

ISSN 2658-6649

Siberian Journal of Life Sciences and Agriculture

www.discover-journal.ru



Volume 11, Number 4
2019

ISSN 2658-6649 (print)
ISSN 2658-6657 (online)

Siberian Journal of Life Sciences and Agriculture

Том 11, №4, 2019

Научный журнал

Электронная версия
журнала размещена
на сайте
discover-journal.ru

Журнал включен
в Перечень ВАК
ведущих рецензируемых
научных журналов

Журнал основан в 2008 г.
ISSN 2658-6649
Импакт-фактор
РИНЦ 2017 = 0,153

Главный редактор – **О.Л. Москаленко**

Зам. глав. редактора – **А.П. Анисимов, Л.Н. Медведев, З.П. Оказова**

Шеф-редактор – **Я.А. Максимов**

Выпускающие редакторы – **Д.В. Доценко, Н.А. Максимова**

Корректор – **С.Д. Зливко**

Компьютерная верстка, дизайн – **Р.В. Орлов**

Технический редактор – **Ю.В. Бяков**

Siberian Journal of Life Sciences and Agriculture

Volume 11, №4, 2019

Scientific Journal

The electronic
version takes place
on a site
discover-journal.ru

The journal is in the list of leading
peer-reviewed scientific journals and
editions, approved by Higher Attestation
Commission

Founded 2008
ISSN 2658-6649
RSCI IF (2017) = 0,153

Editor-in-Chief – **O.L. Moskalenko**

Deputy Editors – **A.P. Anisimov, L.N. Medvedev, Z.P. Okazova**

Chief Editor – **Ya.A. Maksimov**

Managing Editors – **D.V. Dotsenko, N.A. Maksimova**

Language Editor – **S.D. Zlivko**

Design and Layout – **R.V. Orlov**

Support Contact – **Yu.V. Byakov**

Красноярск, 2019

Научно-Инновационный Центр

Krasnoyarsk, 2019

Science and Innovation Center Publishing House

12+

Издательство «Научно-инновационный центр»

ISSN 2658-6649

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

ПИ № ФС 77 - 71726 от 30.11.2017 г.

Siberian Journal of Life Sciences and Agriculture. Красноярск: Научно-инновационный центр, 2019. Том 11, № 4. 136 с.

Периодичность – 4 выпуска в год.

Журнал включен в Реферативный журнал и Базы данных ВИНИТИ РАН: <http://catalog.viniti.ru/>, а также в международную реферативную базу данных и систему цитирования Agris, Chemical Abstracts.

Журнал включен в Перечень ВАК в соответствии с п. 5 правил формирования перечня рецензируемых научных изданий, в которых должны быть опубликованы основные научные результаты диссертаций на соискание ученой степени кандидата наук, на соискание ученой степени доктора наук, утвержденных приказом Минобрнауки России от 12 декабря 2016 г. N 1586 (ред. от 12.02.2018).

Сведения о журнале ежегодно публикуются в международной справочной системе по периодическим и продолжающимся изданиям «Ulrich's Periodicals directory» в целях информирования мировой научной общественности.

Журнал представлен в ведущих библиотеках страны, в Научной Электронной Библиотеке (НЭБ) – головном исполнителе проекта по созданию Российского индекса научного цитирования (РИНЦ) и имеет импакт-фактор Российского индекса научного цитирования (ИФ РИНЦ).

Статьи, поступающие в редакцию, рецензируются. За достоверность сведений, изложенных в статьях, ответственность несут авторы публикаций. Мнение редакции может не совпадать с мнением авторов материалов. При перепечатке ссылка на журнал обязательна.

Правила для авторов доступны на сайте журнала: <http://discover-journal.ru/guidelines.html>

Адрес редакции, издателя и для корреспонденции:

660127, г. Красноярск, ул. 9 Мая, 5 к. 192

E-mail: open@nkras.ru

<http://discover-journal.ru/>

Подписной индекс в каталоге Почты России "Подписные издания" - П9201.

Подписной индекс в каталоге периодических и сетевых изданий «Сиб-Пресса» – 94089.

Учредитель и издатель: Издательство ООО «Научно-инновационный центр»

Свободная цена

© Научно-инновационный центр, 2019

Члены редакционной коллегии

Балакирев Николай Александрович, доктор сельскохозяйственных наук, академик РАН, профессор, проректор по науке и инновациям, зав. кафедрой мелкого животноводства (федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Московская государственная академия ветеринарной медицины и биотехнологии – МВА имени К.И. Скрябина», Москва, Российская Федерация)

Батырбекова Светлана Есимбековна, доктор химических наук, ведущий научный сотрудник (Казахский национальный университет им. аль-Фараби, Алматы, Республика Казахстан)

Бахрушин Владимир Евгеньевич, доктор физико-математических наук, профессор, заместитель директора Института информационных и социальных технологий, заведующий кафедрой системного анализа и высшей математики (Классический приватный университет, Запорожье, Украина)

Буко Вячеслав Ульянович, доктор биологических наук, профессор, зав. отделом биохимической фармакологии (Институт биохимии биологически активных соединений АН Беларуси, Гродно, Республика Беларусь)

Василенко Виталий Николаевич, доктор технических наук, доцент, декан технологического факультета (Воронежский государственный университет инженерных технологий, Воронеж, Российская Федерация)

Глотов Александр Гаврилович, доктор ветеринарных наук, профессор, заведующий лабораторией биотехнологии, главный научный сотрудник (Федеральное государственное бюджетное учреждение науки Сибирский федеральный научный центр агробиотехнологий Российской академии наук, Новосибирская область, пос. Краснообск, Российская Федерация)

Игнатова Ирина Акимовна, доктор медицинских наук, профессор ЛОР кафедры КГМУ им В.Ф. Войно-Ясенецкого; ведущий научный сотрудник лаборатории "Клинической патофизиологии" ФИЦ КНЦ СО РАН; руководитель лаборатории "Инновационных методов обследования и коррекции сенсорных систем человека" КГПУ им. В.П. Астафьева (Красноярский государственный медицинский университет им. В.Ф. Войно-Ясенецкого Министерства здравоохранения Российской Федерации; Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Федеральный исследовательский центр «Красноярский научный центр Сибирского отделения Российской академии наук»; Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего профессионального образования «Красноярский государственный педагогический университет им. В.П. Астафьева», Красноярск, Российская Федерация)

Казакова Алия Сабировна, доктор биологических наук, профессор, заведующая кафедрой агробиотехнологии (Азово-Черноморский инженерный институт ФГБОУ ВО Донской ГАУ, Зерноград, Российская Федерация)

Козлов Василий Владимирович, кандидат медицинских наук, доцент, доцент кафедры общественного здоровья и здравоохранения (Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет), Москва, Российская Федерация)

Лесовская Марина Игоревна, доктор биологических наук, профессор, профессор кафедры экономики и агробизнеса (Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Красноярский государственный аграрный университет»), Красноярск, Российская Федерация)

Лисняк Анатолий Анатольевич, кандидат сельскохозяйственных наук, доцент, старший научный сотрудник, заведующий лабораторией лесного почвоведения УкрНИИЛХА; доцент кафедры экологии и неоэкологии ХНУ (Украинский научно-исследовательский институт лесного хозяйства и агролесомелиорации им. Г.Н. Высоцкого (УкрНИИЛХА); Харьковский национальный университет им. В.Н. Каразина (ХНУ), Харьков, Украина)

Манчук Валерий Тимофеевич, доктор медицинских наук, профессор, член-корреспондент РАН, научный руководитель института (Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Федеральный исследовательский центр «Красноярский научный центр Сибирского отделения Российской академии наук», Красноярск, Российская Федерация)

Мойсеёнок Андрей Георгиевич, доктор биологических наук, профессор, член-корреспондент НАН Беларуси, заведующий Отделом витаминологии инутрицевтики ГП "Институт биохимии биологически активных соединений НАН Беларуси" (Гродно), главный научный сотрудник Отдела питания НПЦ НАН Беларуси по продовольствию (Минск) (Национальная академия наук Беларуси, Республика Беларусь)

Музурова Людмила Владимировна, доктор медицинских наук, профессор, профессор кафедры анатомии человека (Саратовский государственный медицинский университет им. В.И. Разумовского Министерства здравоохранения Российской Федерации, Саратов, Российская Федерация)

Науанова Айнаш Пахуашовна, доктор биологических наук, профессор, главный научный сотрудник (Казахский агротехнический университет им. С. Сейфуллина, Астана, Республика Казахстан)

Никитюк Дмитрий Борисович, доктор медицинских наук, профессор, член-корреспондент РАН, директор (Федеральное государственное бюджетное учреждение науки Федеральный исследовательский центр питания, биотехнологии и безопасности пищи, Москва, Российская Федерация)

Придачук Максим Петрович, доктор экономических наук, профессор, заместитель директора (Волгоградский филиал РАНХиГС, Волгоград, Российская Федерация)

Прошин Дмитрий Иванович, кандидат технических наук, руководитель отдела перспективных разработок (Bell Integrator, Пенза, Российская Федерация)

Пуликов Анатолий Степанович, доктор медицинских наук, профессор, отличник здравоохранения РФ, главный научный сотрудник группы функциональной морфологии клинического отделения патологии пищеварительной системы у взрослых и детей (Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Федеральный исследовательский центр «Красноярский научный центр Сибирского отделения Российской академии наук», Красноярск, Российская Федерация)

Полунина Наталья Валентиновна, доктор медицинских наук, профессор, член-корреспондент РАН, заведующая кафедрой общественного здоровья и здравоохранения, экономики здравоохранения (федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования "Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова" Министерства здравоохранения Российской Федерации, Москва, Российская Федерация)

Рапопорт Жан Жозефович, доктор медицинских наук, профессор, отличник здравоохранения СССР, заслуженный изобретатель СССР, почетный профессор НИИ МПС; консультант (Больничная касса "Леумит", Хайфа, Израиль)

Рахимов Александр Имануилович, доктор химических наук, профессор, профессор по кафедре «Органическая химия» (Волгоградский государственный технический университет, Волгоград, Российская Федерация)

Рахимова Надежда Александровна, доктор химических наук, профессор (Волгоградский государственный технический университет, Волгоград, Российская Федерация)

Родин Игорь Алексеевич, доктор ветеринарных наук, профессор, профессор кафедры анатомии, ветеринарного акушерства и хирургии (федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Кубанский государственный аграрный университет имени И.Т. Трубилина», Краснодар, Российская Федерация)

Романенко Валерий Александрович, доктор биологических наук, профессор, профессор кафедры физиологии человека и животных (ГОУ ВПО «Донецкий национальный университет», Донецк, ДНР)

Рожко Татьяна Владимировна, кандидат биологических наук, доцент, доцент кафедры медицинской и биологической физики (Красноярский государственный медицинский университет им. В.Ф. Войно-Ясенецкого Министерства здравоохранения Российской Федерации, Красноярск, Российская Федерация)

Сетков Николай Александрович, доктор биологических наук, профессор, главный научный сотрудник, международный научный центр исследования экстремальных

состояний организма, профессор кафедры биофизики Института фундаментальной биологии и биотехнологии (Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Федеральный исследовательский центр «Красноярский научный центр Сибирского отделения Российской академии наук»; Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего профессионального образования «Сибирский федеральный университет», Красноярск, Российская Федерация)

Смелик Виктор Александрович, доктор технических наук, профессор, директор научно-исследовательского института управления технологическими системами в АПК, заведующий кафедрой «Технические системы в агробизнесе» (Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования "Санкт-Петербургский государственный аграрный университет", Санкт-Петербург, Российская Федерация)

Смирнова Ольга Валентиновна, доктор медицинских наук, профессор, зав. лабораторией клинической патофизиологии НИИ МПС ФИЦ КНЦ СО РАН; профессор кафедры медицинской биологии Института фундаментальной биологии и биотехнологии СФУ; профессор кафедры внутренних болезней Медико-психолого-социального института ХГУ (Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Федеральный исследовательский центр «Красноярский научный центр Сибирского отделения Российской академии наук», Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего профессионального образования «Сибирский федеральный университет», Хакасский государственный университет имени Н. Ф. Катанова, Красноярск, Российская Федерация)

Суханова Светлана Фаилевна, доктор сельскохозяйственных наук, профессор, проректор по научной работе (федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Курганская государственная сельскохозяйственная академия имени Т.С. Мальцева», Курганская обл., Кетовский р-н, с. Лесниково, Российская Федерация)

Терещенко Сергей Юрьевич, доктор медицинских наук, профессор, руководитель клинического отделения соматического и психического здоровья детей (Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Федеральный исследовательский центр «Красноярский научный центр Сибирского отделения Российской академии наук», Красноярск, Российская Федерация)

Тирранен Ляля Степановна, доктор биологических наук, ведущий научный сотрудник, международный научный центр исследования экстремальных состояний организма (Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Федеральный исследовательский центр «Красноярский научный центр Сибирского отделения Российской академии наук», Красноярск, Российская Федерация)

Тургель Ирина Дмитриевна, доктор экономических наук, профессор, профессор кафедры государственного и муниципального управления (ФГБОУ ВО "Ураль-

ский государственный экономический университет", Екатеринбург, Российская Федерация)

Тыщенко Елизавета Алексеевна, доктор технических наук, доцент, профессор кафедры «Товароведения и управление качеством» (Кемеровский технологический институт пищевой промышленности, Кемерово, Российская Федерация)

Шаталова Наталья Петровна, кандидат физико-математических наук, доцент, профессор кафедры математики, информатики и методики преподавания (Куйбышевский филиал Новосибирского государственного педагогического университета, Куйбышев, Российская Федерация)

Шелепов Виктор Григорьевич, доктор сельскохозяйственных наук, профессор, член-корреспондент РАН, заведующий лабораторией «Разработка продуктов для функционального питания человека и животных (Федеральное государственное бюджетное учреждение науки Сибирский федеральный научный центр агробιοтехнологий Российской академии наук, Новосибирская область, Новосибирский район, р.п. Краснообск, Российская Федерация)

Шнайдер Наталья Алексеевна, доктор медицинских наук, профессор, заведующая кафедрой медицинской генетики и клинической нейрофизиологии Института последипломного образования, руководитель Неврологического центра эпилептологии, нейрогенетики и исследования мозга Университетской клиники (Красноярский государственный медицинский университет им. В.Ф. Войно-Ясенецкого Министерства здравоохранения Российской Федерации, Красноярск, Российская Федерация)

Editorial Board Members

Nikolai Balakirev, Doctor of Agricultural Sciences, Academician of the Russian Academy of Sciences, Professor, Pro-Rector for Science and Innovation, Head of the Department of Small Animal Husbandry (Moscow State Academy of Veterinary Medicine and Biotechnology named after K.I. Skryabin, Moscow, Russian Federation)

Svetlana Batyrbekova, Doctor of Chemical Sciences, Senior Researcher (Al-Farabi Kazakh National University, Almaty, Kazakhstan)

Vladimir Bakhrushin, Doctor of Physical and Mathematical Sciences, Professor, Deputy Director of the Institute of Information and Social Technologies, Head of System Analysis and Higher Mathematics (Classic Private University, Zaporozhye, Ukraine)

Vyacheslav Buko, Doctor of Biology, Professor, Head of the Department of Biochemical Pharmacology (Institute of Biochemistry of Biologically Active Compounds of the Academy of Sciences of Belarus, Grodno, Belarus)

Vitaly Vasilenko, Doctor of Engineering Sciences, Associate Professor, Dean of the Faculty of Technology (Voronezh State University of Engineering Technologies, Voronezh, Russian Federation)

Alexander Glotov, Doctor of Veterinary Sciences, Professor, Head of the Laboratory of Biotechnology, Chief Scientific Officer (Scientific Center of Agrobiotechnologies of the Russian Academy of Sciences, Novosibirsk Region, Krasnoobsk, Russian Federation)

Irina Ignatova, Doctor of Medicine, Professor of the Department of Endocrinology; Leading Researcher of the Laboratory "Clinical Pathophysiology"; Head of the Scientific-Practical Laboratory "Innovative Methods of Examination and Correction of the Sensory Systems of Man" (Krasnoyarsk State Medical University named after Prof. V.F.Voino-Yasenetsky; Federal Research Center «Krasnoyarsk Science Center» of the Siberian Branch of the Russian Academy of Sciences; Krasnoyarsk State Pedagogical University, Krasnoyarsk, Russian Federation)

Aliya Kazakova, Doctor of Biology, Professor, Head of Department of Agrobiotechnology (Azov-Black Sea State Agroengineering Academy, Zernograd, Russian Federation)

Vasilij Kozlov, Candidate of Medicine (Ph.D.), Associate Professor, Assistant Professor of Public Health and Health Care (I.M. Sechenov First Moscow State Medical University, Moscow, Russian Federation)

Marina Lesovskaya, Doctor of Biology, Professor, Professor of the Department 'Economics and Agribusiness' (Krasnoyarsk State Agrarian University, Krasnoyarsk, Russian Federation)

Anatoly Lisnyak, Candidate of Agricultural Sciences (Ph.D.), Associate Professor, Senior Researcher, Head of the Laboratory of Forest Soil Science; Associate Profes-

sor of the Department of Ecology and Neoecology (Ukrainian Research Institute of Forestry and Agroforestry named after G. M. Vysotsky, Kharkiv National University of V.N. Karazin, Kharkiv, Ukraine)

Valery Manchuk, Doctor of Medicine, Professor, Corresponding Member of RAS, Scientific Director of the Institute (Federal Research Center «Krasnoyarsk Science Center» of the Siberian Branch of the Russian Academy of Sciences, Krasnoyarsk, Russian Federation)

