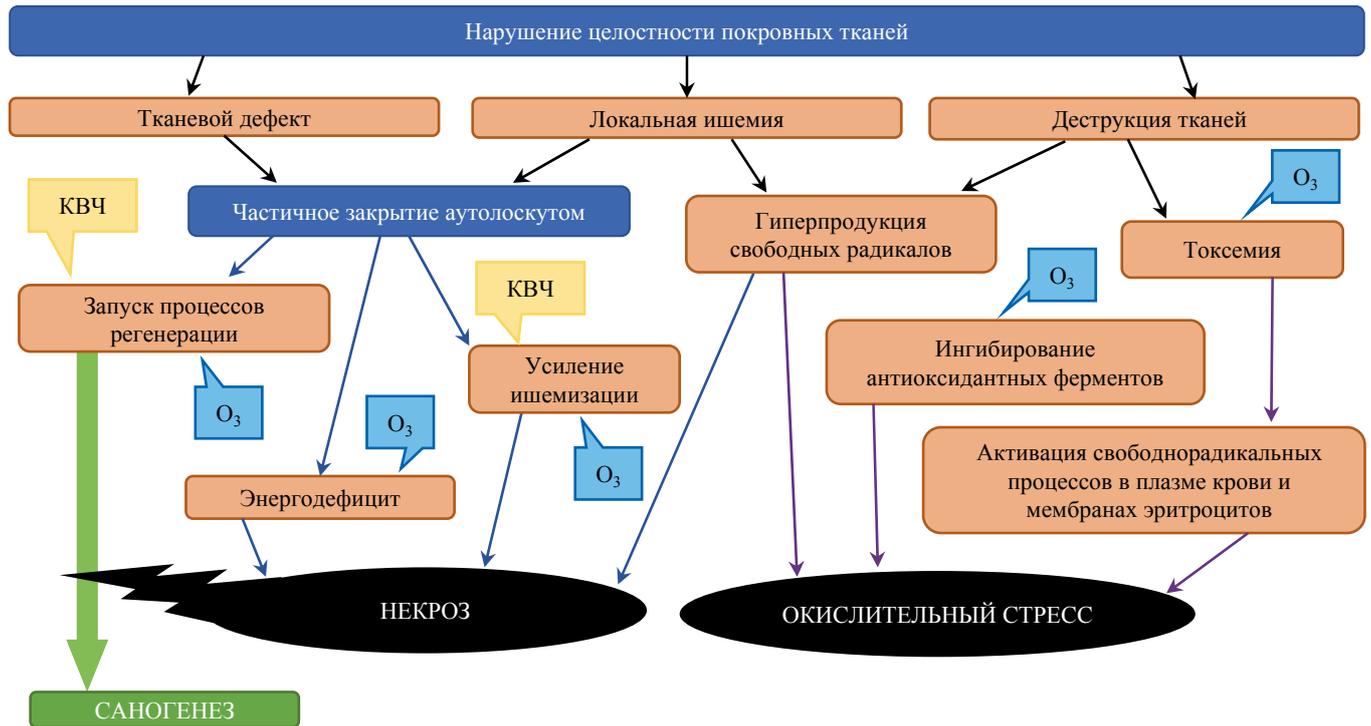


Рис. 10. Саногенетическая роль КВЧ-терапии и озонотерапии в стимуляции регенеративных процессов

Примечание: рисунок выполнен авторами. Сокращение: КВЧ — электромагнитное излучение крайне высокой частоты.

Fig. 10. Sanogenetic role of ultrahigh frequency therapy and ozone therapy in the stimulation of regenerative processes

Note: the figure was created by the authors. Abbreviation: КВЧ — electromagnetic radiation in the electromagnetic radiation in the high-frequency range

менное влияние на окислительный метаболизм крови — внутрибрюшинной озонотерапией [30, 31]. Обнаруженное ранее [25, 27, 29] и подтвержденное в рамках настоящей работы угнетение активности антиоксидантной системы крови обосновывает необходимость данной комплексной лечебной схемы, что и было подтверждено результатами проведенного эксперимента. Это позволяет говорить о принципиальной значимости сочетания «локальная КВЧ-терапия + системная озонотерапия» в качестве поддерживающего лечения при приживлении кожных лоскутов, однако для осуществления трансляции технологии в клиническую практику необходимо продолжение исследований в данном направлении. Кроме того, нами предполагается целесообразность индивидуализации режимов воздействия рассматриваемых физических факторов вследствие гетерогенности состояния кожных покровов у различных пациентов.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, продемонстрировано, что положительное действие изучаемых лечебных факторов проявляется на системном уровне, о чем свидетельствует оптимизация биохимических параметров и индикаторов окислительного метаболизма плазмы крови животных. Установлено, что электромагнитное излучение крайне высоких частот в режиме шума оказывает регуляторное влияние на состояние про- и антиоксидантных систем организма на модели пересаженного кожного лоскута, обеспечивая снижение выраженности окислительного стресса и повышение антиоксидантных резервов крови. Данный эффект усиливается

при дополнительном применении озонотерапии. Следует отметить, что полученные результаты имеют важное прикладное значение для создания инновационных технологий комплексной медицинской реабилитации больных ортопедо-травматологического профиля как инструмент воздействия на репаративные процессы в очаге поражения для восстановления и поддержания тканевых структур.

СПИСОК ЛИТЕАТУРЫ / REFERENCES

- Mason SA, Nathens AB, Byrne JP, Fowler R, Gonzalez A, Karanicolas PJ, Moineddin R, Jeschke MG. The accuracy of burn diagnosis codes in health administrative data: A validation study. *Burns*. 2017;43(2):258–264. <https://doi.org/10.1016/j.burns.2016.11.008>
- Mason SA, Nathens AB, Byrne JP, Gonzalez A, Fowler R, Karanicolas PJ, Moineddin R, Jeschke MG. Trends in the epidemiology of major burn injury among hospitalized patients: A population-based analysis. *J Trauma Acute Care Surg*. 2017;83(5):867–874. <https://doi.org/10.1097/TA.0000000000001586>
- Martens S, Romanowksi K, Palmieri T, Greenhalgh D, Sen S. Massive Pediatric Burn Injury: A 10-Year Review. *J Burn Care Res*. 2023;44(3):670–674. <https://doi.org/10.1093/jbcr/irab201>
- Alali AS, Burton K, Fowler RA, Naimark DM, Scales DC, Mainprize TG, Nathens AB. Economic Evaluations in the Diagnosis and Management of Traumatic Brain Injury: A Systematic Review and Analysis of Quality. *Value Health*. 2015;18(5):721–734. <https://doi.org/10.1016/j.jval.2015.04.012>
- Foppiani JA, Weidman A, Hernandez Alvarez A, Valentine L, Bustos VP, Galinaud C, Hrdina R, Hrdina R Jr, Musil Z, Lee BT, Lin SJ. A Meta-Analysis of the Mortality and the Prevalence of Burn Complications in Western Populations. *J Burn Care Res*. 2024;45(4):932–944. <https://doi.org/10.1093/jbcr/irae064>
- Шаробаро В.И., Мороз В.Ю., Юденич А.А., Ваганова Н.А., Гречишников М.И., Ваганов Н.В., Романец О.П. Алгоритм хирургического лечения больных с последствиями ожоговой травмы. *Хирургия. Журнал им. Н.И. Пирогова*. 2015;3:65–70. <https://doi.org/10.17116/hirurgia2015365-70>

- Sharobaro VI, Moroz VYu, Yudenich AA, Vaganova NA, Grechishnikov MI, Vaganov NV, Romanov OP. Algorithm of surgical treatment of patients with consequences of burn injury. *Pirogov Russian Journal of Surgery*. 2015;3:65–70 (In Russ.). <https://doi.org/10.17116/hirurgia2015365-70>
7. Фисталь Э.Я., Солошенко В.В. Диагностика нарушений микроциркуляции при пересадке сложных лоскутов у пострадавших в результате взрывной травмы. *Медико-биологические и социально-психологические проблемы безопасности в чрезвычайных ситуациях*. 2016;3:73–78. <https://doi.org/10.25016/2541-7487-2016-0-3-73-78>
 8. Фисталь Э.Я., Солошенко В.В. Diagnosis of microcirculation disorders when transplanting complex flaps in injured with blast trauma. *Medico-Biological and Socio-Psychological Problems of Safety in Emergency Situations*. 2016;3:73–78 (In Russ.). <https://doi.org/10.25016/2541-7487-2016-0-3-73-78>
 8. Шаймонов А.Х., Ходжамуратов Г.М., Исмоилов М.М., Саидов М.С. Хирургическое лечение послеожоговых рубцов шеи и груди. *Вестник Авиценны*. 2017;19(3):369–372. <http://dx.doi.org/10.25005/2074-0581-2017-19-3-369-372>
 8. Shaymonov AH, Khodzhamuradov GM, Ismoilov MM, Saidov M.S. Surgical treatment of post-burn scars of neck and chest. *Avicenna Bulletin*. 2017;19(3):369–372 (In Russ.). <http://dx.doi.org/10.25005/2074-0581-2017-19-3-369-372>
 9. Zhang Q. [Advances in the research of rheological behavior of platelets and its regulation after burn]. *Zhonghua Shao Shang Za Zhi*. 2014;30(1):56–60. Chinese.
 10. Meier TO, Guggenheim M, Vetter ST, Husmann M, Haile SR, Amann-Vesti BR. Microvascular regeneration in meshed skin transplants after severe burns. *Burns*. 2011;37(6):1010–1014. <https://doi.org/10.1016/j.burns.2011.01.001>
 11. Athanaselis ED, Fyllos A, Zibis AH, Karachalios T, Hantes M, Dailiana Z, Malizos K, Varitimidis S. A Single-Center Surgical Experience With the Reverse Sural Artery Flap as a Reliable Solution for Lower Leg Soft Tissue Defects, With Minimum Two-Year Follow-Up. *Cureus*. 2021;13(7):e16574. <https://doi.org/10.7759/cureus.16574>
 12. Wolff KD, Ritschl LM, von Bomhard A, Braun C, Wolff C, Fichter AM. In vivo perfusion of free skin flaps using extracorporeal membrane oxygenation. *J Craniomaxillofac Surg*. 2020;48(1):90–97. <https://doi.org/10.1016/j.jcms.2019.12.005>
 13. Medved F, Medesan R, Rothenberger JM, Schaller HE, Schoeller T, Manoli T, Weitgasser L, Naumann A, Weitgasser L. Analysis of the microcirculation after soft tissue reconstruction of the outer ear with burns in patients with severe burn injuries. *J Plast Reconstr Aesthet Surg*. 2016;69(7):988–993. <https://doi.org/10.1016/j.bjps.2016.02.010>
 14. Lu R, Xiao Z, Li Z, Guo X. Modified V-Y Myocutaneous Flap With Vascular Pedicle for the Repair of Maxillofacial Skin Defects. *J Craniofac Surg*. 2020 Nov/Dec;31(8):e786–e789. <https://doi.org/10.1097/SCS.00000000000006745>
 15. Zhang X, Ding P, Wang G, Chen Y, Yang X, Zhao Z, Bi H. Clinical significance of the secondary pedicle amputation of the repair of distal defects with pedicled axial flap. *Int Wound J*. 2022;19(5):1009–1015. <https://doi.org/10.1111/iwj.13697>
 16. Подойницына М.Г., Цепелев В.Л., Степанов А.В. Клиническая эффективность магнитоплазменной терапии ожогов кожи. *Забайкальский медицинский вестник*. 2015;2:99–102.
 16. Podoynitsyna MG, Tsepelev VL, Stepanov AV. Clinical efficacy of magnetoplasma therapy deep burns of the skin. *Zabajkalskiy Medicinskiy Vestnik*. 2015;2:99–102 (In Russ.)
 17. Масляков В.В., Сидельников С.А., Савченко А.В., Белов А.Ю., Капралов С.В., Бурекешев А.Е. Значение адекватного обезболивания для снижения осложнений при термических ожогах на догоспитальном этапе. *Скорая медицинская помощь*. 2022;23(3):37–42. <https://doi.org/10.24884/2072-6716-2022-23-3-37-42>
 17. Masljakov VV, Sidel'nikov SA, Savchenko AV, Belov AYU, Kapralov SV, Burekeshev AE. The importance of adequate pain relief to reduce complications of thermal burns at the prehospital stage. *Emergency Medical Care*. 2022;23(3):37–42 (In Russ.). <https://doi.org/10.24884/2072-6716-2022-23-3-37-42>
 18. Klarik Z, Tamas R, Toth E, Kiss F, Kovacs EL, Jäckel M, Furka I, Nemeth N. Intra and postoperative evaluations of microcirculation and micro-rheological parameters in a rat model of musculocutaneous flap ischemia-reperfusion. *Acta Cir Bras*. 2015;30(8):551–560. <https://doi.org/10.1590/S0102-865020150080000006>
 19. Crandall CG, Davis SL. Cutaneous vascular and sudomotor responses in human skin grafts. *J Appl Physiol* (1985). 2010;109(5):1524–1530. <https://doi.org/10.1152/jappphysiol.00466.2010>
 20. Türker T, Hines E, Haddad D. Hemodynamics in Distally Based Sural Flaps for Lower Leg Reconstruction: A Literature Review. *J Hand Microsurg*. 2022;15(4):253–257. <https://doi.org/10.1055/s-0042-1749445>
 21. Kneser U, Beier JP, Schmitz M, Arkudas A, Dragu A, Schmidt VJ, Kremer T, Horch RE. Zonal perfusion patterns in pedicled free-style perforator flaps. *J Plast Reconstr Aesthet Surg*. 2014;67(1):e9–17. <https://doi.org/10.1016/j.bjps.2013.09.006>
 22. Жаворонок И.П., Молчанова А.Ю., Улащик В.С. Влияние электромагнитного излучения крайне высоких частот и низкоинтенсивного лазерного излучения на температуру и основной обмен у крыс при системном воспалении. *Вопросы курортологии, физиотерапии и лечебной физической культуры*. 2012;89(4):44–49.
 22. Zhavoronok IP, Molchanova Alu, Ulashchik VS. The influence of ultrahigh-frequency electromagnetic radiation and low-intensity laser radiation on the body core temperature and basal metabolism in rats with systemic inflammation. *Problems of Balneology, Physiotherapy and Exercise Therapy*. 2012;89(4):44–49 (In Russ.)
 23. Romanenko S, Begley R, Harvey AR, Hool L, Wallace VP. The interaction between electromagnetic fields at megahertz, gigahertz and terahertz frequencies with cells, tissues and organisms: risks and potential. *J R Soc Interface*. 2017;14(137):20170585. <https://doi.org/10.1098/rsif.2017.0585>
 24. Ирьянов Ю.М., Борзунов Д.Ю., Дюрягина О.В. Возмещение полостного дефекта кости в условиях имплантации сетчатых конструкций из никелида титана. *Новости хирургии*. 2017;25(2):115–123. <http://dx.doi.org/10.18484/2305-0047.2017.2.115>
 24. Iryanov YM, Borzunov DY, Dyuryagina OV. Compensation of Cavitary Bone Defects under Implantation of Titanium Nickelide Mesh Constructions. *Novosti Khirurgii*. 2017;25(2):115–123 (In Russ.). <http://dx.doi.org/10.18484/2305-0047.2017.2.115>
 25. Polyakova AG, Soloveva AG, Sazonova IE, Zakharova DV. The influence of electromagnetic radiation of extremely high frequencies on the pro- and antioxidant status of blood in experiment. *Biophysics*. 2016;61(1):109–114. <https://doi.org/10.1134/S0006350916010218>
 26. Pasi F, Sanna S, Paolini A, Alquati M, Lascialfari A, Corti ME, Liberto RD, Cialdai F, Monici M, Nano R. Effects of extremely low-frequency magnetotherapy on proliferation of human dermal fibroblasts. *Electromagn Biol Med*. 2016;35(4):343–52. <https://doi.org/10.3109/15368378.2016.1138123>
 27. Соловьева А.Г., Захарова Д.В. Оценка системы липопероксидации при воздействии электромагнитного излучения крайне высоких частот в условиях экспериментальной ишемии. *Лазерная медицина*. 2016;20(3):100. <https://doi.org/10.37895/2071-8004-2016-20-3-100-100>
 27. Solovyova AG, Zakharova DV. Assessment of the lipoperoxidation system under electromagnetic radiation of the extremely high frequencies in experimental ischemia. *Laser Medicine*. 2016;20(3):100 (In Russ.). <https://doi.org/10.37895/2071-8004-2016-20-3-100-100>
 28. Loughmies S. Directive 86/609/EEC on the protection of animals used for experimental and other scientific purposes. *Altern Lab Anim*. 2002;30Suppl2:217–219. <https://doi.org/10.1177/026119290203002S36>
 29. Мартусевич А.К., Сазонова И.Е., Диленян Л.Р., Кононец В.В., Иванова Е.Г., Корепанов С.К. Влияние низкоинтенсивного электромагнитного излучения КВЧ-диапазона и озонотерапии на состояние тканевого кровотока в кожном лоскуте. *International Journal of Medicine and Psychology*. 2024;7(3):102–109. <https://doi.org/10.58224/2658-3313-2024-7-3-102-109>
 29. Martusevich AK, Sazonova IE, Dilenyana LR, Kononets VV, Ivanova EG, Korepanov SK. The effect of low-intensity electromagnetic radiation of the EHF band on the state of tissue blood flow in the skin flap. *International Journal of Medicine and Psychology*. 2024;7(3):102–109 (In Russ.). <https://doi.org/10.58224/2658-3313-2024-7-3-102-109>
 30. Güner MH, Görgülü T, Olgun A, Torun M, Kargi E. Effects of ozone gas on skin flaps viability in rats: an experimental study. *J Plast Surg Hand Surg*. 2016;50(5):291–297. <https://doi.org/10.3109/2000656X.2016.1170024>
 31. Krkl C, Yiğit MV, Özercan İH, Aygen E, Gültürk B, Artaş G. The Effect of Ozonated Olive Oil on Neovascularization in an Experimental Skin Flap Model. *Adv Skin Wound Care*. 2016;29(7):322–327. <https://doi.org/10.1097/01.ASW.0000484172.04260.46>

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Мартусевич Андрей Кимович ✉ — доктор биологических наук, доцент, руководитель лаборатории медицинской биофизики Университетской клиники федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Приволжский исследовательский медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации; профессор кафедры физиологии и биохимии животных и акушерства федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Нижегородский государственный агротехнологический университет».

<https://orcid.org/0000-0002-0818-5316>

Сазонова Ирина Евгеньевна — ассистент кафедры патологической физиологии федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Приволжский исследовательский медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

<https://orcid.org/0009-0009-7489-5904>

Соловьева Анна Геннадьевна — доктор биологических наук, профессор кафедры биохимии и биотехнологии федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Национальный исследовательский Ни-

INFORMATION ABOUT THE AUTHORS

Andrew K. Martusevich ✉ — Dr. Sci. (Med.), Assoc. Prof., Head of the Medical Biophysics Laboratory, University Clinic, Privolzhsky Research Medical University; Prof., Department of Animals Physiology, Biochemistry and Obstetrics, Nizhny Novgorod State Agrotechnological University

<https://orcid.org/0000-0002-0818-5316>

Irina E. Sazonova — Assistant, Pathological Physiology Department, Privolzhsky Research Medical University.

<https://orcid.org/0009-0009-7489-5904>

Anna G. Soloveva — Dr. Sci. (Biology), Prof., Department of Biochemistry and Biotechnology, Lobachevsky National Research State University of Nizhny Novgorod.

<https://orcid.org/0000-0001-6890-4530>

жегородский государственный университет им. Н.И. Лобачевского».

<https://orcid.org/0000-0001-6890-4530>

Орлинская Наталья Юрьевна — доктор медицинских наук, доцент, заведующая кафедрой патологической анатомии федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Приволжский исследовательский медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

<https://orcid.org/0000-0003-2896-2968>

Кононец Владимир Владимирович — заведующий кафедрой физического воспитания федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Нижегородский государственный технический университет им. Р.Е. Алексеева».

<https://orcid.org/0009-0002-6147-9070>

Дилениан Левон Робертович — кандидат медицинских наук, доцент кафедры патологической физиологии федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Приволжский исследовательский медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации

<https://orcid.org/0000-0001-7214-0959>

Natalia Yu. Orlinskaya — Dr. Sci. (Med.), Assoc. Prof., Head of the Pathological Anatomy Department, Privolzhsky Research Medical University.

<https://orcid.org/0000-0003-2896-2968>

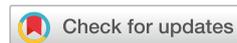
Vladimir V. Kononets — Head of the Physical Education Department, Nizhny Novgorod State Technical University named after R.E. Alekseev.

<https://orcid.org/0009-0002-6147-9070>

Levon R. Dilenyann — Cand. Sci. (Med.), Assoc. Prof., Head of the Department of Pathological Physiology, Privolzhsky Research Medical University.

<https://orcid.org/0000-0001-7214-0959>

✉ Автор, ответственный за переписку / Corresponding author



Трудности дифференциальной диагностики алопеций в практике врача-дерматолога: клинические случаи

П.С. Осмоловская[✉], Н.Л. Сычёва, Ф.А. Псавок

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Кубанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, ул. им. Митрофана Седина, д. 4, г. Краснодар, 350063, Россия

АННОТАЦИЯ

Введение. Выделяют две основные категории алопеций: рубцовые и нерубцовые. Среди них есть те, которые часто представляют проблему при дифференциальной диагностике, поскольку могут иметь схожие клинические проявления, требующие определенных методов исследования для подтверждения диагноза. Так, например, под маской гнездовой алопеции может протекать трихотилломания. **Описание клинических случаев.** В статье приведены три клинических наблюдения больных с рубцовыми и нерубцовыми алопециями. Продемонстрированы трудности постановки окончательного диагноза из-за схожести клинической картины. Отражена важность подробного обследования и пристального внимания к больным с длительно существующими очагами поредения волос, а также тщательного дифференциально-диагностического поиска при данной патологии; весомость патоморфологического исследования, которое является незаменимым инструментом для оценки большинства схожих случаев рубцовых и нерубцовых алопеций. **Заключение.** Ранняя верификация диагноза и своевременно начатая терапия при болезнях волос крайне важны как для возможного восстановления их роста, так и для профилактики дальнейшей их потери.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: гнездовая алопеция, фронтальная фиброзирующая алопеция, псевдопелада Брока

ДЛЯ ЦИТИРОВАНИЯ: Осмоловская П.С., Сычёва Н.Л., Псавок Ф.А. Трудности дифференциальной диагностики алопеций в практике врача-дерматолога: клинические случаи. *Кубанский научный медицинский вестник*. 2024;31 (5):88–99. <https://doi.org/10.25207/1608-6228-2024-31-5-88-99>

ИСТОЧНИКИ ФИНАНСИРОВАНИЯ: авторы заявляют об отсутствии спонсорской поддержки при проведении исследования.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

ДЕКЛАРАЦИЯ О НАЛИЧИИ ДАННЫХ: данные, подтверждающие выводы этого исследования, можно получить у корреспондирующего автора по обоснованному запросу.

ИНФОРМИРОВАННОЕ СОГЛАСИЕ: от пациентов получено письменное информированное добровольное согласие на участие в исследовании, публикацию описания клинического случая и публикацию фотоматериалов в медицинском журнале, включая его электронную версию (дата подписания в клиническом примере № 1–09.03.2023, в клиническом примере № 2–21.06.2023, в клиническом примере № 3–17.05.2023).

ВКЛАД АВТОРОВ: П.С. Осмоловская, Н.Л. Сычёва, Ф.А. Псавок — разработка концепции и дизайна исследования; П.С. Осмоловская, Ф.А. Псавок — сбор данных; П.С. Осмоловская, Н.Л. Сычёва, Ф.А. Псавок — анализ и интерпретация результатов; П.С. Осмоловская — составление черновика рукописи и формирование его окончательного варианта; Н.Л. Сычёва, Ф.А. Псавок — критический пересмотр черновика рукописи с внесением ценного замечания интеллектуального содержания. Все авторы одобрили финальную версию статьи перед публикацией, выразили согласие нести ответственность за все аспекты работы, подразумевающую надлежащее изучение и решение вопросов, связанных с точностью и добросовестностью любой части работы.

✉КОРРЕСПОНДИРУЮЩИЙ АВТОР: Осмоловская Полина Сергеевна, кандидат медицинских наук, ассистент кафедры дерматовенерологии федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Кубанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации. Адрес: ул. им. Митрофана Седина, д. 4, г. Краснодар, 350063, Россия. E-mail: polina_osmolovskaya@mail.ru

Получена: 20.11.2023 / Получена после доработки: 14.08.2024 / Принята к публикации: 16.09.2024

Difficulties in differential diagnosis of alopecia in the practice of dermatologists: Clinical cases

Polina S. Osmolovskaya[✉], Nataliya L. Sycheva, Fatima A. Psavok

Kuban State Medical University, Mitrofana Sedina str., 4, Krasnodar, 350063, Russia

ABSTRACT

Background. All types of alopecia fall into two main categories: scarring and non-scarring alopecias. Among these, certain types frequently pose challenges in differential diagnosis due to their similar clinical manifestations, thus necessitating specific examinations to be made for confirmation of the diagnosis. For instance, trichotillomania may be easily confused with alopecia areata. **Description of clinical**

cases. The paper presents three clinical observations of patients with both scarring and non-scarring alopecia and highlights the challenges in establishing a definitive diagnosis due to the similarities in clinical presentations. The study emphasized the importance of thorough examination and close attention to patients with long-standing areas of hair thinning, along with the necessity for meticulous differential diagnostic efforts. In addition, the significance of pathological examination is considered as an indispensable tool for the evaluation of most similar cases of scarring and non-scarring alopecias. **Conclusion.** Early verification of the diagnosis and timely initiation of therapy for hair disorders appear crucial, both for the potential restoration of hair growth and for the prevention of further hair loss.

KEYWORDS: alopecia areata, frontal fibrosing alopecia, pseudopelade of Brocq

FOR CITATION: Osmolovskaya P.S., Sycheva N.L., Psavok F.A. Difficulties in Differential Diagnosis of Alopecia in the Practice of Dermatologists: Clinical Cases. *Kuban Scientific Medical Bulletin*. 2024;31(5):88–99. <https://doi.org/10.25207/1608-6228-2024-31-5-88-99>

FUNDING: The authors declare that no funding was received for this study.

CONFLICT OF INTEREST: the authors declare no conflict of interest.

DATA AVAILABILITY STATEMENT: Data supporting the findings of this study are available from the corresponding author upon request.

INFORMED CONSENT: Written informed voluntary consent was received from the patients for the participation in the study, publication of a case and publication of photographic materials in a medical journal, including its electronic version (the date of signing by patient 1 — 09.03.2023; patient 2 — 21.06.2023; patient 3 — 17.05.2023).

AUTHOR CONTRIBUTIONS: P.S. Osmolovskaya, N.L. Sycheva, F.A. Psavok — concept statement and contribution to the scientific layout; P.S. Osmolovskaya, F.A. Psavok — data collection; P.S. Osmolovskaya, N.L. Sycheva, F.A. Psavok — analysis and interpretation of the results; P.S. Osmolovskaya — drafting the manuscript and preparing its final version; N.L. Sycheva, F.A. Psavok — critical review of the manuscript with introduction of valuable intellectual content. All authors approved the final version of the paper before publication and assume responsibility for all aspects of the work, which implies proper study and resolution of issues related to the accuracy and integrity of any part of the work.