Andrei Moiseenok, Doctor of Biology, Professor, Corresponding Member of the National Academy of Sciences of Belarus, Head of the Department of Vitaminology and Nutraceutical Technologies of the State Enterprise "Institute of Biochemistry of Biologically Active Compounds of the National Academy of Sciences of Belarus" (Grodno), Chief Researcher of the Nutrition Department of the National Center for Food of Belarus (Minsk) (The National Academy of Sciences of Belarus, Belarus)

Lyudmila Muzurova, Doctor of Medicine, Professor, Professor of the Department of Human Anatomy (Saratov State Medical University named after V.I. Razumovsky, Saratov, Russian Federation)

Aynash Nauanova, Doctor of Biology, Professor, Chief Researcher (S.Seifullin Kazakh Agrotechnical University, Astana, Republic of Kazakhstan)

Dmitry Nikitjuk, Doctor of Medicine, Professor, Corresponding Member of RAS, Director (Federal Research Center for Nutrition, Biotechnology and Food Safety, Moscow, Russian Federation)

Maksim Pridachuk, Doctor of Economics, Professor, Deputy Director (Volgograd branch of the Russian Presidential Academy of National Economy and Public Administration, Volgograd, Russian Federation)

Dmitry Proshin, Candidate of Engineering Sciences (Ph.D.), Head of Advanced Development Department (Bell Integrator, Penza, Russian Federation)

Anatoly Pulikov, Doctor of Medicine, Professor, chief researcher group of the functional morphology of the clinical department of pathology of the digestive system in children and adults (Federal Research Center «Krasnoyarsk Science Center» of the Siberian Branch of the Russian Academy of Sciences, Krasnoyarsk, Russian Federation)

Natalya Polunina, Doctor of Medicine, Professor, Corresponding Member of the Russian Academy of Sciences, Head of the Department of Public Health and Health Economics of the Russian Federation (Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russian Federation)

Jan Rapoport, Doctor of Medicine, Professor, Honored Worker of the USSR Public Health, Honored Inventor of the USSR, Honorary Professor of the Research Institute of the Ministry of Railways; Consultant (Health Insurance Fund "Leumit", Haifa, Israel)

Aleksandr Rakhimov, Doctor of Chemical Sciences, Professor, Professor of the Department of Organic Chemistry (Volgograd State Technical University, Volgograd, Russian Federation)

Nadezhda Rakhimova, Doctor of Chemical Sciences, Professor (Volgograd State Technical University, Volgograd, Russian Federation)

Igor Rodin, Doctor of Veterinary Sciences, Professor, Professor of the Department of Anatomy, Veterinary Obstetrics and Surgery (Kuban State Agrarian University, Krasnodar, Russian Federation)

Valery Romanenko, Doctor of Biology, Professor, Professor of the Department of Human and Animal Physiology (Donetsk National University, Donetsk, Donetsk People's Republic)

Tatiana Rozhko, Candidate of Biology (Ph.D.), Associate Professor, Associate Professor of the Department of Medical and Biological Physics (Krasnoyarsk State Medical University, Krasnoyarsk, Russian Federation)

Nikolay Setkov, Doctor of Biology, Professor, Chief Researcher, International Research Center Study of Extreme States of the Body, Professor of the Department of Biophysics, Institute of Basic Biology and Biotechnology (Krasnoyarsk Scientific Center of the Siberian Branch of the Russian Academy of Sciences; Siberian Federal University, Krasnoyarsk, Russian Federation)

Viktor Smelik, Doctor of Technical Sciences, Professor, Director of the Research Institute of Management of Technological Systems in the Agroindustrial Complex, Head of the Department "Technical Systems in Agribusiness" (St. Petersburg State Agrarian University, St. Petersburg, Russian Federation)

Olga Smirnova, Doctor of Medicine, Professor, Head of the Laboratory of Clinical Pathophysiology; Professor of the Department of Medical Biology of the Institute of Fundamental Biology and Biotechnology; Professor of the Department of Internal Medicine of the Medical-Psychological-Social Institute (Federal Research Center «Krasnoyarsk Science Center» of the Siberian Branch of the Russian Academy of Sciences; Siberian Federal University; Khakass State University named after N.F. Katanov, Krasnoyarsk, Russian Federation)

Svetlana Sukhanova, Doctor of Agricultural Sciences, Professor, Vice-Rector (Kurgan State Agricultural Academy by T.S. Maltsev, Kurgan region, Ketovsky district, Lesnikovo village, Russian Federation)

Sergey Tereshchenko, Doctor of Medicine, Professor, Head of the Clinical Department of Physical and Mental Health of Children (Federal Research Center «Krasnoyarsk Science Center» of the Siberian Branch of the Russian Academy of Sciences, Krasnoyarsk, Russian Federation)

Lyalya Tirranen, Doctor of Biology, Leading Researcher, International Research Center Study of Extreme States of the Body (Krasnoyarsk Scientific Center of the Siberian Branch of the Russian Academy of Sciences, Krasnoyarsk, Russian Federation)

Irina Turgel, Doctor of Economics, Professor, Professor of the Department of State and Municipal Management (Ural State University of Economics, Yekaterinburg, Russian Federation)

Elizaveta Tyshchenko, Doctor of Engineering Sciences, Associate Professor, Professor of the Department of Commodity and quality management (Kemerovo Institute of Food Science and Technology, Kemerovo, Russian Federation)

Natalya Shatalova, Candidate of Physical and Mathematical Sciences (Ph.D.), Associate Professor, professor of the department of mathematics, computer science and teaching methods (Novosibirsk State Pedagogical University, Kuibyshev Branch, Kuibyshev, Russian Federation)

Viktor Shelepov, Doctor of Agricultural Sciences, Professor, Corresponding Member of the Russian Academy of Sciences, Head of the Laboratory "Development of Products for Functional Nutrition of Humans and Animals" (Siberian Federal Scientific Center for Agrobiotechnology, Russian Academy of Sciences, Novosibirsk Region, Krasnoobsk, Russian Federation)

Natalya Shnaider, Doctor of Medicine, Professor, Head of the Department of Medical Genetics and Clinical Neurophysiology, Institute of Postgraduate Education, Head of the Neurological Center epileptology, Neurogenetics and Brain Research at the University Hospital (Krasnoyarsk State Medical University, Krasnoyarsk, Russian Federation)

КЛИНИЧЕСКИЕ ИССЛЕДОВАНИЯ И ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ МЕДИЦИНА

CLINICAL INVESTIGATIONS AND EXPERIMENTAL MEDICINE

DOI: 10.12731/2658-6649-2019-11-4-12-23

УДК 575.224.22

ВЛИЯНИЕ ПОЛИМОРФНОГО МАРКЕРА RS3846664 ГЕНА ГМГ-КОА-РЕДУКТАЗЫ НА МЕТАБОЛИЗМ ОБЩЕГО ХОЛЕСТЕРИНА СЫВОРОТКИ КРОВИ У ЖЕНЩИН

Оседко О.Я., Оседко А.В., Котловский М.Ю., Дыгай А.М.

Цель данного исследования заключалась в установлении наличия ассоциаций полиморфного маркера rs3846663 гена ГМГ-КоА-редуктазы с общим холестерином как в группе условно здоровых лиц, без разделения по гендерному признаку, так и отдельно в группе женщин и мужчин. Исследование проводилось в группе условно здоровых лиц в количестве 173 человек (105 женщин, 68 мужчины). Для идентификации одноточечного нуклеотидного полиморфизма использовали реакцию минисеквенирования с последующей детекцией продуктов реакции с использованием метода времяпролетной масс-спектрометрии с матрично-активированной лазерной десорбцией/ионизацией.

В проведённом исследовании у носителей патологических генотипов (СТ и ТТ) полиморфного маркера rs3846663 гена ГМГ-КоА-редуктазы содержание общего холестерина было статистически значимо выше, чем у лиц с нормальным генотипом СС. Также было установлено, что носительство генотипов СТ и ТТ увеличивает вероятность повышенного содержания общего холестерина относительно целевой нормы. У женщин, носителей генотипов СТ и ТТ полиморфного маркера rs3846663

гена ГМГ-КоА-редуктазы, концентрация общего холестерина была статистически значимо выше. Более того, высокой также являлась вероятность повышенного содержания общего холестерина относительно целевой нормы. У здоровых мужчин наличие патологического аллеля Т не оказало влияние на содержание общего холестерина.

Ключевые слова: HMGCR; ишемическая болезнь сердца; гиперхолестеринемия; rs3846663; холестерин.

EFFECTS OF POLYMORPHISM RS3846663 IN HMG-COA REDUCTAASE GENE ON TOTAL CHOLESTEROL METABOLISM IN WOMAN

Osedko O.Y., Osedko A.V., Kotlovskiy M.Y., Dygai A.M.

The purpose of this study was to establish an association between polymorphism rs3846663 in the HMG-CoA reductase gene and total cholesterol in relatively healthy individuals, without gender specification, as well as in men and in women separately. The study was conducted in a group of 173 relatively healthy individuals (105 women, 68 men). In order to identify single nucleotide polymorphism, minisequencing was applied with matrix-assisted laser desorption/ionisation time-of-flight mass spectrometry (MALDI-ToF/MS) for subsequent detection of the reaction products.

In this study, total cholesterol levels in carriers of pathological genotypes (CT and TT) of rs3846663 in the HMG-CoA reductase gene were significantly higher than in individuals with a normal CC genotype. It was also found that carrying CT and TT genotypes increases the risk of elevated total cholesterol as compared to the target levels. Total cholesterol in women carrying CT and TT genotypes of rs3846663 in the HMG-CoA reductase gene was statistically significantly higher. Moreover, the risk of elevated total cholesterol was also high. In healthy men, the presence of a pathological T allele did not affect the total cholesterol levels.

Keywords: HMGCR; coronary heart disease; hypercholesterolemia; rs3846663; cholesterol.

Исследования последних лет показали, что своевременная оптимально подобранная ранняя профилактика ишемической болезни сердца (ИБС) снижает рост заболеваемости и смертности [1, 2, 3, 4, 5]. В то же время

данное заболевание является мультифакторной патологией, в связи с этим необходимо учитывать наличие всех известных факторов, приводящих к его возникновению и прогрессированию, как средовых, так и генетических [1, 6, 7].

Одним из значимых факторов, влияющих на развитие и прогрессирование ИБС, помимо возраста, пола, систолического артериального давления, курения, является общий холестерин сыворотки крови [8, 9, 10, 11]. В ряде Национальных рекомендаций по профилактике сердечно-сосудистых заболеваний указывается на необходимость коррекции липидных показателей, особенно целевых уровней холестерина [5]. Оценка риска и расчет предрасположенности к высокому холестерину, позволит повысить эффективность ранней профилактики ИБС [12]. На данный показатель можно повлиять с помощью изучения индивидуальных генетических различий, лежащих в основе развития и прогрессирования заболевания [13, 14, 15].

Одним из важных генов-кандидатов, исследование которого представляет интерес в прогнозировании риска развития ИБС и повышении эффективности первичной и вторичной фармакотерапевтической профилактики ИБС, является ген ГМГ-КоА-редуктазы [16, 17, 18, 19].

Цель работы: Анализ ассоциации генотипов полиморфного маркера rs3846663 гена ГМГ-КоА-редуктазы с общим холестерином среди условно здоровых лиц с учетом гендерных различий.

Материалы и методы исследования

Исследование было выполнено в Центральной научно-исследовательской лаборатории Красноярского государственного медицинского университета им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого Минздрава России.

Для изучения оценки распространенности и ассоциации полиморфизма rs3846663 гена HMGCR была обследована группа условно здоровых лиц в количестве 173 человек (105 женщин, 68 мужчины), проживающих в г. Красноярске. Критериями включения в исследование для данной группы являлись возраст от 40 до 65 лет; отсутствие ИБС; отсутствие острых заболеваний, хронических заболеваний в момент обострения, тяжелых хронических заболеваний. Критериями исключения являлись: наличие ИБС; наличие острых заболеваний, хронических заболеваний в стадии обострения; наличие сахарного диабета, тяжелых нарушений функции печени и почек; артериальная гипертензия степени 3-й степени.

Всем лицам условно здоровой группы проводили лабораторные исследования, включающие в себя проведение биохимического анализа сыворотки крови и развернутого анализа крови.

Все представители группы были разделены по категории сердечно-сосудистого риска (V пересмотр, 2012) [9].

Для выявления однонуклеотидных полиморфизмов использовали венозную кровь, после чего при помощи стандартного фенол-хлороформного метода выделяли ДНК. Использование набора «ООО НПФ ЛИТЕХ» позволило провести идентификацию полиморфизмов на времяпролетном масс-спектрометре.

Все данные обрабатывались в программе IBM SPSS Statistics 20 (США). Различия считали статистически значимым при уровне $p \leq 0,05$.

Результаты и обсуждение

В проведенном исследовании была изучена ассоциация повышенного уровня ОХС с генотипами полиморфизма rs3846663 гена ГМГ-КоА-редуктазы в группе условно здоровых пациентов. Содержание ОХС гетерозиготных и гомозиготных носителей (СТ и ТТ) сравнивали с таковым у лиц с генотипом СС. В обоих случаях у носителей мутантного аллеля Т был обнаружен более высокий уровень ОХС (Таблица 1). При этом у пациентов с гетерозиготным генотипом данное значение было выше на 0,35 ммоль/л, а у пациентов с патологическим гомозиготным генотипом ТТ – на 0,65 ммоль/л.

Таблица 1.

Обусловленное полиморфизмом rs3846663 содержание ОХС сыворотки крови у пациентов контрольной группы, Me [Q1; Q3]

Генотип	Количество пациентов	ОХС, ммоль/л	<i>p</i>
СС	45	5,41 [4,53; 6,13]	0,03
СТ	91	5,76 [5,11; 6,54]	
ТТ	37	6,06 [5,15; 6,93]	0,007

Помимо исследования абсолютных значений, был проведен анализ связи генотипов пациентов с соответствием уровня ОХС целевой норме. Целевая норма определялась для каждого конкретного пациента в соответствии с его сердечно-сосудистым риском.

Исследование установило наличие достоверной связи между носительством патологического аллеля Т и повышенным содержанием ОХС сыворотки крови относительно целевой нормы (Таблица 2).

Таблица 2.

Обусловленное полиморфизмом rs3846663 соответствие целевой норме содержания ОХС сыворотки крови у пациентов контрольной группы

Генотип	Количество пациентов	Содержание ОХС относительно целевой нормы				p
		нормальное		повышенное		
		Абс.	%	Абс.	%	
CC	45	15	33,3	30	66,7	0,006
CT	91	12	13,2	79	86,8	
TT	37	4	10,8	33	89,2	

При этом вероятность повышенного уровня ОХС относительно целевой нормы у носителей генотипа *CT* была в 3,29 раза выше (95%-й ДИ 1,38–7,83), чем у пациентов с гомозиготным генотипом *CC*. Вероятность повышенного уровня ОХС у носителей генотипа *TT* была в 4,12 раза выше (95%-й ДИ 1,23–13,81).

Дополнительно была исследована ассоциация генотипов пациентов с уровнем ОХС в зависимости от пола. Обнаружено, что у женщин – носителей патологического аллеля Т, содержание ОХС было статистически значимо выше (Таблица 3). При этом у пациентов с гетерозиготным генотипом данное значение было выше на 0,47 ммоль/л, а у лиц с гетерозиготным генотипом – на 0,74 ммоль/л.

Таблица 3.

Обусловленное полиморфизмом rs3846663 гена ГМГ-КоА-редуктазы содержание ОХС сыворотки крови у женщин контрольной группы, Ме [Q1; Q3]

Генотип	Количество пациенток	ОХС, ммоль/л	p
CC	31	5,28 [4,45; 6,01]	0,02
CT	53	5,75 [5,00; 6,67]	
TT	21	6,02 [4,90; 6,60]	0,035

Была исследована связь генотипов женщин контрольной группы с уровнем ОХС относительно целевой нормы. Анализ результатов исследования показал наличие данной связи во всех вариантах носительства патологического аллеля Т (Таблица 4).

При этом шансы повышенного относительно целевой нормы содержания ОХС при генотипе *CT* были в 4,74 раза выше (95%-й ДИ 1,63–13,81), а при генотипе *TT* – в 6,86 раза выше (95%-й ДИ 1,35–34,74), чем при нормальном генотипе *CC*.

Таблица 4.

Обусловленное полиморфизмом rs3846663 соответствие целевой норме уровня ОХС сыворотки крови у женщин контрольной группы

Генотип	Количество пациенток	Содержание ОХС относительно целевой нормы				р
		нормальное		повышенное		
		Абс.	%	Абс.	%	
СС	31	13	41,9	18	58,1	0,01
СТ	53	7	13,2	46	86,8	
ТТ	21	2	9,5	19	90,5	

В то же время проведенное исследование не выявило различий содержания ОХС у здоровых мужчин при носительстве мутантного аллеля Т (Таблица 5).

Таблица 5.

Обусловленное полиморфизмом rs3846663 содержание ОХС сыворотки крови у мужчин контрольной группы, Ме [Q1; Q3]

Генотип	Количество пациентов	ОХС, ммоль/л	р
СС	14	5,93 [4,94; 6,26]	0,82
СТ	38	5,76 [5,20; 6,43]	
ТТ	16	6,21 [5,37; 7,30]	0,14

Проведенный анализ показал у данных лиц отсутствие связи между наличием патологического аллеля Т и соответствием содержания ОХС целевой норме (Таблица 6).

Таблица 6.

Обусловленное полиморфизмом rs3846663 соответствие целевой норме содержания ОХС сыворотки крови у мужчин контрольной группы

Генотип	Количество пациентов	Содержание ОХС относительно целевой нормы				р
		нормальное		повышенное		
		Абс.	%	Абс.	%	
СС	14	2	14,3	12	85,7	0,92
СТ	38	5	13,2	33	86,8	
ТТ	16	2	12,5	14	87,5	0,89

Таким образом, в исследовании установлена связь носительства патологического аллеля Т с повышенным содержанием ОХС сыворотки крови относительно целевой нормы только у лиц женского пола.

Заключение

В проведенном нами исследовании выявлена ассоциация генотипов полиморфного маркера rs3846663 с уровнем показателей липидного профиля. Согласно полученным данным, у носителей патологических генотипов СТ и ТТ концентрация ОХС была статистически значимо выше, чем у носителей генотипа СС. В процессе исследования установлено, что носительство патологических генотипов СТ и ТТ увеличивало вероятность повышенного содержания ОХС относительно целевой нормы, определенной для каждого пациента на основании его принадлежности к конкретной группе сердечно-сосудистого риска. При этом вероятность повышенного уровня ОХС у носителей патологического генотипа СТ была в 3,29 раза выше, а при генотипе ТТ – в 4,12 раза выше, чем у носителей нормального генотипа СС.

Также в исследовании было проанализировано влияние таких кофакторов, как гендерная принадлежность пациентов на ассоциацию генотипов полиморфного маркера rs3846663 с уровнем ОХС условно здоровых пациентов.

По результатам изучения вклада кофактора гендерной принадлежности можно утверждать, что ассоциация генотипов полиморфного маркера rs3846663 с повышенным содержанием ОХС характерна только для лиц женского пола. Согласно полученным данным, у женщин – носителей патологических генотипов СТ и ТТ, по сравнению с носителями нормального генотипа СС, концентрация ОХС была статистически значимо выше. Только у носительниц патологического генотипа СТ, вероятность повышенного уровня ОХС относительно целевых норм была в 4,74 раза выше по сравнению с носительницами генотипа СС. В случае носительства патологического генотипа ТТ, данная вероятность была выше в 6,86 раза.

У здоровых мужчин наличие патологического аллеля Т не оказало влияние на содержание ОХС.

Список литературы

1. Бойцов С.А. Механизмы снижения смертности от ИБС в разных странах мира // Профилактическая медицина. 2013. Т. 16. № 5. С. 9–19.
2. Диагностика и коррекция нарушений липидного обмена с целью профилактики и лечения атеросклероза // Российские рекомендации. 2012. № 4. С. 2–35.
3. Имаева А.Э., Шальнова С.А. Оценка сердечно-сосудистого здоровья: старые факторы – новая модель // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2015. Т. 14. № 5. С. 87–93.

4. Оганов Р.Г., Масленникова Г.Я. Профилактика сердечно-сосудистых заболеваний – реальный путь улучшения демографической ситуации в России // Кардиология. 2010. № 1. С. 4–7.
5. Catapano A., Graham I., Backer De. 2016 ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: The Task Force for the management of dyslipidaemias of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Atherosclerosis Society (EAS) // European Heart Journal. 2016. V. 37, pp. 2999–3058.
6. Баранов В.С. Проблемы системной генетики некоторых частых многофакторных заболеваний // Медицинская генетика. 2014. № 3 (141). С. 3–10.
7. Бочкова Н.П., Гинтера Е.К., Пузырева В.П. Наследственные болезни: национальное руководство. М.: ГЭОТАР Медиа, 2012. 936 с.
8. Бойцов С.А., Самородская И.В. Высокая смертность от болезней системы кровообращения в России: адекватны ли подходы к кодированию причин смерти? // Кардиология. 2015. № 1. С. 47–51.
9. Кухарчук В.В., Коновалов Г.А., Галявич А.С. Диагностика и корреляция нарушений липидного обмена с целью профилактики и лечения атеросклероза. Российские рекомендации, V пересмотр // Атеросклероз. 2012. № 2. С. 61–94.
10. Common variants at 30 loci contribute to polygenic dyslipidemia / Kathiresan S., Willer C.J., Peloso G.M. et al. // Nat Genet. 2009. Vol. 41(1), pp. 56–65.
11. Six new loci associated with blood low-density lipoprotein cholesterol, high-density lipoprotein cholesterol or triglycerides in humans / Kathiresan S., Melander O., Guiducci C. et al. // Nat Genet. 2008. Vol. 40(2), pp. 189–197.
12. Маргынoвич Т.В., Акимова Н.С., Федотов Э.А. Полиморфизм генов, ассоциированных с развитием атеросклероза и когнитивные расстройства у пациентов с хронической сердечной недостаточностью ишемического // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2015. Т. 14 (1). С. 30–34.
13. Pharmacogenetic meta-analysis of genome-wide association studies of LDL cholesterol response to statins / Postmus I., Trompet S., Deshmukh H. A. et al. // Nat Commun. 2014. Vol. 5. P. 5068.
14. Imes C.C., Austin M.A. Low-density lipoprotein cholesterol, apolipoprotein B, and risk of coronary heart disease: from familial hyperlipidemia to genomics // Biological research for nursing. 2013. Vol. 15, №3, pp. 292–308.
15. Polymorphisms associated with cholesterol and risk of cardiovascular events / Kathiresan S., Melander O., Anevski D. et al. // N Engl J Med. 2008. V. 358, pp. 1240–1249. [PubMed: 18354102].
16. Effect of naturally random allocation to lower low-density lipoprotein cholesterol on the risk of coronary heart disease mediated by polymorphisms in NPC1L1, HMGCR, or both: a 2×2 factorial Mendelian randomization study

- / Ference B.A. et al. // Journal of the American College of Cardiology. 2015. Vol. 65, N. 15, pp. 1552–1561.
17. Burkhardt R., Kenny E.E., Lowe J.K. Common SNPs in HMGCR in micro-nesians and whites associated with LDL-cholesterol levels affect alternative splicing of exon13 // *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology*. 2008. vol. 28, pp. 2078–2084.
18. Sharpe L.J., Brown A.J. Controlling cholesterol synthesis beyond 3-hydroxy-3-methylglutaryl-CoA reductase (HMGCR) // *Journal of Biological Chemistry*. 2013. T. 288, №26, pp. 18707–18715.
19. Medina M.W., Krauss R.M. The role of HMGCR alternative splicing in statin efficacy // *Trends in Cardiovascular Medicine*. 2009. vol. 19, pp. 173–177.

References

1. Boytsov S.A. Mekhanizmy snizheniya smertnosti ot IBS v raznykh stranakh mira [Mechanisms for reducing mortality from coronary heart disease in different countries of the world]. *Profilakticheskaya meditsina* [Preventive medicine], 2013, V. 16, No. 5, pp. 9–19.
2. Diagnostika i korrektsiya narusheniy lipidnogo obmena s tsel'yu profilaktiki i lecheniya ateroskleroza [Diagnosis and correction of lipid metabolism disorders for the prevention and treatment of atherosclerosis]. *Rossiyskiye rekomendatsii* [Russian recommendations], 2012, № 4, pp. 2–35.
3. Imayeva A.E., Shal'nova S.A. Otsenka serdechno-sosudistogo zdorov'ya: staryye faktory – novaya model' [Evaluation of cardiovascular health: old factors – a new model]. *Kardiovaskulyarnaya terapiya i profilaktika* [Cardiovascular therapy and prophylaxis], 2015, Vol. 14, No. 5, pp. 87–93.
4. Oganov R.G., Maslennikova G.Ya. Profilaktika serdechno-sosudistyykh zabolevaniy – real'nyy put' uluchsheniya demograficheskoy situatsii v Rossii [Cardiovascular disease prevention is a real way to improve the demographic situation in Russia]. *Kardiologiya* [Cardiology], 2010, No. 1, pp. 4–7.
5. Catapano A., Graham I., Basker De. 2016 ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: The Task Force for the management of dyslipidaemias of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Atherosclerosis Society (EAS). *European Heart Journal*, 2016, V. 37, pp. 2999–3058.
6. Baranov V.S. Problemy sistemnoy genetiki nekotorykh chastykh mnogofaktornykh zabolevaniy [Problems of systemic genetics of some frequent multifactorial diseases]. *Meditsinskaya genetika* [Medical genetics], 2014, № 3 (141), pp. 3–10.
7. Bochkova N.P., Gintera Ye.K., Puzyreva V.P. *Nasledstvennyye bolezni: natsional'noye rukovodstvo* [Hereditary diseases: national leadership]. M.: GEOTAR Media, 2012. 936 p.

8. Boytsov S.A., Samorodskaya I.V. Vysokaya smertnost' ot bolezney sistemy krovoobrashcheniya v Rossii: adekvatny li podkhody k kodirovaniyu prichin smerti? [High mortality from circulatory system diseases in Russia: are the approaches to coding the causes of death adequate?]. *Kardiologiya* [Cardiology], 2015, № 1, pp. 47–51.
9. Kukharchuk V.V., Konovalov G.A., Galyavich A.S. Diagnostika i korrelyatsiya narusheniy lipidnogo obmena s tsel'yu profilaktiki i lecheniya ateroskleroza. Rossiyskiye rekomendatsii, V peresmotr [Diagnosis and correlation of lipid metabolism disorders for the prevention and treatment of atherosclerosis. Russian recommendations, V revision]. *Ateroskleroz* [Atherosclerosis], 2012, № 2, pp. 61–94.
10. Kathiresan S., Willer C.J., Peloso G.M. et al. Common variants at 30 loci contribute to polygenic dyslipidemia. *Nat Genet*, 2009, Vol. 41(1), pp. 56–65.
11. Kathiresan S., Melander O., Guiducci C. et al. Six new loci associated with blood low-density lipoprotein cholesterol, high-density lipoprotein cholesterol or triglycerides in humans. *Nat Genet*, 2008, Vol. 40(2), pp. 189–197.
12. Martynovich T.V., Akimova N.S., Fedotov E.A. Polimorfizm genov, assotsirovannykh s razvitiyem ateroskleroza i kognitivnyye rasstroystva u patsiyentov s khronicheskoy serdechnoy nedostatochnost'yu ishemicheskogo [Polymorphism of genes associated with the development of atherosclerosis and cognitive disorders in patients with chronic ischemic heart failure]. *Kardiovaskulyarnaya terapiya i profilaktika* [Cardiovascular therapy and prevention], 2015, T. 14 (1), pp. 30–34.
13. Postmus I., Trompet S., Deshmukh H.A. et al. Pharmacogenetic meta-analysis of genome-wide association studies of LDL cholesterol response to statins. *Nat Commun*, 2014, Vol. 5, P. 5068.
14. Imes C.C., Austin M.A. Low-density lipoprotein cholesterol, apolipoprotein B, and risk of coronary heart disease: from familial hyperlipidemia to genomics. *Biological research for nursing*, 2013, Vol. 15, №3, pp. 292–308.
15. Keathiresan S., Melander O., Anevski D. et al. Polymorphisms associated with cholesterol and risk of cardiovascular events. *N Engl J Med*, 2008, V. 358, pp. 1240–1249. [PubMed: 18354102].
16. Ference B.A. et al. Effect of naturally random allocation to lower low-density lipoprotein cholesterol on the risk of coronary heart disease mediated by polymorphisms in NPC1L1, HMGCR, or both: a 2×2 factorial Mendelian randomization study. *Journal of the American College of Cardiology*, 2015, Vol. 65, N. 15, pp. 1552–1561.
17. Burkhardt R., Kenny E.E., Lowe J.K. Common SNPs in HMGCR in micro-sians and whites associated with LDL-cholesterol levels affect alternative splicing of exon13. *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology*, 2008, vol. 28, pp. 2078–2084.

18. Sharpe L.J., Brown A.J. Controlling cholesterol synthesis beyond 3-hydroxy-3-methylglutaryl-CoA reductase (HMGCR). *Journal of Biological Chemistry*, 2013, Т. 288, №26, pp. 18707–18715.
19. Medina M.W., Krauss R.M. The role of HMGCR alternative splicing in statin efficacy. *Trends in Cardiovascular Medicine*, 2009, vol. 19, pp. 173–177.

ДАнные ОБ АВТОРАХ

Оседко Ольга Яковлевна, биолог Центральной научно-исследовательской лаборатории
ФГБОУ ВО Красноярский государственный медицинский университет имени проф. В. Ф. Войно-Ясенецкого МЗ РФ
ул. Партизана Железняка 1з, г. Красноярск, 660022, Российская Федерация
osedkoolga@yandex.ru

Оседко Алексей Владимирович, биолог Центральной научно-исследовательской лаборатории
ФГБОУ ВО Красноярский государственный медицинский университет имени проф. В. Ф. Войно-Ясенецкого МЗ РФ
ул. Партизана Железняка 1з, г. Красноярск, 660022, Российская Федерация
osedko.alex@live.ru

Котловский Михаил Юрьевич, доктор медицинских наук, научный сотрудник лаборатории лекарственной токсикологии НИИФиРМ им. Е.Д. Гольдберга
Томский НИМЦ
пр. Ленина, 3, г. Томск, 634028, Российская Федерация
m.u.kotlovskiy@mail.ru

Дыгай Александр Михайлович, доктор медицинских наук, профессор, академик РАН, заслуженный деятель науки РФ, научный руководитель НИИФиРМ им. Е.Д. Гольдберга Томского НИМЦ, заместитель академика-секретаря Отделения медицинских наук РАН – руководитель секции медико-биологических наук
Томский НИМЦ
пр. Ленина, 3, г. Томск, 634028, Российская Федерация
pharm@tnimc.ru

DATA ABOUT THE AUTHORS

Osedko Olga Yakovlevna, Biologist

Krasnoyarsk State Medical University

Iz, Partizan Zheleznyak Str., Krasnoyarsk, 660022, Russian Federation

osedkoolga@yandex.ru

Osedko Aleksey Vladimirovich, Biologist

Krasnoyarsk State Medical University

Iz, Partizan Zheleznyak Str., Krasnoyarsk, 660022, Russian Federation

osedko.alex@live.ru

SPIN-code: 4622-5171

ORCID: 0000-0003-2424-5734

ResearcherID: B-6157-2019

Kotlovskiy Michael Yurevich, PhD, Researcher of Drug Toxicology Laboratory of Goldberg Research Institute of Pharmacology and Regenerative Medicine

Tomsk National Research Medical Center

3, Lenin av., Tomsk, 634028, Russian Federation

m.u.kotlovskiy@mail.ru

Dygai Alexander Mikhailovich, PhD, Professor, Academician of RAS, honored worker of science of the Russian Federation, Scientific Supervisor of Goldberg Research Institute of Pharmacology and Regenerative Medicine of Tomsk National Research Medical Center of RAS, Deputy Academician – Secretary of Department of Medical Sciences of RAS - Head of Section of Biomedical Sciences

Tomsk National Research Medical Center

3, Lenin av., Tomsk, 634028, Russian Federation

pharm@tnimc.ru

DOI: 10.12731/2658-6649-2019-11-4-24-37

УДК 575.224.22

АССОЦИАЦИЯ ПОЛИМОРФИЗМА RS3846663 ГЕНА ГМГ-КОА-РЕДУКТАЗЫ С ЭФФЕКТИВНОСТЬЮ ТЕРАПИИ СТАТИНОМ У БОЛЬНЫХ ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ СЕРДЦА

*Оседко А.В., Котловский М.Ю.,
Оседко О.Я., Дыгай А.М.*

Целью работы являлось изучение связи вариантов полиморфного маркера rs3846663 гена ГМГ-КоА-редуктазы с эффективностью статино-терапии. В группу больных ишемической болезни сердца были отобраны 127 человек (59 женщин, 68 мужчин). Для идентификации одноточечного нуклеотидного полиморфизма использовали реакцию минисеквенирования с последующей детекцией продуктов реакции с использованием метода времяпролетной масс-спектрометрии с матрично-активированной лазерной десорбцией/ионизацией.

В проведённом исследовании статин достоверно снизил содержание общего холестерина, липопротеинов низкой плотности и триглицеридов, как при одном, так и при двух месяцах лечения. Установлено отсутствие влияния носительства генотипов СТ и ТТ полиморфного маркера rs3846663 гена ГМГ-КоА-редуктазы на изменение практически всех показателей спектра липопротеинов и общего холестерина при терапии статином, независимо от ее продолжительности. Была зафиксирована слабая тенденция к увеличению липопротеинов высокой плотности у носителей гетерозиготы СТ при лечении статином в течение одного месяца.

Помимо этого, было установлено отсутствие достоверной связи между носительством гетерозиготного генотипа СТ и гомозиготы ТТ и достижением целевых значений липопротеинов и общего холестерина при лечении симвастатином, независимо от продолжительности.

Ключевые слова: ГМГ-КоА-редуктаза; симвастатин; ишемическая болезнь сердца; гиперхолестеринемия; rs3846663; холестерин.

ASSOCIATION OF POLYMORPHISM RS3846663 IN HMG-COA REDUCTASE GENE WITH THE EFFECTIVENESS OF STATIN THERAPY IN PATIENTS WITH CORONARY HEART DISEASE

*Osedko A.V., Kotlovskiy M.Y.,
Osedko O.Y., Dygai A.M.*

The purpose of this work was to study the associations of RS3846663 variants in the HMG-CoA reductase gene with effectiveness of statin therapy. For the coronary heart disease patients group, 127 subjects (59 females and 68 males) were selected. In order to identify single nucleotide polymorphism, minisequencing was applied with matrix-assisted laser desorption/ionisation time-of-flight mass spectrometry (MALDI-ToF/MS) for subsequent detection of the reaction products.

In this study, the statin significantly reduced total cholesterol, low density lipoprotein and triglyceride levels, both after one month and two months of treatment. It was established that carrying CC and TT genotypes of RS3846663 in HMG-CoA reductase gene had no impact on the change in total cholesterol and almost all values in the spectrum of lipoproteins during statin therapy, regardless of its duration. A weak tendency to an increase in high-density lipoproteins was observed in heterozygous CT carriers after one month of statin treatment.