✉ **CORRESPONDING AUTHOR:** Polina S. Osmolovskaya, Cand. Sci. (Med.), Assistant, Department of Dermatovenerology, Kuban State Medical University. Address: Mitrofana Sedina str., 4, Krasnodar, 350063, Russia. E-mail: polina_osmolovskaya@mail.ru

Received: 20.11.2023 / **Revised:** 14.08.2024 / **Accepted:** 16.09.2024

ВВЕДЕНИЕ

Алопеция является одной из распространенных клинических жалоб на приеме врача-дерматолога. Это заболевание характеризуется полной или частичной потерей волос на голове, а иногда и на теле, возникающее вследствие повреждения волосяного фолликула [1].

Потеря волос негативно влияет на качество жизни больных. По некоторым данным, 75% пациентов, страдающих алопецией, демонстрируют низкую самооценку, 50% — испытывают социальные проблемы [2]. Заболевание встречается как у мужчин, так и у женщин, независимо от расовой и этнической принадлежности [2]. Спровоцировать выпадение волос могут различные факторы: генетика, гормональный дисбаланс, заболевания внутренних органов, аутоиммунные нарушения, побочные эффекты лекарственных средств, стрессовые ситуации, дефицит питательных веществ и т. д. [3].

Единой классификации алопеций на сегодняшний день не существует. Выделяют две основные формы заболевания: рубцовые и нерубцовые. Рубцовые характеризуются полным разрушением пилосебацейных юнитов (волос, волосяных фолликулов, мышц поднимающих волос, сальных желез), что приводит к необратимому выпадению волос, исчезновению фолликулярного рисунка кожи волосистой части головы¹ [4]. В клинической практике их делят на первичные (результат фолликулоцентрического воспалительного процесса) и вторичные (результат внешнего воздействия на фолликул, например физические и химические повреждения, инфекционные и аутоиммунные заболевания, неопластические процессы) [4]. В зави-

симости от типа преобладающих клеток в составе воспалительного инфильтрата первичные рубцовые алопеции подразделяют на лимфоцитарные, нейтрофильные и смешанные. К лимфоцитарным относят дискоидную красную волчанку; красный плоский фолликулярный лишай и его три разновидности: классический lichen planopilaris, фронтальная фиброзирующая алопеция и синдром Грэхма — Литгла; фиброзную алопецию, сочетающую в себе признаки плоского волосяного лишая и андрогенетической алопеции, центральную центробежную рубцовую алопецию, классическую псевдопелладу Брока и др., к нейтрофильным — декальвирующий фолликулит, абсцедирующий подрывающий фолликулит, к смешанным — акне келоидные задней части шеи, некротизирующие акне, эрозивный пустулезный дерматоз [4–6].

Нерубцовые характеризуются сохранностью волосяных фолликулов, что позволяет волосам расти снова. Клинически они протекают без предшествующего воспаления кожи. Среди них лидирующее значение занимают телогеновый эффувиум, андрогенетическая, гнездная алопеция, трихотилломания, тракционная алопеция [7]. По данным ряда авторов, из всех видов алопеций приблизительно 3–7% приходится на первичные рубцовые и 40% — на нерубцовые [4, 8].

Среди вышеперечисленных заболеваний волос есть те, которые часто представляют проблему при дифференциальной диагностике, поскольку могут иметь схожие клинические проявления, которые требуют определенных методов исследования для подтверждения диагноза. Так, под маской гнездной алопеции может протекать

¹ Раводин Р. А., Денисова Е. А. *Рубцовые алопеции в практике врача-дерматовенеролога: руководство для врачей*. Москва: ГЭОТАР-Медиа; 2021. 112 с. URL: <https://www.rosmedlib.ru/book/ISBN9785970462898.html>

трихотилломания. В таких случаях необходимо выстроить доверительные взаимоотношения между врачом и больным, что поможет выявить отягощенный психоэмоциональный фон пациента для подтверждения или исключения трихотилломании. Верификация диагноза рубцовых и нерубцовых алопеций основывается на совокупности диагностических методов. Помимо общих методов, включающих сбор анамнеза, результаты инструментальных и лабораторных исследований, используются специализированные. Последние подразделяются на неинвазивные (тест оценки выпадения волос при мытье головы, трихоскопическая диагностика, микроскопия, визуальный осмотр, обзорная фотосъемка), полуинвазивные (тест натяжения волос, трихограмма), инвазивные (гистологическое исследование) [9]. При сопоставлении с клинической картиной каждый из перечисленных методов может дать ценную информацию и помочь специалисту в постановке верного диагноза. Однако «золотым стандартом» диагностики остается гистологическое исследование, которое является незаменимым инструментом для оценки большинства схожих случаев рубцовых и нерубцовых алопеций [4, 9].

Ниже рассматриваются примеры дифференциальной диагностики некоторых похожих между собой алопеций, вызывающих затруднение при постановке диагноза, основанные на собственных клинических данных.

КЛИНИЧЕСКИЙ ПРИМЕР № 1

Информация о пациенте

Больная К. 52 лет консультирована на кафедре дерматовенерологии федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Кубанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (ФГБОУ ВО КубГМУ Минздрава России), расположенной на базе государственного бюджетного учреждения здравоохранения «Клинический кожно-венерологический диспансер» Министерства здравоохранения Краснодарского края (ГБУЗ ККВД), в марте 2023 г. На момент осмотра предъявляла жалобы на поредение волос в лобно-височных областях, затрагивающих линию роста волос, а также поредение бровей.

Анамнез заболевания. Пациентка больна с февраля 2021 г. Выпадение волос началось после серьезной стрессовой ситуации (потеря жилья). Врачом-дерматологом в частной клинике был выставлен диагноз «Андрогенная алопеция, тяжелое течение», назначена наружная терапия: лосьон миноксидил 5%, крем пимекролимус 1%, 2 раза в день, длительно. На протяжении двух последующих месяцев эффекта от назначенного лечения не отмечалось, клиническая картина прогрессировала. Пациентка самостоятельно прекратила использование назначенной терапии. За медицинской помощью к врачу-дерматологу не обращалась до марта 2023 г. В 2022 г. установлен диагноз — первичный гипотиреоз средней степени тяжести. Диффузный зоб 1 ст.

Аллергический анамнез: со слов больной не отягощен.

Наследственный анамнез: со слов больной не отягощен.

Физикальная диагностика

Status specialis: на момент осмотра кожный патологический процесс носил ограниченный характер, располагался на волосистой части головы, преимущественно в лобно-височных зонах, а также в области бровей. В очаге поражения волосистой части головы визуализировалась лентовидная рецессия лобной границы роста волос, поредение волос в височных областях (рис. 1). Кожа в зоне облысения и поредения блестящая на вид, бледная. Зона рецессии хорошо отделялась от загорелой кожи лба. Местами просматривался фолликулярный гиперкератоз. Также отмечалось поредение бровей, преимущественно в латеральной зоне.

Предварительный диагноз

Фронтальная фиброзирующая алопеция? Гнездная алопеция, лентовидная форма? Андрогенетическая алопеция?

Временная шкала

Хронология развития болезни у пациентки К. представлена на рисунке 2.

Диагностические процедуры

Лабораторные исследования (выполнены на базе лаборатории компании «ИНВИТРО» (г. Краснодар) от 10.03.2023)

В клиническом анализе крови, биохимическом анализе крови, общем анализе мочи патологически значимых отклонений от референтных значений не выявлено.

Иммуноферментные анализы (ИФА) крови: анализ крови на сифилис — отрицательный, ИФА крови на вирусные гепатиты В и С HBsAg — не обнаружен, HCV — не обнаружен; ИФА крови на ВИЧ — антиген/антитело — не обнаружены.

Микроскопическое исследование: соскоб на грибы с волосистой части головы — грибы не обнаружены.

С целью проведения дифференциальной диагностики и установления окончательного клинического диагноза больная была направлена на биопсию кожи.

Гистологическое исследование (выполнено на базе ООО «СЛ МедикалГруп» (г. Краснодар) от 10.03.2023)

Биоптат № 1673/1, 1673/2 (с лобной области волосистой части головы). В обоих биоптатах картина практически идентичная. Сетчатый гиперкератоз. Эпидермис нормальной толщины. Очаговый гранулез в устьях расширенных волосяных фолликулов. Под эпидермисом — участки базофилии коллагеновых волокон, эластоз. Стенки сосудов утолщены, просветы спазмированы, некоторые расширены, скудные периваскулярные лимфогистиоцитарные инфильтраты с примесью нейтрофилов, тучных клеток, фибробластов и меланофагов. Волосяные фолликулы отсутствуют на большом протяжении. Вокруг оставшихся сально-волосяных фолликулов, преимущественно в средней трети, умеренно выраженные лимфогистиоцитарные инфильтраты (рис. 3) с примесью нейтрофилов и перифолликулярный фиброз. В средней трети дермы умеренно выраженные склеротические изменения и фиброзные тяжи, замещающие волосяные фолликулы (рис. 4).

Заключение: морфологическая картина с учетом клинических данных в большей степени соответствует фронтальной фиброзирующей алопеции.

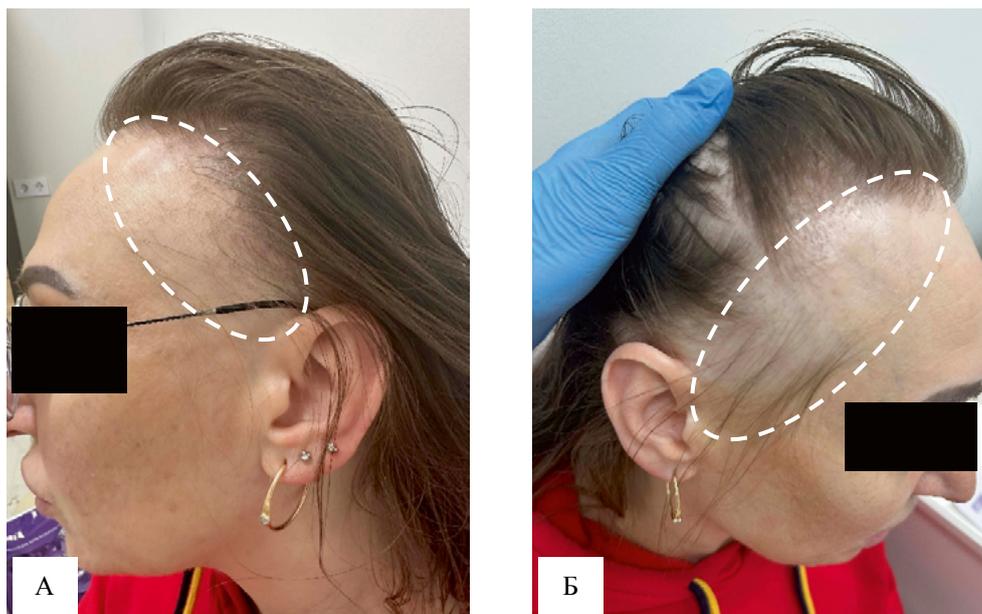


Рис. 1. Больная К., лентовидная рецессия лобно-височной границы роста волос слева (выделено фигурой) (А); лентовидная рецессия лобной границы роста волос справа (выделено фигурой) (Б)

Примечание: фотографии выполнены авторами.

Fig. 1. Patient K. Linear recession of the frontal-temporal hairline on the left (figure) (A); linear recession of the frontal hairline on the right (figure) (B)

Note: the photos were taken by the authors.



Рис. 2. Хронология развития болезни у пациентки К.: ключевые события и прогноз

Примечание: блок-схема временной шкалы выполнена авторами (согласно рекомендациям CARE). Сокращение: ФГБОУ ВО КубГМУ Минздрава России — Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Кубанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Fig. 2. Patient K.: history of the disease, key events and prognosis

Note: the timeline flowchart was created by the authors (in accordance with CARE recommendations). Abbreviation: ФГБОУ ВО КубГМУ Минздрава России — Kuban State Medical University.

Учитывая наличие коморбидной патологии у больной (первичный гипотиреоз средней степени тяжести. Диффузный зоб 1 ст.), с целью определения дальнейшей тактики ведения и исключения рисков для назначения системных глюкокортикостероидов была рекомендована консультация эндокринолога.

Консультация специалистов

Эндокринолог (ООО «Клиника Екатерининская» (г. Краснодар) от 17.03.2023) — первичный гипотиреоз средней степени тяжести. Диффузный зоб 1 ст. Рекомендовано: левотироксин 50 мкг/сут длительно; противопоказаний для назначения системных глюкокортикостероидов нет.

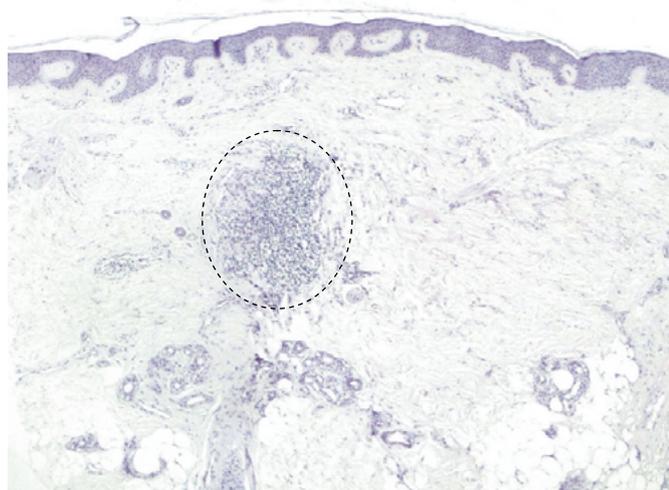


Рис. 3. Больная К. Патоморфологические проявления фронтальной фиброзирующей алопеции. Волосные фолликулы отсутствуют на большом протяжении. В средней трети дермы перифолликулярный лимфогистиоцитарный инфильтрат (выделено фигурой). Окраска гематоксилин-эозином. Увеличение $\times 40$

Примечание: фотография выполнена авторами.

Fig. 3. Patient K. Pathomorphological manifestations of frontal fibrosing alopecia. Hair follicles are absent over a considerable extent. A perifollicular lymphohistiocytic infiltrate is noted in the mid-dermis (figure). Staining with hematoxylin-eosin, $\times 40$

Note: the photo was taken by the authors.

Клинический диагноз

На основании клинической картины и гистологического исследования больной был выставлен окончательный диагноз: Фронтальная фиброзирующая алопеция.

Сопутствующий диагноз: Первичный гипотиреоз средней степени тяжести. Диффузный зоб 1 ст.

Дифференциальная диагностика

Анализируя представленный клинический случай, следует отметить, что развитие заболевания изначально имело типичную клиническую картину для фронтальной фиброзирующей алопеции: больная женского пола; заболевание имело длительное прогрессирующее течение; типичные места локализации на коже волосистой части головы (лобно-височные области), билатеральное поредение бровей, смещение линии роста волос назад, наличие фолликулярного гиперкератоза, патология ассоциирована с заболеваниями щитовидной железы. Тем не менее при фронтальной фиброзирующей алопеции атрофия кожи в очагах поражения, как правило, малозаметна, что в некоторой степени может наблюдаться и при длительно текущей андрогенетической алопеции со значительной потерей волос [4, 10]. Также на определенном этапе прогрессирования болезни может обратить на себя внимание формирование залысин по мужскому типу [10, 11]. В свою очередь, поражение лобно-теменной области в зоне роста волос может

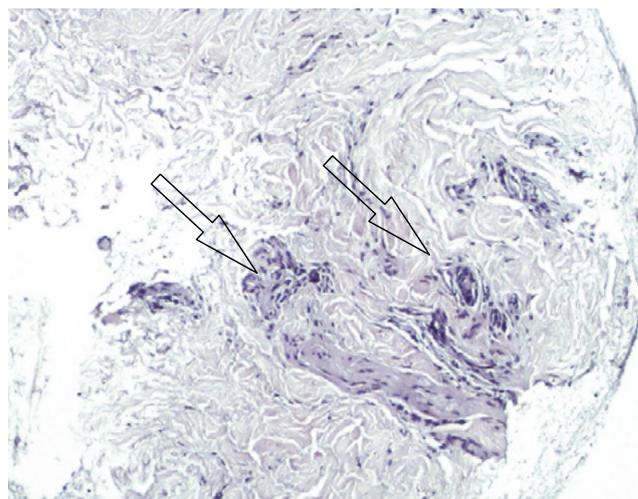


Рис. 4. Больная К. Патоморфологические проявления фронтальной фиброзирующей алопеции. В средней трети дермы склеротические изменения и фиброзные тяжи (отмечено стрелками), замещающие волосные фолликулы. Окраска гематоксилин-эозином; увеличение $\times 100$

Примечание: фотография выполнена авторами.

Fig. 4. Patient K. Pathomorphological manifestations of frontal fibrosing alopecia. Sclerotic changes and fibrous strands are noted in the mid-dermis (arrows) replacing the hair follicles. Staining with hematoxylin-eosin, $\times 100$

Note: the photos were taken by the authors.

явиться результатом очаговой алопеции, а именно ее лентовидной формы (офиазис Цельса) [10, 11].

Медицинские вмешательства

Больной было назначено лечение, включающее системные глюкокортикостероиды (преднизолон 30 мг в сутки в течение месяца) в комбинации с антималярийными препаратами (гидроксихлорохин 200 мг/сутки 2 р/д в течение двух месяцев). Наружно: ингибиторы кальциневрина (пимекролимус 1% крем тонким слоем наносить на очаги поражения 2 р/сутки в течение месяца), 5% миноксидил (длительно).

Динамика и исходы

Через три месяца на фоне проведенного лечения отмечена положительная динамика со стороны кожного процесса, выявлена стабилизация имеющихся очагов рубцовой алопеции, разрешение фолликулярного гиперкератоза.

Прогноз

Для здоровья и жизни благоприятный при соблюдении рекомендаций. Длительное течение болезни может привести к обширной рецессии волос на волосистой части головы, что способствует снижению качества жизни пациента. Основной целью терапии фронтальной фиброзирующей алопеции является остановка прогрессирования заболевания, в связи с чем важна ранняя диагностика и правильная терапия.

КЛИНИЧЕСКИЙ ПРИМЕР № 2**Информация о пациенте**

Больная М. 53 лет обратилась в июне 2023 г. на кафедру дерматовенерологии ФГБОУ ВО КубГМУ Минздрава России с жалобами на поредение волос в височных областях.

Анамнез заболевания. Из анамнеза болезни известно, что в ноябре 2020 г. впервые заметила поредение волос в височной области справа. Развитие заболевания ни с чем не связывает. Лечилась самостоятельно — поливитамины с микроэлементами, наружно применяла настойку стручкового перца. Улучшения не отмечала. Зона поредения волос постепенно увеличилась в размере. В височной области слева появился новый участок поредения волос. За медицинской помощью не обращалась

до июня 2023 г. Сопутствующая патология: Гипертоническая болезнь I стадии. Степень АГ 1. Риск 1 (низкий). ХСН 0 стадии. Холецистэктомия в марте 2022 г.

Аллергический анамнез: со слов больной не отягощен.

Наследственный анамнез: со слов больной не отягощен.

Физикальная диагностика

Status specialis: на момент осмотра кожный патологический процесс носил ограниченный характер, располагался симметрично в височных областях. Участки поражения имели неправильно-округлую форму, нечеткие границы (рис. 5). Цвет кожи в очагах поредения бледный, местами глянцевый на вид. В очагах просматривались единичные длинные и обломанные волосы. Тест натяжения волос был отрицательным, зона «расшатанных волос» не определялась. Выявлен симптом политрихии.

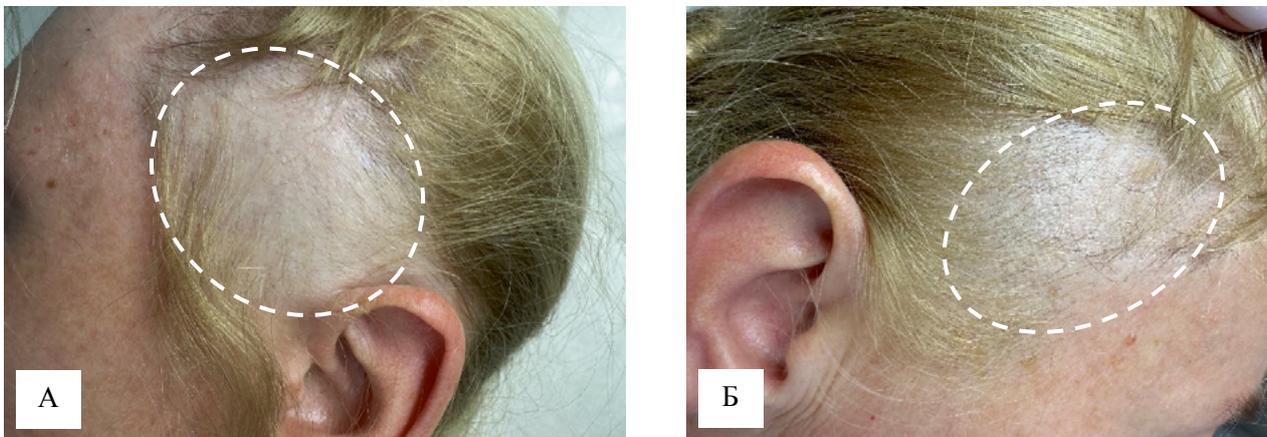


Рис. 5. Больная М. Участки поредения волос в височной области слева (выделено фигурой) (А); участки поредения волос в височной области справа (выделено фигурой) (Б)

Примечание: фотографии выполнены авторами.

Fig. 5. Patient M. Areas of hair thinning in the left temporal region (figure) (А); areas of hair thinning in the right temporal region (figure) (Б)

Note: the photos were taken by the authors.



Рис. 6. Хронология развития болезни у пациентки М.: ключевые события и прогноз

Примечание: блок-схема временной шкалы выполнена авторами (согласно рекомендациям CARE). Сокращение: ФГБОУ ВО КубГМУ Минздрава России — Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Кубанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Fig. 6. Patient M. History of the disease, key events and prognosis

Note: the timeline flowchart was created by the authors (in accordance with CARE recommendations). Abbreviation: ФГБОУ ВО КубГМУ Минздрава России — Kuban State Medical University.

Брови и ресницы сохранены, пушковые волосы присутствовали на всем кожном покрове. Ногтевые пластинки кистей и стоп без изменений.

Предварительный диагноз

Очаговая склеродермия? Очаговая алопеция?

Временная шкала

Хронология развития болезни у пациентки М. представлена на рисунке 6.

Диагностические процедуры

Лабораторные исследования (выполнены на базе ООО «СЛ МедикалГруп» (г. Краснодар) от 21.06.2023)

В клиническом анализе крови, биохимическом анализе крови, общем анализе мочи патологически значимых отклонений от физиологических значений не выявлено. Гормональных нарушений со стороны щитовидной железы и органов репродуктивной системы не выявлено.

Иммуноферментные анализы (ИФА) крови: анализ крови на сифилис — отрицательный; ИФА крови на вирусные гепатиты В и С HBsAg — не обнаружен, HCV — не обнаружен; ИФА крови на ВИЧ — антиген/антитело — не обнаружены.

Гистологическое исследование (проведено на базе ООО «СЛ МедикалГруп» (г. Краснодар) 21.06.2023)

Биоптат № 4768/1, 4768/2 (с височной области волосистой части головы). В обоих биоптатах морфологическая картина практически идентичная. Сетчатый гиперкератоз. Эпидермис нормальной толщины. Вакуольная дистрофия

клеток мальпигиева слоя. Клетки наружного и внутреннего эпителиальных влагалищ волосяных фолликулов местами вакуолизированы. Сосуды спазмированы, некоторые расширены. В дерме — скудные периваскулярные и перифолликулярные гистиолимфоцитарные инфильтраты с примесью нейтрофилов, фибробластов и тучных клеток (рис. 7). Увеличено количество телогеновых фолликулов (рис. 8). В средних и нижних отделах дермы, преимущественно перифолликулярно, умеренно выраженные склеротические изменения. Придатки кожи сохранены.

Заключение: морфологическая картина, с учетом клинических данных, в большей степени соответствует нерубцовой алопеции (гнездной).

Учитывая наличие коморбидной патологии (гипертоническая болезнь I стадии. Степень АГ I. Риск I (низкий). ХСН 0 стадии), с целью определения дальнейшей тактики ведения и исключения рисков для назначения системных глюкокортикостероидов больная была консультирована кардиологом.

Консультация специалистов

Кардиолог (ООО «Клиника Екатерининская» (г. Краснодар) от 03.07.2023) — выставлен диагноз: гипертоническая болезнь I стадии. Степень артериальной гипертензии (АГ) I. Риск I (низкий). Хроническая сердечная недостаточность (ХСН) 0 стадии. Рекомендовано: метопролол 25 мг ½ табл. 1 р/сутки длительно; противопоказаний для назначения системных глюкокортикостероидов нет.

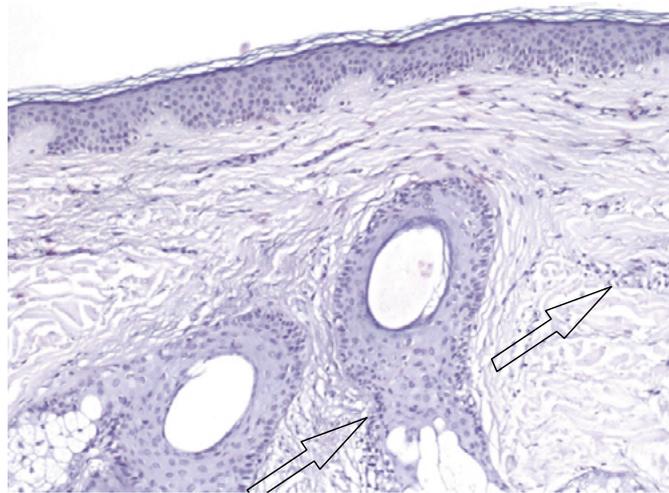


Рис. 7. Больная К. Патоморфологические проявления гнездной алопеции. Волосяные фолликулы сохранены. В дерме скудные периваскулярные и перифолликулярные гистиолимфоцитарные инфильтраты (отмечено стрелками). Окраска гематоксилин-эозином. Увеличение $\times 100$

Примечание: фотография выполнена авторами.

Fig. 7. Patient M. Pathomorphological manifestations of alopecia areata. Hair follicles are preserved. Sparse perivascular and perifollicular histiocytic-lymphocytic infiltrates are observed in the dermis (arrows). Staining with hematoxylin-eosin, $\times 100$

Note: the photo was taken by the authors.

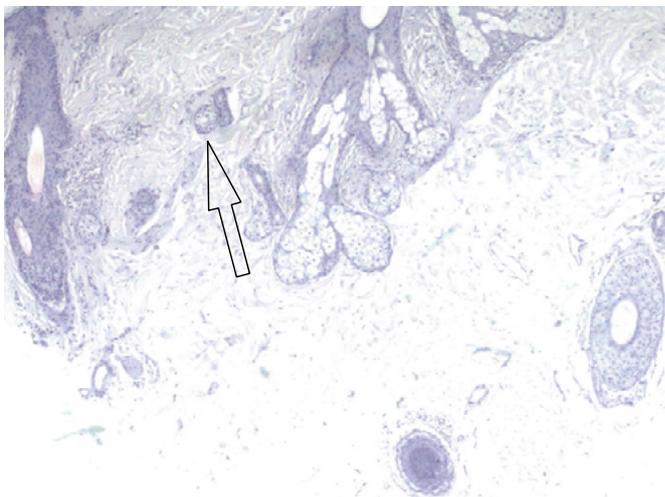


Рис. 8. Больная К. Патоморфологические проявления гнездной алопеции. Увеличено количество телогеновых фолликулов (отмечено стрелкой). Окраска гематоксилин-эозином. Увеличение $\times 40$

Примечание: фотография выполнена авторами.

Fig. 8. Patient M. Pathomorphological manifestations of alopecia areata. Increased number of telogen follicles (arrow). Staining with hematoxylin-eosin, $\times 40$

Note: the photo was taken by the authors.