In addition, no significant association was found between carrying heterozygous CT genotype and TT homozygote and achievement of target levels of lipoproteins and total cholesterol during simvastatin treatment, regardless of its duration.

Keywords: *HMGCR; simvastatin; coronary heart disease; hypercholesterolemia; rs3846663; cholesterol.*

Сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ) являются ведущей причиной смертности во всем мире, в том числе и в России, [1]. Большинство заболеваний сердечно-сосудистой системы имеет мультифакторную природу, т.е. в их формирование вовлечены многочисленные генетические системы и средовые факторы [2,3,4]. Одна из актуальных задач современной медицины это изучение ассоциаций полиморфных маркеров генов с предрасположенностью к развитию патологии, а также эффективностью медикаментозной терапии для предупреждения развития ССЗ, уменьше-

ние риска осложнений, прогнозирование эффективности медикаментозной терапии [5, 6, 7, 8].

ГМГ-КоА-редуктаза является одним из ключевых ферментов, регулирующих синтез ХС в печени на этапе превращения 3-гидрокси-3-метилглутарил коэнзима А (ГМГ-КоА) в мевалоновую кислоту путем двухступенчатого восстановления за счет NADH. Помимо того, что эта реакция является скоростью-лимитирующей стадией на пути синтеза холестерина, данный фермент является мишенью для гиполипидемических препаратов – статинов [9]. Механизм действия данного препарата связан с ингибированием активности 3-гидрокси-3-метил-глутарил коэнзим А – редуктазы (ГМК-КоА – редуктазы) – лимитирующего фермента начальной стадии биосинтеза холестерина [10].

Полиморфные варианты гена ГМК-КоА – редуктазы могут влиять на метаболизм и транспорт липопротеинов плазмы и эффективность терапии статинами [5, 11, 12]. Исследования, проведенные в различных популяциях, доказали наличие связи между некоторыми вариантами полиморфизмов гена ГМК-КоА – редуктазы и липидным профилем [3, 4, 5, 15, 16, 17], а также ассоциации между определенными вариантами полиморфизмов и повышенным риском развития сердечно-сосудистых заболеваний, и эффективностью их медикаментозной терапии [18, 19, 20].

Цель настоящего исследования заключалась в установлении ассоциации вариантов полиморфного маркера rs3846663 гена ГМГ-КоА-редуктазы с эффективностью статинотерапии.

Материалы и методы исследования

Изучение зависимости терапевтического эффекта симвастатина от полиморфизмов гена ГМГ-КоА-редуктазы проводилось в рамках открытого, рандомизированного, контролируемого и параллельного исследования на базе ЦНИЛ ФГБОУ ВО КрасГМУ им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого Минздрава России (г. Красноярск), КГБУЗ «КМКБ № 20 им. И.С. Берзона (г. Красноярск), КГБУЗ «Красноярская поликлиника № 14» (г. Красноярск). В соответствии с требованиями Хельсинской декларации Всемирной медицинской ассоциации (1964) и ее последующих редакций, проведение исследования было утверждено на заседании локального этического комитета ГБОУ ВПО КрасГМУ им. проф. В. Ф. Войно-Ясенецкого Минздрава России (выписка из протокола заседания локального этического комитета №41/2012 от 21.06.2012). Все участники исследования подписывали информированное согласие. Протокол исследования соответствовал этическим принципам и нормам проведения биомедицинских исследований.

Для изучения оценки распространенности и ассоциации полиморфизма rs3846663 гена HMGCR была обследована группа пациентов, состоящая из 127 человек (59 женщин, 68 мужчин), больных ИБС. Средний возраст пациентов данной группы составлял $(60,19 \pm 9,81)$ года. Критериями включения в исследование для представителей данной группы являлся возраст от 40 до 70 лет; верифицированный диагноз ИБС (стенокардия напряжения 1–2-го функционального класса и инфаркт миокарда давностью более 6 мес); наличие дислипидемии (IIa, IIb, III, IV типов, при ОХС > 5,2 ммоль/л, ТГ > 1,7 ммоль/л). Критериями исключения являлись инфаркт миокарда в анамнезе; прогрессирующая стенокардия; острое нарушение мозгового кровообращения и транзиторная ишемическая атака; тромбоэмболия легочной артерии менее чем за 6 мес до обследования; стенокардия напряжения 3–4-го функционального класса; тяжелые нарушения функции печени и почек; острые и хронические заболевания в стадии обострения; гипотиреозидизм, порфирия, миопатия, повышенная активность ферментов АСТ и АЛТ более 3 верхних пределов нормы; злоупотребление алкоголем.

Критериями преждевременного прекращения участия в исследовании было: возникновение осложнений от приема симвастатина и отсутствие дальнейшего желания к сотрудничеству.

Пациентам назначали холестеринснижающий препарат «СимваГЕК-САЛ» (Hexal AG, Германия, рег. номер П № 015775/01 от 18.06.2004) в дозе 40 мг/сут. До приема препарата проводился забор крови для проведения биохимического, развернутого анализа, теста толерантности к углеводам. Повторный забор крови для биохимического, развернутого анализа крови осуществляли через 1 и 2 месяца. Также проводили забор крови для молекулярно-генетического исследования, целью которого было идентифицировать генотипы полиморфизмов гена ГМГ-КоА-редуктазы.

В проведенном исследовании анализировали целевые уровни липопротеинов и ОХС в соответствии с Российскими национальными рекомендациями по диагностике и коррекции нарушений липидного обмена с целью профилактики и лечения атеросклероза (V пересмотр, 2012) [21].

Для генетического анализа использовался образец ДНК, выделенный из венозной крови пациента при помощи стандартного фенол-хлороформного метода. Для проведения последующих этапов молекулярно-генетических исследований использовался специальный набор для идентификации однонуклеотидных полиморфизмов (ООО НПФ «ЛИТЕХ»). Согласно ин-

струкции, последовательно проводили реакции амплификации, дефосфорилирования и минисеквенирования для дальнейшей идентификации полиморфизмов на времяпролетном масс-спектрометре autoflex IV (Bruker Daltonics, Германия).

Полученные данные подвергались статистической обработке на персональном компьютере с применением прикладной программы IBM SPSS Statistics 20 (США).

Статистическую значимость различий между показателями независимых выборок оценивали по непараметрическому критерию Манна-Уитни. Описание производили с помощью подсчета медианы (Me) и интерквартильного размаха в виде 25 и 75 перцентилей (Q1 и Q3). Различия считали статистически значимым при уровне $p \leq 0,05$.

Отличие показателей липопротеинов и ОХС до и после лечения симвастатином определяли, сравнивая две связанные выборки методом Вилкоксона. Во всех случаях различия сравниваемых величин считали статистически значимыми при уровне $p \leq 0,05$.

Качественные критерии представлены в виде абсолютных значений и их процентных долей. Для определения статистической значимости различий между качественными признаками применяли критерий хи-квадрат (χ^2). Когда объем выборки не превышал 10 случаев, применяли точный тест Фишера. Различия в распределении частот аллелей и генотипов изучаемых генов между группами считали статистически значимыми при уровне $p \leq 0,05$. Подсчитывали отношение шансов для вероятности наступления события. Был указан их 95%-й доверительный интервал (ДИ).

Величину изменения концентрации ОХС, ХС-ЛПНП, ХС-ЛПВП и ТГ при лечении симвастатином для определения пропорциональности его влияния при разных генотипах, вычисляли как разницу между значением данных показателей (Δ) до и после статиноотерапии.

Результаты и обсуждение

В первую очередь было проведен анализ эффективности терапии по каждому из генотипов полиморфного маркера rs3846663. Было выявлено, что статин, независимо от наличия патологического аллеля Т полиморфного маркера rs3846663 гена ГМГ-КоА-редуктазы, достоверно снизил содержание ОХС, ХС-ЛПНП и ТГ, как при одном, так и при двух месяцах лечения. В то же время неизменным оставалось содержание ХС-ЛПВП (Таблица 1).

Таблица 1.

Обусловленные полиморфизмом rs3846663 особенности изменения спектра липопротеинов и общего холестерина сыворотки крови у больных ИБС после терапии статином, Me [Q1; Q3]

Показатель	Генотип	Количество пациентов	До лечения	1 мес	2 мес
	CC	44	5,31 [4,54; 5,88]	3,75 [3, 22; 4,54]*	3,81 [3,29; 4,63]*
ОХС	CT	57	5,68 [4,77;6,45]	4,04 [3,41; 4,60]*	4,21 [3,63; 4,87]*
	TT	26	5,27 [4,59;6,32]	4,08 [3,13; 4,62]*	3,93 [3,47; 4,39]*
	CC	44	3,41 [2,51; 3,99]	2,10 [1,62; 2,69]*	2,02 [1,69; 2,66]*
ХС-ЛПНП	CT	57	3,43 [2,63; 4,57]	2,10 [1,62; 2,76]*	2,36 [1,82; 2,80]*
	TT	26	3,38 [2,35; 4,28]	1,98 [1,30; 2,56]*	1,78 [1,47; 2,57]*
	CC	44	1,28 [1,10; 1,47]	1,29 [0,98; 1,51]	1,25 [1,02; 1,54]
ХС-ЛПВП	CT	57	1,40 [1,07; 1,61]	1,40 [1,14; 1,71]	1,31 [1,13; 1,61]
	TT	26	1,37 [1,12; 1,68]	1,34 [1,15; 1,56]	1,48 [1,18; 1,68]
	CC	44	1,34 [0,92; 2,02]	1,16 [0,75; 1,62]*	1,17 [0,91; 1,71] #
ТГ	CT	57	1,59 [1,03; 2,15]	1,15 [0,86; 1,56]*	1,28 [0,87; 1,64]*
	TT	26	1,55 [1,29; 2,07]	1,22 [0,96; 1,60]*	1,20 [0,89; 2,05] #

Примечание. Здесь и далее отличие от показателей, наблюдаемых до лечения, обозначено: $\wedge - p \leq 0,05$; # $- p \leq 0,01$; * $- p \leq 0,001$.

При сравнении показателей липидного спектра крови, было зафиксировано увеличение концентрации ХС-ЛПВП у носителей гетерозиготы CT при лечении статином в течение 1 мес. Таким образом, была отмечена слабая тенденция к увеличению содержания ХС-ЛПВП у больных ИБС – носителей гетерозиготного генотипа (Таблица 2).

Таблица 2.

Обусловленная полиморфизмом rs3846663 величина изменения (Δ) спектра липопротеинов и общего холестерина сыворотки крови у больных ИБС после терапии статином, Ме [Q1; Q3]

Показатель	Лечение, мес	Генотип	Количество пациентов	Δ , ммоль/л	<i>p</i>
ОХС	1	СС	44	1,55 [0,69; 2,18]	0,54
		СТ	57	1,84 [0,62; 2,27]	
		ТТ	26	1,95 [0,82; 2,05]	0,35
	2	СС	44	1,22 [0,81; 2,05]	0,89
		СТ	57	1,43 [0,30; 2,43]	
		ТТ	26	1,47 [0,69; 2,23]	0,82
ХС-ЛПНП	1	СС	44	1,23 [0,54; 1,97]	0,15
		СТ	57	1,74 [0,59; 2,41]	
		ТТ	26	1,70 [0,61; 2,37]	0,22
	2	СС	44	1,21 [0,51; 1,89]	0,72
		СТ	57	1,39 [0,33; 2,20]	
		ТТ	26	1,71 [0,63; 2,08]	0,49
ХС-ЛПВП	1	СС	44	-0,06 [-0,18; 0,14]	0,03
		СТ	57	0,05 [-0,02; 0,16]	
		ТТ	26	0,03 [-0,11; 0,13]	0,34
	2	СС	44	-0,02[-0,19; 0,19]	0,46
		СТ	57	0,01 [-0,17; 0,23]	
		ТТ	26	-0,05 [-0,12; 0,20]	0,32
ТГ	1	СС	44	0,27 [-0,08; 0,67]	0,78
		СТ	57	0,31 [-0,05; 0,66]	
		ТТ	26	0,33 [0,07; 0,56]	0,75
	2	СС	44	0,20 [-0,18; 0,57]	0,68
		СТ	57	0,22 [-0,05; 0,54]	
		ТТ	26	0,35 [-0,03; 0,65]	0,46

На следующем этапе был проведен анализ достижения целевых уровней липидов у пациентов с ИБС в зависимости от генотипов полиморфного маркера при медикаментозной терапии, в ходе чего было выявлено отсутствие достоверной связи между наличием патологического аллеля Т и достижением целевых значений липопротеинов и ОХС при лечении симвастатином, независимо от его продолжительности (Таблица 3).

Таблица 3.

Обусловленное полиморфизмом rs3846663 соответствие целевой норме содержания липопротеинов и общего холестерина сыворотки крови у больных ИБС после терапии статином

Показатель	Генотип	1 мес				p	2 мес				p
		Повышенное содержание		Норма			Повышенное содержание		Норма		
		Абс.	%	Абс.	%		Абс.	%	Абс.	%	
	CC	19	43,2	25	56,8	0,2	19	43,2	25	56,8	0,07
ОХС	CT	32	56,1	25	43,9		35	61,4	22	38,6	
	TT	14	53,8	12	46,2	0,39	12	46,2	14	53,8	0,81
	CC	27	61,4	17	38,6	0,46	32	72,7	12	27,3	0,76
ХС-ЛПНП	CT	39	68,4	18	31,6		43	75,4	14	24,6	
	TT	14	53,8	12	46,2	0,54	13	50	13	50	0,06
	CC	14	31,8	30	68,2	0,1	15	34,1	29	65,9	0,79
ХС-ЛПВП	CT	10	17,5	47	82,5		18	31,6	39	68,4	
	TT	6	23,1	20	76,9	0,59	6	23,1	20	76,9	0,42
	CC	10	22,7	34	77,3	0,84	11	25,0	33	75,0	0,96
ТГ	CT	12	21,1	45	78,9		14	24,6	43	75,4	
	TT	4	15,4	22	84,6	0,46	6	23,1	20	76,9	0,86

Таким образом, в процессе исследования установлено отсутствие влияния патологического аллеля Т полиморфизма rs3846663 гена ГМГ-КоА-редуктазы на изменение практически всех показателей спектра липопротеинов и ОХС сыворотки крови (исключение ЛПВП) при терапии статином, независимо от ее продолжительности.

Заключение

В рамках настоящего исследования была изучена ассоциация полиморфизма rs3846663 гена HMGCR с эффективностью терапии симвастатином, который относится к числу широко применяемых и хорошо изученных препаратов в течение продолжительного времени клинического использования.

Изучение связи генетических характеристик полиморфизма rs3846663 гена ГМГ-КоА-редуктазы с эффективностью статинотерапии представляет интерес для разработки новых подходов оптимизации и персонализации лечения.

Статин, независимо от наличия патологического аллеля Т полиморфного маркера rs3846663 гена ГМГ-КоА-редуктазы, статистически значимо

снижал содержание ОХС, ХС-ЛПНП и ТГ, как при одном, так и при двух месяцах лечения. Данное снижение было пропорциональным.

Была зафиксирована слабая тенденция к увеличению ХС-ЛПВП у носителей патологической гетерозиготы СТ при лечении статином в течение одного месяца.

Помимо этого, исследование показало отсутствие достоверной связи между наличием патологического аллеля Т и достижением целевых значений липопротеинов и ОХС при лечении симвастатином, независимо от его продолжительности.

Таким образом, в результате проведенного нами исследования установлено отсутствие влияния патологического аллеля Т полиморфизма rs3846663 гена ГМГ-КоА-редуктазы на изменение практически всех показателей спектра липопротеинов и ОХС сыворотки крови (за исключением ЛПВП, 1 мес лечения) при терапии статином, независимо от ее продолжительности.

Список литературы

1. Всемирная Организация Здравоохранения. Информационный бюллетень № 317 «Сердечно-сосудистые заболевания». URL: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs317/ru/index.html> (дата обращения: 15.09.2018).
2. Common variants at 30 loci contribute to polygenic dyslipidemia / Kathiresan S., Willer C.J., Peloso G.M. et al. // Nat Genet. 2009. Vol. 41(1), pp. 56–65.
3. Polymorphisms associated with cholesterol and risk of cardiovascular events / Kathiresan S., Melander O., Anevski D. et al. // N Engl J Med. 2008. V. 358, pp. 1240–1249. [PubMed: 18354102].
4. Six new loci associated with blood low-density lipoprotein cholesterol, high-density lipoprotein cholesterol or triglycerides in humans / Kathiresan S., Melander O., Guiducci C. et al. // Nat Genet. 2008. Vol. 40(2), pp. 189–197.
5. Cost effectiveness of HMG–CoA reductase inhibitor (statin) treatment related to the risk of coronary heart disease and cost of drug treatment / Pickin D.M., McCabe C.J., Rams L.E. et al. // Heart. 1999. Vol. 82, pp. 325–332.
6. Pharmacogenetic meta-analysis of genome-wide association studies of LDL cholesterol response to statins / Postmus I., Trompet S., Deshmukh H.A. et al. // Nat Commun. 2014. Vol. 5. P. 5068.
7. Comprehensive Whole-Genome and Candidate Gene Analysis for Response to Statin Therapy in the Treating to New Targets (TNT) Cohort / Thompson J.F., Hyde C.L., Wood L.S. et al. // Circulation Cardiovascular Genetics. 2009. Vol. 2, pp. 173–181. [PubMed: 20031582].

8. Effect of naturally random allocation to lower low-density lipoprotein cholesterol on the risk of coronary heart disease mediated by polymorphisms in NPC1L1, HMGCR, or both: a 2×2 factorial Mendelian randomization study / Ference B.A. et al. // *Journal of the American College of Cardiology*. 2015. Vol. 65, N. 15, pp. 1552–1561.
9. Würtz P., Wang Q., Soininen P. Metabolomic profiling of statin use and genetic inhibition of HMG-CoA reductase // *Journal of the American College of Cardiology*. 2016. vol. 67. no 10, pp. 1200–1210.
10. Burkhardt R., Kenny E.E., Lowe J.K. Common SNPs in HMGCR in micro-nesians and whites associated with LDL-cholesterol levels affect alternative splicing of exon13 // *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology*. 2008. vol. 28, pp. 2078–2084.
11. Controlling cholesterol synthesis beyond 3-hydroxy-3-methylglutaryl-CoA reductase (HMGCR) / Sharpe L.J., Brown A.J. // *Journal of Biological Chemistry*. 2013. T. 288, №26, pp. 18707–18715.
12. Effect of HMGCR variant alleles on low-density lipoprotein cholesterol-lowering response to atorvastatin in healthy Korean subjects / Chung J.Y., Cho S.K., Oh E.S. et al. // *J Clin Pharmacol*. 2012. Vol. 52, pp. 339–346.
13. Medina M.W., Krauss R.M. The role of HMGCR alternative splicing in statin efficacy // *Trends in Cardiovascular Medicine*. 2009. vol. 19, pp. 173–177.
14. Role of rs3846662 and HMGCR alternative splicing in statin efficacy and baseline lipid levels in familial hypercholesterolemia / Leduc V., Bourque L., Poirier J., Dufour R. // *Pharmacogenetics and Genomics*. 2016. vol. 26. no 1, pp. 109–119.
15. A paucimorphic variant in the HMG-CoA reductase gene is associated with lipid-lowering response to statin treatment in diabetes: a GoDARTS study / Donnelly L.A., Doney A.S., Dannfald J. et al. // *Pharmacogenet Genomics*. 2008. Vol. 18, pp. 1021–1026. [PubMed: 18815589].
16. Variation in the 3-hydroxyl-3-methylglutaryl coenzyme a reductase gene is associated with racial differences in lowdensity lipoprotein cholesterol response to simvastatin treatment / Krauss R.M., Mangravite L.M., Smith J.D. et al. // *Circulation*. 2008. Vol. 117, pp. 1537–1544. [PubMed: 18332269].
17. Alternative splicing of 3-hydroxy-3-methylglutaryl coenzyme A reductase is associated with plasma low-density lipoprotein cholesterol response to simvastatin / Medina M.W., Gao F., Ruan W., Rotter J.I., Krauss R.M. // *Circulation*. 2008. Vol. 118, pp. 355–362.
18. Аронов Д.М., Лупанов В.П. Некоторые аспекты патогенеза атеросклероза // *Атеросклероз и дислипидемии*. 2011. №1. С. 48–56.

19. Молекулярно-клеточные изменения при атеросклерозе / Аладинский В.А., Никифоров Н.Г., Темченко А.В., Котяшова С.Ю., Горлова О.Ю., Азарова И.Н., Орехов А.Н. // Клиническая медицина. 2015. Т. 93. №6. С. 14.
20. Аронов Д.М. Плейотропные эффекты статинов // Русский медицинский журнал. 2001. Т. 9. №13–14. С. 578–582.
21. Диагностика и корреляция нарушений липидного обмена с целью профилактики и лечения атеросклероза. Российские рекомендации, V пересмотр / Кухарчук В.В., Коновалов Г.А., Галявич А.С., Сусеков А.В., Сергиенко И.В., Ежов М.В., Семенова А.Е., Соловьева Е.Ю. // Атеросклероз. 2012. №2. С. 61–94.

References

1. *Vsemirnaya Organizatsiya Zdravookhraneniya. Informatsionnyy byulleten' № 317 «Serdechno-sosudistyye zabolevaniya»* [World Health Organization. Newsletter number 317 “Cardiovascular diseases”]. <http://www.who.int/mediacentre/fastsheets/fs317/ru/index.html> (accessed September 15, 2018).
2. Kathiresan S., Willer C.J., Peloso G.M. et al. Common variants at 30 loci contribute to polygenic dyslipidemia. *Nat Genet*, 2009, Vol. 41(1), pp. 56–65.
3. Kathiresan S., Melander O., Anevski D. et al. Polymorphisms associated with cholesterol and risk of cardiovascular events. *N Engl J Med*, 2008, V. 358, pp. 1240–1249. [PubMed: 18354102].
4. Kathiresan S., Melander O., Guiducci C. et al. Six new loci associated with blood low-density lipoprotein cholesterol, high-density lipoprotein cholesterol or triglycerides in humans. *Nat Genet*, 2008, Vol. 40(2), pp. 189–197.
5. Pickin D.M., McCabe C.J., Rams L.E. et al. Cost effectiveness of HMG-CoA reductase inhibitor (statin) treatment related to the risk of coronary heart disease and cost of drug treatment. *Heart*, 1999, Vol. 82, pp. 325–332.
6. Postmus I., Trompet S., Deshmukh H. A. et al. Pharmacogenetic meta-analysis of genome-wide association studies of LDL cholesterol response to statins. *Nat Commun*, 2014, Vol. 5. P. 5068.
7. Thompson J.F., Hyde C.L., Wood L.S. et al. Comprehensive Whole-Genome and Candidate Gene Analysis for Response to Statin Therapy in the Treating to New Targets (TNT) Cohort. *Circulation Cardiovascular Genetics*, 2009, Vol. 2, pp. 173–181. [PubMed: 20031582].
8. Ference B.A. et al. Effect of naturally random allocation to lower low-density lipoprotein cholesterol on the risk of coronary heart disease mediated by polymorphisms in NPC1L1, HMGCR, or both: a 2×2 factorial Mendelian randomization study. *Journal of the American College of Cardiology*, 2015, Vol. 65, N. 15, pp. 1552–1561.

9. Würtz P., Q. Wang, P. Soininen. Metabolomic profiling of statin use and genetic inhibition of HMG-CoA reductase. *Journal of the American College of Cardiology*, 2016, vol. 67, no 10, pp. 1200–1210.
10. Burkhardt R., Kenny E. E., Lowe J. K. Common SNPs in HMGCR in micro-nesians and whites associated with LDL-cholesterol levels affect alternative splicing of exon13. *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology*, 2008, vol. 28, pp. 2078–2084.
11. Sharpe L.J., Brown A.J. Controlling cholesterol synthesis beyond 3-hydroxy-3-methylglutaryl-CoA reductase (HMGCR). *Journal of Biological Chemistry*, 2013, T. 288, №26, pp. 18707–18715.
12. Chung J.Y., Cho S.K., Oh E.S. et al. Effect of HMGCR variant alleles on low-density lipoprotein cholesterol-lowering response to atorvastatin in healthy Korean subjects. *J Clin Pharmacol*, 2012, Vol. 52, pp. 339–346.
13. Medina M.W., Krauss R.M. The role of HMGCR alternative splicing in statin efficacy. *Trends in Cardiovascular Medicine*, 2009, vol. 19, pp. 173–177.
14. Leduc V., Bourque L., Poirier J., Dufour R. Role of rs3846662 and HMGCR alternative splicing in statin efficacy and baseline lipid levels in familial hypercholesterolemia. *Pharmacogenetics and Genomics*, 2016, vol. 26, no. 1, pp. 109–119.
15. Donnelly L.A., Doney A.S., Dannfald J. et al. A paucimorphic variant in the HMG-CoA reductase gene is associated with lipid-lowering response to statin treatment in diabetes: a GoDARTS study. *Pharmacogenet Genomics*, 2008, Vol. 18, pp. 1021–1026. [PubMed: 18815589].
16. Krauss R.M., Mangravite L.M., Smith J.D. et al. Variation in the 3-hydroxyl-3-methylglutaryl coenzyme a reductase gene is associated with racial differences in lowdensity lipoprotein cholesterol response to simvastatin treatment. *Circulation*, 2008, Vol. 117, pp. 1537–1544. [PubMed: 18332269].
17. Medina M.W., Gao F., Ruan W., Rotter J.I., Krauss R.M. Alternative splicing of 3-hydroxy-3-methylglutaryl coenzyme A reductase is associated with plasma low-density lipoprotein cholesterol response to simvastatin. *Circulation*, 2008, Vol. 118, pp. 355–362.
18. Aronov D.M., Lupanov V.P. Nekotoryye aspekty patogeneza ateroskleroza [Some aspects of the pathogenesis of atherosclerosis]. *Ateroskleroz i dislipidemii* [Atherosclerosis and dyslipidemia], 2011, №1, pp. 48–56.
19. Aladinskiy V.A., Nikiforov N.G., Temchenko A.V., Kotyashova S.Yu., Gorlova O.Yu., Azarova I.N., Orekhov A.N. Molekulyarno-kletochnyye izmeneniya pri ateroskleroze [Molecular and cellular changes in atherosclerosis]. *Klinicheskaya meditsina* [Clinical medicine], 2015, V. 93, №6/ P. 14.

20. Aronov D.M. Pleyotropnyye efekty statinov [Pleiotropic effects of statins]. *Russkiy meditsinskiy zhurnal* [Russian Medical Journal], 2001, Vol. 9, No. 13–14, pp. 578–582
21. Kukharchuk V.V., Konovalov G.A., Galyavich A.S., Susekov A.V., Sergiyenko I.V., Yezhov M.V., Semenova A.Ye., Solov'yeva Ye.YU. Diagnostika i korrel'yatsiya narusheniy lipidnogo obmena s tsel'yu profilaktiki i lecheniya ateroskleroza. Rossiyskiye rekomendatsii, V peresmotr [Diagnosis and correlation of lipid metabolic disorders for the prevention and treatment of atherosclerosis. Russian recommendations, V revision]. *Ateroskleroz* [Atherosclerosis], 2012, №2, pp. 61–94

ДАННЫЕ ОБ АВТОРАХ

Оседко Алексей Владимирович, биолог Центральной научно-исследовательской лаборатории
ФГБОУ ВО Красноярский государственный медицинский университет имени проф. В. Ф. Войно-Ясенецкого МЗ РФ
ул. Партизана Железняка 13, г. Красноярск, 660022, Российская Федерация
osedko.alex@live.ru

Котловский Михаил Юрьевич, доктор медицинских наук, научный сотрудник лаборатории лекарственной токсикологии НИИФиРМ им. Е.Д. Гольдберга
Томский НИМЦ
пр. Ленина, 3, г. Томск, 634028, Российская Федерация
m.u.kotlovskiy@mail.ru

Оседко Ольга Яковлевна, биолог Центральной научно-исследовательской лаборатории
ФГБОУ ВО Красноярский государственный медицинский университет имени проф. В. Ф. Войно-Ясенецкого МЗ РФ
ул. Партизана Железняка 13, г. Красноярск, 660022, Российская Федерация
osedkoolga@yandex.ru

Дыгай Александр Михайлович, доктор медицинских наук, профессор, академик РАН, заслуженный деятель науки РФ, научный руководитель НИИФиРМ им. Е.Д. Гольдберга Томского НИМЦ, заместитель

академика-секретаря Отделения медицинских наук РАН – руководитель секции медико-биологических наук
Томский НИМЦ
пр. Ленина, 3, г. Томск, 634028, Российская Федерация
pharm@tnimc.ru

DATA ABOUT THE AUTHORS

Osedko Aleksey Vladimirovich, Biologist

Krasnoyarsk State Medical University
Iz, Partizan Zheleznyak Str., Krasnoyarsk, 660022, Russian Federation
osedko.alex@live.ru
SPIN-code: 4622-5171
ORCID: 0000-0003-2424-5734
ResearcherID: B-6157-2019

Kotlovskiy Michael Yurevich, PhD, Researcher of Drug Toxicology Laboratory of Goldberg Research Institute of Pharmacology and Regenerative Medicine

Tomsk National Research Medical Center
3, Lenin av., Tomsk, 634028, Russian Federation
m.u.kotlovskiy@mail.ru

Osedko Olga Yakovlevna, Biologist

Krasnoyarsk State Medical University
Iz, Partizan Zheleznyak Str., Krasnoyarsk, 660022, Russian Federation
osedkoolga@yandex.ru

Dygai Alexander Mikhailovich, PhD, Professor, Academician of RAS, honored worker of science of the Russian Federation, Scientific Supervisor of Goldberg Research Institute of Pharmacology and Regenerative Medicine of Tomsk National Research Medical Center of RAS, Deputy Academician – Secretary of Department of Medical Sciences of RAS – Head of Section of Biomedical Sciences

Tomsk National Research Medical Center
3, Lenin av., Tomsk, 634028, Russian Federation
pharm@tnimc.ru

DOI: 10.12731/2658-6649-2019-11-4-38-55

УДК 616.12-008.331.1:616.24

ОСОБЕННОСТИ ПОКАЗАТЕЛЕЙ СУТОЧНОГО МОНИТОРИРОВАНИЯ АРТЕРИАЛЬНОГО ДАВЛЕНИЯ У МУЖЧИН С ХРОНИЧЕСКОЙ ОБСТРУКТИВНОЙ БОЛЕЗНЬЮ ЛЕГКИХ В УСЛОВИЯХ КОМОРБИДНОСТИ

Козлов Е.В., Яскевич Р.А., Москаленко О.Л., Кочергина К.Н.

Цель. Изучить особенности показателей суточного мониторирования артериального давления (СМАД) у мужчин с хронической обструктивной болезнью легких (ХОБЛ) в условиях коморбидности.

Материалы и методы. Обследовано 44 пациента мужского пола с ХОБЛ в сочетании с артериальной гипертензией (АГ) и 21 пациент с ХОБЛ без АГ. В группу сравнения вошло 32 пациента с АГ без ХОБЛ. Протокол исследования включал: клинические, инструментальные и лабораторные методы исследования.

Результаты. Сравнительный анализ изучаемых показателей СМАД в исследуемых группах позволил выделить следующие особенности. У пациентов с ХОБЛ в условиях коморбидности выявлены более высокие среднесуточные показатели артериального давления (АД) и повышение вариабельности АД, которое может рассматриваться в качестве фактора риска неблагоприятного прогноза заболевания. Установлены статистически значимые различия по показателям величины утреннего подъема (ВУП) и скорости утреннего подъема (СУП). У пациентов ХОБЛ в условиях коморбидности преобладали патологические типы суточной кривой АД «нон-диппер» и «найт-пикер», характеризующиеся, прежде всего, недостаточной степенью ночного снижения АД.

Заключение. Установлено, что у пациентов с ХОБЛ в условиях коморбидности имеются не только нарушения вариабельности АД, но и более выраженные изменения суточного профиля АД в сравнении с другими группами.

Ключевые слова: хроническая обструктивная болезнь легких; артериальная гипертензия; коморбидность; суточное мониторирование артериального давления.

FEATURES OF INDICATORS OF DAILY MONITORING OF ARTERIAL PRESSURE IN MEN WITH CHRONIC OBSTRUCTIVE PULMONARY DISEASE IN THE CONTEXT OF COMORBIDITY

Kozlov E.V., Yaskevich R.A., Moskalenko O.L., Kochergina K.N.

The purpose of the study. *To study the features of indicators of daily monitoring of blood pressure in men with chronic obstructive pulmonary disease (COPD) in comorbidity.*

Materials and methods. *44 male patients with COPD in combination with arterial hypertension (AH) and 21 patients with COPD without AH were examined. The comparison group included 32 patients with hypertension without COPD. The study Protocol included: clinical, instrumental and laboratory methods.*

Results. *Comparative analysis of the studied parameters of SMAD in the studied groups allowed us to identify the following features. Patients with COPD under comorbidity conditions showed higher average daily blood pressure (BP) and increased BP variability, which can be considered as a risk factor for an unfavorable prognosis of the disease. Established statistically significant differences in terms of the magnitude of the morning rise (OPS) and the speed of the morning rise (SUP). In patients with COPD under comorbid conditions, the pathological types of the daily non-dipper and night-picker blood pressure curve prevailed, characterized primarily by an insufficient degree of night-time blood pressure reduction.*

Conclusion. *It was established that in patients with COPD in terms of comorbidity there are not only disturbances in the variability of blood pressure, but also more pronounced changes in the daily blood pressure profile in comparison with other groups.*

Keywords: *Chronic obstructive pulmonary disease; hypertension; comorbidity; daily blood pressure monitoring.*

Введение

По оценкам Всемирной Организации Здравоохранения (ВОЗ), ХОБЛ станет 3^й ведущей причиной смерти в мире к 2030 году [10,25]. Общеизвестно, что в основе ХОБЛ лежит длительно протекающий воспалительный процесс, который затрагивает все структуры легочной ткани, а

при прогрессировании ХОБЛ приобретает системный характер, способствующий развитию атеросклеротических изменений сосудов [15]. Атеросклероз связан с повышенным риском развития инсульта, ишемической болезни сердца, заболевания периферических артерий и смертности [9, 11, 19], однако помимо атеросклероза, вызванного воспалением, причиной сердечно-сосудистой смертности при ХОБЛ могут быть и другие факторы. Довольно часто встречается коморбидность сердечно-сосудистых заболеваний, в частности АГ и ХОБЛ [4, 12, 13]. АГ является основным фактором риска сердечно-сосудистых заболеваний и часто встречается при других респираторных заболеваниях, таких как синдром обструктивного апноэ сна (СОАС) [18]. АГ в этих случаях может быть связана с повышением симпатического тонуса [21]. Однако существует противоречивая информация о связи между АГ и ХОБЛ. В нескольких исследованиях было выявлено увеличение распространенности артериальной гипертензии среди пациентов с ХОБЛ [22, 23], в то время как в других исследованиях, посвященных распространенности ХОБЛ среди пациентов с артериальной гипертензией, не удалось найти этой взаимосвязи [24]. Таким образом, взгляды на генез АГ при ХОБЛ неоднозначны, но в любом случае, принимая во внимание все точки зрения не вызывает сомнения тот факт, что наличие у больных ХОБЛ сочетанной патологии в виде АГ существенно увеличивает общий сердечно-сосудистый риск [20], а проведение СМАД у этих больных актуально для своевременного выявления «скрытой» артериальной гипертензии и индивидуального подбора гипотензивной терапии [12, 14].