Клинический диагноз

На основании клинической картины и гистологического исследования больной был выставлен окончательный диагноз: Гнездная алопеция, ограниченная форма.

Сопутствующий диагноз: Гипертоническая болезнь I стадии. Степень АГ 1. Риск 1 (низкий). ХСН 0 стадии. Холецистэктомия в марте 2022 г.

Дифференциальная диагностика

Анализируя приведенный клинический случай, необходимо акцентировать внимание на характере течения процесса, медленном прогрессировании выпадения волос, а также на глянцевого вида кожи в некоторых участках поредения волос [4, 12]. Такая клиническая картина может наблюдаться при ранней стадии рубцовой алопеции, в том числе и при склеродермии, с локализацией на волосистой части головы, что может обусловить сложности при постановке окончательного диагноза. Однако для склеродермии по типу «удара саблей» характерно появление полосовидного «тяжа» дерматосклероза белесоватого цвета, который часто затрагивает и кожу лица. Процесс, как правило, односторонний, хотя в литературе описаны и двусторонние поражения [4]. В дальнейшем пораженный участок при склеродермии становится атрофичным, слегка западает, чего не было у данной пациентки [4].

Медицинские вмешательства

Преднизолон 30 мг в сутки (с постепенным снижением дозы) в течение шести недель, 5% раствор миноксидила (длительно), 0,1% мазь такролимус 2 раза в сутки (длительно)² [13].

Динамика и исходы

На фоне назначенной терапии отмечена положительная динамика. Через три месяца от начала лечения прекратился рост участков поредения. Отмечен рост пушковых депигментированных волос и частичный рост терминальных пигментированных волос.

Прогноз

Для здоровья и жизни благоприятный при соблюдении рекомендаций. Основной целью терапии гнездной алопеции является восстановление роста волос, но доказать эффективность лечения в долгосрочной перспективе не представляется возможным [12]. При отсутствии эффекта от лечения пациентам предлагается медицинская татуировка, парики, шиньоны, системы замещения волос, накладки [3].

КЛИНИЧЕСКИЙ ПРИМЕР № 3

Информация о пациенте

Больная Р. 44 лет консультирована на кафедре дерматовенерологии ФГБОУ ВО КубГМУ Минздрава России в мае 2023 г.

Анамнез заболевания. Со слов пациентки, болеет с января 2016 г., когда впервые появился очаг поредения волос в лобной области диаметром до 1 см. Заболевание связывает с частыми стрессовыми ситуациями

на работе. Неоднократно консультирована дерматологом по месту жительства. Установленные диагнозы: Себорейный дерматит, Гнездная алопеция. Назначенное лечение указать затрудняется. Выраженного эффекта от назначаемой терапии не наблюдала. Периодически по назначению косметолога проходила курсы мезотерапии, без эффекта. Через 4 года после перенесенного эмоционального потрясения отметила появление новых участков выпадения волос. Консультирована врачом-дерматологом в частной клинике. Выставлен диагноз: Гнездная алопеция. Назначено лечение: внутривенные инъекции триамцинолона по 0,1 мл с интервалом 0,5–0,1 см каждые 4–6 недель. Без выраженного эффекта. По рекомендации косметолога проводились курсы мезотерапии (2 раза в год). Весной 2023 г. появились новые участки выпадения волос, а имеющиеся очаги поредения увеличились в размере.

Сопутствующая патология: Хронический поверхностный гастрит, ремиссия.

Аллергический анамнез: со слов больной не отягощен.

Наследственный анамнез: у мамы установлен диагноз «Себорейный дерматит», «Витилиго».

Физикальная диагностика

Status specialis: на момент осмотра кожный патологический процесс носил ограниченный характер, располагался в лобно-височной и теменной областях. Очаги выпадения волос размером от 2 до 3 см в диаметре имели неправильную форму и сливались в более крупные бляшки (рис. 9). Кожа пораженных участков имела бледно-розовый цвет, в некоторых очагах отмечалась атрофия и отсутствовали волосные фолликулы. Местами в очагах выпадения визуализировались длинные неизменные волосы. Вокруг зоны поврежденных участков определялась зона «расшатанных волос».

Слизистые оболочки полости рта, ногтевые пластинки кистей и стоп без изменений. Брови и ресницы сохранены. Участков выпадения волос на других областях кожи не обнаружено.

Предварительный диагноз

Дискоидная красная волчанка? Псевдопелада Брока? Очаговая алопеция?

Временная шкала

Хронология развития болезни у пациентки Р. представлена на рисунке 10.

Диагностические процедуры

Лабораторные исследования (выполнены на базе лаборатории «Гемотест» (г. Краснодар) 17.05.2023)

При клинико-лабораторном обследовании выявлено повышение тиреотропного гормона (ТТГ) до 9,687 мкМЕ/мл (в норме до 5,33 мкМЕ/мл). Показатели общего анализа крови, биохимического анализа крови, общего анализа мочи — в пределах референтных значений. Гормональных нарушений со стороны органов репродуктивной системы не выявлено.

² Кубанов А. А., Галлямова Ю. А., Кондрахина И. Н., Мареева А. Н. Российское общество дерматологов и венерологов. *Гнездная алопеция. Федеральные клинические рекомендации.* М.; 2016.

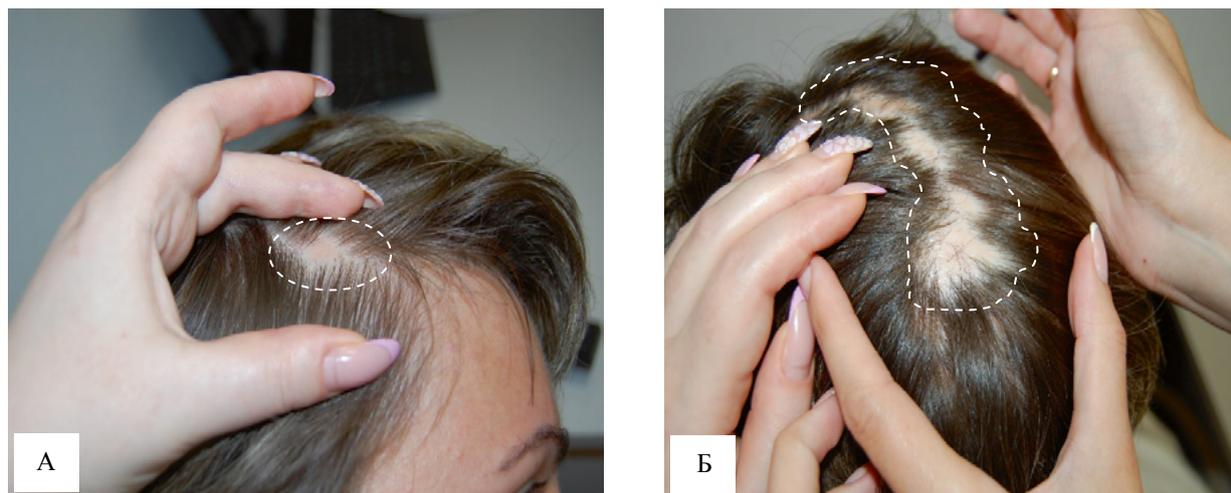


Рис. 9. Больная Р. В лобной области волосистой части головы очаг выпадения волос (выделено фигурой) (А); в лобно-теменной области множественные очаги выпадения волос (выделено фигурой) (Б)

Примечание: фотография выполнена авторами.

Fig. 9. Patient R. A patch of hair loss in the frontal region of the scalp (figure) (А); multiple patches of hair loss are observed in the frontotemporal region (figure) (Б)

Note: the photo was taken by the authors.



Рис. 10. Хронология развития болезни у пациентки Р.: ключевые события и прогноз

Примечание: блок-схема временной шкалы выполнена авторами (согласно рекомендациям CARE). Сокращение: ФГБОУ ВО КубГМУ Минздрава России — Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Кубанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Fig. 10. Patient R.: history of the disease, key events and prognosis

Note: the timeline flowchart was created by the authors (in accordance with CARE recommendations). Abbreviation: KubSMU — Kuban State Medical University.

Иммуноферментные анализы (ИФА) крови: анализ крови на сифилис — отрицательный; ИФА крови на вирусные гепатиты В и С HBsAg — не обнаружен, HCV — не обнаружен; ИФА крови на ВИЧ — антиген/антитело — не обнаружены.

Гистологическое исследование (на базе ООО «СЛ МедикалГруп» (г. Краснодар) 17.05.2023)

Биоптат № 1913/1, № 1913/2 (с кожи височной области справа и теменной области). В обоих биоптатах морфологическая картина практически идентичная. Фолликулярный кератоз. Эпидермис нормальной толщины, местами атрофичен. Участки вакуольной дистрофии клеток мальпигиева слоя. В верхней трети дермы — участки базофилии коллагеновых волокон. Волосы

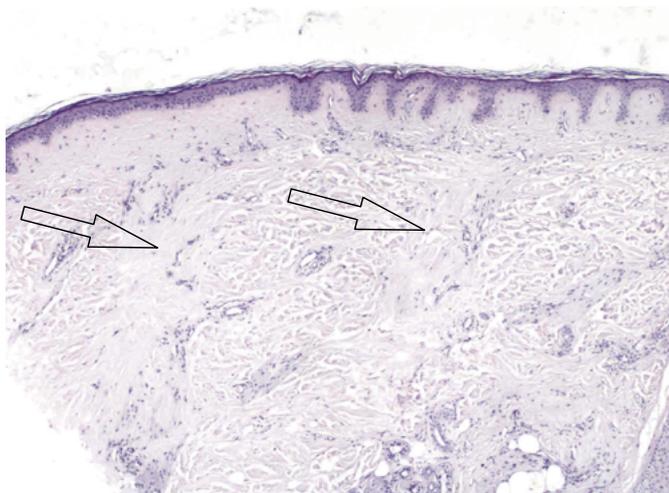


Рис. 11. Больная Р. Патоморфологические проявления псевдопелады Брока. Волосяные фолликулы отсутствуют. Фиброзные тяжи, замещающие волосяные фолликулы (отмечено стрелками). Окраска гематоксилин-эозином. Увеличение $\times 40$

Примечание: фотография выполнена авторами.

Fig. 11. Patient R. Pathomorphological manifestations of pseudopelade of Brocq. Hair follicles are absent. Fibrous strands replace hair follicles (arrows). Staining with hematoxylin-eosin, $\times 40$

Note: the photo was taken by the authors.

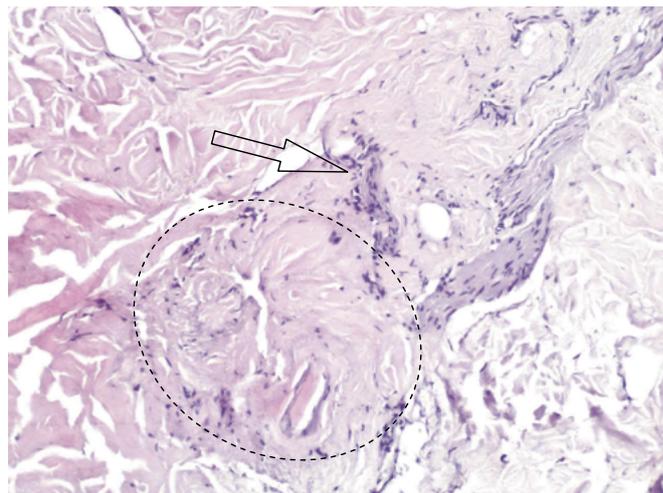


Рис. 12. Больная Р. Патоморфологические проявления псевдопелады Брока. В дерме — слабо выраженные гистиолимфоцитарные инфильтраты (отмечено стрелкой) и участки фиброза (выделено фигурой). Окраска гематоксилин-эозином. $\times 200$

Примечание: фотография выполнена авторами.

Fig. 12. Patient R. Pathomorphological manifestations of pseudopelade of Brocq. Poorly defined histiocytic-lymphocytic infiltrates and areas of fibrosis are observed in the dermis (arrow, figure, respectively). Staining with hematoxylin-eosin, $\times 200$

Note: the photo was taken by the authors.

фолликулы склерозированы и отсутствуют на большом расстоянии. Фиброзные тяжи, замещающие волосяные фолликулы (рис. 11). Вокруг оставшихся волосяных фолликулов и периваскулярно слабо выраженные гистиолимфоцитарные инфильтраты с нейтрофилами, меланофагами и фибробластами. Стенки капилляров утолщены. В нижних отделах дермы — отечный, утолщенный, местами гомогенизированный коллаген (рис. 12). Потовые железы и мышцы, поднимающие волос, сохранены.

Заключение: в биопсийном материале выявляется морфологическая картина поздней стадии рубцовой алопеции (псевдопелады Брока).

Консультация специалистов

Эндокринолог (поликлиническое отделение частного учреждения здравоохранения «Клиническая больница «РЖД-медицина» города Краснодар» от 14.06.2023) — выставлен диагноз: Первичный гипотиреоз средней степени тяжести. Рекомендовано: эутирокс (суточная доза 50 мкг) длительно; противопоказаний для назначения системных глюкокортикостероидов нет.

Клинический диагноз

На основании клинической картины и гистологического исследования больной был выставлен окончательный диагноз: Псевдопеллада Брока.

Сопутствующий диагноз: Первичный гипотиреоз средней степени тяжести.

Дифференциальная диагностика

Псевдопеллада Брока представляет собой редкое хроническое, медленно прогрессирующее заболевание, представленное участками рубцовой алопеции без признаков воспаления. Впервые болезнь описал Брок (Brocq) в 1885 году. Он охарактеризовал псевдопелладу как «нечто похожее на очаговую алопецию, но в то же время не очаговая». При псевдопелладе волосяные фолликулы отсутствуют, а при очаговой в большинстве случаев сохраняются [13]. Как правило, дебют псевдопелады остается незамеченным из-за отсутствия субъективных ощущений, что отличает ее от очаговой алопеции. В свою очередь, длительное прогрессирование болезни с формированием очагов рубцовой алопеции и локализацией патологического процесса исключительно на волосистой части головы может явиться результатом и дискоидной красной волчанки.

Медицинские вмешательства

Назначенная терапия: преднизолон 30 мг в сутки (с постепенным снижением дозы) в течение четырех недель, гидроксихлорохин 200 мг перорально 2 раза в сутки в течение 1 месяца, пентоксифиллин 100 мг перорально 3 раза в сутки (1 месяц). Наружно: мометазон крем 1 раз в сутки тонким слоем на очаги поражения в течение 14 дней.

Динамика и исходы

На фоне назначенного лечения границы имеющихся очагов не увеличивались в размерах. Новых очагов ало-

пеции не выявлено. При псевдопелладе Брока волосы выпадают безвозвратно. Главной задачей врача-дерматолога при назначении терапии является остановка роста имеющих очагов алопеции и предотвращение появления новых участков поредения волос.

Прогноз

Прогноз для жизни и трудоспособности благоприятный. Эффективного лечения псевдопеллады Брока на сегодняшний день не разработано [14].

ОБСУЖДЕНИЕ

Показана важность детального обследования и пристального внимания к больным с длительно существующими очагами выпадения волос при отсутствии эффекта от проводимого лечения. При отсутствии других клинических проявлений алопеций неясного генеза в обязательном порядке должно проводиться патоморфологическое исследование биоптатов кожи для верификации диагноза и назначения необходимой терапии.

Особенностью представленных клинических наблюдений у двух больных с фронтальной фиброзной алопецией и псевдопелладой Брока является их сочетание с патологией щитовидной железы. В этиопатогенезе алопеций значенные имеют различные экзогенные и эндогенные факторы. Некоторые исследования указывают на патологию щитовидной железы. Так, например, фронтальная фиброзная алопеция не исключительно, но чаще поражает женщин в менопаузальном периоде и ассоциируется с достаточно высокой распространенностью заболеваний щитовидной железы (до 50%). Однако такая высокая ассоциация может иметь возрастную закономерность, поскольку существует ограниченное количество исследований, подтверждающих такую связь [15, 16]. В целом данная алопеция остается очень сложным состоянием как для пациента, так и для врача. Этиопатогенез псевдопеллады Брока окончательно не установлен. Ученными рассматривается роль иммунологических нарушений, нейротрофических, эндокринных расстройств, а также уменьшение резервуара

стволовых клеток. При этом взаимосвязь с патологией щитовидной железы остается под сомнением. Нам не удалось найти работ в отечественной и зарубежной литературе, подтверждающих их ассоциацию.

У представленной больной с очаговой алопецией гормональных нарушений со стороны щитовидной железы не выявлено. Однако ряд работ указывает, что патогенетическими факторами очаговой алопеции являются заболевания эндокринной системы. По некоторым данным, патология щитовидной железы у этих пациентов встречается в 18,8% случаев [16]. Dai et al. в своем исследовании выявили двунаправленную связь между очаговой алопецией и болезнями щитовидной железы в общенациональном популяционном когортном исследовании. Авторы отметили, что наличие заболеваний щитовидной железы увеличивает риск развития очаговой алопеции и наоборот [16]. По другим данным, связь между двумя приведенными нозологиями не обязательно означает причинно-следственную связь, и эта тема до сих пор остается открытой [16].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, алопеция представляет собой группу гетерогенных заболеваний со схожей клинической картиной, но имеющих различное происхождение, что требует дифференциального подхода к терапии. Приведенные нами клинические случаи демонстрируют необходимость проведения тщательного дифференциально-диагностического поиска при постановке диагноза «Алопеция», а также подтверждают важность проведения патоморфологического исследования биоптатов кожи для верификации диагноза, так как клинические признаки не всегда являются диагностическими. На сегодняшний день биопсия кожи остается «золотым стандартом» при диагностике сложных заболеваний. Она дает возможность объективизировать имеющийся патологический процесс. Ранняя постановка правильного диагноза и назначение эффективной терапии при болезнях волос крайне важны как для возможного восстановления их роста, так и для профилактики дальнейшей необратимой их потери.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ / REFERENCES

- Singh R, Kumar P, Kumar D, Aggarwal N, Chopra H, Kumar V. Alopecia areata: review of epidemiology, pathophysiology, current treatments and nanoparticulate delivery system. *Ther Deliv*. 2024;15(3):193–210. <https://doi.org/10.4155/tde-2023-0071>
- De Souza B, Tovar-Garza A, Uwakwe LN, McMichael A. Bitemporal Scalp Hair Loss: Differential Diagnosis of Nonscarring and Scarring Conditions. *J Clin Aesthet Dermatol*. 2021;14(2):26–33.
- Thadanipon K, Suchonwanit P. Measuring Patient Quality of Life Following Treatment for Alopecia. *Patient Prefer Adherence*. 2021;15:1601–1610. <https://doi.org/10.2147/PPA.S282399>
- Раводин Р.А., Круглова Л.С., Денисова Е.А. Рубцовые алопеции: классификация, клинико-морфологические особенности, диагностика и лечение (обзор литературы). *Фарматека*. 2023;13:19–29. <http://dx.doi.org/10.18565/pharmateca.2023.13.19-29>
- Ravodin RA, Kruglova LS, Denisova EA. Cicatricial alopecia: classification, clinical and morphological features, diagnosis and treatment (literature review). *Pharmateca*. 2023;13:19–29 (In Russ.). <http://dx.doi.org/10.18565/pharmateca.2023.13.19-29>
- Bolduc C, Sperling LC, Shapiro J. Primary cicatricial alopecia: Other lymphocytic primary cicatricial alopecias and neutrophilic and mixed primary cicatricial alopecias. *J Am Acad Dermatol*. 2016;75(6):1101–1117. <https://doi.org/10.1016/j.jaad.2015.01.056>
- Тлиш М.М., Сычева А.В., Сычева Н.Л., Осмоловская П.С. Биопсийная диагностика кожи при клинико-морфологической верификации воспалительного дерматоза. *ПМЖ*. 2023;2:58–61. Tlish MM, Sycheva AV, Sycheva NL, Osmolovskaya PS. Skin biopsy during clinical and morphological verification of inflammatory dermatosis. *RMJ*. 2023;2:58–61 (In Russ.).
- Rambwawasvika H, Dzomba P, Gwatidzo L. Alopecia types, current and future treatment. *J Dermat Cosmetol*. 2021;5(4):93–99. <https://doi.org/10.15406/jdc.2021.05.00190>
- Праскурничий Е.А., Грачева С.А., Куган Н.В., Масленникова О.М. Алопеция в структуре клинических проявлений эндокринопатий: патогенетические и диагностические аспекты. *Архив внутренней медицины*. 2021;11(4):245–254. <https://doi.org/10.20514/2226-6704-2021-11-4-245-254>
- Praskurnichiy EA, Gracheva SA, Kugan NV, Maslennikova OM. Alopecia and Clinical Presentation of Endocrinopathies: Pathogenetic and Diagnostic Aspects. *The Russian Archives of Internal Medicine*. 2021;11(4):245–254. <https://doi.org/10.20514/2226-6704-2021-11-4-245-254>
- Gordon KA, Tosti A. Alopecia: evaluation and treatment. *Clin Cosmet Invest Dermatol*. 2011;4:101–106. <https://doi.org/10.2147/CCID.S10182>

10. Романова Ю.Ю., Гаджигороева А.Г., Львов А.Н. К вопросу систематики и дифференциальной диагностики фронтальной фиброзной алопеции. *Клиническая дерматология и венерология*. 2015;14(5):130–134. <https://doi.org/10.17116/klinderma2015145130-134>
11. Kerkemeyer KLS, Eisman S, Bhojru B, Pinczewski J, Sinclair RD. Frontal fibrosing alopecia. *Clin Dermatol*. 2021;39(2):183–193. <https://doi.org/10.1016/j.clindermatol.2020.10.007>
12. Балтабаев А.М., Ткачев В.П., Балтабаев М.К. Дифференциально-диагностические критерии гнездовой алопеции. *Российский журнал кожных и венерических болезней*. 2016;19(6):359–364. <http://dx.doi.org/10.18821/1560-9588-2016-19-6-359-364>
Baltabaev AM, Tkachev VP, Baltabaev MK. Differential diagnostic criteria for alopecia areata. *Russian Journal of Skin and Venereal Diseases*. 2016;19(6):359–364 (In Russ.). <http://dx.doi.org/10.18821/1560-9588-2016-19-6-359-364>
13. Zhou C, Li X, Wang C, Zhang J. Alopecia Areata: an Update on Etiopathogenesis, Diagnosis, and Management. *Clin Rev Allergy Immunol*. 2021;61(3):403–423. <https://doi.org/10.1007/s12016-021-08883-0>
14. Корсунская И.М., Гусева С.Д., Невозинская З.А. К вопросу о псевдопелладе Брока. *Клиническая дерматология и венерология*. 2015;14(3):17–21. <https://doi.org/10.17116/klinderma201514317-21>
Korsunskaya IM, Guseva SD, Nevozhinskaya ZA. On the issue of Broca's pseudopelade. *Clinical dermatology and venereology*. 2015;14(3):17–21. (In Russ.). <https://doi.org/10.17116/klinderma201514317-21>
15. Porriño-Bustamante ML, Fernández-Pugnaire MA, Arias-Santiago S. Frontal Fibrosing Alopecia: A Review. *J Clin Med*. 2021;10(9):1805. <https://doi.org/10.3390/jcm10091805>
16. Popa A, Carsote M, Cretoiu D, Dumitrascu MC, Nistor CE, Sandru F. Study of the Thyroid Profile of Patients with Alopecia. *J Clin Med*. 2023;12(3):1115. <https://doi.org/10.3390/jcm12031115>

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Осмоловская Полина Сергеевна ✉ — кандидат медицинских наук, ассистент кафедры дерматовенерологии федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Кубанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

<https://orcid.org/0000-0001-6490-4752>

Сычева Наталья Леонидовна — кандидат медицинских наук, ассистент кафедры дерматовенерологии федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего

образования «Кубанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

<https://orcid.org/0000-0002-5245-2987>

Псавок Фатима Александровна — кандидат медицинских наук, ассистент кафедры дерматовенерологии федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Кубанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

<https://orcid.org/0000-0002-9556-1956>

INFORMATION ABOUT THE AUTHORS

Polina S. Osmolovskaya ✉ — Cand. Sci. (Med.), Assistant, Department of Dermatovenereology, Kuban State Medical University.

<https://orcid.org/0000-0001-6490-4752>

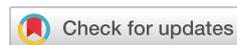
Nataliya L. Sycheva — Cand. Sci. (Med.), Assoc. Prof., Department of Dermatovenereology, Kuban State Medical University.

<https://orcid.org/0000-0002-5245-2987>

Fatima A. Psavok — Cand. Sci. (Med.), Assistant, Department of Dermatovenereology, Kuban State Medical University.

<https://orcid.org/0000-0002-9556-1956>

✉ Автор, ответственный за переписку / Corresponding author



Редкие осложнения острого панкреатита: клинические случаи

С.И. Ремизов^{1,2}✉, А.В. Андреев^{1,2}, С.А. Габриэль^{1,2}, И.В. Бочкарева³, А.Н. Перебейнос³, О.В. Засядько⁴

¹ Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Кубанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, ул. им. Митрофана Седина, д. 4, Краснодар, 350063, Россия

² Государственное бюджетное учреждение здравоохранения «Краевая клиническая больница № 2» Министерства здравоохранения Краснодарского края, ул. Красных Партизан, д. 6/2, г. Краснодар, 350012, Россия

³ Государственное бюджетное учреждение здравоохранения «Краевая клиническая больница скорой медицинской помощи» Министерства здравоохранения Краснодарского края, ул. им. 40-летия Победы, д. 14, г. Краснодар, 350042, Россия

⁴ Государственное бюджетное учреждение здравоохранения «Гулькевичская центральная районная больница» Министерства здравоохранения Краснодарского края, ул. Комсомольская, д. 165, г. Гулькевичи, 352190, Россия

АННОТАЦИЯ

Введение. Острый панкреатит — часто встречающееся заболевание, которое может сопровождаться развитием местных осложнений, требующих хирургической санации. В клинической практике встречаются редкие осложнения панкреатита, что является одной из причин их несвоевременной диагностики и лечения. Панкреато-плевральный свищ и высокая тонкокишечная непроходимость встречаются в менее 1% случаев у пациентов с острым панкреатитом. В связи с этим возможные варианты купирования данных осложнений представляют определенный интерес. **Описание клинических случаев.** В приведенных клинических примерах описаны такие осложнения, как панкреато-плевральный свищ и развившаяся тонкокишечная непроходимость на фоне парапанкреатического инфильтрата брюшной полости. Пациент К., 44 года, госпитализирован бригадой скорой медицинской помощи в федеральное государственное бюджетное учреждение здравоохранения «Краевая клиническая больница скорой медицинской помощи» Министерства здравоохранения Краснодарского края с предварительным диагнозом «Двусторонний гидроторакс. Дыхательная недостаточность II степени», произведена плевральная пункция. После дообследования сформулирован клинический диагноз: «Острый некротический панкреатит с исходом в кисту хвоста поджелудочной железы. Реактивный двусторонний плеврит». В послеоперационном периоде отмечалось неоднократное рецидивирование гидроторакса справа, был диагностирован панкреато-плевральный свищ (амилазная активность в буром отделяемом из правой плевральной полости 41216 МЕ/л (в норме не определяется)). Выполнено дренирование плевральной полости справа, псевдокисты хвоста поджелудочной железы. Панкреато-плевральный свищ облитерировался. Пациент В., 50 лет, госпитализирован в порядке перевода в хирургическое отделение федерального государственного бюджетного учреждения здравоохранения «Краевая клиническая больница № 2» Министерства здравоохранения Краснодарского края, поставлен диагноз: «Панкреонекроз, распространенный гнойно-некротический парапанкреатит». Проводилось пункционно-дренирующее лечение. Послеоперационный период был осложнен острой тонкокишечной непроходимостью. Выполнено оперативное лечение: обходной гастроэнтероанастомоз с межкишечным соустьем по Брауну. Наступило выздоровление. **Заключение.** Панкреато-плевральный свищ — редкое осложнение острого панкреатита, проявляющееся формированием гидроторакса. Диагностика основана на определении амилазной активности в выпоте. Дренирование плевральной полости и псевдокисты поджелудочной железы может привести к облитерации свища. Развитие кишечной непроходимости может возникать как осложнение панкреатита и при неэффективности консервативной терапии требует проведения открытого хирургического лечения.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: острый панкреатит, панкреонекроз, панкреато-плевральный свищ, острая кишечная непроходимость

ДЛЯ ЦИТИРОВАНИЯ: Ремизов С.И., Андреев А.В., Габриэль С.А., Бочкарева И.В., Перебейнос А.Н., Засядько О.В. Редкие осложнения острого панкреатита: клинические случаи. *Кубанский научный медицинский вестник*. 2024;31(5):100–111. <https://doi.org/10.25207/1608-6228-2024-31-5-100-111>

ИСТОЧНИКИ ФИНАНСИРОВАНИЯ: авторы заявляют об отсутствии спонсорской поддержки при проведении исследования.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

ДЕКЛАРАЦИЯ О НАЛИЧИИ ДАННЫХ: данные, подтверждающие выводы этого исследования, можно получить у корреспондирующего автора по обоснованному запросу.