Цель: Изучить особенности показателей суточного мониторирования артериального давления у мужчин с ХОБЛ в условиях коморбидности.

Материалы и методы исследования

В исследование было включено 65 пациентов мужского пола с ХОБЛ, средний возраст 65,0 [61,5-69,5] лет. Из них пациенты с ХОБЛ в сочетании с АГ - 44 чел. (группа №2) средний возраст 66,0 [61,0-70,0] лет, пациентов с ХОБЛ без АГ 21 чел. (группа №1) средний возраст 63,0 [60,0-69,0] лет. Группу сравнения составили 32 пациента с АГ без ХОБЛ (группа № 3), средний возраст 61,0 [58,0-64,5] лет.

Протокол исследования включал: клинические, инструментальные и лабораторные методы исследования.

Верификация диагноза ХОБЛ и оценка степени тяжести проводилась в соответствии с критериями GOLD (Global Initiative for Chronic Obstructive

Lung Disease, update 2014) [5]. Верификацию АГ проводили согласно Рекомендациям по диагностике и лечению АГ Всероссийского научного общества кардиологов (ВНОК, 2013) [17]. Всем пациентам проводилось СМАД аппаратом ВРLab МнСДП-2 («Петр Телегин», Россия) в течение 24 часов. Измерения АД начинали с 9–11 часов утра. Интервалы между измерениями в дневные часы составляли 15 мин, а в ночные 30 мин. Учитывались данные, включающие в себя не менее 80% эффективных измерений.

Обработку полученных данных проводили при помощи пакета прикладных программ Statistica 6.0 (Statsoft Inc., США) [26]. Количественные значения представлялись в виде медианы (Me) [27] и межквартильного интервала в виде 25 и 75 перцентилей (Q_{25} - Q_{75}). Достоверность различий между показателями независимых выборок оценивали по непараметрическому критерию Манна-Уитни. Для сравнения показателей в нескольких группах применялся дисперсионный анализ Краскэла-Уоллиса. При сравнении групп по качественному признаку использовали критерий χ^2 . Различия считали статистически значимыми при $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение

Анализируя показатели СМАД установлено, что у обследованных пациентов 2-й и 3-й группы медианы значений систолического артериального давления (САД) и диастолического артериального давления (ДАД) а также в период бодрствования и во время сна были выше в отличие от пациентов с изолированной ХОБЛ (табл. 1). При сравнении показателей АД у пациентов, имеющих АГ (группы 2 и 3) отмечались статистически значимые различия по показателям ДАД в ночные часы (130,5 [119,5-146,5] мм рт.ст. vs 120,0 [112,5-134,0] мм рт.ст., $p=0,040$). По среднесуточным показателям и показателям АД в дневные часы пациенты групп 2 и 3 различий не имели.

По результатам СМАД была рассчитана вариабельность САД и ДАД в период бодрствования и во время сна (табл. 1). В качестве критических значений вариабельности для САД как в дневные, так и ночные часы является показатель 15 мм рт. ст., для ДАД 14 мм рт. ст. днем и 12 мм рт. ст. ночью [16]. Вариабельность считают повышенной при превышении хотя бы одного из критических значений. Оказалось, что медианы значений вариабельности АД в период бодрствования и во время сна в 3-х группах у обследуемых лиц не выходили за пределы принятых в настоящее время нормативных показателей, однако были выше среди лиц с изолированной АГ (табл. 1).

С целью количественной оценки эпизодов повышения АД были проанализированы показатели «нагрузки давлением», что более точно, чем средние значения АД, характеризуют нагрузку на органы-мишени. Установлено, что у мужчин с ХОБЛ в сочетании с АГ и изолированной АГ статистически значимых различий по исследуемым показателям выявлено не было ($p > 0,05$), при этом отмечена тенденция к повышению индекса площади (ИП) и индекса времени (ИВ) САД в ночные часы у пациентов в условиях коморбидности данных патологий, а у лиц с изолированной АГ имеется тенденция к более повышенным значениям по ИП и ИВ ДАД, как в период бодрствования, так и во время сна (табл. 2).

Таблица 1.

**Средние значения и вариабельность АД при проведении СМАД
у обследуемых больных (Me [Q₂₅-Q₇₅])**

Показатели	1. ХОБЛ (n=21 чел.)	2. ХОБЛ+АГ (n=44 чел.)	3. АГ (n=32 чел.)	<i>p</i>
Среднее САД (день), мм рт.ст.	121,0 [110,0-124,0]	134,0 [124,5-148,5]	133,0 [126,0-144,5]	$p_{1,2}=0,001$ $p_{1,3}=0,001$ $p_{2,3}=0,760$
Вариабельность САД (день), мм рт. ст.	10,0 [8,0-11,0]	12,0 [11,0-14,0]	12,6 [10,35-14,8]	$p_{1,2}=0,002$ $p_{1,3}=0,001$ $p_{2,3}=0,700$
Среднее САД (ночь), мм рт.ст.	112,0 [107,0-116,0]	130,5 [119,5-146,5]	120,0 [112,5-134,0]	$p_{1,2}=0,001$ $p_{1,3}=0,006$ $p_{2,3}=0,040$
Вариабельность САД (ночь), мм рт. ст.	8,4 [8,0-10,0]	9,0 [7,5-13,2]	11,0 [8,3-12,8]	$p_{1,2}=0,200$ $p_{1,3}=0,020$ $p_{2,3}=0,500$
Среднее ДАД (день), мм рт.ст.	77,0 [70,0-85,0]	83,0 [77,0-91,5]	87,0 [79,5-93,0]	$p_{1,2}=0,020$ $p_{1,3}=0,001$ $p_{2,3}=0,200$
Вариабельность ДАД (день), мм рт. ст.	10,0 [8,0-11,0]	12,0 [11,0-14,0]	12,6 [10,35-14,8]	$p_{1,2}=0,002$ $p_{1,3}=0,001$ $p_{2,3}=0,700$
Среднее ДАД (ночь), мм рт.ст.	69,0 [66,0-76,0]	78,0 [71,5-87,5]	78,0 [66,5-87,0]	$p_{1,2}=0,003$ $p_{1,3}=0,002$ $p_{2,3}=0,600$
Вариабельность ДАД (ночь), мм рт. ст.	7,0 [6,0-8,0]	8,0 [5,5-10,0]	9,5 [7,7-12,0]	$p_{1,2}=0,460$ $p_{1,3}=0,005$ $p_{2,3}=0,020$

Окончание табл. 1.

ЧСС (день), ударов в минуту	75,0 [70,0-80,0]	80,0 [73,5-90,0]	72,0 [64,0-79,0]	$p_{1,2} = 0,030$ $p_{1,3} = 0,310$ $p_{2,3} = 0,0005$
Вариабельность ЧСС (день), ударов в минуту	10,0 [7,0-11,0]	9,0 [7,0-12,0]	8,9 [7,0-11,0]	$p_{1,2} = 0,980$ $p_{1,3} = 0,750$ $p_{2,3} = 0,590$
ЧСС (ночь), ударов в минуту	66,0 [61,0-72,0]	69,5 [61,0-81,0]	59,0 [52,0-64,0]	$p_{1,2} = 0,210$ $p_{1,3} = 0,005$ $p_{2,3} = 0,001$
Вариабельность ЧСС (ночь), ударов в минуту	4,0 [3,0-7,0]	6,0 [5,0-9,0]	4,9 [3,4-6,8]	$p_{1,2} = 0,120$ $p_{1,3} = 0,990$ $p_{2,3} = 0,060$

Таблица 2.

**Показатели нагрузки давлением у пациентов с АГ и ХОБЛ
в сочетании с АГ (Ме [Q₂₅-Q₇₅])**

Показатели	1. ХОБЛ + АГ (n=44 чел.)	2. АГ (n=32 чел.)	p
Индекс площади САД день	26,0 [4,5-115,5]	26,55 [9,0-103,95]	p= 0,7
Индекс площади САД ночь	62,5 [9,5-165,0]	22,35 [2,05-77,1]	p= 0,09
ИВ САД день, %	23,5 [6,5-71,0]	24,5 [8,45-61,9]	p= 0,7
ИВ САД ночь, %	73,0 [31,5-100,0]	49,7 [12,2-87,7]	p= 0,1
Индекс площади ДАД день	12,5 [3,0-52,0]	41,1 [3,65-86,25]	p= 0,3
Индекс площади ДАД ночь	35,0 [9,5-99,5]	49,35 [7,9-109,5]	p= 0,5
ИВ ДАД день, %	16,5 [6,5-53,0]	34,7 [6,7-64,3]	p= 0,3
ИВ ДАД ночь, %	68,0 [21,0-100,0]	73,45 [26,9-96,6]	p= 0,9

Прогностически важным параметром СМАД при оценке поражений органов-мишеней является степень ночного снижения (СНС) АД, которая оценивается по суточному индексу (СИ). Как известно, неблагоприятными вариантами двухфазного ритма АД с точки зрения риска развития поражения органов-мишеней и сердечно-сосудистых осложнений являются

типы «найтпикер» и «нондиппер». При исследовании суточного профиля АД среди обследованных групп установлено что, у мужчин с изолированной ХОБЛ доминировал тип «нон-диппер» 52,4%, тип «найт-пикер» встречался у 19% больных (рис. 1). У пациентов в условиях коморбидности данных патологий в отличие от групп с изолированной ХОБЛ и АГ чаще выявлялся прогностически неблагоприятный суточный профиль по САД «найт-пикер» (27,2%) ($p>0,05$), тип «нон-диппер» зафиксирован у 61,4% больных, что также было чаще, чем у пациентов двух других групп ($p>0,05$). У пациентов с изолированной АГ также отмечается тенденция к большей встречаемости суточного профиля по САД «нон-диппер» 50%, при этом у этих больных, в сравнении с другими группами, чаще встречается физиологический тип снижения АД в ночное время «диппер», при этом достоверность наблюдается среди группы с АГ и ХОБЛ в сочетании с АГ (37,5% и 11,4%, соответственно, $p<0,05$) и реже «найт-пикер» у 12,5% ($p>0,05$).

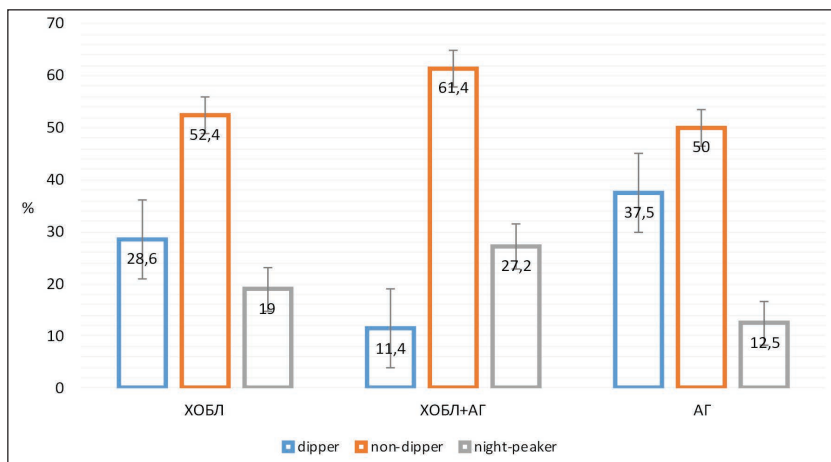


Рис. 1. Суточный профиль САД в группах исследования

Полученные результаты о преобладании среди пациентов ХОБЛ в сочетании с АГ патологических типов суточной кривой АД согласуются с данными исследования Задюченко В.С. с соавт. (2012) [7], в котором показано преобладание пациентов с повышением или отсутствием снижения АД в ночное время («найт-пикер» – 31%, «нон-диппер» – 50%, «диппер» – 19%), с данными исследования Баздырева Е.Д. с соавт. (2014), где распре-

деление суточного профиля АД было следующим: «найт-пикер» – 34,9%, «нон-диппер» – 51,2%, «диппер» – 13,9% [3]. В исследовании Адашевой Т.В. с соавт. (2011) [1], также обратило на себя внимание преобладание лиц с повышением или отсутствием снижения АД в ночном периоде у лиц с АГ и ХОБЛ («найт-пикер» – 16,5%, «нон-диппер» – 48%, «диппер» – 35,5%). Аксеновой Т.А. с соавт. (2013) при анализе степени ночного снижения центрального аортального давления у больных с сочетанием АГ и ХОБЛ тип «найт-пикер» отмечен в 18,5% случаев, «нон-диппер» – в 55,5%, «диппер» 18,5% «овер-диппер» – в 7,4% [2].

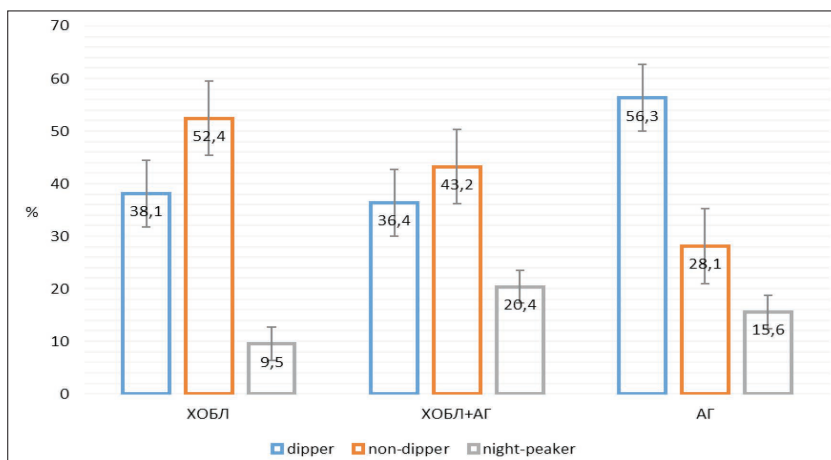


Рис. 2. Суточный профиль ДД в группах исследования

По результатам оценки циркадной динамики суточного профиля ДД (рис. 2) выявлено, что у пациентов 3 группы в сравнении с 1-й и 2-й группами доминирует тип «диппер» (56,3 %), тип «нон-диппер» встречались с одинаковой частотой чаще у пациентов 1-й и 2-й групп. Прогностически неблагоприятный суточный профиль «найт-пикер» выявлялся чаще у пациентов в условиях коморбидности данных патологий. Суточный профиль АД «овер-диппер» среди пациентов обследуемых групп выявлен не был.

Недостаточное снижение АД в ночные часы у больных с изолированной ХОБЛ и ХОБЛ в условиях коморбидности связано, по-видимому, с тем, что во время сна у данной категории больных возникают периоды гипоксемии и гиперкапнии, приводящие к повышению активности симпатoadrenalной системы у больных ХОБЛ [8].

Таким образом, учитывая данные исследований СМАД у больных ХОБЛ в условиях коморбидности, пульмогенная АГ отличается преобладанием патологических типов суточной кривой АД, характеризующихся, прежде всего, недостаточной степенью ночного снижения АД.

В суточном профиле АД специального рассмотрения заслуживает его утреннее повышение. Многочисленные исследования свидетельствуют, что большинство сердечно-сосудистых катастроф приходится на утренние часы. В этот период времени происходит наибольшее по сравнению с другими периодами суток число инфарктов миокарда, мозговых инсультов, злокачественных сердечных аритмий, приводящих к внезапной смерти даже у лиц с АГ без клинических проявлений коронарной болезни сердца [13].

При анализе показателей СМАД в утренние часы были получены статистически значимые различия по величине ВУП и СУП, как САД, так и ДАД у пациентов с ХОБЛ в сочетании с АГ, так и без нее, что указывает на высокую степень сердечно-сосудистого риска у данных больных (табл. 3). ВУП САД и ДАД была достоверно ниже в группе больных с изолированной ХОБЛ (121,0 [110,0-124,0] мм рт.ст. и 112,0 [107,0-116,0] мм рт.ст. соответственно). Выявлены статистически значимые различия по показателям СУП АД в обследованных группах, при этом показатели СУП во всех группах, включая лиц с изолированной ХОБЛ, значительно превышали нормативные показатели.

Таблица 3.

Показатели утренней динамика АД у обследуемых пациентов (Ме [Q₂₅-Q₇₅])

Показатели	1. ХОБЛ (n=21 чел.)	2. ХОБЛ+АГ (n=44 чел.)	3. АГ (n=32 чел.)	<i>P</i>
Величина утреннего подъема САД, мм рт.ст.	121,0 [110,0-124,0]	134,0 [124,5-148,5]	133,0 [126,0-144,5]	$p_{1,2}=0,4$ $p_{1,3}=0,05$ $p_{2,3}=0,002$
Скорость утреннего подъема САД, мм рт.ст.	10,0 [8,0-11,0]	12,0 [11,0-14,0]	12,6 [10,35-14,8]	$p_{1,2}=0,2$ $p_{1,3}=0,003$ $p_{2,3}=0,001$
Величина утреннего подъема ДАД, мм рт.ст.	112,0 [107,0-116,0]	130,5 [119,5-146,5]	120,0 [112,5-134,0]	$p_{1,2}=0,4$ $p_{1,3}=0,05$ $p_{2,3}=0,1$
Скорость утреннего подъема ДАД, мм рт.ст.	8,4 [8,0-10,0]	9,0 [7,5-13,2]	11,0 [8,3-12,8]	$p_{1,2}=0,7$ $p_{1,3}=0,001$ $p_{2,3}=0,001$

Заключение

Сравнительный анализ изучаемых показателей СМАД в исследуемых группах позволил выделить следующие особенности. У пациентов с ХОБЛ в условиях коморбидности выявлены более высокие среднесуточные показатели АД и повышение вариабельности АД, которое может рассматриваться в качестве фактора риска неблагоприятного прогноза заболевания. Установлены статистически значимые различия по показателям ВУП АД и СУП АД. У пациентов ХОБЛ в условиях коморбидности преобладали патологические типы суточной кривой АД «нон-диппер» и «найт-пикер», характеризующиеся, прежде всего, недостаточной степенью ночного снижения АД.