ИНФОРМИРОВАННОЕ СОГЛАСИЕ: от пациентов получено письменное информированное добровольное согласие на участие в исследовании, публикацию описания клинического случая и публикацию фотоматериалов в медицинском журнале, включая его электронную версию (дата подписания в клиническом примере № 1 — 11.11.2022; дата подписания в клиническом примере № 2 — 15.01.2023).

ВКЛАД АВТОРОВ: С.И. Ремизов, А.В. Андреев, С.А. Габриэль, И.В. Бочкарева, А.Н. Перебейнос, О.В. Засядько — разработка концепции и дизайна исследования; С.И. Ремизов, А.В. Андреев, И.В. Бочкарева, А.Н. Перебейнос, О.В. Засядько — сбор данных; С.И. Ремизов, А.В. Андреев, С.А. Габриэль, И.В. Бочкарева, А.Н. Перебейнос, О.В. Засядько — анализ и интерпретация результатов; С.И. Ремизов — обзор литературы; С.И. Ремизов, А.В. Андреев, О.В. Засядько — составление черновика рукописи и формирование его окончательного варианта; С.А. Габриэль, И.В. Бочкарева, А.Н. Перебейнос — критический пересмотр черновика рукописи с внесением ценного замечания интеллектуального содержания. Все авторы одобрили финальную версию статьи перед

© Ремизов С.И., Андреев А.В., Габриэль С.А., Бочкарева И.В., Перебейнос А.Н., Засядько О.В., 2024

публикацией, выразили согласие нести ответственность за все аспекты работы, подразумевающую надлежащее изучение и решение вопросов, связанных с точностью и добросовестностью любой части работы.

✉ **КОРРЕСПОНДИРУЮЩИЙ АВТОР:** Ремизов Станислав Игоревич, кандидат медицинских наук, ассистент кафедры хирургии № 3 федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Кубанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации; врач-хирург отделения рентгенологических и ультразвуковых методов диагностики и лечения № 1 государственного бюджетного учреждения здравоохранения «Краевая клиническая больница № 2» Министерства здравоохранения Краснодарского края. Адрес: ул. им. Митрофана Седина, д. 4, г. Краснодар, 350063, Россия. E-mail: masterr58@myrambler.ru.

Получена: 20.02.2023 / Получена после доработки: 12.08.2024 / Принята к публикации: 12.09.2024

Rare complications of acute pancreatitis: Clinical cases

Stanislav I. Remizov^{1,2}✉, Andrey V. Andreev^{1,2}, Sergey A. Gabriel^{1,2}, Irina V. Bochkareva³,
Aleksy N. Perebeynos³, Olga V. Zasyadko⁴

¹Kuban State Medical University, Mitrofanina Sedina str., 4, Krasnodar, 350063, Russia

²Regional Clinical Hospital No. 2, Krasnykh Partizan str., 6/2, Krasnodar, 350012, Russia

³Regional Clinical Hospital of Emergency Medical Care, Krasnodar Krai, Sorokoletiya Pobedy str., 14, Krasnodar, 350042, Russia

⁴Gulkevichskaya Central District Hospital, Komsomolskaya str., 165, Gulkevichi, 352190, Russia

ABSTRACT

Background. Acute pancreatitis is recognized as a common disease, occasionally accompanied by the development of local complications that require surgical debridement. Rare complications of pancreatitis may occur in clinical practice, which is one of the reasons for their untimely diagnosis and treatment. Pancreaticopleural fistula and high small bowel obstruction develop in less than 1% of acute pancreatitis cases. Therefore, possible options for management of these complications are considered valuable. **Description of clinical cases.** The clinical examples, provided in the present paper, describe pancreaticopleural fistula and high small bowel obstruction that develop against the peripancreatic mass in the abdominal cavity. Patient K., 44, was hospitalized to the Regional Clinical Hospital of Emergency Medical Care, Krasnodar Krai, and preliminarily diagnosed with bilateral hydrothorax and type II respiratory failure; pleural puncture was performed. Following the extended examination, a clinical diagnosis was made as follows: “Acute necrotic pancreatitis spreading to a pancreatic tail cyst. Reactive double pleurisy”. The postoperative period was indicated with repeated recurrence of right hydrothorax, and pancreaticopleural fistula (diagnosed by measuring amylase activity in the brown fluid effused from the right pleural cavity, which appeared to be 41216 IU/l (not normally determined)). The right pleural cavity and pseudocyst of the pancreatic tail were drained, resulting in obliteration of the pancreaticopleural fistula. Patient V., 50, was hospitalized and transferred to the surgical department of the Regional Clinical Hospital No. 2, Krasnodar Krai, and diagnosed with “pancreonecrosis, extensive purulent-necrotic peripancreatitis.” The patient underwent puncture-drainage treatment. The postoperative period was complicated by acute small bowel obstruction. Surgical treatment involved Braun enterostomy. The patient recovered. **Conclusion.** Pancreaticopleural fistula refers to a rare complication of acute pancreatitis, manifested by hydrothorax. Its diagnosis is based on the determination of amylase activity in the effusion. Drainage of the pleural cavity and pancreatic pseudocyst contributes to obliteration of the fistula. The intestinal obstruction, another complication of pancreatitis, requires open surgical treatment when a conservative therapy appears ineffective.

KEYWORDS: acute pancreatitis, pancreonecrosis, pancreaticopleural fistula, acute intestinal obstruction

FOR CITATION: Remizov S.I., Andreev A.V., Gabriel S.A., Bochkareva I.V., Perebeynos A.N., Zasyadko O.V. Rare complications of acute pancreatitis: Clinical cases. *Kuban Scientific Medical Bulletin*. 2024;31(5):100–111. <https://doi.org/10.25207/1608-6228-2024-31-5-100-111>

FUNDING: The authors declare that no funding was received for this study.

CONFLICT OF INTEREST: The authors declare no conflict of interest.

DATA AVAILABILITY STATEMENT: Data supporting the findings of this study are available from the corresponding author upon request.

INFORMED CONSENT: Written informed voluntary consent was received from the patients for the participation in the study, publication of a case and publication of photographic materials in a medical journal, including its electronic version (the date of signing by patient 1 — 11.11.2022; patient 2 — 15.01.2023.)

AUTHOR CONTRIBUTIONS: S.I. Remizov, A.V. Andreev, S.A. Gabriel, I.V. Bochkareva, A.N. Perebeynos, O.V. Zasyadko — concept statement and contribution to the scientific layout; S.I. Remizov, A.V. Andreev, I.V. Bochkareva, A.N. Perebeynos, O.V. Zasyadko — data collection; S.I. Remizov, A.V. Andreev, S.A. Gabriel, I.V. Bochkareva, A.N. Perebeynos, O.V. Zasyadko — analysis and interpretation of the results; S.I. Remizov — literature review; S.I. Remizov, A.V. Andreev, O.V. Zasyadko — drafting the manuscript and preparing its final version; S.A. Gabriel, I.V. Bochkareva, A.N. Perebeynos — critical review of the manuscript with introduction of valuable intellectual content. All authors approved the final version of the paper before publication and assume responsibility for all aspects of the work, which implies proper study and resolution of issues related to the accuracy and integrity of any part of the work.

✉ **CORRESPONDING AUTHOR:** Stanislav I. Remizov, Cand. Sci. (Med.), Assistant, Surgery Department No. 3, Kuban State Medical University, Russia; Surgeon, Unit of X-Ray and Ultrasound Diagnosis and Treatment No. 1, Regional Clinical Hospital No. 2, Krasnodar Krai. Address: Mitrofanina Sedina str., 4, Krasnodar, 350063, Russia. E-mail: masterr58@myrambler.ru.

Received: 20.02.2023 / Revised: 12.08.2024 / Accepted: 12.09.2024

ВВЕДЕНИЕ

Острый панкреатит — часто встречающееся заболевание [1], которое протекает почти в половине случаев в тяжелой (25%) и крайне тяжелой (20%) форме и сопровождается развитием местных осложнений, требующих хирургической санации [2]. Наиболее распространенные местные осложнения, нуждающиеся в оперативном лечении — это локальный и распространенный парапанкреатит в стадии инфицирования, острые перипанкреатические жидкостные скопления, которые вызывают сдавление желудка и двенадцатиперстной кишки, а также компрессию внепеченочных желчных протоков с развитием механической желтухи [3]. В клинической практике встречаются и менее распространенные осложнения панкреатита, что является одной из причин их несвоевременной диагностики и лечения. В данной работе представлены два редких осложнения острого панкреатита: образование панкреато-плеврального свища и развитие острой тонкокишечной непроходимости.

По данным литературы панкреато-плевральный свищ встречается менее чем в 1% случаев [4–6]. Отсутствие специфических симптомов данного осложнения является основной проблемой его своевременной диагностики [7]. Диагностические ошибки связаны с тем, что панкреато-плевральные свищи проявляются рецидивирующим гидротораксом, что обычно интерпретируется как осложнение соматической патологии и приводит к длительному лечению пациентов в непрофильном терапевтическом или пульмонологическом отделении [5, 8–11].

Основными симптомами, характерными для данного осложнения, являются высокая амилазная активность в жидкости из плевральной полости и характер выпота, который описывается в исследованиях как бурый или геморрагический [4–6, 11].

В связи с тем что панкреато-плевральный свищ является редко встречающимся осложнением панкреатита, отсутствуют и стандартизированные подходы к его хирургическому лечению. Разными авторами предлагаются методики, которые предполагают консервативные способы лечения (декомпрессию желудка через назогастральный зонд, парентеральное питание и применение препаратов, подавляющих панкреатическую и желудочную секрецию [12], повторные плевральные пункции на фоне антисекреторной терапии октреатидом [6]), а также радикальные резекционные хирургические вмешательства, заключающиеся в иссечении свища с пораженным отделом поджелудочной железы [5]. В настоящее время все чаще стали применяться щадящие минимально инвазивные вмешательства, такие как стентирование главного панкреатического протока, основной целью которых является восстановление естественного пассажа панкреатического сока в двенадцатиперстную кишку [4].

Еще одним редким осложнением острого панкреатита является возникновение механической тонкокишечной непроходимости. Сложность своевременной диагностики при этом состоит в том, что обычно кишечная непроходимость развивается у пациентов с данной патологией

при наличии ферментативного перитонита, имеет динамический характер и купируется при удалении патологического экссудата из брюшной полости и проведении консервативной терапии [13, 14]. В литературе описаны случаи механической кишечной непроходимости, генез которых различается в зависимости от локализации патологического процесса в поджелудочной железе. Наиболее частой причиной является сдавление двенадцатиперстной кишки вследствие отека головки поджелудочной железы, а также скопления большого количества экссудата в сальниковой сумке [15, 16]; описаны также случаи толстокишечной непроходимости из-за компрессии поперечно-ободочной кишки и ее селезеночного изгиба воспалительным инфильтратом, локализующимся в области тела и/или хвоста поджелудочной железы [13, 17]. В представленном втором клиническом наблюдении описано лечение пациента с гнойно-некротическим парапанкреатитом с помощью пункционно-дренирующей технологии, при котором течение основного заболевания было осложнено развитием высокой тонкокишечной непроходимости.

КЛИНИЧЕСКИЙ ПРИМЕР № 1

Информация о пациенте

Пациент К., 44 лет, 18.10.2022 доставлен бригадой «скорой медицинской помощи» в приемный покой государственного бюджетного учреждения здравоохранения «Краевая клиническая больница скорой медицинской помощи» Министерства здравоохранения Краснодарского края (ГБУЗ «ККБСМП» МЗ КК) с жалобами на одышку, усиливающуюся при физической нагрузке, кашель, слабость, недомогание.

Анамнез заболевания. Считает себя больным с 09.07.2022, когда после употребления алкоголя и погрешности в питании появились боли в правом подреберье, тошнота, повторная рвота. За медицинской помощью не обращался, лечился самостоятельно. 11.07.2022 появилось желтушное окрашивание склер и кожных покровов, что послужило поводом для обращения в ГБУЗ «ККБСМП» МЗ КК. Был установлен диагноз: «желчнокаменная болезнь, холедохолитиаз, механическая желтуха», была выполнена ретроградная холангиопанкреатография (РХПГ) с литоэкстракцией от 12.07.2022. Послеоперационный период осложнился острым панкреатитом средней степени тяжести, который был купирован с помощью консервативной терапии (октреатид в дозировке 0,1 мг/мл подкожно 3 раза в день 5 дней; омепразол 40 мг — 2 раза в день внутривенно 5 дней; кетопрофен 50 мг/мл — 2 мл 3 дня; инфузионная терапия изотоническими растворами в объеме 2,5–3 л внутривенно 5 дней). 20.07.2022 выписан в удовлетворительном состоянии на амбулаторное лечение.

С 09.08.2022 пациент отмечал ухудшение состояния, которое выражалось в появлении одышки, усиливающейся при физической нагрузке. Самостоятельно 15.08.2022 обратился в стационар по месту жительства (государственное бюджетное учреждение здравоохранения «Северская центральная районная больница» Министер-

ства здравоохранения Краснодарского края (ГБУЗ «Северская ЦРБ» МЗ КК) с жалобами на одышку, усиливающуюся при физической нагрузке, кашель, слабость, недомогание, был госпитализирован, выполнена разгрузочная плевральная пункция с двух сторон. Эвакуировано справа 1500 мл, слева 800 мл жидкости, на контрольной рентгенограмме в плевральных полостях минимальный уровень жидкости; результаты общих клинических анализов крови и мочи — без патологии. После динамического наблюдения пациент 16.08.2022 выписан на амбулаторное лечение с диагнозом «Двусторонний гидроторакс». 16.09.2022 повторное обращение в ГБУЗ «Северская ЦРБ» МЗ КК с теми же жалобами; при выполнении плевральной пункции было эвакуировано справа 2000 мл, слева 600 мл жидкости; после динамического наблюдения в стационаре пациент выписан 17.09.2022 под наблюдение хирурга и терапевта в поликлинику по месту жительства, на амбулаторное лечение.

18.10.2022 бригадой «скорой медицинской помощи» пациент был доставлен в ГБУЗ «ККБСМП» МЗ КК и госпитализирован с диагнозом «Двусторонний гидроторакс».

Анамнез жизни. Уроженец Краснодарского края. На момент госпитализации работает разнорабочим вахтовым способом. Женат, имеет 1 ребенка. Социально-бытовые условия проживания удовлетворительные. Травмы в течение жизни отрицает. Хирургические операции: ушивание прободной язвы желудка в 1994 г. Соматическими заболеваниями не страдает, на учете у врачей не состоит.

Наследственный анамнез: со слов пациента не отягощен.

Аллергологический анамнез: со слов пациента на препараты пенициллинового ряда (амоксиклав).

Физикальная диагностика

На момент поступления состояние средней тяжести. В сознании, продуктивному контакту доступен. Пульс 74 уд./мин, ЧДД 24 в мин, АД 130/80 мм рт. ст. Аускультативно дыхание жесткое равномерно проводится в верхних долях, в нижних не определяется; перкуторно — притупление ниже 4–5-го ребра с обеих сторон, голосовое дрожание там же не определяется. Хрипы не выслушиваются.

Предварительный диагноз

На основании жалоб, анамнеза, объективных данных был выставлен диагноз: «Двусторонний гидроторакс, дыхательная недостаточность (ДН) II ст.».

Временная шкала

Этапы развития болезни у пациента К. представлены на рисунке 1.

Диагностические процедуры (проведены в ГБУЗ «ККБСМП» МЗ КК)

Лабораторные исследования (от 18.10.2022, нормативные значения указаны в скобках)

Общий анализ крови (забор в условиях приемного отделения; приведены показатели, отклоняющиеся от нормы): лейкоциты — $22,6 \times 10^9/\text{л}$ ($(4,0-10,0) \times 10^9/\text{л}$); нейтрофилы — 79,2% (47–72%); лимфоциты — 15% (19–37%).

Биохимический анализ крови (от 18.10.2022, забор в условиях приемного отделения; приведены показатели,

отклоняющиеся от нормы): креатинин — 313 мкмоль/л ($62-106$ мкмоль/л), мочевины — 24,4 мкмоль/л ($3,2-7,3$ мкмоль/л), альфа-амилаза — 1091 МЕ/л ($28-100$ МЕ/л), С-реактивный белок — 23 мг/л ($0-5$ мг/л); СА 19,9–8,3 Ед/мл ($0-34$ Ед/мл).

Анализ мочи: без патологии.

Инструментальные исследования

Рентгенография органов грудной клетки (от 18.10.2022): в плевральных полостях свободная жидкость справа 72 мм, слева 64 мм. Заключение: Двусторонний гидроторакс.

Компьютерная томография (КТ) органов грудной и брюшной полости (от 18.10.2022): в правой плевральной полости жидкость толщиной слоя до 75 мм, слева 61 мм. Поджелудочная железа размерами: головка до 35 мм, тело до 27 мм, хвост до 25 мм, края размытые, нечеткие, структура отечная. В области хвоста визуализируется формирующаяся киста размерами $124 \times 84 \times 72$ мм. Парапанкреатическая клетчатка инфильтрирована с прослойками жидкости до 5–7 мм. Заключение: Двусторонний гидроторакс. КТ-признаки острого панкреатита с инфильтрацией парапанкреатической клетчатки, формирующаяся киста хвоста поджелудочной железы.

Консультации смежных специалистов

Врач-терапевт (от 18.10.2022): острой терапевтической патологии не выявлено.

Врач-фтизиатр (от 19.10.2022): диаскин-тест — 11 мм, учитывая результаты КТ, данных за специфическое поражение легких не выявлено.

Клинический диагноз

Основной диагноз: Острый некротический панкреатит с исходом в кисту хвоста поджелудочной железы.

Осложнение основного диагноза: Реактивный двусторонний плеврит.

Дифференциальная диагностика

Согласно данным периодической литературы в большинстве случаев при панкреато-плевральных свищах характер выпота в плевральной полости бурый или геморрагический. Подобный макроскопический вид жидкости встречается и при других заболеваниях, например злокачественном поражении легких и плевры, а также специфических поражении (туберкулез). В связи с этим дифференциальная диагностика проводилась с туберкулезом легких, аденокарциномой легких, мезотелиомой [12, 18, 19].

Медицинские вмешательства

Консервативная терапия

Пациенту назначена консервативная терапия, направленная на подавление секреторной активности поджелудочной железы (октреотид в дозировке 0,1 мг/мл подкожно 3 раза в день 10 дней); блокаторы протонной помпы (омепразол 40 мг 2 раза в день внутривенно 10 дней); анальгетики (кетопрофен 50 мг/мл — 2 мл 3 дня); антибактериальная терапия (цефтриаксон 1 г 2 раза в день внутривенно 10 дней); инфузионная терапия изотоническими растворами в объеме 2,5–3 л внутривенно 10 дней.



Рис. 1. Хронология развития болезни у пациента К.: ключевые события и прогноз.

Примечание: блок-схема временной шкалы выполнена авторами (согласно рекомендациям SCARE). Сокращения: ГБУЗ «ККБСМП» МЗ КК — государственное бюджетное учреждение здравоохранения «Краевая клиническая больница скорой медицинской помощи» Министерства здравоохранения Краснодарского края; РХПГ — ретроградная холангиопанкреатография; ГБУЗ «Северская ЦРБ» МЗ КК — государственное бюджетное учреждение здравоохранения «Северская центральная районная больница» Министерства здравоохранения Краснодарского края; Ds — диагноз.

Fig. 1. Patient K.: course of disease, key events and prognosis

Note: the schematic diagram was performed by the authors (according to SCARE recommendations). Abbreviations: ГБУЗ «ККБСМП» МЗ КК — Regional Clinical Hospital of Emergency Medical Care, Krasnodar Krai; РХПГ — retrograde cholangiopancreatography; ГБУЗ «Северская ЦРБ» МЗ КК — Severskaya Central District Hospital, Krasnodar Krai; Ds — diagnosis

Оперативные вмешательства

При поступлении пациента в стационар 18.10.2022 в экстренном порядке после обработки операционного поля под местной анестезией Sol. Novocaini 0,25% 6 мл в 7-м межреберье в положении сидя на стуле с помощью набора для плевральной пункции Pleurofix была выполнена пункция с двух сторон, справа эвакуировано 2100 мл бурого отделяемого, слева — 1600 мл соломенно-желтого отделяемого. Полученная жидкость направлена на цитологическое и бактериологическое исследование. Результат исследования плеврального выпота справа (нормальные значения указаны в скобках): рост бактериальной флоры не выявлен, цвет бурый, микроскопия: эритроциты и лейкоциты в большом количестве (лимфоциты — 3% (до 23%), нейтрофилы — 3% (до 10%), эозинофилы — 58% (до 1%), гистиоциты — 36% (до 5%), атипичных клеток не обнаружено (в норме не обнаружено). Отделяемое из левой плевральной полости: рост бактериальной флоры не выявлен, цвет соломенно-желтый, микроскопия: эритроциты и лейкоциты в небольшом количестве (лимфоциты — 2%, нейтрофилы — 4%, эозинофилы — 61%, гистиоциты — 33%, атипичных клеток не обнаружено).

Динамика и исходы

После проведения разгрузочной плевральной пункции при поступлении у пациента наблюдалась положительная динамика, купировались симптомы дыхательной недостаточности. Учитывая наличие острого панкреатита по данным компьютерной томографии, повышение альфа-амилазы в биохимическом анализе крови (1091 МЕ/л), появление гидроторакса было расценено как реактивный плеврит. На фоне проводимой консервативной терапии наблюдалась положительная динамика лабораторных показателей крови (анализ от 20.10.2022): альфа-амилаза крови снизилась до 456 МЕ/л, лейкоциты — до $15,6 \times 10^9/\text{л}$, С-реактивный белок — до 12 мг/л. Однако, несмотря на улучшение лабораторных показателей, наблюдалось нарастание дыхательной недостаточности. На контрольной рентгенограмме органов грудной клетки (от 20.10.2022): в плевральных полостях свободная жидкость — справа 68 мм, слева 25 мм.

Учитывая нетипичное течение патологического процесса, стремительное рецидивирование гидроторакса справа, был заподозрен панкреато-плевральный свищ, открывающийся в правую плевральную полость, который не ви-

зуализировался по данным компьютерной томографии. 20.10.2022 в положении сидя на стуле проведена повторная плевральная пункция по вышеописанной методике. Было эвакуировано 1900 мл бурого отделяемого справа, 300 мл соломенно-желтого слева. Полученный выпот из плевральных полостей был направлен на определение амилазной активности. В соломенно-желтом отделяемом из левой плевральной полости активность альфа-амилазы не определялась, в буром отделяемом из правой плевральной полости она составила 41216 МЕ/л (в норме не определяется). В связи с этим был диагностирован панкреато-плевральный свищ, открывающийся в правую плевральную полость, и было решено произвести ее дренирование.

23.10.2022 в условиях операционной под местной анестезией произведено дренирование левой плевральной полости по Бюлау. После обработки операционного поля под местной анестезией *Sol. Novocaini* 0,25% — 6,0 мл в положении пациента лежа на спине в 7-м межреберье слева с помощью троакара осуществлен доступ в плевральную полость, введен дренаж диаметром 26 Fr, подшит к коже, наложена асептическая повязка. Одномоментно эвакуировано 2100 мл геморрагического отделяемого, слева выпот отсутствовал.

24–25.10.2022 дебет отделяемого по дренажу составлял от 1400 до 1900 мл в сутки. Пациент был обсужден на внутрибольничной конференции, решено произвести дополнительно дренирование псевдокисты для декомпрессии протоков поджелудочной железы.

26.10.2022 выполнено дренирование кисты хвоста поджелудочной железы под ультразвуковым (УЗ)-контролем. После обработки операционного поля под местной анестезией *Sol. Novocaini* 0,25% — 6 мл в положении пациента лежа на спине в левом подреберье иглой для первичного доступа произведена пункция кисты хвоста поджелудочной железы, получен бурый выпот (отправлен на бактериологическое исследование и определение амилазной активности), через просвет иглы введен проводник, по которому в полость кисты установлен дренаж Cook 10 Fr (рис. 2).

Характер отделяемого из кисты был идентичен выпоту из плевральной полости: бурого цвета, амилазная активность его составила 18 943 МЕ/л.

27.10.2022 наблюдалось постепенное уменьшение отделяемого по дренажу из плевральной полости и псевдокисты хвоста поджелудочной железы.

8.11.2022 отделяемого по дренажам нет.

11.11.2022 выполнена контрольная КТ органов грудной клетки и брюшной полости: свободной жидкости в плевральной полости и в проекции кисты не выявлено (рис. 3), после чего дренажи удалены.

Заключительный клинический диагноз: *Основной*: Острый некротический панкреатит с исходом в кисту хвоста поджелудочной железы. *Осложнение*: Панкреато-плевральный свищ справа. Реактивный плеврит слева.

12.11.2022 пациент выписан в удовлетворительном состоянии на амбулаторное лечение.

На контрольной рентгенографии органов грудной клетки от 15.12.2022 в плевральных полостях свободной жидкости нет, на УЗИ органов брюшной полости (от 17.12.2022) в проекции хвоста поджелудочной железы киста не визуализируется.

Прогноз

Прогноз течения заболевания для жизни благоприятный при соблюдении диеты и исключении алкоголя.

КЛИНИЧЕСКИЙ ПРИМЕР № 2

Информация о пациенте

Пациент В., 50 лет, был переведен из государственного бюджетного учреждения здравоохранения «Лабинская центральная районная больница» Министерства здравоохранения Краснодарского края (ГБУЗ «Лабинская ЦРБ» МЗ КК) 15.02.2018 в ГБУЗ «ККБ № 2» МЗ КК с диагнозом: «Панкреонекроз в стадии гнойных осложнений».

Анамнез заболевания. Считает себя больным с 29.01.2018, когда после употребления алкоголя и погрешности в питании (жирная, жареная пища) появились боли в эпигастрии, левом подреберье, тошнота, повторная рвота. 30.01.2018 госпитализирован в ГБУЗ «Лабинская ЦРБ» МЗ КК с диагнозом «Острый панкреатит». Получал консервативную терапию, направленную на подавление секреции поджелудочной железы (октреотид 0,1 мг/мл подкожно 3 раза в день 10 дней), инфузионную терапию (кристаллоиды в объеме 2,5 л 10 дней), блокаторы протонной помпы (омепразол 40 мг 1 раз в день 10 дней) и анальгетики (кетопрофен 10 мг 3 дня один раз в день, парацетомол по 500 мг до 10 дней, один раз в день). За время нахождения в стационаре наблюдалась незначительная положительная динамика. 13.02.2018 у пациента повысилась температура до фебрильных значений. По данным УЗИ органов брюшной полости от 14.02.2018: признаки панкреонекроза с жидкостным скоплением в сальниковой сумке, левом забрюшинном пространстве. 15.02.2018 было принято решение о переводе пациента в ГБУЗ «ККБ № 2» МЗ КК для проведения специализированного хирургического лечения.

Анамнез жизни. Уроженец Краснодарского края. На момент госпитализации не работает. Женат, имеет 2 детей. Социально-бытовые условия проживания удовлетворительные. Травмы и операции в течение жизни отрицает. Соматическими заболеваниями не страдает, на учете у врачей не состоит.

Наследственный анамнез: со слов пациента не отягощен.

Аллергологический анамнез: со слов пациента не отягощен.

Физикальная диагностика

Состояние средней тяжести, тяжесть состояния обусловлена основной патологией, синдромом системного воспалительного ответа, интоксикационным синдромом. Пульс 104 уд./мин, ЧДД 18 в мин, АД 140/80 мм. рт. ст. Живот умеренно вздут, равномерно участвует в акте дыхания, напряжен в верхних отделах, там же болезненный, перитонеальные симптомы отсутствуют, кишечные шумы выслушиваются.

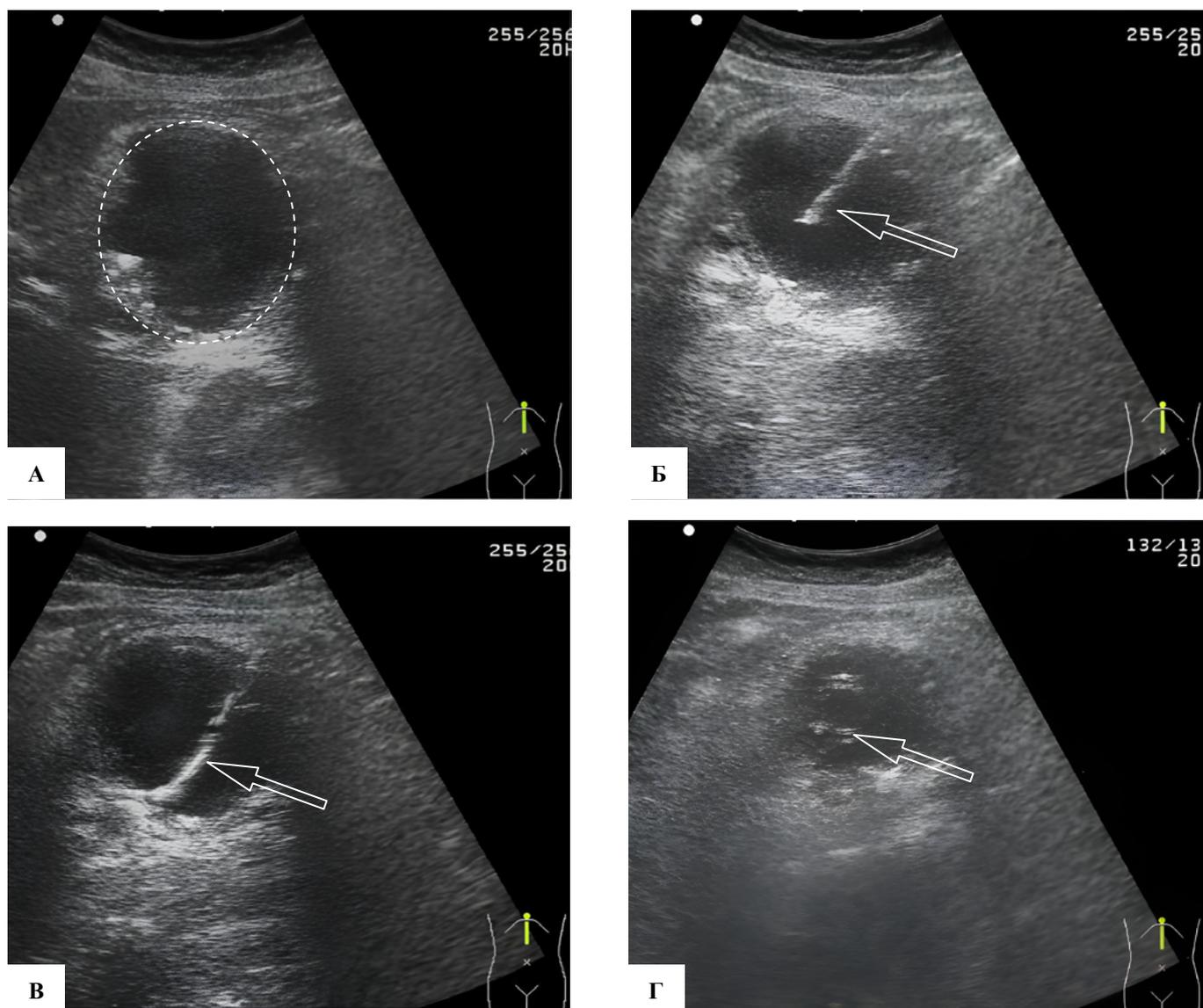


Рис. 2. Дренирование кисты хвоста поджелудочной железы под ультразвуковым (УЗ)-контролем пациента К. Эхограмма: А — киста поджелудочной железы (выделено фигурой); Б — стрелкой указана игла в полости кисты; В — стрелкой указан проводник в полости кисты; Г — стрелкой указан дренаж в полости кисты

Примечание: фотографии выполнены авторами.

Fig. 2. US-guided drainage of the pancreatic tail cyst, ultrasonic echogram of the patient K. A — pancreatic cyst (figure); Б — needle in the cyst cavity (arrow); В — conductor in the cyst cavity (arrow); Г — drain in the cyst cavity (arrow)

Note: the photos were taken by the authors

Предварительный диагноз

На основании жалоб, анамнеза, клинической картины был выставлен диагноз: «Панкреонекроз в стадии гнойных осложнений».

Временная шкала

Хронология течения заболевания пациента В. представлена на рисунке 4.

Диагностические процедуры (проведены в ГБУЗ «ККБ № 2» МЗ КК, от 15.02.2018)

Лабораторные исследования (нормативные значения указаны в скобках)

Общий анализ крови (забор в условиях приемного отделения; приведены показатели, отклоняющиеся от нормы): лейкоциты $23 \times 10^9/\text{л}$ ($(4,0-10,0) \times 10^9/\text{л}$).

Биохимический анализ крови (забор в условиях приемного отделения; приведены показатели, отклоняющиеся от нормы): С-реактивный белок 324 мг/л (0–5 мг/л), фибриноген 5,2 г/л (2,4–5 г/л), альфа-амилаза 760 Ед/л (28–100 Ед/л), СА 19,9–6,4 Ед/мл (0–34 Ед/мл).

Инструментальные исследования

КТ органов грудной и брюшной полости на фоне внутривенного и перорального введения контраста: органы грудной клетки без патологии. Поджелудочная железа раз-

мерами: головка до 32 мм, тело до 29 мм, хвост до 36 мм, края размытые, структура отечная. В области хвоста визуализируется участки, не накапливающие контрастное вещество (некрозы), размерами 15×10 мм. В сальниковой сумке неоднородное жидкостное скопление с пузырьками газа размерами 114×84×54 мм. Парапанкреатическая клетчатка инфильтрирована. В левом забрюшинном пространстве визуализируется жидкостное скопление размерами 112×34 мм. Заключение: КТ признаки острого панкреатита с жидкостным скоплением в сальниковой сумке и забрюшинном пространстве слева.

Консультации смежных специалистов

Врач-терапевт: острой терапевтической патологии не выявлено.

Клинический диагноз

Основной: Панкреонекроз, распространенный гнойно-некротический парапанкреатит с поражением сальниковой сумки и параколон слева.

Дифференциальная диагностика

Основной диагноз не вызывал сомнений, дифференциальная диагностика не проводилась.

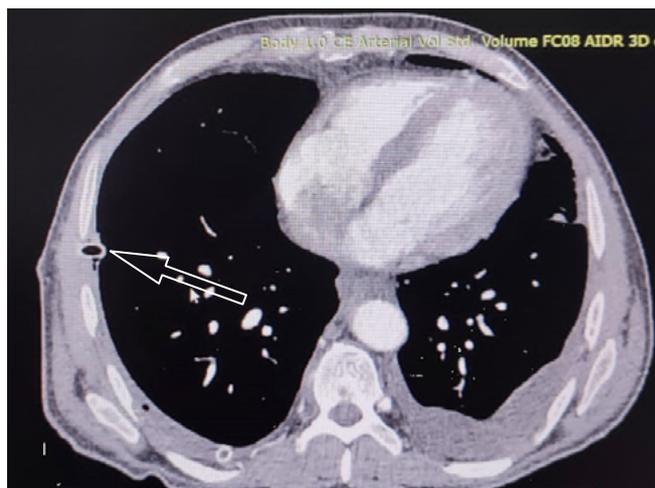


Рис. 3. Компьютерная томография грудной клетки пациента К., аксиальный срез. Стрелкой указан плевральный дренаж

Примечание: фотография выполнена авторами.

Fig. 3. Patient K.: computed tomography of the chest, axial view. Pleural drain is indicated by an arrow

Note: the photo was taken by the authors



Рис. 4. Хронология развития болезни у пациента В.: ключевые события и прогноз

Примечание: блок-схема временной шкалы выполнена авторами (согласно рекомендациям SCARE). Сокращения: ГБУЗ «Лабинская ЦРБ» МЗ КК — государственное бюджетное учреждение здравоохранения «Лабинская центральная районная больница» Министерства здравоохранения Краснодарского края; ГБУЗ «ККБ № 2» МЗ КК — государственное бюджетное учреждение здравоохранения «Краевая клиническая больница № 2» Министерства здравоохранения Краснодарского края; Ds — диагноз.

Fig. 4. Patient V: course of disease, key events and prognosis

Note: the schematic diagram was performed by the authors (according to SCARE recommendations). Abbreviations: ГБУЗ «Лабинская ЦРБ» МЗ КК — Labinskaya Central District Hospital, Krasnodar Krai; ГБУЗ «ККБ № 2» МЗ КК — Regional Clinical Hospital No. 2, Krasnodar Krai; Ds — diagnosis.

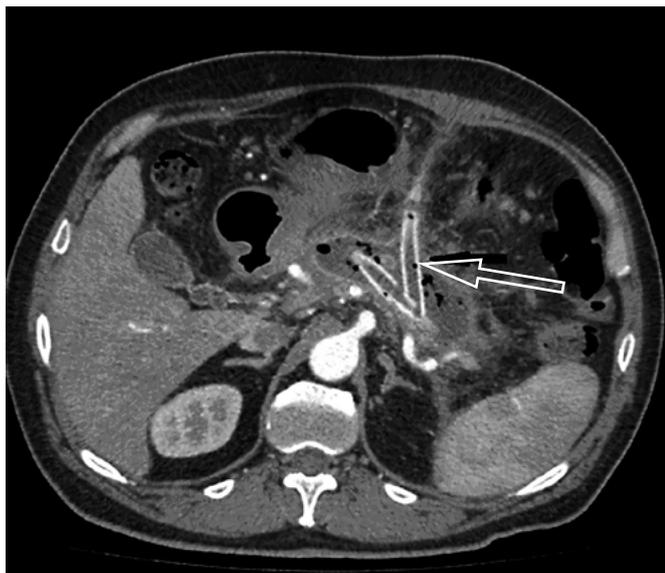


Рис. 5. Компьютерная томография брюшной полости пациента В., аксиальный срез. Стрелкой указаны дренажи в сальниковой сумке

Примечание: фотография выполнена авторами.

Fig. 5. Patient V: CT-scan of the abdominal cavity, axial view. Drains in the lesser peritoneal sac are indicated by an arrow

Note: the photo was taken by the authors

Медицинские вмешательства

Консервативная терапия

Пациенту проводилась консервативная терапия, направленная на подавление секреторной активности поджелудочной железы, которая заключалась в введении октреотида 0,1 мг/мл подкожно 3 раза в день 10 дней, блокаторов протонной помпы (омепразол 40 мг 2 раза в день внутривенно 10 дней); купирование болевого синдрома: кетопрофен 50 мг/мл — 2 мл по потребности 3 дня; антибактериальная терапия: меронем 1 г 3 раза в день внутривенно 10 дней; инфузионная терапия изотоническими растворами в объеме 2,5–3 л внутривенно 10 дней, а также эфферентные методы детоксикации.

Оперативные вмешательства

При поступлении пациента в стационар 15.02.2018 в экстренном порядке в условиях рентген-операционной под внутривенным наркозом (пропофол, фентанил с учетом массы тела) в положении лежа на спине под УЗ-контролем было выполнено дренирование сальниковой сумки двухпросветными дренажами 32 Fr и забрюшинного пространства слева двумя трубками такого же диаметра. По дренажам выделилось до 300 мл гнойного отделяемого с неприятным запахом.

Динамика и исходы

После проведения первичного дренирования сальниковой сумки и забрюшинного пространства слева 16.02.2018 наблюдалась положительная динамика. Тем-

пература тела снизилась до субфебрильных значений, пациент отмечал улучшение самочувствия. 18.02.2018 проведено КТ исследование органов брюшной полости. Заключение: расположение дренажей адекватное, недренируемых жидкостных скоплений не выявлено (рис. 5).

По результатам лабораторных исследований от 19.02.2018 отмечалось снижение маркеров острого воспаления (лейкоциты $14,3 \times 10^9/\text{л}$, С-реактивный белок 168 мг/л, фибриноген 4,6 г/д), а также альфа-амилазы — 240 МЕ/л. Учитывая улучшение клинико-лабораторных показателей, пациенту продолжили консервативную терапию с плановыми программированными заменами дренажей один раз в неделю под рентген-контролем. Между этапными заменами осуществляли промывание дренажей 4 раза в сутки до чистых промывных вод растворами антисептиков, в ходе которых удалялась некротическая ткань и гнойное отделяемое.

23.02.2018, 02.03.2018, 09.03.2018 в условиях операционной под рентген-контролем под внутривенным наркозом в положении пациента лежа на спине после предварительного контрастирования по проводнику произведены плановые замены дренажей (32 Fr) с целью профилактики их обтурации некротической тканью.

13–15.03.2018 отмечалось нарастание маркеров острого воспаления (лейкоциты $17,1 \times 10^9/\text{л}$, С-реактивный белок 246 мг/л, фибриноген 5,8 г/д), повышение температуры до $38,1\text{--}38,4\text{ }^\circ\text{C}$. Учитывая отрицательную клинико-лабораторную динамику, решено было произвести активное удаление некротической ткани по разработанной в клинике методике¹ [20].

16.03.2018 произведена видеоскопическая некрсеквестрэктомия. В условиях рентген-операционной под контролем С-дуги «Siemens Arcadis Avantic» (Германия). После трехкратной обработки операционного поля раствором антисептиков были удалены дренажи. В сформированные свищевые ходы вводился гибкий гастроскоп Olympus (Россия), электроаспиратор и инструмент для лапароскопических операций (зажим или диссектор) фирмы «KarlStorz» (Германия). Производили удаление свободно лежащей некротической ткани из сальниковой сумки и параколического пространства в пределах здоровых тканей под визуальным контролем. Далее по свищевым ходам вводили двухпросветные дренажные трубки 32 Fr, которые фиксировались к коже швами, к дренажам подключали мочеприемники, на рану накладывали асептическую повязку (рис. 6).

После вмешательства наблюдалась отчетливая положительная клинико-лабораторная динамика (лейкоциты $12,3 \times 10^9/\text{л}$, С-реактивный белок 146 мг/л, фибриноген 4,3 г/д).

30.03.2018 в условиях операционной под рентген-контролем под внутривенным наркозом в положении пациента лежа на спине плановая замена дренажей.

01.04.2018 у пациента появилась клиническая картина высокой тонкокишечной непроходимости. По назо-

¹ Патент РФ на изобретение № 2741465/26.01.2021, Бюл. № 3. Андреев А. В., Дурлештер В. М., Ремизов С. И., Габриэль С. А., Кузнецов Ю. С. Способ чресфистульной видеоскопической некрсеквестрэктомии при гнойно-некротическом парапанкреатите.

гастральному зонду за день выделилось до 2–2,5 л застойного отделяемого, живот мягкий, безболезненный, перитонеальная симптоматика отрицательная. На рентгенографии органов брюшной полости от 01.04.2018 кишечных арок и чаш Клойбера не выявлено. Пациенту назначена терапия: голод, поляризующая смесь в объеме 1,5 л, метоклопрамид по 2 мл 3 раза в день, очистительные клизмы; в динамике — без выраженного эффекта.

02.04.2018 выполнена фиброгастродуоденоскопия (ФГДС) с целью исключения сдавления нисходящей ветви двенадцатиперстной кишки. Заключение: в двенадцатиперстной кишке и желудке определяется жидкое содержимое, двенадцатиперстная кишка проходима, умеренно расширена, признаков сдавления извне не выявлено. Проведена оценка пассажа водорастворимого контраста по пищеварительному тракту. Заключение: блок на уровне проксимального отдела тощей кишки.

03.04.2018 произведена КТ органов брюшной полости. Заключение: положительная динамика течения панкреонекроза, свободной жидкости в забрюшинном пространстве не выявлено. Адекватное стояние дренажей. В проекции хвоста поджелудочной железы определяется инфильтрат 84×52×43 мм. Расширение двенадцатиперстной кишки и начальных отделов тощей кишки до 40–45 мм.

Отсутствие положительной динамики в течении кишечной непроходимости от консервативной терапии послужило показанием для оперативного лечения.

04.04.2018 выполнена диагностическая видеолaparоскопия. Под эндотрахеальным наркозом установлены манипуляторы в стандартных точках. При интраоперационном исследовании в левом подреберье определяется инфильтрат размерами 90×60×70 мм, плотный при инструментальной пальпации, неподвижный, состоящий из большого сальника и петли тощей кишки. Места стояния дренажей без особенностей, другой патологии органов брюшной полости не выявлено. Попытка выделения из инфильтрата петель кишечника безуспешна, решено выполнить конверсию. Произведена верхне-срединная лапаротомия, в проекции хвоста поджелудочной железы определяется инфильтрат каменистой плотности, повторная попытка его разделения безуспешна. В инфильтрат вовлечена петля тощей кишки на расстоянии 30–40 см от связки Трейтца, сложенная в виде двустовки, далее кишка спавшаяся. Учитывая безуспешные попытки выделения кишки из инфильтрата, решено наложить обходной гастроэнтероанастомоз с межкисечным соустьем по Брауну. Дренирование брюшной полости, послыйный шов раны. Послеоперационный период протекал без осложнений.

18.04.2018, 25.04.2018 в условиях операционной под внутривенным наркозом в положении пациента лежа на спине плановая замена дренажей (32 Fr) под рентген-контролем.

02.05.2018, 09.05.2018 в условиях операционной под внутривенным наркозом в положении пациента лежа на спине плановая замена дренажей (26 Fr) под рентген-контролем.

16.05.2018 в условиях операционной под внутривенным наркозом в положении пациента лежа на спине плановая замена дренажей (18 Fr) под рентген-контролем.

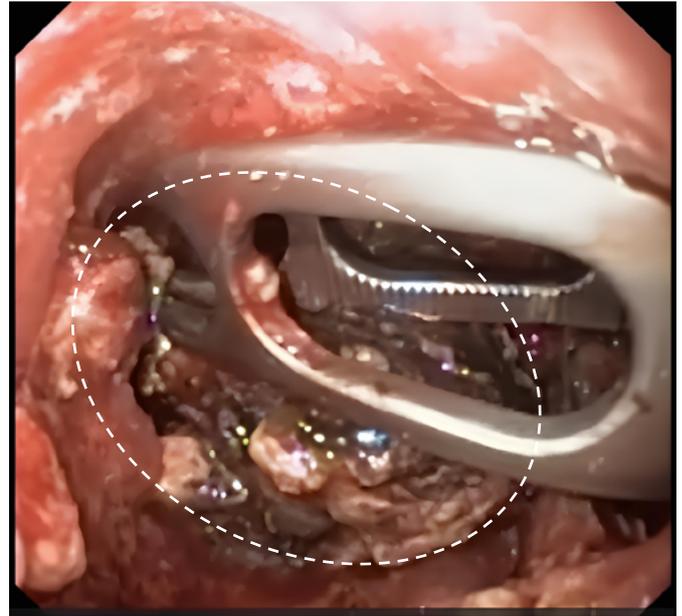


Рис. 6. Эндофото пациента В. Удаление некротической ткани (выделено фигурой) через фистулы

Примечание: фотография выполнена авторами.

Fig. 6. Patient V.: endoscopic image. Through-fistula removal of necrotic tissue (figure)

Note: the photo was taken by the authors

23.05.2018 в условиях операционной под рентген-контролем под внутривенным наркозом в положении пациента лежа на спине в дренажи введен контраст: полость облитерирована, дренажи удалены.

Последующее наблюдение за пациентом протекало без особенностей. 30.05.2018 пациент выписан в удовлетворительном состоянии на амбулаторное лечение.

Заключительный клинический диагноз:

Основной: Панкреонекроз, распространенный гнойно-некротический парапанкреатит с поражением сальниковой сумки и параколон слева.

Осложнение основного диагноза: Инфильтрат брюшной полости. Острая высокая тонкокишечная непроходимость.

Прогноз

Прогноз течения заболевания для жизни благоприятный при соблюдении профилактических мероприятий.

ОБСУЖДЕНИЕ

Описанные выше осложнения панкреонекроза встречаются в клинической практике крайне редко, что затрудняет их своевременную диагностику и проведение соответствующего хирургического лечения. Так, поздняя верификация панкреато-плеврального свища в клиническом примере № 1 была обусловлена совокупностью причин: во-первых, реактивный плеврит нередко возникает у пациентов с острым панкреатитом, во-вторых, для панкреатического свища нетипично сообщение с правой плевральной полостью (обычно свищ открывается в левую плевральную полость, что определяется топографией поджелудочной железы) [8–11, 21]. Наиболее информативным показателем для диагностики данного осложнения

явилось определение амилазной активности в выпоте, так как по данным КТ свищ визуализирован не был.

В настоящее время все больше авторов рекомендуют применение минимально инвазивных методик лечения данного осложнения, а именно стентирование главного панкреатического протока [10, 22, 23], однако проведение такого высокотехнологичного вмешательства доступно не во всех лечебных учреждениях. В представленном нами клиническом примере свищ облитерировался после дренирования плевральной полости и кисты хвоста поджелудочной железы.

Интерес описанного выше клинического случая № 2, на наш взгляд, заключается в развитии у пациента высокой тонкокишечной непроходимости на фоне пунктирно-дренирующего хирургического лечения острого панкреатита. Возникновение данного осложнения в периодической литературе освещено плохо в связи с его редкой встречаемостью. Так, T. Sunkara et al. описали развитие высокой непроходимости при остром панкреатите с локализацией процесса в хвосте поджелудочной железы вследствие сдавления тонкой кишки воспалительным инфильтратом [13]. Купировать данное осложнение и избежать хирургического вмешательства удалось с помощью консервативного лечения. В представленном нами клиническом примере после исключения сдавления двенадцатиперстной кишки и отсутствия эффекта от консервативной терапии была выполнена операция, заключающаяся в формировании обходных анастомозов. Описанный способ хи-

рургического лечения при развитии подобного осложнения может быть рекомендован в подобных клинических ситуациях.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Панкреато-плевральный свищ — редкое осложнение острого панкреатита, которое может возникать в процессе его течения и, как правило, проявляется рецидивирующим гидротораксом. Представленное клиническое наблюдение представляет важность как для специалистов терапевтического профиля, так как пациенты могут получать длительное консервативное лечение по поводу эксудативного плеврита, так и хирургов для своевременной диагностики данной патологии на основании анамнеза заболевания, характера выпота и определения амилазной активности в нем. Предлагаемое в настоящее время стентирование вирсунгова протока не всегда возможно выполнить во всех лечебных учреждениях, поэтому представленный вариант хирургического лечения может являться его альтернативой. При развитии гнойно-некротического панкреатита с локализацией основного процесса в хвосте поджелудочной железы с развитием парапанкреатического инфильтрата в него могут вовлекаться петли тонкого кишечника, что может вызвать возникновение высокой кишечной непроходимости, что при неэффективности консервативной терапии требует проведения хирургического лечения для восстановления пассажа кишечного содержимого.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ / REFERENCES

- Valverde-López F, Martínez-Cara JG, Redondo-Cerezo E. Acute pancreatitis. *Med Clin (Barc)*. 2022;158(11):556–563. English, Spanish. <https://doi.org/10.1016/j.medcli.2021.12.012>
- Heckler M, Hackert T, Hu K, Halloran CM, Büchler MW, Neoptolemos JP. Severe acute pancreatitis: surgical indications and treatment. *Langenbecks Arch Surg*. 2021;406(3):521–535. <https://doi.org/10.1007/s00423-020-01944-6>
- Umapathy C, Gajendran M, Mann R, Boregowda U, Theethira T, Elhanafi S, Perisetti A, Goyal H, Saligram S. Pancreatic fluid collections: Clinical manifestations, diagnostic evaluation and management. *Dis Mon*. 2020;66(11):100986. <https://doi.org/10.1016/j.disamonth.2020.100986>
- Wronski M, Slodkowski M, Cebulski W, Moronczyk D, Krasnodebski IW. Optimizing management of pancreaticopleural fistulas. *World J Gastroenterol*. 2011;17(42):4696–4703. <https://doi.org/10.3748/wjg.v17.i42.4696>
- Chmielecki J, Kościński T, Banasiewicz T. Pancreaticopleural Fistula as a Rare Cause of Both-Sided Pleural Effusion. *Case Rep Surg*. 2021;2021:6615612. <https://doi.org/10.1155/2021/6615612>
- Романов М.Д., Давыдкин В.И., Киреева Е.М., Пигачев А.В. Особенности диагностики и лечения панкреато-плеврального свища. *Новости Хирургии*. 2021;29(1):121–127. <https://doi.org/10.18484/2305-0047.2021.1.121>
Romanov MD, Davydkin VI, Kireeva, EM, Pigachev, AV. Features of diagnosis and treatment of pancreaticopleural fistula. *Novosti Khirurgii*. 2021;29(1):121–127 (In Russ.). <https://doi.org/10.18484/2305-0047.2021.1.121>
- King JC, Reber HA, Shiraga S, Hines OJ. Pancreatic-pleural fistula is best managed by early operative intervention. *Surgery*. 2010;147(1):154–159. <https://doi.org/10.1016/j.surg.2009.03.024>
- Khadka M, Bhusal S, Pantha B, Gautam R, Gautam K, Chaudhary A. Pancreaticopleural fistula causing pleural effusion: a case report and review of the literature. *J Med Case Rep*. 2024;18(1):131. <https://doi.org/10.1186/s13256-024-04457-8>
- Picchi SG, Lassandro G, Comune R, Pezzullo F, Fiorini V, Lassandro F, Tonerini M, Masala S, Tamburro F, Scaglione M, Tamburrini S. Case Series of MRI and CT Assessment of Acquired Hepato-Biliary and Pancreatic Transdiaphragmatic Fistulae. *Tomography*. 2023;9(4):1356–1368. <https://doi.org/10.3390/tomography9040108>
- Sasturkar SV, Gupta S, Thapar S, Shasthry SM. Endoscopic management of pleural effusion caused by a pancreatic pleural fistula. *J Postgrad Med*. 2020;66(4):206–208. https://doi.org/10.4103/jpgm.JPGM_720_20
- Ayoub M, Ochoa J, Cibich D, Gupta M. Pancreaticopleural Fistula: A Rare Complication of Alcoholic Pancreatitis. *Cureus*. 2021;13(10):e18729. <https://doi.org/10.7759/cureus.18729>
- Aswani Y, Hira P. Pancreaticopleural fistula: a review. *JOP*. 2015;16(1):90–94. <https://doi.org/10.6092/1590-8577/2915>
- Sunkara T, Etienne D, Caughey ME, Gaduputi V. Small Bowel Obstruction Secondary to Acute Pancreatitis. *Gastroenterology Res*. 2017;10(1):42–44. <https://doi.org/10.14740/gr758w>
- Li J, Zhao Y, Wen Q, Xue Q, Lv J, Li N. [Electroacupuncture for severe acute pancreatitis accompanied with paralytic ileus: a randomized controlled trial]. *Zhongguo Zhen Jiu*. 2016;36(11):1126–1130. Chinese. <https://doi.org/10.13703/j.0255-2930.2016.11.002>
- Banter LR, Maatman TK, McGuire SP, Ceppa EP, House MG, Nakeeb A, Nguyen TK, Schmidt CM, Zyromski NJ. Duodenal complications in necrotizing pancreatitis: Challenges of an overlooked complication. *Am J Surg*. 2021;221(3):589–593. <https://doi.org/10.1016/j.amjsurg.2020.11.022>
- Tyberg A, Karia K, Gabr M, Desai A, Doshi R, Gaidhane M, Shariha RZ, Kahaleh M. Management of pancreatic fluid collections: A comprehensive review of the literature. *World J Gastroenterol*. 2016;22(7):2256–2270. <https://doi.org/10.3748/wjg.v22.i7.2256>
- Pyun DK, Kim KJ, Ye BD, Byeon JS, Myung SJ, Yang SK, Kim JH, Yoon SN. [Two cases of colonic obstruction after acute pancreatitis]. *Korean J Gastroenterol*. 2009;54(3):180–185. Korean. <https://doi.org/10.4166/kjg.2009.54.3.180>
- Sonoda S, Taniguchi M, Sato T, Yamasaki M, Enjoji M, Mae S, Irie T, Ina H, Sumi Y, Inase N, Kobayashi T. Bilateral pleural fluid caused by a pancreaticopleural fistula requiring surgical treatment. *Intern*