Список литературы

1. Адашева Т.В., Задионченко В.С., Павлов С.В. и др. Эффективность и безопасность применения селективного β 1-адреноблокатора Кординорма у больных артериальной гипертонией и хронической обструктивной болезнью легких // РМЖ. 2011. Т.19 № 2. С. 1–4.
2. Аксенова Т.А., Горбунов В.В., Пархоменко Ю.В. Суточное мониторирование центрального аортального давления у больных с сочетанием гипертонической болезни и хронической обструктивной болезни легких // Клиническая медицина. 2013. Т. 91. № 7. С. 43–47.
3. Баздырев Е.Д., Герасимова Е.Б., Поликутина О.М. и др. Сердечно-сосудистые факторы риска у пациентов с хронической обструктивной болезнью легких // Клиницист. 2014. №8(1). С. 22–27. <https://doi.org/10.17650/1818-8338-2014-1-22-27>
4. Вёрткин А.Л., Ховасова Н.О. Коморбидность – новая патология. Технологии её профилактики и лечения // Архив внутренней медицины. 2013. (4). С. 68-72. <https://doi.org/10.20514/2226-6704-2013-0-4-68-72>
5. Глобальная стратегия диагностики, лечения и профилактики хронической обструктивной болезни легких (пересмотр 2014 г.) / Пер. с англ. под ред. А.С. Белевского. М.: Российское респираторное общество, 2014. 92 с.
6. Деревянных Е.В., Балашова Н.А., Яскевич Р.А., Москаленко О.Л. Частота встречаемости, структура артериальной гипертонии и комплаентность среди врачей крупной клинической больницы города Красноярск // В мире научных открытий. 2018. Т. 10. № 4. С. 223–244. <https://doi.org/10.12731/wsd-2018-4-223-244>
7. Задионченко В.С., Адашева Т.В., Ли В.В. и др. Артериальная гипертензия и хроническая обструктивная болезнь легких – проблемы выбора терапии // Лечащий врач. 2012. № 7. С. 77–81.

8. Кароли Н.А., Сергеева В.А. Суточный мониторинг артериального давления у пациентов с хронической обструктивной болезнью легких // Саратовский научно-медицинский журнал. 2009. Т. 5. № 1. С. 64–67.
9. Козлов Е.В. Структурно-функциональные изменения сердечно-сосудистой системы у пациентов, страдающих артериальной гипертонией в сочетании с хронической обструктивной болезнью легких // Сибирское медицинское обозрение. 2016. № 3 (99). С. 56–66.
10. Козлов Е.В., Деревянных Е.В., Балашова Н.А. и др. Хроническая обструктивная болезнь легких как социально–экономическое бремя взрослого населения (научный обзор) // В мире научных открытий. 2018. Т. 10. № 3. С. 180–199. <https://doi.org/10.12731/wsd-2018-3-180-199>.
11. Козлов Е.В., Петрова М.М., Деревянных Е.В. и др. Применение препарата «НОЛИПРЕЛ А БИ–ФОРТЕ» у мужчин пожилого возраста с хронической обструктивной болезнью легких в сочетании с артериальной гипертензией // Артериальная гипертензия. 2015. Т. 21. № 2. С. 197–205.
12. Козлов Е.В., Поликарпов Л.С., Петрова М.М., Деревянных Е.В. Системное артериальное давление в легочном стволе и вариабельность суточного мониторинга артериального давления у лиц мужского пола при коморбидности хронической обструктивной болезни легких и артериальной гипертонии // Сибирское медицинское обозрение. 2013. № 5 (83). С. 64–69.
13. Крючкова О.Н., Турна Э.Ю., Маргынюк М.А. Артериальная гипертензия у больных ХОБЛ: патогенетические особенности и суточная динамика артериального давления // Крымский терапевтический журнал. 2015. № 2 (25). С. 5–9.
14. Подьянова А.И., Костарева Р.А. Особенности показателей суточного мониторинга артериального давления у больных хронической обструктивной болезнью лёгких разной степени тяжести // Врач-аспирант. 2018. Т. 89. № 4. С. 39–45.
15. Провоторов В.М., Будневский А.В., Семенкова Г.Г., Шишкина Е.С. Провоспалительные цитокины при сочетании ишемической болезни сердца и хронической обструктивной болезни легких // Клиническая медицина. 2015. №2. С. 5–9.
16. Смирнова М.И., Горбунов В.М., Курехян А.С. и др. Различные виды вариабельности артериального давления у больных артериальной гипертонией и хроническими болезнями нижних дыхательных путей // Рациональная фармакотерапия в кардиологии. 2018. №14(6). С.816-825. DOI:10.20996/1819-6446-2018-14-6-816-825.
17. Чазова И.Е., Чучалин А.Г., Зыков К.А., Ратова Л.Г. Диагностика и лечение пациентов с артериальной гипертонией и хронической обструктивной

- болезнью легких (Рекомендации Российского медицинского общества по артериальной гипертензии и Российского респираторного общества) // Системные гипертензии. 2013. №1. С. 5–34.
18. Barbé F, Durán-Cantolla J, Capote F, de la Peña M, Chiner E, Masa JF et al. Long-term effect of continuous positive airway pressure in hypertensive patients with sleep apnea // *Am. J. Respir. Crit. Care. Med.* 2010. N.181, pp. 718–726.
 19. Cao J.J., Arnold A.M., Manolio T.A. et al. Association of carotid artery intima-media thickness, plaques, and C-reactive protein with future cardiovascular disease and all-cause mortality: the Cardiovascular Health Study // *Circulation.* 2007. N.116, pp. 32–38.
 20. Ghoorah K., De Soyza A., Kunadian V. Increased cardiovascular risk in patients with chronic obstructive pulmonary disease and the potential mechanisms linking the two conditions: a review // *Cardiol. Rev.* 2013. N.21, pp. 196–202.
 21. Heindl S., Lehnert M., Criée C.P. et al. Marked sympathetic activation in patients with chronic respiratory failure // *Am. J. Respir. Crit. Care. Med.* 2001. N.164, pp. 597–601.
 22. Mannino D.M., Thorn D., Swensen A., Holguin F. Prevalence and outcomes of diabetes, hypertension and cardiovascular disease in COPD // *Eur. Respir. J.* 2008. N32. P. 962-969. doi: 10.1183/09031936.00012408, 11.
 23. Mapel D.W., Dedrick D., Davis K. Trends and cardiovascular comorbidities of COPD patients in the Veterans Administration Medical System, 1991–1999 // *COPD.* 2005. N2, pp. 35–41.
 24. Müllerova H., Agustí A., Erqou S., Mapel D.W. Cardiovascular comorbidity in COPD. Systematic literature review // *Chest.* 2013. N144, pp. 1163–1178.
 25. Ntritsos G., Franek J., Belbasis L. et al. Gender-specific estimates of COPD prevalence: a systematic review and meta-analysis. // *International Journal of Chronic Obstructive Pulmonary Disease.* 2018. Vol.13, pp. 1507–1514. doi:10.2147/COPD.S146390.
 26. Манчук В.Т., Смирнова О.В. Использование методов нейросетевого моделирования и дискриминантного анализа для оценки состояния иммунного статуса у больных острым нелимфобластным лейкозом // *Якутский медицинский журнал.* 2010. № 2 (30). С. 77–79.
 27. Савченко А.А., Смирнова О.В., Манчук В.Т., Москов В.И. Способ прогнозирования геморрагических осложнений после химиотерапии у больных острыми лейкозами. Патент на изобретение RUS 2324190 15.02.2006.

References

1. Adasheva T.V., Zadionchenko V.S., Pavlov S.V. i dr. EHffektivnost' i bezopasnost' primeneniya selektivnogo β 1-adrenoblokatora Kordinorma u bol'nyh

- arterial'noj gipertoniej i hronicheskoy obstruktivnoj bolezni'yu legkih [Efficacy and safety of the use of selective β_1 – adrenergic blocker Kordinorm in patients with arterial hypertension and chronic obstructive pulmonary disease]. *RMZH* [Russian medical journal]. 2011. V.19 № 2, pp. 1–4.
2. Aksenova T.A., Gorbunov V.V., Parhomenko Y.V. Sutochnoe monitorirovanie central'nogo aortal'nogo davleniya u bol'nyh s sochetaniem gipertonicheskoy bolezni i hronicheskoy obstruktivnoj bolezni legkih [Daily monitoring of central aortic pressure in patients with a combination of hypertension and chronic obstructive pulmonary disease]. *Klinicheskaya medicina* [Clinical medicine]. 2013. V. 91. № 7, pp. 43–47.
 3. Bazdyrev E.D., Gerasimova E.B., Polikutina O.M. i dr. Serdechno-sosudistyye faktory riska u pacientov s hronicheskoy obstruktivnoj bolezni'yu legkih [Cardiovascular risk factors in patients with chronic obstructive pulmonary disease]. *Klinitsist* [Clinician]. 2014. №8(1), pp. 22–27. <https://doi.org/10.17650/1818-8338-2014-1-22-27>.
 4. Vyortkin A.L., Hovosova N.O. Komorbidnost' – novaya patologiya. Tekhnologii eyo profilaktiki i lecheniya [Comorbidity is a new pathology. Technologies for its prevention and treatment]. *Arhiv vnutrennej mediciny* [Archives of internal medicine]. 2013. № (4), pp. 68–72. <https://doi.org/10.20514/2226-6704-2013-0-4-68-72>.
 5. *Global'naya strategiya diagnostiki, lecheniya i profilaktiki hronicheskoy obstruktivnoj bolezni legkih (peresmotr 2014 g.)* [Global strategy for the diagnosis, treatment and prevention of chronic obstructive pulmonary disease (revision 2014)]. / ed. A.S. Belevsky. M.: Russian Respiratory Society. 2014. 92 p.
 6. Derevyannyh E.V., Balashova N.A., Yaskevich R.A., Moskalenko O.L. CHastota vstrechaemosti, struktura arterial'noj gipertonii i komplaentnost' sredi vrachej krupnoj klinicheskoy bol'nicy goroda Krasnoyarska [The frequency of occurrence, the structure of arterial hypertension and compliance among doctors of a large clinical hospital in Krasnoyarsk]. *V mire nauchnykh otkrytij* [In the world of scientific discoveries]. 2018. V. 10. № 4. P. 223-244. <https://doi.org/10.12731/wsd-2018-4-223-244/>
 7. Zadionchenko V.S., Adasheva T.V., Li V.V. i dr. Arterial'naya gipertenziya i hronicheskaya obstruktivnaya bolezni' legkih – problemy vybora terapii [Arterial hypertension and chronic obstructive pulmonary disease – problems of choice of therapy]. *Lechashchij vrach* [The attending physician]. 2012. № 7, pp. 77–81.
 8. Karoli N.A., Sergeeva V.A. Sutochnyj monitoring arterial'nogo davleniya u pacientov s hronicheskoy obstruktivnoj bolezni'yu legkih [Daily monitoring of blood pressure in patients with chronic obstructive pulmonary disease]. *Sara-*

- tovskij nauchno-medicinskij zhurnal* [Saratov Journal of Medical Scientific]. 2009. V. 5. № 1, pp. 64–67.
9. Kozlov E.V. Strukturno-funkcional'nye izmeneniya serdechno-sosudistoj sistemy u pacientov, stradayushchih arterial'noj gipertoniej v sochetanii s hronicheskoy obstruktivnoj bolezn'yu legkih [Structural and functional changes of the cardiovascular system in patients suffering from arterial hypertension in combination with chronic obstructive pulmonary disease]. *Sibirskoe medicinskoe obozrenie* [Siberian Medical Review]. 2016. № 3 (99), pp. 56–66.
 10. Kozlov E.V., Derevyannyh E.V., Balashova N.A. et al. Hronicheskaya obstruktivnaya bolezn' legkih kak social'no-ehkonomicheskoe bremya vzroslogo naseleniya (nauchnyj obzor) [Chronic obstructive pulmonary disease as a socio – economic burden of the adult population (scientific review)]. *V mire nauchnyh otkrytij* [In the world of scientific discoveries]. 2018. V. 10. № 3, pp. 180–199. <https://doi.org/10.12731/wsd-2018-3-180-199>.
 11. Kozlov E.V., Petrova M.M., Derevyannyh E.V. i dr. Primenenie preparata «NOLIPREL A BI-FORTE» u muzhchin pozhilogo vozrasta s hronicheskoy obstruktivnoj bolezn'yu legkih v sochetanii s arterial'noj gipertenziej [Use of the preparation “NOLIPREL A B-FORTE” in elderly men with chronic obstructive pulmonary disease in combination with arterial hypertension]. *Arterial'naya gipertenziya* [Arterial hypertension]. 2015. V. 21. № 2, pp. 197–205.
 12. Kozlov E.V., Polikarpov L.S., Petrova M.M., Derevyannyh E.V. Sistemnoe arterial'noe davlenie v legochnom stvole i variabel'nost' sutochnogo monitoringa arterial'nogo davleniya u lic muzhskogo pola pri komorbidnosti hronicheskoy obstruktivnoj bolezn'i legkih i arterial'noj gipertonii [Systemic arterial pressure in the pulmonary trunk and variability of the daily monitoring of arterial pressure in males with comorbidity of chronic obstructive pulmonary disease and arterial hypertension]. *Sibirskoe medicinskoe obozrenie* [Siberian Medical Review]. 2013. № 5 (83), pp. 64–69.
 13. Kryuchkova O.N., Turna E.H.YU., Martynyuk M.A. Arterial'naya gipertenziya u bol'nyh HOBL: patogeneticheskie osobennosti i sutochnaya dinamika arterial'nogo davleniya [Hypertension in patients with COPD: pathogenetic features and daily dynamics of blood pressure]. *Krymskij terapevticheskij zhurnal* [Crimean therapeutic journal]. 2015. № 2 (25), pp. 5–9.
 14. Pod'yanova A.I., Kostareva R.A. Osobennosti pokazatelej sutochnogo monitorirovaniya arterial'nogo davleniya u bol'nyh hronicheskoy obstruktivnoj bolezn'yu lyogkih raznoj stepeni tyazhesti [Features of indicators of daily monitoring of blood pressure in patients with chronic obstructive pulmonary disease of varying severity]. *Vrach-aspirant*. 2018. V. 89. № 4, pp. 39–45.

15. Provotorov V.M., Budnevskij A.V., Semenkova G.G., SHishkina E.S. Provo-spalitel'nye citokiny pri sochetanii ishemicheskoy bolezni serdca i hronicheskoy obstruktivnoj bolezni legkih [Pro-inflammatory cytokines in combination with ischemic heart disease and chronic obstructive pulmonary disease]. *Klinicheskaya medicina* [Clinical Medicine]. 2015. №2, pp. 5–9.
16. Smirnova M.I., Gorbunov V.M., Kurekhyan A.S. i dr. Razlichnye vidy variabel'nosti arterial'nogo davleniya u bol'nyh arterial'noj gipertoniej i hronicheskimi boleznyami nizhnih dyhatel'nyh putej [Various types of blood pressure variability in patients with arterial hypertension and chronic lower respiratory tract diseases]. *Racional'naya farmakoterapiya v kardiologii* [Rational Pharmacotherapy in Cardiology]. 2018. №14(6). P.816-825. DOI:10.20996/1819-6446-2018-14-6-816-825.
17. Chazova I.E., Chuchalin A.G., Zykov K.A., Ratova L.G. Diagnostika i lechenie pacientov s arterial'noj gipertoniej i hronicheskoy obstruktivnoj boleznyu legkih (Rekomendacii Rossijskogo medicinskogo obshchestva po arterial'noj gipertonii i Rossijskogo respiratornogo obshchestva) [Diagnosis and treatment of patients with arterial hypertension and chronic obstructive pulmonary disease (Recommendations of the Russian Medical Society on Arterial Hypertension and the Russian Respiratory Society)]. *Sistemnye gipertenzii* [Systemic hypertension]. 2013. №1, pp. 5–34.
18. Barbé F, Durán–Cantolla J, Capote F, de la Peña M, Chiner E, Masa JF et al. Long-term effect of continuous positive airway pressure in hypertensive patients with sleep apnea. *Am. J. Respir. Crit. Care. Med.* 2010. N.181, pp. 718–726.
19. Cao J.J., Arnold A.M., Manolio T.A. et al. Association of carotid artery intima–media thickness, plaques, and C-reactive protein with future cardiovascular disease and all–cause mortality: the Cardiovascular Health Study. *Circulation.* 2007. N.116, pp. 32–38.
20. Ghoorah K., De Soyza A., Kunadian V. Increased cardiovascular risk in patients with chronic obstructive pulmonary disease and the potential mechanisms linking the two conditions: a review. *Cardiol. Rev.* 2013. N.21, pp. 196–202.
21. Heindl S., Lehnert M., Criée C.P. et al. Marked sympathetic activation in patients with chronic respiratory failure. *Am. J. Respir. Crit. Care. Med.* 2001. N.164, pp. 597–601.
22. Mannino D.M., Thorn D., Swensen A., Holguin F. Prevalence and outcomes of diabetes, hypertension and cardiovascular disease in COPD. *Eur. Respir. J.* 2008. N32. S. 962-969. doi: 10.1183/09031936.00012408, 11.
23. Mapel D.W., Dedrick D., Davis K. Trends and cardiovascular comorbidities of COPD patients in the Veterans Administration Medical System, 1991–1999. *COPD.* 2005. N2, pp. 35–41.