- Med.* 2012;51(18):2655–2661. <https://doi.org/10.2169/internalmedicine.51.7859>
19. Chawla G, Niwas R, Chauhan NK, Dutt N, Yadav T, Jain P. Pancreatic pleural effusion masquerading as right sided tubercular pleural effusion. *Monaldi Arch Chest Dis.* 2019;89(3). <https://doi.org/10.4081/monaldi.2019.1125>
20. Ремизов С.И., Андреев А.В., Дурлештер В.М., Габриэль С.А., Ахиджак Ф.К. Результаты применения чресфистульной видеоскопической некрэксеквестрэктомии при гнойно-некротическом парапанкреатите. *Анналы хирургической гепатологии.* 2022;27(2):73–81. <https://doi.org/10.16931/10.16931/1995-5464.2022-2-73-81>
21. Chan EE, Shelat VG. Pancreaticopleural Fistula Causing Massive Right Hydrothorax and Respiratory Failure. *Case Rep Surg.* 2016;2016:8294056. <https://doi.org/10.1155/2016/8294056>
22. Chebli JM, Gaburri PD, de Souza AF, Ornellas AT, Martins Junior EV, Chebli LA, Felga GE, Pinto JR. Internal pancreatic fistulas: proposal of a management algorithm based on a case series analysis. *J Clin Gastroenterol.* 2004;38(9):795–800. <https://doi.org/10.1097/01.mcg.0000139051.74801.43>
23. Yang J, Lu L, Jin HB, Yang JF, Zhang XF. Endoscopic management of pancreaticopleural fistula in a pediatric patient: A case report and literature review. *Medicine (Baltimore).* 2020;99(23):e20657. <https://doi.org/10.1097/MD.00000000000020657>

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ

Ремизов Станислав Игоревич ✉ — кандидат медицинских наук, ассистент кафедры хирургии № 3 федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Кубанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации; врач-хирург отделения рентгенологических и ультразвуковых методов диагностики и лечения № 1 государственного бюджетного учреждения здравоохранения «Краевая клиническая больница № 2» Министерства здравоохранения Краснодарского края. <https://orcid.org/0000-0001-9410-9493>

Андреев Андрей Викторович — доктор медицинских наук, профессор кафедры хирургии № 2 федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Кубанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации; заведующий отделением рентгенологических и ультразвуковых методов диагностики и лечения № 1 государственного бюджетного учреждения здравоохранения «Краевая клиническая больница № 2» Министерства здравоохранения Краснодарского края. <https://orcid.org/0000-0003-0945-9400>

Габриэль Сергей Александрович — доктор медицинских наук, доцент, профессор кафедры хирургии № 3 федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Кубанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации; заведующий отделением рентгенологических и ультразвуковых методов диагностики и лечения № 1 государственного бюджетного учреждения здравоохранения «Краевая клиническая больница № 2» Министерства здравоохранения Краснодарского края. <https://orcid.org/0000-0003-0945-9400>

INFORMATION ABOUT THE AUTHORS

Stanislav I. Remizov ✉ — Cand. Sci. (Med.), Assistant, Surgery Department No. 3, Kuban State Medical University, Russia; Surgeon, Unit of X-Ray and Ultrasound Diagnosis and Treatment No. 1, Regional Clinical Hospital No. 2, Krasnodar Krai. <https://orcid.org/0000-0001-9410-9493>

Andrey V. Andreev — Dr. Sci. (Med.), Prof., Surgery Department No. 2, Kuban State Medical University, Russia; Head of the Unit of X-Ray and Ultrasound Diagnosis and Treatment No. 1, Regional Clinical Hospital No. 2, Krasnodar Krai. <https://orcid.org/0000-0003-0945-9400>

Sergey A. Gabriel — Dr. Sci. (Med.), Assoc. Prof., Prof. of the Surgery Department No. 3, Kuban State Medical University, Russia; Chief Physician, Regional Clinical Hospital No. 2, Krasnodar Krai. <https://orcid.org/0000-0002-0755-903X>

Ирина В. Бочкарева — заведующая отделением хирургии № 3 государственного бюджетного учреждения здравоохранения «Краевая клиническая больница скорой медицинской помощи» Министерства здравоохранения Краснодарского края. <https://orcid.org/0000-0002-0755-903X>

Алексей Н. Перебейнос — врач-хирург отделения хирургии № 3 государственного бюджетного учреждения здравоохранения «Краевая клиническая больница скорой медицинской помощи» Министерства здравоохранения Краснодарского края. <https://orcid.org/0009-0004-9904-3947>

Ольга В. Засядько — врач-хирург государственного бюджетного учреждения здравоохранения «Гулькевичская центральная районная больница» Министерства здравоохранения Краснодарского края. <https://orcid.org/0009-0001-2174-5277>

Olga V. Zasyadko — Surgeon, Gulkevichskaya Central District Hospital, Krasnodar Krai. <https://orcid.org/0009-0006-3464-3022>

✉ Автор, ответственный за переписку / Corresponding author

<https://doi.org/10.25207/1608-6228-2024-31-5-112-123>

УДК: 616-036.22:470.621



Natural and socio-cultural factors of epidemics (plague, smallpox): The example of the Adyghe population of the Northwest Caucasus

Samir H. Khotko^{1,2}✉, Nurbiy A. Pocheshkhov², Rustam M. Shkhachemukov²

¹ Kerashev Adyghe Republican Institute of Humanities, Krasnooktyabrskaya str., 13, Maykop, 385000, Russia

² Adyghe State University, Pervomaiskaya str., 208, Maykop, 385000, Russia

ABSTRACT

Background. The article discusses the problem of the impact of epidemic diseases on ethnogenesis. As an ancient agricultural ethnic group in contact with nomadic and Mediterranean populations, the Adyghe were formed during periods of frequent epidemics of dangerous diseases caused by the process of animal domestication and subsequent impact of anthropogenic factors. The devastating effect of smallpox and measles pandemics was felt following the establishment of intensive trade exchange during the 2nd century CE by the Roman and the Han empires. The first plague pandemic (beginning with the “Justinianic Plague”, 542–543) mostly affected the Balkans and the Eastern Mediterranean. The second plague pandemic, the so-called “Black Death” (1346–1353), which appeared in the center of the Mongol Empire, quickly spread via caravan routes across most of Eurasia. The scale of the epidemic was influenced by the pathogenic complex that had developed by the 14th century, which included humans, the bacterial pathogenic agent itself, and its carriers (large rodents especially black rats, fleas). Factors such as famine caused by overpopulation, low standards of personal and public hygiene, the prevalence of wooden buildings in cities and towns, the fur trade, etc., also had contributory effects. **Objectives.** The study set out to identify the natural and the socio-cultural factors that influenced the spread of the plague and the smallpox epidemics in the North-West Caucasus. **Methods.** The data on which this study is based are formed from collections of narrative sources (Russian, Arabic-Persian, European), archaeological and historical-anthropological works, medical and genetic studies (*electronic platforms*: eLIBRARY.RU, Academia.edu, CyberLeninka, J-STAGE [Japan Science Technology Information Aggregator, Electronic]). *Research methods*: historical and comparative, on which basis a comparative analysis of the impact of the plague pandemic of the mid-14th century centering on contact between on nomadic and sedentary ethnic groups (Mongols and Russians, Mongols and Circassians) was carried out; the individualizing comparison method, which was used to identify the specific means by which the Circassian ethnic group overcame the Black Death pandemic; the systems analysis method, on which basis the roles of pathogenic complex and anthropogenic factors in the course of epidemics were compared. **Results.** The results of the analysis show that the population of the North-West Caucasus were affected by the Black Death plague of the mid-14th century to a significantly lesser extent than the urban centers of the Golden Horde, Rus’ and Europe. The serendipitous failure of the pathogenic complex in the former region was due to the following natural and anthropogenic factors: (1) the North-West Caucasus (more precisely, the entire area to the west of the Teberda River) was naturally bereft of effective carriers of the plague bacillus (marmots, gophers, etc.); (2) Matrega and Copa, the two contemporaneous Circassian towns serving as ports for the shipment of grain and other agricultural products, were located on the periphery of the Adyghe settlement area; (3) the dispersed, farmstead way of life among the estuaries and the complex network of peninsulas of the Kuban Delta, mountains and forests of the NWC contributed to the rapid adoption of quarantine measures; (4) a reliable vitamin-rich nutrition system (sturgeon and their caviar, goat meat and cheese, fruit, honey, etc.); (5) a well-developed system of hygiene and disease prevention (smallpox, malaria), whose existence was retrospectively established based on sources from the 17th–19th centuries. **Conclusion.** The plague pandemic that took place within the unified space of Mongol imperial communications had a huge impact on the historical fate of the Adyghe ethnic group, which was manifested in their paradoxical numerical growth against the backdrop of general depopulation. Against the backdrop of frequent epidemics, Adyghe developed strict and quite effective rules for preserving life and health, covering disease prevention, personal and public hygiene. Some particularly impressive practices, if not created by Adyghe folk medicine, then preserved there and later transmitted to Ottoman Turkey and Western Europe, was manifested in the original practice of smallpox inoculation.

KEYWORDS: epidemic diseases, pathogenic complex, plague pandemic, quarantine, smallpox, vaccination, traditional medicine, hygiene

FOR CITATION: Khotko S.H., Pocheshkhov N.A., Shkhachemukov R.M. Natural and socio-cultural factors of epidemics (plague, smallpox): The example of the Adyghe population of the Northwest Caucasus. *Kuban Scientific Medical Bulletin*. 2024;31(5):112–123. <https://doi.org/10.25207/1608-6228-2024-31-5-112-123>

FUNDING: no funding support was obtained for the research.

CONFLICT OF INTEREST: the authors declare no conflict of interest.

DATA AVAILABILITY STATEMENT: The data presented in the study are the result of an analysis of the scientific literature accessible in the public domain. The material supporting the findings of this study can be accessed through the footnotes and reference list provided in the article.

COMPLIANCE WITH ETHICAL STANDARDS: Ethics approval was not required, since the study did not involve human subjects or animals.

AUTHOR CONTRIBUTIONS: S.H. Khotko, N.A. Pocheshkhov, R.M. Shkhachemukov — development of the concept and design of the study; N.A. Pocheshkhov, R.M. Shkhachemukov — collection of data; S.H. Khotko, N.A. Pocheshkhov, R.M. Shkhachemukov — analysis and interpretation of results; all the authors approved the final version of the article before publication, agreeing to be accountable for all aspects of the work, including appropriate investigation and resolution of questions related to the accuracy and integrity of any part thereof.

© Khotko S.H., Pocheshkhov N.A., Shkhachemukov R.M., 2024

✉CORRESPONDING AUTHOR: Samir H. Khotko, Dr. Sci. (History), Head of the Ethnology and Folk Art Department, the Adygean Republican Institute of Humanitarian Research named after T.M. Kerashev; Assoc. Prof. of the General History Department, the Adygean State University. Address: Krasnooktyabrskaya str., 13, Maykop, 385000, Russia. E-mail: inalast@mail.ru

Received: 02.04.2024 / Revised: 16.08.2024 / Accepted: 19.09.2024

Природные и социокультурные факторы эпидемий (чумы, оспы): на примере адыгского населения Северо-Западного Кавказа

С.Х. Хотко^{1,2}✉, Н.А. Почешхов², Р.М. Шхачемуков²

¹ Государственное бюджетное учреждение республики Адыгея «Адыгейский республиканский институт гуманитарных исследований имени Т.М. Керашева», ул. Краснооктябрьская, д. 13, г. Майкоп, 385000, Россия

² Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Адыгейский государственный университет», ул. Первомайская, д. 208, г. Майкоп, 385000, Россия

АННОТАЦИЯ

Введение. В статье ставится проблема воздействия эпидемических заболеваний на этногенез. Как древний земледельческий этнос, контактирующий с кочевыми и средиземноморскими популяциями, адыги формировались на фоне частых эпидемий инфекционных заболеваний, порожденных процессом доместикации животных и последующим воздействием антропогенного фактора. Опустошающий эффект пандемии оспы и кори приобрели по мере того, как Римская и Ханьская империи установили интенсивный торговый обмен во II в. Первая пандемия чумы («Юстинианова чума», 542–543 гг.) наибольшим образом поразила Балканы и Восточное Средиземноморье. Вторая пандемия чумы, так называемая «Черная смерть» (1346–1353 гг.), появилась в центре Монгольской империи и по караванным путям распространилась по большей части Евразии. На масштабы эпидемии повлиял сложившийся к XIV в. патогенный комплекс, который включал человека, патогенного агента и его переносчиков (крупных степных грызунов, черных крыс, блох). Воздействовали также такие факторы, как голод, вызванный перенаселением, низкие стандарты личной и общественной гигиены, преобладание в городах деревянных построек, торговля мехом и др. **Цель исследования** — выявление природных и социокультурных факторов, повлиявших на распространение эпидемий чумы и оспы на территории Северо-Западного Кавказа. **Методы.** Данные, на которых основано исследование, сформированы из сборников нарративных источников (русских, арабо-персидских, европейских), археологических и историко-антропологических работ, медицинских и генетических исследований (электронные платформы: eLIBRARY.RU, Academia.edu, КиберЛенинка, J-STAGE [Japan Science Technology Information Aggregator, Electronic]). **Научные методы исследования:** историко-сопоставительный, на основе которого проведен сопоставительный анализ воздействия пандемии чумы середины XIV в. на кочевые и оседлые этносы (монголы и русские, монголы и черкесы); метод индивидуализирующего сравнения, позволяющий выявить специфичность, неповторимость того, как черкесский этнос преодолел пандемию «Черной смерти»; метод системного анализа — на его основе были выделены необходимые и достаточные аспекты эпидемий, их обусловленность патогенным комплексом, антропогенным фактором. **Результаты** предпринятого анализа убеждают нас в том, что население Северо-Западного Кавказа пострадало от «Черной смерти» середины XIV в. существенно меньшим образом по сравнению с городскими центрами Золотой Орды, Руси и Европы. Фатальный патогенный комплекс здесь не складывался в силу стечения природных и антропогенных факторов: 1) Северо-Западный Кавказ (точнее: все пространство на запад от р. Теберды) был лишен от природы популяций эффективных переносчиков чумной палочки (сурки, суслики и др.); 2) два города Черкесии (Зихии) этого времени — Матрега и Копа — были на периферии ареала расселения адыгов и работали преимущественно как порты по отгрузке зерна и других продуктов сельского хозяйства; 3) дисперсный, хуторской образ жизни посреди лиманов и сложной сети полуостровов дельты Кубани, гор и лесов Северо-Западного Кавказа способствовал быстрому введению карантинных мер; 4) стабильно высокий уровень обеспеченности продовольствием и сбалансированная, насыщенная витаминами система питания (осетровые и их икра; козье мясо и сыр; фрукты, сухофрукты, мед и т. п.); 5) развитая система гигиены и профилактики болезней (оспы, малярии), устанавливаемая ретроспективно, на основе источников XVII в. — первой половины XIX вв., способствовала поддержанию здоровья. **Заключение.** Единое пространство коммуникаций Монгольской империи и пандемия чумы оказали громадное воздействие на историческую судьбу адыгского этноса. Это проявилось в их парадоксальном численном росте на фоне общей депопуляции. На фоне частых эпидемий адыги выработали строгие и достаточно эффективные правила сохранения жизни и здоровья, охватывавшие профилактику болезней, личную и общественную гигиену. Особенно впечатляющий опыт если не созданный адыгской народной медициной, то сохраненный и переданный в Османскую Турцию и Западную Европу, проявился в оспопрививании.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: эпидемические болезни, патогенный комплекс, пандемия чумы, карантин, оспа, инокуляция, народная медицина, гигиена

ДЛЯ ЦИТИРОВАНИЯ: Хотко С.Х., Почешхов Н.А., Шхачемуков Р.М. Природные и социокультурные факторы эпидемий (чумы, оспы): на примере адыгского населения Северо-Западного Кавказа. *Кубанский научный медицинский вестник*. 2024;31(5):112–123. <https://doi.org/10.25207/1608-6228-2024-31-5-112-123>

ИСТОЧНИКИ ФИНАНСИРОВАНИЯ: авторы заявляют об отсутствии спонсорской поддержки при проведении исследования.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

ДЕКЛАРАЦИЯ О НАЛИЧИИ ДАННЫХ: данные, приведенные в исследовании, являются результатом анализа научной литературы, представленной в открытом доступе. Ознакомиться с материалом, подтверждающим выводы этого исследования, можно через представленные в статье сноски и список литературы.

СООТВЕТСТВИЕ ПРИНЦИПАМ ЭТИКИ: утверждение протокола Локальным этическим комитетом не требовалось, так как исследование не проводилось на людях или лабораторных животных.

ВКЛАД АВТОРОВ: С.Х. Хотко, Н.А. Почешхов, Р.М. Шхачемуков — разработка концепции и дизайна исследования; Н.А. Почешхов, Р.М. Шхачемуков — сбор данных; С.Х. Хотко, Н.А. Почешхов, Р.М. Шхачемуков — анализ и интерпретация результатов; все авторы одобрили финальную версию статьи перед публикацией, выразили согласие нести ответственность за все аспекты работы, подразумевающую надлежащее изучение и решение вопросов, связанных с точностью и добросовестностью любой части работы.

✉ **КОРРЕСПОНДИРУЮЩИЙ АВТОР:** Хотко Самир Хамидович, доктор исторических наук, заведующий отделом этнологии и народного искусства государственного бюджетного учреждения Республики Адыгея «Адыгейский республиканский институт гуманитарных исследований имени Т.М. Керашева»; доцент кафедры всеобщей истории федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Адыгейский государственный университет». Адрес: 385000, Россия, Республика Адыгея, г. Майкоп, ул. Краснооктябрьская, 13. E-mail: inalast@mail.ru

Получена: 02.04.2024 / Получена после доработки: 16.08.2024 / Принята к публикации: 19.09.2024

INTRODUCTION

When studying the life of an individual figure, historians often encounter details concerning that individual's various illnesses, which profoundly affect his or her personal life, education, creativity and political career. It may be surprising, then, that historical science has developed without paying sufficient attention to the history of illnesses of entire peoples and populations, often ignoring such a globally significant factor in humanity's development as microparasitism.

The history of the Adyghe (Circassian) ethnic group has also tended to be considered in isolation from this factor. Meanwhile, being an agricultural people living in a zone of clashing civilizations, the Adyghe were formed during periods of numerous epidemic diseases, infections, and infestations. Thus, in the "anamnesis" of Adyghe appear all those diseases (including dangerous bacterial infections) caused by the domestication of process of animals and consequent close coexistence with their waste and excrements (smallpox, measles, influenza, typhus, bubonic plague, cholera, tuberculosis, malaria and other endemic Afro-Eurasian infections) [1, p. 295]. It is widely known that much of the horrific effect of the contact of European sailors and colonists with the two American continents' population came from pathogens they carried: up to 95% of the indigenous population of the pre-Columbian America is believed to have been destroyed by European infectious diseases [1, p. 120]. Measles, tuberculosis and smallpox are associated with cattle, while influenza is known to have been passed from pigs and ducks, whooping cough — from pigs and dogs, tropical malaria — from chickens, ducks and other birds, etc.

William Hardy McNeill (1917–2016), an outstanding historian, student and associate of Arnold Toynbee, showed that pandemics (including smallpox and measles) had a devastating effect throughout Northern Eurasia as the Roman and Han empires established intensive trade exchange both by land and sea. The first widely documented European pandemic was the so-called "Antonine Plague" in 165–180 CE, while a second pandemic of measles and smallpox occurred in Western Europe in 251–266 CE [2, pp. 179–180].

While it became traditional in European historical writings to associate all pandemics with the plague, in reality, these included epidemics of measles, smallpox, influenza, typhus, and dysentery. In close chronological proximity to the Mediterranean ones, two pandemics also broke out in China: in 161–162

CE and 310–312 CE. On the basis of their described symptoms, these pandemics were also caused by measles and smallpox [2, pp. 199–200]. Jared Mason Diamond, an evolutionary biologist, biogeographer, and anthropologist, ironically defined the development of the world trade routes as "a gift from fate to microbes." The populations of Europe, Asia, and North Africa turned into one "giant pathogenic nursery" [1, p. 309].

The first bubonic plague pandemic, which occurred in 542–543 CE, was the so-called "Justinian Plague." Its civilizational consequences, which disrupted Byzantine expansion in the Mediterranean, included the siege of Constantinople by "barbarian" Avars and Slavs in 626 CE. Fundamental changes in the ethnic composition of the Balkan Peninsula, including the emergence of strong Slavic states (Croatia, Serbia, Bulgaria), were associated with the effects of the plague on the previous population during the middle of the 6th century CE. Chinese descriptions of the plague dated to 610 and 642 CE imply that the disease came to China from the west along the caravan routes, although a Himalayan origin cannot be ruled out.

During this period, the plague pandemic must also have affected the Caucasus. L.I. Lavrov, citing data from A.P. Runich, notes "traces of plague microbes" in a 6th–8th century CE burial site near Kislovodsk [3, p. 66; 4]. Nevertheless, there are no reports of such a devastating effect on the North-West Caucasus: on the contrary, it was during this period that the Zikhian (Kasozhian) confederation increased its territory.

The present work aims to examine the body of information detailing how population of the Northwestern Caucasus overcame the largest pandemic challenge in the middle and second half of the 14th century, allowing that region to be classified as among those areas of Eurasia that suffered from plague to a significantly lesser extent. While the plague cycle in Europe and Western Asia ended by the end of the 17th century, this heralded the beginning of the smallpox era. Meanwhile, a number of reports on the practice of variolation — or inoculation against smallpox — among the Adyghe of the Northwestern Caucasus can be dated back to the first quarter of the 18th century. In this connection, our goal is to identify the natural and the socio-cultural factors that contributed to the increased resistance of the Adyghe population to two of the world's most dangerous infectious diseases.

METHODS

The data on which the study is based were formed from collections of narrative sources (Russian, Arabic-Persian, Eu-

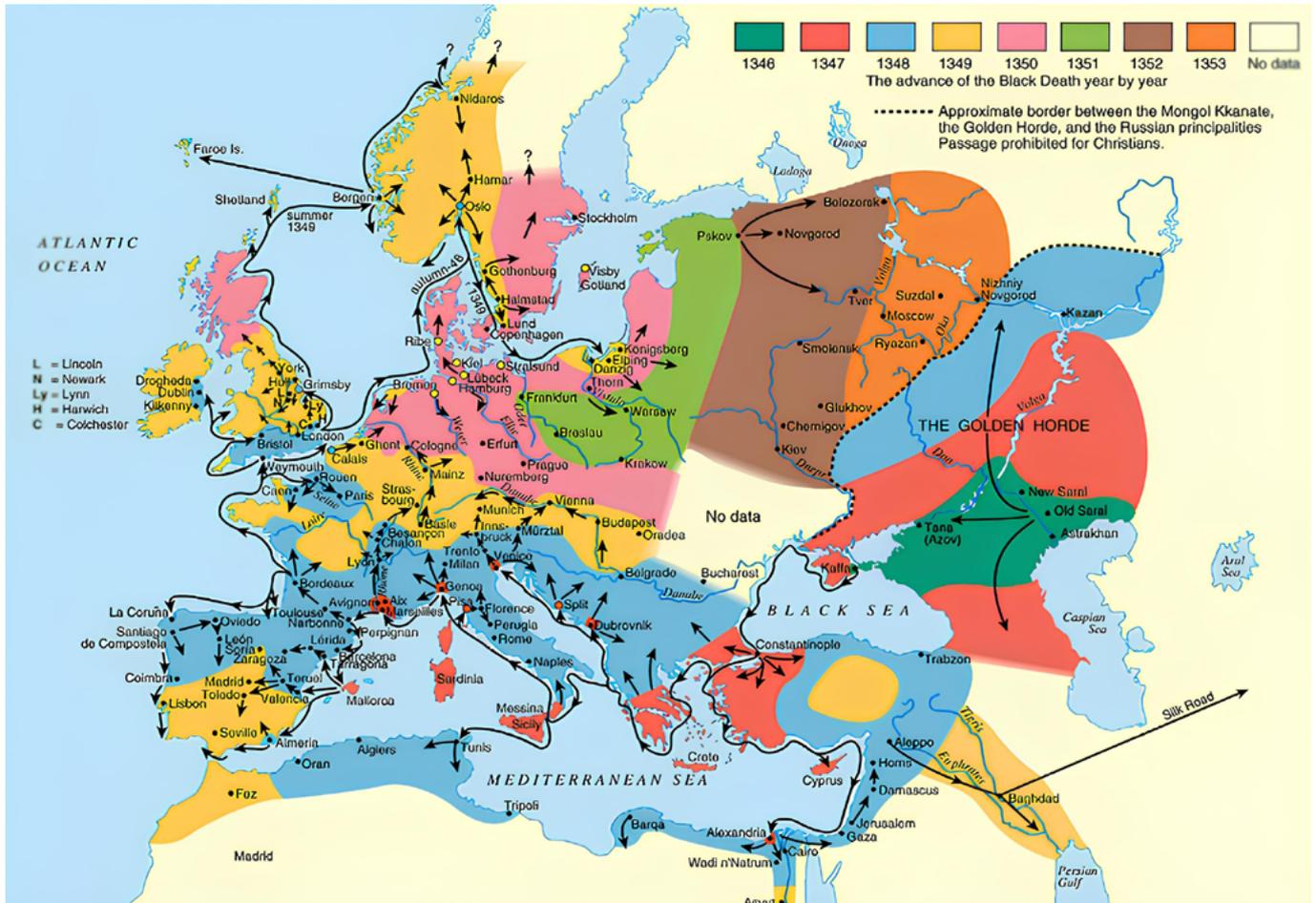


Fig. Plague spread in Europe and the Middle East, 1346–1353 CE

Note: *The Origin and Early Spread of the Black Death in Italy: First Evidence of Plague Victims since the 14th century Liguria (Northern Italy)*, 2017.

Рис. Распространение чумы в Европе и на Ближнем Востоке, 1346–1353 гг.

Примечание: рисунок приведен по: *“The Origin and Early Spread of the Black Death in Italy: First Evidence of Plague Victims since the 14th century Liguria (Northern Italy)”*, 2017. [4].

ropean), archaeological and historical-anthropological works, medical and genetic studies (electronic platforms: eLIBRARY.RU, Academia.edu, CyberLeninka, J-STAGE [Japan Science Technology Information Aggregator, Electronic]).

When analyzing the problem, *basic scientific methods* applying in historical and ethnological studies were used: *historical and comparative*, on the basis of which the comparative analysis of the impact of the plague pandemic of the mid-14th century on nomadic and sedentary ethnic groups (Mongols and Russians, Mongols and Circassians) was carried out; the *individualizing comparison method*, which is used to reveal the specific ways in which the Adyghe ethnic group overcame the pandemic of the “Black Death”; the method of *systems analysis*, on which basis pathogenic complex and anthropogenic factors were compared in terms of their epidemiological roles. Here, the pandemic process was considered in terms of a system that includes a number of subsystems: evolution of the pathogenic complex; anthropogenic aspects of the epidemic (including factors such as the level of the interstate communications; sanitary and hygienic traditions and knowledge;

immunological development; general health, nutrition, etc.); features of the biocenosis and ecology of the region affected by the epidemic.

The *retrospection* method was also used to verify the development of the process under study in accordance with reliably established historical records. Within the framework of retrospection, historical data concerning the periods adjacent to the reconstructed period were obtained. The section of the article devoted to personal and public hygiene was based mainly on the application of this method.

RESULTS

The second plague pandemic of 1346–1353 CE and the depopulation of Eurasia

A relatively large amount of historical information about the Northwest Caucasus is dated to the era of Mongolian conquest (Golden Horde). This period coincides with the second pandemic of bubonic plague, which broke out in 1346–1353 CE. This coincidence provides the minimum conditions for analyzing to what extent that territory appeared to be a part of the

area of the Black Death pandemic (Latin *Atra mors* — a metaphorical name that became established in the literature during the 17th century).

The infectious agent of the bubonic plague is the plague bacillus *Yersinia pestis*, named after its 1894 discovery by A. Yersin, a bacteriologist from the Pasteur Institute. (The bacillus was originally named *Pasteurella pestis*; its renaming into *Yersinia p.* took place in 1967.) This pathogen, which can also cause plague pneumonia and septicemic plague, tolerates low temperatures rather well, but is quickly destroyed by boiling or contact with disinfectants. There are three biovars of *Yersinia p.*: biovar *antiqua*, which caused the Justinian Plague; biovar *medievalis*, which is associated with the Black Death, and biovar *orientalis*, which is associated with the third pandemic (1855, China, India) and the most recent plague outbreaks.

A group of genetic researchers [5] demonstrated in 2022 that with high probability the Black Death started from the area of Kara-Dzhygach village (modern Kyrgyzstan) in 1338–1339 CE and that the spread of *Yersinia p.* was connected with trade contacts [5, p. 723]. In the course of that study, the genomes of the plague of 1338–1339 were compared with 203 modern *Yersinia p.* genomes and 47 historical genomes obtained from sites across Eurasia. The results showed that the plague strain that devastated northern Kyrgyzstan in 1338–1339 was the ancestor of all the other 14th-century plague genomes that have ever been sequenced.

The Black Death would claim over 50 million lives from China to England. From that number, around 25 million died in Europe, whose population had declined from 73 million (1300) to 50 million by 1350 and then to 45 million by 1400. Thus, the consequences of the pandemic significantly affected the development of the world civilization over a period of more than a century and a half. The unprecedented mortality also resulted in very large-scale cultural transformations for the survivors [6, p. 10]. G. Duby marks 1348 as the last year in the history of the French Middle Ages [7, p. 341–342].

The Black Death was the beginning of a long plague cycle that lingered as late as 1700 [8, p. 102]. Infection with bubonic plague occurred, as was shown in 1898 by P.-L. Simon (an employee of the Pasteur Institute), through the flea *Xenopsylla Cheopis*, which is a parasite associated with black rats *Rattus rattus* [9, p. 11].

Like humans, black rats are easy prey for *Yersinia p.* The species is an excellent climber, which allowed the disease to be transported along mooring ropes from one port to another. Infesting the walls and roofs of domestic homes and warehouses, they contaminated food with their excrement, but more importantly, spread the infected fleas parasitic upon them. The first Mediterranean pandemic is thought to have been mainly spread by black rats. The chronology of the first plague cycle was from 542 to 767.

William H. McNeill asserts the possibility that black rats were initially infected with plague by wild rodents, “in whose burrows the plague bacillus *Pasteurella pestis* resides on a permanent, stable basis” [2, p. 190]. Two such locations are identified during the first centuries CE: (1) at the foot of the Himalayas between India and China; (2) in the region of the

Great Lakes of Central Africa [2, p. 190]. According to McNeill, the Eurasian steppe corridor (from Manchuria to the Northern Black Sea region) became a plague area only in the 14th century as a result of the migration of the plague bacillus with Mongols, who carried the infection with their animals and equipment when invading Yunnan and Burma (from 1252). At that time, Mongols did not yet have a fear of that disease and so had not developed basic precautionary rules (for example, not to touch a slowly moving animal) [2, pp. 235–236]. Thus, the conquerors brought the plague bacillus to their steppes, where it took root in local rodent populations to become an endemic phenomenon. In 1331, 90% of the population of Hebei province in China lost their lives to the plague. In 1345, the epidemic engulfed the main cities of the Golden Horde — Sarai and Astrakhan. By the winter of 1345–1346, the Jochid troops had brought the infection to the walls of Caffa; from there, the disease spread on Genoese ships to Europe [10, p. 138].

Epidemiologists formulate the concept of the pathogenic complex to include humans, pathogenic agents and their carriers. Such a complex, which is bio-cultural in its nature, includes such indicators as population density, health status (a population weakened by hunger suffers from any epidemic to a much greater extent), ecological niche, soil morphology, solar radiation, type of housing, clothing, etc.

The gradual retreat of the disease was connected with the replacement of wooden houses with stone ones (following large urban fires), improved living conditions and increased cleanliness, and the removal of small domestic animals out from living quarters: i.e., with the elimination of “those conditions that allowed lice to swarm in houses” [8, p. 97]. Salvation was achieved through flight, quarantine, fumigation, disinfection, burning of household objects, avoidance of contact, adherence to new rules of communication (for example, it was forbidden to stand in such a way that the wind from a suspicious stranger blew on person), prevention of mass gatherings in churches and at funerals [8, p. 101]. E.E. Berger notes that “it was to the plague that Europe owes the appearance of a quarantine service and the foundations of urban health care” [11, p. 337]. Ship crews were kept in quarantine for up to 40 days. General sanitary measures, such as quarantine, were certainly well known to the highlanders of Caucasus [12, p. 151]. As stated by E.A. Sheudzhen, as the “armor of civilization” improved, people became less dependent on the rhythms of threatening disasters (floods, droughts, epidemics) [13, pp. 49, 64].

Unlike untreated pneumonic plague, bubonic plague allowed a small percentage of those infected the chance of recovery. In such cases, long-term immunity was developed. Moreover, according to one of the authoritative French medievalist historians R. Fossier (1927–2012), healthy “islands” existed in the “ocean” of infection due to various serendipitous factors. One of these factors is the blood group: R. Fossier confidently wrote that “a person with the third blood group is immune to the plague bacillus, and where this group was prevalent (for example, in Hungary), the plague did not rage at all or almost did not” [14, p. 20]. The historian returned to the thesis to qualify that “some people could have been predisposed to acquiring serological immunity to the infection,” and that the

prevalence of the third blood group among “peoples of either purely Celtic or Asian origins, like Hungarians, may explain the “blank spots” on the epidemic map” [14, p. 34]. However, some regions of Europe certainly suffered much less: Navarre, Milan, Silesia, Bohemia [15, p. 193]. In their article on immunological aspects of immunity to plague and Familial Mediterranean Fever (2020), K.A. Glatter and P. Finkelman also came to the conclusion that there could have been increased resistance to the plague in a number of populations [16].

The Black Death and the Peoples of the Mongol Empire

The problem of the impact of the Mongol Empire on the changing balance of infectious diseases was formulated by McNeill [2, pp. 221–243]. Indeed, the anthropogenic factor is obvious: the unification of the Eurasian steppe world created new opportunities for microparasites that “traveled” with trade caravans and armies. Transmission of infection was ensured by fleas that parasitize humans, horses, pigs, dogs, cats, rodents, foxes, hares, etc. The success of the flea as a vector of diseases is facilitated by its high fertility, impressive lifespan (up to 500 days), and possibility of a very long egg-larva-pupa-imago development process (from 16 days to a year). Most importantly, plague microbes do not kill this ectoparasite [17, p. 93–101]. Although the plague pathogen in the rodent–flea–rodent chain was considered as the main mechanism of natural plague’s functioning transmission in 20th century epidemiology, in recent years it has become clear that plague microbes are capable of creating a bio-pellicle, which can persist for a long time in the soil and in nematodes’ organisms, and which are able to penetrate insect’s body [18, p. 52–53].

Ibn al-Wardi, who became a victim of the plague in 749 AH (1348/1349 CE), stated that the epidemic began in 747 AH (1346/1347 CE) “in the lands of Uzbeks,” which then included Crimea, and then spread to the Balkans and Asia Minor [19, p. 530]. A Russian chronicler recorded the fact of the widespread pestilence (plague) in 1346, listing Besermians, Tatars, Armenians, Georgians, Jews, Italians, and Circassians among the affected peoples [20, p. 108].

The pandemic provoked a protracted political crisis in the Ulus of Jochi, known in the Russian chronicles as the Great Confusion (21 khans succeeded each other on the throne between 1359 and 1380). The highest mortality rates naturally befell the urban concentrations in the Volga region and in the Northern Black Sea region [21, p. 33]. One of these was Shakrak, a stronghold of Mongol power over the Circassian population. The city, which was mentioned in 1320 by Abu-l-Fida in his encyclopedia when describing the internal structure of the Ulus of Jochi [22, p. 207], was located in the area of the present-day village of Ivanovskaya, which is approximately 20 km from the Kuban River. The time of this city’s existence was localized by specialists as occurring between 1290 and 1364. It was characteristic of the initial phase of the Great Confusion and the process of disintegration of the Jochid state that such cities ceased to exist [23, p. 138]. Here, it is important to understand that the Golden Horde’s control over Circassia from 1238 onwards was not total but coexisted with the indigenous political hierarchy, which was headed by a great prince [24, p. 73].

Thus, one of the most obvious consequences of the plague was the severe depopulation of the nomadic core of the empire, (so-called Dasht-i Qipchaq). Sarai’s military and administrative control over Circassia was weakened to such an extent that practically ceases to be traced in the narrative sources. The strengthening of Circassian power taking place at this time can conversely be assumed to have been accompanied by its demographic growth. The same scenario took place in the relations between the Horde and Rus’. The Russian population, which was at that time quite dispersed in forest settlements, did not suffer such a terrible blow as the nomads. Nevertheless, the plague did affect Rus’ later, extending over more than a hundred years in the form of a series of outbreaks. Thus, the “great pestilence” covered almost the whole North-Eastern Rus’ in 1418–1419 [25, p. 189]. The effect of the disease was aggravated by a famine and the invasion of Edigei in 1408. A Russian chronicler described the sequence of disasters as follows: first plague, then a famine: “There was a famine after that great plague” [25, p. 189]. Then, disasters (famine and plague), whose effect were mutually reinforcing, continued in 1421, 1422, 1431, 1436, 1442, and 1445. After this, an internecine war occurred (1425–1453), which recalls the connection between the Black Death and the Great Confusion. S.A. Nefedov describes an *eco-social crisis* taking place in the territory of Muscovite Rus’ [25, p. 196].

The growth of human trafficking in the Black Sea basin, initially provoked by the Mongol wars, intensified under the influence of the chaos and depopulation, caused by the plague pandemic [26]. Labor, soldiers, and women were much in demand. B.Z. Kedar emphasizes that “depopulation certainly contributed to the export of Black Sea slaves to the cities of Italy, which were experiencing an acute shortage of labor.” Additionally, “the Mamluk army of Egypt was greatly weakened by periodic plague outbreaks, and this led to the sultans asking their Genoese suppliers of slave soldiers to make up quickly for the losses” [27, p. 14].

In the second half of the 14th century, Circassia emerged as the main donor population of the Mamluk mobilization system. This was probably the result of several factors: the close location of the main centers of such mobilization (Tana and Kaffa); the Islamization of the ordinary Turkic population in the Ulus of Jochi, which set legal limits on the trade in young Kipchaks; probable depopulation in the western, Black Sea regions of the Ulus of Jochi and — conversely — the preservation of the demographic balance in the Adyghe area. In his article on the plague and its impact on the Mamluk Army, D. Ayalon describes the Black Death as constituting one of the key reasons for decline in the Turkic Mamluk population [28, p. 67–68]. When describing Circassia as a province of the Ulus of Jochi, the Cairo historian al-Qalqashandi characteristically noted that Circassians made up the majority of the Egyptian army for the simple reason that “they constituted the majority of the slaves imported [to Egypt]” [29, p. 74]. H. Barker noted the remarkable physical qualities of the Circassian Mamluks: “Circassians were stereotypically perceived as being physically stronger than the Turks, courageous and always ready to strike the first blow, as well as having a strong sense of group solidarity (“asabiyya”)” [30, p. 97].

During the later Burji dynastic period during which Egypt was dominated by former Circassian slaves (1382–1517), no fewer than 16 plague epidemics occurred [31, p. 60]. The European-Indian trade centered on Alexandria ensured that Circassian sultans bathed in luxury despite the rapid decline in the empire's population. Against the backdrop of the plague, grandiose architectural (religious and educational) complexes, caravanserais, covered markets, palaces, fortresses were built, and crafts and encyclopedism flourished. Under Circassian rule, Cairo became the setting for the plots of *A Thousand and One Nights*, but the bitter reality consisted in constant devastation from plague. The desire to acquire adult slaves, preferably those who had already been through a war in their homeland, was due to the possibility that all the young recruits concentrated in the military schools could die in a matter of days.

From this evidence, the losses due to plague in the Adyghe settlement area can be cautiously assumed to have been significantly lower than among the nomads. This scenario is connected with the favorable natural and geographical features of the North-West Caucasus, along with its adjacent steppe zone, which was not included in the habitats of effective carriers of the disease — marmots, gophers, gerbils [32, p. 41–106; 33, p. 286].

According to the remark of G.G. Tkhaqapsova, a specialist in the field of folk medicine and ecological traditions of the Adyghe, the fact that the Adyghe did not stock up on flour, instead limiting themselves to small portions prepared in hand mills, could have been of fundamental importance. Developing this observation, the probability can be stated that grain reserves were also relatively small and reliably prevent from access to rodents.

Based on the retrospective method, the presence can be assumed on the territory of an Adyghe estate during the 14th century of wicker, log or plank barns for grain storage, which would have stood on high support pillars. Flat wide stones placed on the pillars sufficiently high from the ground supported the structure of the granary under a roof made of straw, boards or shingles. In this way, grain was stored dry, ventilated, and inaccessible to rodents [34, p. 641]. Such retrospection is appropriate given the high conservatism of the Adyghe culture and the continuity of its population. Similar barns on pillars with insulating slabs are known in ancient Spain from the turn of the 2nd and 1st millennia BC.

Each settlement and most households consumed their own products, as well as exchanging surpluses with those areas that suffered from crop failure, epidemic or war [35, p. 95]. There were also good opportunities for selling agricultural products to foreign markets in Circassia during the 13th–18th centuries.

The resistance of population to diseases was also influenced by nutritional factors, including the availability of food, its nutritional balance, and compliance with certain hygienic preparation requirements. Considering the problem of the relationship between hunger and epidemics, F. Braudel cites a very typical Tuscan folk saying: “The best cure for malaria is a well-filled pot” [8, p. 95].

G. Interiano notes that the diet of Circassians of the Kuban Delta included sturgeon [36, p. 51]. Sturgeon caviar and meat are highly nutritious. The caviar in particular contains a rich set of complete proteins and polyunsaturated fatty acids, including Omega-3, as well as serine, lysine, leucine, phosphorus, potassium, magnesium, iron, sodium, zinc and vitamins A, B, C, D, E. This food has long been famed for its medicinal properties including normalization of blood pressure and rejuvenation of skin.

The main animal in the herd of Circassians was goat [37, p. 221], the beneficial nature of whose milk and meat for health was recognized by the people of that time. In particular, this is indicated by the Adyghe proverb: “Mel zykheva nekhere bzhen zykhepk'a” (“[The broth] into which the goat jumped is preferable to that in which sheep was cooked”). Even more significantly in the context of the present topic, according to the observations of N.D. Russev, “the smell of goat was considered a very effective remedy against infection, repelling plague carrying fleas”¹.

The Adyghe food system is recognized as very balanced, supplementing an abundance of bread and meat with fruit all year round [38, p. 126]. A very important element of that system was the large-scale procurement of dried fruit, which fully provided the population with vitamins. Stocks of dried fruit in the Abzakh storerooms are often mentioned in sources since the period of the Caucasian War: “Fires in the saklya, scattered things, scattered dried pears and apples, an abundance of poultry” [39, p. 35]; “what God sent during the day: corn, wheat, peas, dried pears, in a word, everything that a soldier managed to seize in an aul” [40, p. 180]; “But what surprised us most of all was the appearance at such a time (early March, author's note) of a multitude of apples, oranges, pears, potatoes, cabbage, etc.” [39, p. 235].

The idea that it is necessary to regularly eat pepper, onions, and garlic was well established in folk hygiene. “The peaceful Circassians, inhabitants of Kuban swamps on the left side,” as the historian of the Cossacks I.D. Popko noted, “protect themselves from scurvy by an extremely abstinent and active lifestyle, as well as through eating plenty of pepper, garlic and onions. A mother who wants to get rid of a child bothering her, will put an onion in his hand, and he will eat it without anything, with a comforted and cheerful look, like a gingerbread cookie” [41, p. 41]. Such a diet is believed to reduce the risk of severe malaria and practically eliminate the incidence of scurvy.

Hygiene standards

The main method of resisting epidemics was quarantine, avoiding communication, and regulating contacts if they could not be avoided completely. In that regard, well-studied institutions and traditions such as hospitality, can be reinterpreted. A guest house, where a guest would stop right off the road, was transformed into a “hospital” if necessary. The guest was examined, helped to undress, and his clothes taken for cleaning. Washing of face, hands and feet was a mandatory procedure carried out with participation of the host's daughters [36, pp. 130–131].

¹ Russev N.D. *Noseless Gatekeeper of the Epochs: “Black Death” in the West and East of Europe*. (In Russ.) URL: <http://yakov.works/history/14/2/350russ.html> (Accessed: 16.08.2024).

A. de la Motraye, an important author in the history of Adyghe folk medicine, noted cleanliness in cooking (cutting up carcass, selected pieces of which then were washed several times in spring water) [36, p. 133]. He also made a remark about the obligatory airing of bedding: “after they get up, not a single unmade bed is visible” [36, p. 131].

The theme of cleanliness was also mentioned by the Polish traveler J. Pototski: “The general appearance of their dwellings is pleasant; they stand in a row, surrounded by fences; one can feel the desire to keep them clean”; old Shabas’ house is “remarkably clean” [36, p. 233]. P.-S. Pallas, a German scientist in the Tsar’s service, in 1793 noted the cleanliness of Kabardians in their houses, streets of villages, their clothes, and cooking [36, p. 219]. He wrote about the Temirgoy people as being “rich and clean” [36, p. 223]. In 1837 J. Bell stayed at the Indaroko estate in the Pshada valley in a “very clean guest house” [35, p. 98]. There were many similar reviews that create the impression of a highly directed activity on the part of the population to keep their settlements clean.

Folk hygiene knew about means for fighting fleas. J. Longworth, who spent the night in the still unfinished house of a rich commoner in Tsemez region, noticed that the floor was covered with fresh leaves (it was not mentioned which ones) “to drive out fleas” [42, p. 262]. The Explanatory Dictionary of the Adyghe Language contains the lexeme “бжыдзэгъалэ” [bdzhidzegal’ə] — “grass used to kill fleas” — unfortunately, without specifying its botanical name [43, p. 26]. In 1855, L. Oliphant was pleased to note the quality of beds and the complete absence of insects in them [44, pp. 22–23].

Folk hygiene developed very clear rules aimed at preventing malaria: placement of dwellings on hills and mountain slopes; trees should not shade the dwelling; ventilation provided by the design of the house; a constant fire in the hearth to keep the room disinfected; consumption of only fresh water from a spring or river (yesterday’s water was considered harmful); if necessary, forced treatment of malarial sites was carried out in early spring and in late autumn (on the Circassian coast the malarial season covered the period from early June to late September, with its peak in mid-August); consumption of spicy food, generously flavored with pepper (it was normal to eat a pod of the hottest pepper with nothing else) [45, pp. 38–39, 51]. I.N. Klingen mentions a “lifestyle unusually strict adapted to this” as the main reason for the low incidence of malaria [46, p. 47]. He also notes that the Circassians and coastal Abazins carefully maintained the beds of rivers flowing into the sea (there were about 80 of them), preventing them from becoming swampy. While coastal forest areas were protected, at the same time they were actively thinned out, including with grazing numerous herds of goats and sheep, which ate all the undergrowth [46, pp. 46, 48].

A.O. Makhvich-Matskevich describes the organization of an Abadzekh estate’s space in which nuclear families lived separately from both the head of the large family and the remaining households. Slaves also lived with their families in separate buildings, which were no different from the master’s. On the territory of an estate, there could be up to 15 houses. All cattle and poultry yards (cowsheds, sheepfolds, goat houses, chicken

coops) were located separately. The only animal that could be localized nearby was the horse. One or more horses were generally stabled behind the wall of the living quarters but under the same roof [47, p. 3]. However, separate stables were also erected, despite the main livestock being kept on pasture all year round.

Thus, in cases of illness (fever), a highlander had little contact with other members of his extended family; here, the organization of quarantine was facilitated by the fact that his children could be taken in not only by their parents, but also by their extended families.

As obligatory element of the housing and settlement complex were latrines. Constructed of wattle and daub, round in cross-section, with thatched roofs, these made a most favorable impression on travelers [36, p. 219]. A separate latrine was arranged for the guest yard, comprising an independent fenced-off sector adjacent to the owner’s yard.

The most effective prevention consisted of strict upbringing. Children were treated like adults albeit not fully developed due to their mental and physical abilities. They were not picked up in public, were not caressed, and were taught the value of work (for peasants) and military affairs (for nobles). The practice of atalychestvo — the practice of giving up one’s offspring to be raised by vassals or kunaks (clients) from among other “tribes” or estates — testifies to their readiness to steadfastly endure the loss of a child due to illness, accidents (for example, during horse riding), military attacks, etc.

Ph. Aries drew attention to the very cold-blooded attitude towards childhood, which period was very short, and following which a little human became equal to adults, “sharing work and games with them.” If a child died, the general rule was not to pay too much attention to it — “after all, another one would soon appear in his place” [48, p. 9].

The general health of the Adyghe population (more broadly, Abkhaz-Adyghean) was considered in Spartan terms. G. Intignano wrote that a baby was taken out into the cold and washed with cold water [36, p. 47]. In the solitary burial mound “Il-2”, in the burial of an Adyghe warrior-rider, “Schmorl’s nodes were recorded on the skeleton, comprising traces of physical stress on the upper half of the body, both in childhood and adulthood (the relief of the upper limbs was highly developed). From the recorded caries and tartar can be assumed a high proportion of plant components in the diet. [...] No traces of infections, chronic hypothermia or traces of metabolic disorders on the bone material were found” [49, pp. 162–163].

For most of his life, a highlander might not suffer from colds at all. J. Bell noted with surprise how his friend Shamuz Shupako (a first-rate Natukhay nobleman) had no experience of illness (“he has so little experience of illness”) and did not understand why a man should not be in the cold wind when he had a fever [35, p. 76].

The idea of such rationality based on a combination of ancestral knowledge with that borrowed from other peoples in order to counteract epidemics does not seem far-fetched. The highlanders of Caucasus were capable of breeding grain and industrial crops, adopting valuable experience related to crop rotation, animal husbandry, crafts, and medicine.

In the Circassian folk medicine of the 17th–18th centuries, an advanced method for **preventing smallpox**, which took over from plague during that era, is known to have been practiced. The Circassian method consisted of inoculating small children with the disease from a patient who was in the recovery stage. The weakened smallpox bacteria produced two necessary effects: a mild course of the disease and development of appropriate immunity by the body.

The existence of such a practice among an illiterate people, living as if in a protracted Middle Ages, is an excellent illustration of the idea of the unity of the world history. Claude Adrien Helvetius (1715–1771) wrote: “How much we owe to the frivolous Circassian woman who, wishing to preserve her beauty or the beauty of her daughters, was the first to decide to inoculate herself with smallpox! How many children have been rescued from the jaws of death by smallpox inoculation! Perhaps there is not a single founder of a monastic order who would have rendered such a great benefit to the world and thereby deserved its gratitude” [50, p. 255].

S. Riedel noted that this type of inoculation was practiced in Africa, India and China long before the 8th century, but it was the Circassian method that was transmitted to Europe via Constantinople: “In 1670, Circassian traders introduced variolation to the Turkish “Ottoman” Empire. Women from the Caucasus, who were in great demand in the Turkish sultan’s harem in Istanbul because of their legendary beauty, were inoculated as children in parts of their bodies where scars would not be seen. These women must also have brought the practice of variolation to the court of the Sublime Porte” [51, p. 22]. The most important circumstance determining the interest in slaves from Circassia and thus distinguishing the Circassian population itself was a clean face with healthy skin, devoid of smallpox scars [51, p. 22]. Here it is appropriate to recall the statement of the Arab encyclopedist al-Masudi of the mid-10th century about the Kasog Circassian people: “Among the tribes of these places there is no people of more refined appearance and cleaner faces” [52, p. 206]. Thus, it is quite possible that the practice of smallpox inoculation already existed in the North-West Caucasus during the early Middle Ages.

Aubry de la Motraye, a French diplomat in the service of the Swedish king Charles XII (who sought refuge in the territory of the Ottoman Empire), visited Circassia (the areas of settlement of the Zhaneys) in 1711. He described in detail the method of smallpox vaccination: variolation was performed on a girl with three tied needles in five places: in the stomach, in the left breast, on the navel, in the right palm and in the left ankle; at those points, smallpox pus brought from a sick child, mixed with blood and covered with dry leaves and a bandage made from the skin of a newborn lamb; then the infected patient was kept warm and given a cooling herbal decoction to drink; meals consisted of only porridge prepared from caraway flour with two-thirds of water and one-third of sheep’s milk. With proper care, the disease proceeded in a mild form and recovery occurred on the 5th–7th day [36, pp. 142–144; 53, pp. 74–75].

Motraye’s book was published in 1723 in London. Even prior to that, his description of the method was met with a great

interest and sent by Charles XII from Bender to Stockholm, i.e., no later than in 1713 [54, p. 20]. The most common understanding is that European society learned about the Circassian practice of variolation from reading the “Turkish Letters” of Mary Wortley Montagu (1689–1762), who was the wife of the British ambassador to Turkey. Recounting her travels through Turkey in 1716–1718, she described the method on April 1, 1717, in her letter XXXI sent from Adrianople [55, pp. 59–63]. The Ottoman/Circassian method of variolation she described remained the only means of smallpox vaccination until its qualitative transformation by the British doctor Edward Anthony Jenner (1749–1823) during the 1790s: Jenner’s vaccination innovation was based on the cowpox virus, which was harmless to humans [51, p. 24]. François-Marie Arouet Voltaire (1694–1778) was also interested in the question of the origin of vaccination: in his Philosophical Letters (letter 11, “Smallpox Vaccination”), he convincingly traces the path of the Circassian method through Constantinople and Madame Montagu to London [56, pp. 100–103].

By the 1830s, Circassians had lost the art of smallpox inoculation: sources of that time speak only about magical rites and incantations [54, p. 22]. It is not possible to establish the exact reasons for such a relapse into irrationality. The explanation that this was due to Islamization does not seem compelling since many societies on the coast of Circassia and in the mountains remained committed to ancient pagan cults in combination with elements of Christianity. The Zhaneys, among whom A. de la Motraye recorded smallpox inoculation, rapidly decreased in number in the 18th century; by the first third of the 19th century, only a few of them remained. It is also possible that humanitarian losses during wars could have had an impact.

CONCLUSION

The coexistence of man with microparasites has determined the entire course of the history of civilization, from the agrarian Neolithic revolution with its accompanying processes of animal domestication (which ensured mutations of diseases) to the invention of antibiotics and associated epidemiological knowledge, which seemed to have prevented pandemics of acute epidemic diseases — at least, until the recent Covid pandemic.

The plague pandemic of the 14th century changed the course of the world history, provoking global geopolitical, economic, social and cultural transformations. These included peasant wars, the accelerated emancipation of peasants in Europe, a sharp weakening of the Golden Horde, and the growth of the power of the agricultural peoples.

The urban population of Europe first achieved the level of self-reproduction only at the beginning of the 20th century: until this point, in order to compensate the regular losses from diseases of overcrowding, cities required a constant influx of healthy people from rural areas. Prior to the advent of modern scientific medicine, people had very few rational and effective mechanisms for containing diseases or weakening their devastating impact. Until this time, the main mechanism or set of practices and empirically generalized knowledge was folk hygiene.

In the single communication space of the Mongol Empire, which was connected with the same global space of the Mediterranean, the plague pandemic had a huge impact on the historical fate of the Adyghe ethnic group. This was manifested in their paradoxical numerical growth against the background of general depopulation. Such a conclusion, which however remains hypothetical, is based on two indirect arguments that reflect quite obvious processes: (1) the territorial growth of Circassia following the pandemic; (2) the impressively large-scale presence of Circassians in Egypt and Syria during the last third of the 14th century and throughout the 15th century.

With a sharp expansion of the range of plague carriers (steppe rodents) in the 14th century, it is likely that the North-

western Caucasus and adjacent steppe remained a space devoid of harmful rodent vectors due to the characteristics of its biocenosis. Accordingly, the fatal pathogenic complex that gave rise to the plague pandemic did not obtain a significant form there. Anthropogenic and cultural factors of the North-western Caucasus may also have contributed to the least harmful manifestation of the deadly potential of *Yersinia p.*

Against the background of frequent epidemics, the Adyghe people developed strict and quite effective rules for preserving life and health, covering disease prevention, as well as personal and public hygiene. A particularly impressive experience, if not created by Adyghe folk medicine, then certainly preserved and retransmitted to Ottoman Turkey and Western Europe, was manifested in the practice of smallpox inoculation.

REFERENCES / СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- Diamond JM. *Ruzh'ya, mikroby i stal': istoriya chelovecheskikh soobshchestv* [Guns, Germs, and Steel: The Fates of Human Societies]. Moscow: Ed. AST, 2018. 720 p. (In Russ.)
Даймонд Дж. *Ружья, микробы и сталь: история человеческих обществ*. М.: Изд-во АСТ; 2018. 720с.
- McNeill WH. *Epidemii i narody* [Plagues and Peoples]. Moscow: Universitet Dmitriya Pozharskogo, 2021. 448 p. (In Russ.)
Макнил У. *Эпидемии и народы*. М.: Университет Дмитрия Пожарского, 2021. 448 с.
- Lavrov LI. *Stikhiinye bedstviya na Severnom Kavkaze do XIX v.* [Natural disasters in the North Caucasus before the 19th century]. Kavkazskii etnograficheskii sbornik. 1984;VIII:65–71 (In Russ.)
Лавров Л.И. *Стихийные бедствия на Северном Кавказе до XIX в.* Кавказский этнографический сборник. 1984;VIII:65–71.
- Cesana D, Benedictow OJ, Bianucci R. The origin and early spread of the Black Death in Italy: first evidence of plague victims from 14th-century Liguria (northern Italy). *Anthropological Science*. 2017;125(1):15–24. <http://dx.doi.org/10.1537/ase.161011>
- Spyrou MA, Musralina L, Gnecchi Ruscone GA, Kocher A, Borbone PG, Khartanovich VI, Buzhilova A, Djansugurova L, Bos KI, Kühnert D, Haak W, Slavin P, Krause J. The source of the Black Death in fourteenth-century central Eurasia. *Nature*. 2022;606:718–724. <https://doi.org/10.1038/s41586-022-04800-3>
- Taylor JA. Black Death, "Industrial Revolution" and Paper Age collapse. *Terra Economicus*. 2020 Sep 25;18(3):6–17. <http://dx.doi.org/10.18522/2073-6606-2020-18-3-6-17>
- Duby GCM. *Istoriya Frantsii. Srednie veka (987–1460). Ot Gugo Kapeta do Zhanny d'Ark* [France in the Middle Ages 987–1460: from Hugh Capet to Joan of Arc]. Moscow: Mezhdunar. Otnosheniya; 2001. 416 p. (In Russ.)
Дюби Ж. *История Франции. Средние века (987–1460). От Гуго Капета до Жанны д'Арк*. М.: Междунар. отношения; 2001. 416 с.
- Braudel F. *Material'naya tsivilizatsiya, ekonomika i kapitalizm XV–18th vekov. Tom I: Struktury povsednevnosti: vozmozhnoe i nevozmozhnoe* [Material Civilization, Economy and Capitalism of the 15th–18th Centuries. Volume I: Structures of Everyday Life: the Possible and the Impossible]. Moscow: Progress; 1986. 622 p. (In Russ.)
Бродель Ф. *Материальная цивилизация, экономика и капитализм XV–XVIII веков. Том I: Структуры повседневности: возможное и невозможное*. М.: Прогресс; 1986. 622 с.
- Prokopenko SA. "Black Death" in historiography: general characterization / In book: «Chernaya smert'» v istoriografii: obshchaya kharakteristika [«Black Death» in historiography: general characteristics]. In: *Epidemii i prirodnye kataklizmy v Zolotoi Orde i na sopredel'nykh territoriyakh (XIII–XIV vv.)* [Epidemics and natural disasters in the Golden Horde and adjacent territories (13th–14th centuries)]. Kazan: Institute of History named after Shigabutdina Marjani of the Academy of Sciences of the Republic of Tatarstan; 2018:7–19 (In Russ.)
Прокопенко С.А. «Чёрная смерть» в историографии: общая характеристика / В кн.: *Эпидемии и природные катаклизмы в Золотой Орде и на сопредельных территориях (XIII–XIV вв.)*. Казань: Институт истории имени Шигабутдина Марджани Академии наук Республики Татарстан; 2018:7–19.
- Publici L. Plague and Power: Venice, Genoa, and the Mongols Facing the Mid-14th Century's Crisis. *Bulletin WKU*. 2023;2(90):135–142. [https://doi.org/10.37238/1680-0761.2023.90\(2\).41](https://doi.org/10.37238/1680-0761.2023.90(2).41)
- Berger EE. *Black Death. Srednie veka*. 2004;65:335–339 (In Russ.)
Бергер Е.Е. *Чёрная смерть. Средние века*. 2004;65:335–339.
- de Marigny T. *Poezdki v Cherkesiya* [Trips to Circassia]. Nalchik: "El-Fa"; 2006. 208 p. (In Russ.)
де Мариньи Т. *Поездки в Черкессию*. Нальчик: «Эль-Фа»; 2006. 208 p.
- Sheudzhen EA. *Adygi (cherkesy), XIX vek: opyt primeneniya istoriko-antropologicheskogo podkhoda* [Adyghe (Circassians), 19th century: experience of applying the historical-anthropological approach]. Moscow — Maikop: Izdat-vo AGU; 2015. 300 p. (In Russ.)
Шеуджен Э.А. *Адыги (черкесы), XIX век: опыт применения историко-антропологического подхода*. М. — Майкоп: Издат-во АГУ; 2015. 300 с.
- Fossier R. *Lyudi srednevekov'ya* [People of the Middle Ages]. Saint-Peterburg: EVRAZIYA; 2018. 352 p. (In Russ.)
Фоссье Р. *Люди средневековья*. СПб.: ЕВРАЗИЯ, 2018. 352 с.
- Gai A. *Vokrug apokalipsisa. Mif i antimif Srednikh vekov* [Around the Apocalypse. Myth and Antimyth of the Middle Ages]. Saint-Peterburg: Izdatelstvo Sidorovich; 2019. 512 p. (In Russ.)
Аноним Гай. *Вокруг апокалипсиса. Миф и антимиф Средних веков*. СПб.: Издательство Сидорович; 2019. 512 с.
- A Glatzer K. Immunologic Aspects of Plague Immunity and Familial Mediterranean Fever. *Clinical Immunology and Immunotherapy*. 2020;6(5):1–5. <http://dx.doi.org/10.24966/ciit-8844/1000051>
- Vashchenok VS. *Blokhi (Siphonaptera) — perenoschiki vozбудitelei boleznei cheloveka i zhivotnykh* [Fleas (Siphonaptera) are carriers of pathogens of humans and animals]. Leningrad: Nauka; 1988. 163 p. (In Russ.)
Вашенко В.С. *Блохи (Siphonaptera) — переносчики возбудителей болезней человека и животных*. Л.: Наука; 1988. 163 с.
- Popov NV, Anikin VV, Udovikov AI. Assessment of Epizootiological Value of Fleas (Insecta, Siphonaptera) in the Phenomenon of Seasonal Plague Manifestations in the Steppe Natural Plague Foci of Sousslik Type in the Northern, North-Western Pre-Caspian and Pre-Caucasus Regions. *Izvestiya of Saratov University. New Series Series: Chemistry Biology Ecology*. 2015;15(1):47–55 (In Russ.). <http://dx.doi.org/10.18500/1816-9775-2015-15-1-47-55>
Попов Н.В., Аникин В.В., Удовиков А.И. Оценка эпизоотологической значимости блох (Insecta, Siphonaptera) в феномене сезонности проявления чумы в степных природных очагах чумы сусликового типа Северного, Северо-Западного Прикаспия и Предкавказья. *Известия Саратовского университета. Новая серия. Серия: Химия. Биология. Экология*. 2015;15(1):47–55. <http://dx.doi.org/10.18500/1816-9775-2015-15-1-47-55>
- Sbornik materialov, otnosyashchikhsya k istorii Zolotoi Ordy. T. I: Izvlecheniya iz arabskikh istochnikov* [Collection of materials related to the history of the Golden Horde. Vol. I: Extracts from Arabic sources]. Saint-Peterburg: Tipografiya Imperatorskoi Akademii nauk; 1884. XVI, 564 p. (In Russ.)

- Сборник материалов, относящихся к истории Золотой Орды. Т. I: Извлечения из арабских источников. СПб.: Типография Императорской Академии наук; 1884. XVI, 564 с.
20. Polnoe sobranie russkikh letopisei. T.23. Ermolinskaya letopis' [Complete collection of Russian chronicles. Vol. 23. Ermolinskaya Chronicle]. Saint-Peterburg: Tipografiya M.A. Aleksandrova; 1910. V, 239 p. (In Russ.).
Полное собрание русских летописей. Т. 23. Ермолинская летопись. СПб.: Типография М.А. Александрова, 1910. V, 239 с.
 21. Izmailov I.L. «Chernaya smert'» i krizis v Uluse Dzhuchi: ideal'nyi shtorm [The Black Death and the Crisis in the Ulus of Jochi: A Perfect Storm]. In: *Epidemii i prirodnye kataklizmy v Zolotoi Orde i na sopredel'nykh territoriyakh (XIII–XIV vv.)* [Epidemics and natural disasters in the Golden Horde and adjacent territories (13th–14th centuries)]. Kazan: Institute of History named after Shigabutdina Marjani of the Academy of Sciences of the Republic of Tatarstan; 2018. 23–46 (In Russ.).
Измайлов И.Л. «Черная смерть» и кризис в Улусе Джучи: идеальный шторм. В: *Эпидемии и природные катаклизмы в Золотой Орде и на сопредельных территориях (XIII–XIV вв.)*. Казань: Институт истории имени Шигабутдина Марджани Академии наук Республики Татарстан; 2018. 23–46.
 22. Konovalova IG, Perkhavko VB. *Drevnyaya Rus' i Nizhnee Podunav'e (Ancient Rus' and the Lower Danube region)*. Moscow: Pamyatniki istoricheskoi mysli; 2000. 269 p. (In Russ.).
Коновалова И.Г., Перхавко В.Б. *Древняя Русь и Нижнее Подунавье*. М.: Памятники исторической мысли; 2000. 269 с.
 23. Khotko S.Kh. *Cherkesiya: genesis, etnopoliticheskie svyazi so stranami Vostochnoi Evropy i Blizhnego Vostoka (XIII–XVI vv.)* [Circassia: genesis, ethnopolitical ties with the countries of Eastern Europe and the Middle East (13th–16th centuries)]. Maikop: Adyg. Resp. Kn. Izdvo; 2017 (In Russ.).
Хотко С.Х. *Черкесия: генезис, этнополитические связи со странами Восточной Европы и Ближнего Востока (XIII–XVI вв.)*. Майкоп: Адыг. респ. кн. изд-во, 2017. 544 с.
 24. Golubev LE. *Adygi v XIII–XV vekakh. Sotsial'no-ekonomicheskoe i politicheskoe razvitiye* [Adyghe in the 13th–15th centuries. Socio-economic and political development]. Krasnodar: IP Vol'naya I.N., 2017. 192 p.
Голубев Л.Э. *Адыги в XIII–XV веках. Социально-экономическое и политическое развитие*. Краснодар: ИП Вольная И.Н.; 2017. 192 с.
 25. Nefedov SA. *Istoriya Rossii. Faktornyi analiz. T. I. S drevneishikh vremen do Velikoi Smuty* [History of Russia. Factor analysis. T. I. From ancient times to the Great Troubles]. Moscow: Izdatelskii Dom «Territoriya Budushchego»; 2010. 376 p. (In Russ.).
Нефедов С.А. *История России. Факторный анализ. Т. I. С древнейших времен до Великой Смуты*. М.: Издательский дом «Территория будущего»; 2010. 376 с.
 26. Kramarovskiy MG. Petrarka o bedakh Skifii (Zolotoi Ordy) v 1360-kh gg. [Petrarch on the troubles of Scythia (Golden Horde) in the 1360s]. *Istoriya i Sovremennost.* 2007;2:122–144 (In Russ.).
Крамаровский М.Г. Петрарка о бедах Скифии (Золотой Орды) в 1360-х гг. *История и современность*. 2007;2:122–144.
 27. Kedar B.Z. *Merchants in Crisis. Genoese and Venetian Men of Affairs and the Fourteenth-Century Depression*. New Haven: Yale University Press; 1976. XII, 260 p.
 28. Ayalon D. The Plague and Its Effects upon the Mamluk Army. *Journal of the Royal Asiatic Society*. 1946;78(1–2):67–73.
 29. Grigorev AP, Frolova OB. Geograficheskoe opisanie Zolotoi Ordy v entsiklopedii al-Kalkashandi [Geographical description of the Golden Horde in the encyclopedia of al-Kalkashandi]. *Istoriografiya i Istokhnikovedenie Istorii Stran Azii i Afriki*. 1999;XVIII:42–88 (In Russ.).
Григорьев А.П., Фролова О.Б. Географическое описание Золотой Орды в энциклопедии ал-Калкашанди. *Историография и источниковедение истории стран Азии и Африки*. 1999;XVIII:42–88.
 30. Barker H. *Egyptian and Italian Merchants in the Black Sea Slave Trade, 1260–1500*. Columbia University; 2014. 460 p.
 31. Korotaev AV. *Dolgosrochnaya politiko-demograficheskaya dinamika Egipta: tsikly i tendentsii* [Long-term political and demographic dynamics of Egypt: cycles and trends]. Moscow: Vostochnaya literature; 2006. 110 p. (In Russ.).
Коротаев А.В. *Долгосрочная политико-демографическая динамика Египта: циклы и тенденции*. М.: Восточная литература; 2006. 110 с.
 32. Kozlov MP. *Chuma (prirodnaya ochagovost', epizootologiya, epidemicheskie proyavleniya)* [Plague (natural foci, epizootology, epidemic manifestations)]. Moscow: Meditsina; 1979. 192 p. (In Russ.).
Козлов М.П. *Чума (природная очаговость, эпизоотология, эпидемические проявления)*. М.: Медицина, 1979. 192 с.
 33. Vereshchagin NK. *Mlekopitayushchie Kavkaza* [Mammals of the Caucasus]. Moscow: USSR Academy of Sciences Publishing House; 1959. 704 p. (In Russ.).
Верещагин Н.К. *Млекопитающие Кавказа*. М.: Изд-во АН СССР, 1959. 704 с.
 34. Borisov V. Sel'skokhozyaistvennye ocherki Vostochnogo berega Chernogo morya (Chernomorskii okrug Kubanskoj oblasti) [Agricultural essays on the Eastern coast of the Black Sea (Black Sea district of the Kuban region)]. *Zemledelcheskaya Gazeta*. 1873;41:641–645 (In Russ.).
Борисов В. Сельскохозяйственные очерки Восточного берега Черного моря (Черноморский округ Кубанской области). *Земледельческая газета*. 1873;41:641–645.
 35. Bell D. *Dnevnik prebyvaniya v Cherkesii v techenie 1837–1839 godov. V dvukh tomakh* [Diary of stay in Circassia during 1837–1839. In two volumes]. Nal'chik: GP KBR «Respublikanskii poligrafkombinat im. Revolyutsii 1905 g.», Izdatelskii Tsentr EI-Fa; 2007. T. 1. 408 p. T. 2. 328 p. (In Russ.).
Бэлл Дж. *Дневник пребывания в Черкесии в течение 1837–1839 годов. В двух томах*. Нальчик: ГП КБР «Республиканский полиграфкомбинат им. Революции 1905 г.», издательский центр «Эль-Фа»; 2007. Т. 1. 408 с. Т. 2. 328 с.
 36. Adygi, balkartsy i karachaevtsy v izvestiyakh evropeiskikh avtorov XIII–XIX vv. [Adyghe, Balkars and Karachays in the reports of European authors of the 13th–19th centuries]. Nalchik: Elbrus; 1974. 635 p. (In Russ.).
Адыги, балкарцы и карачаевцы в известиях европейских авторов XIII–XIX вв. Нальчик: Эльбрус; 1974. 635 с.
 37. Sultan Khan-Girei: *Izbrannye trudy i dokumenty* [Selected Works and Documents]. Maikop: ОАО «Poligraf-YuG», 2009. 672 p. (In Russ.).
Султан Хан-Гирей: *Избранные труды и документы*. Майкоп: ОАО «Полиграф-ЮГ», 2009. 672 с.
 38. Unarokova MYu. Floristicheskii element v sisteme pitaniya adygov [Floristic element in the food system of the Adyghe]. *Etyudy po Istorii i Kulture Adygov*. 1998;103–135 (In Russ.).
Унарокова М.Ю. Флористический элемент в системе питания адыгов. *Этюды по истории и культуре адыгов*. 1998;103–135.
 39. Geins K. *Pshekhskii otryad s oktyabrya 1862 g. po noyabr' 1864 g.* [Pshekh detachment from October 1862 to November 1864]. *Voennyi Sbornik*. 1866;1:3–58. 1866;4:213–264 (In Russ.).
Гейнс К. *Пшехский отряд с октября 1862 г. по ноябрь 1864 г.* *Военный сборник*. 1866;1:3–58. 1866;4:213–264.
 40. Vvedenskiy A. *Deistviya i zanyatiya voisk Sredne-Farskogo otryada do sformirovaniya Pshekhskogo i etogo poslednego do noyabrya 1862 goda* [Actions and occupations of the troops of the Sredne-Farsky detachment before the formation of the Pshekhsky and the latter until November 1862]. *Voennyi Sbornik*. 1866;8:145–184 (In Russ.).
Введенский А. *Действия и занятия войск Средне-Фарского отряда до формирования Пшехского и этого последнего до ноября 1862 года*. *Военный сборник*. 1866;8:145–184.
 41. Popko ID. *Chernomorskie kozaki v ikh grazhdanskom i voennom bytu. Ocherki kraya, obshchestva, voozuzhennoi sily i sluzhby* [Black Sea Cossacks in their civil and military life. Essays on the region, society, armed forces and service]. Saint-Peterburg: Tipografiya V.A. Kulisha; 1858. 292 p. (In Russ.).
Попко И.Д. *Черноморские казаки в их гражданском и военном быту. Очерки края, общества, вооруженной силы и службы*. СПб.: Типография В.А. Кулиша; 1858. 292 с.
 42. Longworth JA. *God sredi cherkesov* [A Year Among the Circassians]. Nalchik: «EI-Fa»; 2002. 541 p. (In Russ.).
Лонгворт Дж.А. *Год среди черкесов*. Нальчик: «Эль-Фа»; 2002. 541 с.
 43. *Tolkovyi slovar' adygeiskogo yazyka* [Explanatory dictionary of the Adyghe language]. Maikop; 2006. 512 p. (In Russ., In Circassian).
Толковый словарь адыгейского языка. Майкоп; 2006. 512 с.
 44. Oliphant L. *Patriots and Filibusters or Incidents of Political and Exploratory Travel*. Edinburgh and L.: W. Blackwood and Sons; 1860. VIII, 242 p.

45. Pantyukhov II. *Vliyanie malyarii na kolonizatsiyu Kavkaza [The Impact of Malaria on the Colonization of the Caucasus]*. Tiflis; 1899. 66 p. (In Russ.).
Пантюхов И.И. *Влияние малярии на колонизацию Кавказа*. Тифлис; 1899. 66 с.
46. Klingen IN. *Osnovy khozyaistva v Sochinskom okruge [Basics of the economy in the Sochi district]*. Saint-Peterburg: Tipografiya S.-Peterb. Gradonachal'stva; 1897. 129 p. (In Russ.).
Клинген И.Н. *Основы хозяйства в Сочинском округе*. СПб.: Типография С.-Петербур. Градоначальства; 1897. 129 с.
47. Makhvich-Matskevich AO. *Abadzekhi. Ikh byt, nrvy i obychai [Abadzekhs. Their way of life, customs and traditions]*. *Narodnaya Beseda*. 1864;3:1–32 (In Russ.).
Махвич-Мацкевич А.О. *Абадзехи. Их быт, нравы и обычаи*. *Народная беседа*. 1864;3:1–32.
48. Agiès Ph. *Rebenok i semeinaya zhizn' pri Starom poryadke [The Child and Family Life under the Old Regime]*. Ekaterinburg: Izd-vo Ural. un-ta; 1999. 416 p. (In Russ.).
Арьес Ф. *Ребенок и семейная жизнь при Старом порядке*. Екатеринбург: Изд-во Урал. ун-та, 1999. 416 с.
49. Yatsyuk DA. *Srednevekovoe pogrebenie voina v Zapadnom Zakuban'e [Medieval burial of a warrior in Western Trans-Kuban]. III «Anfimovskie chteniya» po arkheologii Zapadnogo Kavkaza*. 2013;160–166 (In Russ.).
Яцюк Д.А. *Средневековое погребение воина в Западном Закубанье. III «Анфимовские чтения» по археологии Западного Кавказа*. 2013;160–166.
50. Helvétius CA. *Sochineniya v dvukh tomakh. T. I [Works in two volumes. Vol. I]*. Moscow: “Mysl”; 1975. 647 p. (In Russ.).
Гельветий К.А. *Сочинения в двух томах. Т. I*. М.: «Мысль», 1975. 647 с.
51. Riedel S. *Edward Jenner and the History of Smallpox and Vaccination*. *Baylor University Medical Center Proceedings*. 2005;18(1):21–25. <http://dx.doi.org/10.1080/08998280.2005.11928028>
52. Minorskii VF. *Istoriya Shirvana i Derbenda X–XI vekov [History of Shirvan and Derbent in the 10th–11th centuries]*. Moscow, 1963. 265 p. (In Russ.).
Минорский В.Ф. *История Ширвана и Дербенда X–XI веков*. М., 1963. 265 с.
53. A. de la Motraye's travels through Europe, Asia, and into part of Africa : with proper cuts and maps : containing a great variety of geographical, topographical, and political observations on those parts of the world, especially on Italy, Turkey, Greece, Crim and Noghaian Tartaries, Circassia, Sweden, and Lapland. Vol. II. L.: Printed for the author, 1723. 432 p.
54. Tkhapsova GG. *Narodnaya meditsina adygov (Istoriko-etnograficheskii aspekt) [Traditional medicine of the Adyghe (Historical and ethnographic aspect)]*. Maikop: RIPO “Adygeya”; 1996. 157 p. (In Russ.).
Тхагасова Г.Г. *Народная медицина адыгов (Историко-этнографический аспект)*. Майкоп: РИПО «Адыгея», 1996. 157 с.
55. Letters of the Right Honourable Lady M--y W---y M----e; Written, During Her Travels in Europe, Asia and Africa... L.: Printed for T. Becket and P.A. De Hondt, in the Strand, 1763.
56. Voltaire FM. *Filosofskie sochineniya [Philosophical writings]*. Moscow: Nauka, 1988. 752 p. (In Russ.).
Вольтер Ф.М. *Философские сочинения*. М.: Наука, 1988. 752 с.

INFORMATION ABOUT THE AUTHORS

Samir H. Khotko ✉ — Dr. Sci. (History), Head of the Ethnology and Folk Art Department, Kerashev Adyghe Republican Institute of Humanities; Assoc. Prof. of the General History Department, Adyghe State University.
<https://orcid.org/0000-0002-5097-5864>

Nurbiy A. Pocheshkhov — Dr. Sci. (History), Prof. of the Department of the National History, Historiography, Theory and Methodology of History, Adyghe State University.
<https://orcid.org/0009-0001-9962-6542>

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Самир Хамидович Хотко ✉ — доктор исторических наук, заведующий отделом этнологии и народного искусства государственного бюджетного учреждения республики Адыгея «Адыгейский республиканский институт гуманитарных исследований имени Т.М. Керашева»; доцент кафедры всеобщей истории федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Адыгейский государственный университет».
<https://orcid.org/0000-0002-5097-5864>

Нурбий Асланович Почешхов — доктор исторических наук, профессор, профессор кафедры отечественной истории, истори-

Rustam M. Shkhachemukov — Cand. Sci. (History), Assoc. Prof. of the Department of the National History, Historiography, Theory and Methodology of History, Adyghe State University.
<https://orcid.org/0009-0006-8141-5161>

ографии, теории и методологии истории федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Адыгейский государственный университет».
<https://orcid.org/0009-0001-9962-6542>

Рустам Махмудович Шхачемуков — кандидат исторических наук, доцент, доцент кафедры отечественной истории, историографии, теории и методологии истории федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Адыгейский государственный университет».
<https://orcid.org/0009-0006-8141-5161>

✉ Автор, ответственный за переписку / Corresponding author