24. Müllerova H., Agustí A., Erqou S., Mapel D.W. Cardiovascular comorbidity in COPD. Systematic literature review. *Chest*. 2013. N144, pp. 1163–1178.
25. Ntritsos G., Franek J., Belbasis L. et al. Gender-specific estimates of COPD prevalence: a systematic review and meta-analysis. *International Journal of Chronic Obstructive Pulmonary Disease*. 2018. Vol.1, pp. 1507–1514. doi:10.2147/COPD.S146390.
26. Manchuk V.T., Smirnova O.V. Ispol'zovanie metodov nejrosetevogo modelirovaniya i diskriminantnogo analiza dlya ocenki sostoyaniya immunnogo statusa u bol'nyh ostrym nelimfoblastnym lejkozom [Using methods of neural network modeling and discriminant analysis to assess the state of the immune status in patients with acute non-lymphoblastic leukemia]. *Yakutskij medicinskij zhurnal* [Yakut Medical Journal]. 2010. № 2 (30), pp. 77–79.
27. Savchenko A.A., Smirnova O.V., Manchuk V.T., Moskov V.I. Sposob prognozirovaniya gemorragicheskikh oslozhenij posle himioterapii u bol'nyh ostrymi lejkozami [A method for predicting hemorrhagic complications after chemotherapy in patients with acute leukemia]. Patent na izobretenie [Patent for invention] RUS 2324190 15.02.2006.

ДААННЫЕ ОБ АВТОРАХ

Козлов Евгений Вячеславович, доцент кафедры пропедевтики внутренних болезней и терапии, заведующий пульмонологическим отделением, кандидат медицинских наук

ГБОУ ВПО «КрасГМУ им. проф. Ф.В. Войно–Ясенецкого» МЗ РФ; КГБУЗ «Красноярская межрайонная клиническая больница скорой медицинской помощи имени Н.С. Карповича»

ул. Партизана Железняка, 1а, г. Красноярск, 660022, Российская Федерация; ул. Курчатова, 17, г. Красноярск, 660062, Российская Федерация

kev-pulmonolog@mail.ru

Яскевич Роман Анатольевич, доцент кафедры пропедевтики внутренних болезней и терапии, ведущий научный сотрудник группы патологии сердечно–сосудистой системы, кандидат медицинских наук, доцент ГБОУ ВПО «КрасГМУ им. проф. Ф.В. Войно–Ясенецкого» МЗ РФ; Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Научно-исследовательский институт медицинских проблем Севера»
ул. Партизана Железняка, 1а, г. Красноярск, 660022, Российская Федерация; ул. Партизана Железняка, 3г, г. Красноярск, 660022,

Российская Федерация
cardio@impn.ru

Москаленко Ольга Леонидовна, старший научный сотрудник, кандидат биологических наук
Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Научно-исследовательский институт медицинских проблем Севера» ул. Партизана Железняка, 3г, г. Красноярск, 660022, Российская Федерация
gre-ll@mail.ru

Кочергина Ксения Николаевна, студент
ГБОУ ВПО «КрасГМУ им. проф. Ф.В. Войно-Ясенецкого» МЗ РФ ул. Партизана Железняка, 1а, г. Красноярск, 660022, Российская Федерация
ko4ergina.ksen@gmail.com

DATA ABOUT THE AUTHORS

Kozlov Evgeny Vyacheslavovich, Associate Professor at Department of Propeudeutics of Internal Diseases and Therapy, Head of Pulmonology Department, Candidate of Medical Science
Krasnoyarsk State Medical University named after Professor V.F. Voino-Yasenezkiy; Krasnoyarsk Interdistrict Clinical Hospital of Emergency Medical Care. N.S. Karpovich
1a, P. Zheleznyaka St., Krasnoyarsk, 660022, Russian Federation; 17, Kurchatov St., Krasnoyarsk, 660062, Russian Federation
kev-pulmonolog@mail.ru

Yaskevich Roman Anatolyevich, Associate Professor at Department of Propeudeutics of Internal Diseases and Therapy, Leading Researcher of the Group Pathology of the Cardiovascular System, Candidate of Medical Science, Docent
Krasnoyarsk State Medical University named after Professor V.F. Voino-Yasenezkiy; Scientific Research Institute of medical problems of the North
1a, P. Zheleznyaka St., Krasnoyarsk, 660022, Russian Federation; 3g, P. Zheleznyaka St., Krasnoyarsk, 660022, Russian Federation
cardio@impn.ru

Moskalenko Olga Leonidovna, Senior Researcher, Candidate of Biological Sciences

*Scientific Research Institute of medical problems of the North
3g, P. Zheleznyaka St., Krasnoyarsk, 660022, Russian Federation
gre-ll@mail.ru*

Kochergina Ksenia Nikolaevna, student

*Krasnoyarsk State Medical University named after Professor V.F. Voino-Yasenezkiy
1a, P. Zheleznyaka St., Krasnoyarsk, 660022, Russian Federation
ko4ergina.ksen@gmail.com*

DOI: 10.12731/2658-6649-2019-11-4-56-73

УДК 572.512:616.24-036.12:616.12-008.331.1

АНТРОПОМЕТРИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ И КОМПОНЕНТНЫЙ СОСТАВ МАССЫ ТЕЛА У МУЖЧИН С ХРОНИЧЕСКОЙ ОБСТРУКТИВНОЙ БОЛЕЗНЬЮ ЛЕГКИХ В УСЛОВИЯХ КОМОРБИДНОСТИ

Козлов Е.В., Яскевич Р.А., Москаленко О.Л., Кочергина К.Н.

Цель: Изучение и сравнительный анализ компонентного состава массы тела и антропометрических показателей у мужчин с хронической болезнью легких (ХОБЛ) при коморбидности с артериальной гипертензией (АГ).

Материалы и методы. В исследование было включено 136 пациентов мужского пола, средний возраст 61 лет. Из них пациентов с ХОБЛ в сочетании с АГ – 63 человека, пациентов с ХОБЛ без АГ 29 человек. Группу сравнения составили 44 пациента с АГ без ХОБЛ. Протокол исследования включал: клинические, инструментальные и лабораторные методы исследования.

Результаты. В ходе проведенного исследования были выделены закономерности распределения конституциональных типов у мужчин с ХОБЛ в условиях коморбидности, а также установлены особенности антропометрических показателей и компонентного состава массы тела в исследуемых группах. Особенностью распределения мужчин по конституциональным типам является преобладание лиц с грудным конституциональным типом среди мужчин с ХОБЛ и преобладание лиц с мускульным конституциональным типом среди мужчин с АГ и ХОБЛ и АГ. Получены данные о ростовых параметрах, компонентном составе тела у представителей с ХОБЛ в зависимости от степени тяжести заболевания. При прогрессировании ХОБЛ отмечается тенденция к уменьшению ИМТ и снижению жировой и мышечной компонент массы тела.

Заключение. Установлено, что в при прогрессирования ХОБЛ уменьшаются значения ИМТ, с параллельным увеличением доли пациентов с нормальной массой тела, за счет уменьшения доли больных с избыточной массой тела и ожирением.

Ключевые слова: хроническая обструктивная болезнь легких; артериальная гипертония; коморбидность; соматотип; масса тела.

ANTHROPOMETRIC FEATURES AND COMPONENT STRUCTURE OF BODY MASS IN MEN WITH CHRONIC OBSTRUCTIVE PULMONARY DISEASE IN CONDITIONS OF COMORBIDITY

Kozlov E.V., Yaskevich R.A., Moskalenko O.L., Kochergina K.N.

The purpose of the study. The study and comparative analysis of the component composition of body weight and anthropometric parameters in men with chronic lung disease (COPD) with comorbidity with arterial hypertension (AH).

Materials and methods. The study included 136 male patients, mean age 61 years. Of these, patients with COPD in combination with hypertension – 63 people, patients with COPD without hypertension 29 people. The comparison group consisted of 44 patients with hypertension without COPD. The study protocol included: clinical, instrumental and laboratory research methods.

Results. In the course of the study, the patterns of distribution of constitutional types among men with COPD under conditions of comorbidity were identified, and the characteristics of anthropometric indices and component composition of body weight in the studied groups were established. A distinctive feature of the distribution of men by constitutional types is the predominance of persons with breast constitutional type among men with COPD and the predominance of persons with muscular constitutional type among men with hypertension and COPD and hypertension. Data were obtained on height-weight parameters, component composition of the body in representatives with COPD, depending on the severity of the disease. With the progression of COPD, there is a tendency to a decrease in BMI and a decrease in the fat and muscle component of body weight.

Conclusion. It has been established that during the progression of COPD, the values of BMI decrease, with a parallel increase in the proportion of patients with normal body weight, due to a decrease in the proportion of patients with overweight and obesity.

Keywords: chronic obstructive pulmonary disease; arterial hypertension; comorbidity; somatotype; body weight.

Введение

По оценкам Всемирной Организации Здравоохранения (ВОЗ), хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ) станет 3^й ведущей причиной смерти в мире к 2030 году [5, с. 23–25; 10, с. 180–199]. В настоящее время ХОБЛ рассматривается как системное заболевание, часто ассоциирующееся с сердечно-сосудистыми заболеваниями, метаболическим синдромом (МС) и сахарным диабетом (СД) [3, с. 127–134; 10, с. 180–199; 16, с. 109–118]. Довольно часто встречается коморбидность артериальной гипертензии (АГ) и ХОБЛ [10, с. 180–199; 16, с. 109–118; 18, с. 5–34].

Индивидуально-типологические особенности человека могут служить маркерами, отражающие особенности клинических проявлений и позволяющие прогнозировать тяжесть течения тех или иных заболеваний [13, с. 10–14; 15, с. 14–19; 19, с. 125]. Показано, что конституциональная диагностика выявляет коррелятивные связи между антропометрическими особенностями человека и выраженностью клинических проявлений той или иной патологии [1, с. 453–459; 6, с. 19–21; 7, с. 21–23; 8, с. 252–256; 29, с. 47–63]. Обнаружено неблагоприятное влияние снижения индекса массы тела (ИМТ) у пациентов, страдающих ХОБЛ, на течение заболевания, частоту обострений, толерантность к физической нагрузке [11, с. 14–19; 12, с. 42–48; 14, с. 60–63; 24, с. 533–538; 27, с. 424–30]. Избыток массы тела, ожирение также нередко наблюдаются у пациентов с ХОБЛ, что приводит не только к снижению показателей, характеризующих функцию внешнего дыхания, но и к развитию сердечно-сосудистой патологии и нарушению углеводного обмена [1, с. 453–459; 16, с. 109–118; 17, с. 439–447; 28, с. 15–22]. Для объективной оценки соматического типа в комплекс соматодиагностики обязательно должен быть включен анализ компонентного состава тела [21, с. 43–52]. Соотношение мышечного, костного и жирового компонентов в значительной степени зависит от среды обитания, особенностей питания, физической активности и воздействия стрессовых факторов [4, с. 330–333; 29, с. 47–63; 22, с. 10–34]. Значимость изучения соотношения указанных компонентов в теории и практике конституциологии отмечалась рядом авторов [4, с. 330–333; 11, с. 14–19; 26, с. e0180928; 27, с. 424–30]. Снижение массы тела и, в частности, мышечной массы – независимые предикторы смертности при ХОБЛ. Вместе с тем, нередко случаи снижения мышечной массы при нормальном или повышенном ИМТ [26, с. e0180928]. Снижение безжировой массы тела (главным образом, за счет мышечной ткани) – значимая проблема у 35% пациентов с тяжелой и 20% со средней степенью ХОБЛ [14, с. 60–63]. Известно, что

индекс массы тела (ИМТ) является наиболее распространенным методом выявления избыточной массы тела и ожирения. Данный показатель не ограничивает массу жировой и мышечной ткани, однако в высокой степени ассоциирован с ними [9, с. 26–46; 12, с. 42–48; 27, с. 424–30; 29, с. 47–63]. Влияние средовых факторов наиболее динамично отражают изменения жирового компонента массы тела. Аномалии содержания и особенности распределения жира в организме человека являются диагностически важным признаком многих патологических состояний [26, с. e0180928].

В связи с этим большой интерес представляет изучение антропометрических особенностей и компонентного состава массы тела у пациентов с ХОБЛ для комплексной оценки состояния и персонализации лечения, а нормализация распределения и количества жировой ткани значительно снизит риски сопутствующих заболеваний и в итоге приведет к увеличению продолжительность жизни пациентов [11, с. 14–19].

Цель исследования

Изучение и сравнительный анализ компонентного состава массы тела и антропометрических показателей у мужчин с ХОБЛ при коморбидности с АГ.

Материалы и методы

В исследование было включено 136 пациентов мужского пола, средний возраст 61 [57–68] лет. Из них пациенты с ХОБЛ в сочетании с АГ – 63 чел. (группа №2) средний возраст 64 [58–70] лет, пациентов с ХОБЛ без АГ 29 чел. (группа №1) средний возраст 59 [52–69] лет. Группу сравнения составили 44 пациента с АГ без ХОБЛ (группа №3), средний возраст 60 [58–64] лет.

Протокол исследования включал: клинические, инструментальные и лабораторные методы исследования. Верификация диагноза ХОБЛ и оценка степени тяжести проводилась в соответствии с критериями GOLD (Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease, update 2014) [5, с. 23–25]. Верификацию АГ проводили согласно Рекомендациям по диагностике и лечению АГ Всероссийского научного общества кардиологов (ВНОК, 2013) [18, с. 5–34].

Антропометрическое исследование проводилось по общепринятым правилам антропометрических измерений и включало в себя определение продольных, поперечных, обхватных размеров тела, его массы и силовые показатели. По методике J. Matiegka (1921) определяли толщину кожно-жировых складок, дистальные костные диаметры (плеча, предплечья, бедра и голени), а также обхваты плеча, предплечья, бедра и голени.

Для определения компонентного состава массы тела использовали методику фракционирования массы тела на мышечный, костный и жировой компоненты. Вычисление жирового, мышечного и костного компонентов массы тела проводили по специальным формулам. Соматотипирование проводилось по методу Бунака В.В. (1931) [2, с. 2–7] в модификации Чтецова В.П. с соавт. (1978) [20, с. 3–22], основывалось на 5-балльной оценке трех компонентов состава тела человека: жирового, мышечного и костного. При определении соматотипа мужчин использовали терминологию, предложенную Бунаком В.В. (1931): грудной, грудно-мышечный, мышечно-грудной, мышечный, мышечно-брюшной, брюшно-мышечный, брюшной, грудно-брюшной, брюшно-грудной типы и т.п. [2, с. 2–7]. Соматотипы определялись согласно схеме возможного сочетания баллов.

Индекс массы тела (ИМТ) рассчитывался по формуле: вес (кг)/рост (m^2). За ожирение принимали ИМТ ≥ 30 кг/ m^2 . Обхват талии (ОТ) измеряли по стандартной методике. Абдоминальное ожирение для мужчин определяли при ОТ ≥ 102 см. Индекс висцерального ожирения (ИВО) для мужчин рассчитывали по формуле: ИВО = $[ОТ/39,68 + (1,88 \cdot ИМТ)] \cdot (ТГ/1,03) \cdot (1,31/ЛВП)$ [23, с. 920-922]. Индекс продукта накопления липидов (ИПНЛ) для мужчин рассчитывали по формуле: ИПНЛ = $(ОТ-65) \cdot ТГ$ [25, с. 26].

Обработку полученных данных проводили при помощи пакета прикладных программ Statistica 6.0 (Statsoft Inc., США). Количественные значения представлялись в виде медианы (Me) и межквартильного интервала ($Q_{25}-Q_{75}$). Достоверность различий между показателями независимых выборок оценивали по непараметрическому критерию Манна-Уитни. При сравнении групп по качественному признаку использовали критерий χ^2 . Различия считали статистически значимыми при $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение

Для определения индивидуально-типологических особенностей обследованные мужчины были разделены на основании антропометрических данных по соматотипам (табл. 1). Грудной тип конституции среди мужчин с ХОБЛ встречался в 11 случаях из 29 (37,9%), 7 мужчин имели брюшной тип конституции (24,2%), мышечной тип – у 1 человека (3,5%). В 10 случаях (34,5%) принадлежность к остальным конституциональным группам установить не удалось (неопределенная конституция). Обладателей мышечного типа было достоверно меньше в сравнении с мужчинами, имеющими грудной тип ($\chi^2=10,5$, $df=1$, $p=0,001$), брюшной тип ($\chi^2=5,22$, $df=1$, $p=0,022$) и неопределенный тип ($\chi^2=9,09$, $df=1$, $p=0,003$).

Таблица 1.

**Частота встречаемости различных конституциональных типов
среди обследованных мужчин (Ме [Q₂₅-Q₇₅])**

Соматотип	a) ХОБЛ (+), АГ (-) (n=29)	b) ХОБЛ+АГ (n=63)	c) АГ (+), ХОБЛ (-) (n=44)	p
	Абс.(%)	Абс.(%)	Абс.(%)	
1. Грудной	11 (37,9)	16 (25,4)	7 (15,9)	p _{a,b} =0,220 p_{a,c}=0,033 p _{b,c} =0,239
2. Мышечный	1 (3,5)	10 (15,9)	18 (40,9)	p _{a,b} =0,088 p_{a,c}=0,001 p_{b,c}=0,045
3. Брюшной	7 (24,2)	22 (34,9)	15 (34,1)	p _{a,b} =0,301 p _{a,c} =0,365 p _{b,c} =0,929
4. Неопределенный	10 (34,5)	15 (23,8)	4 (9,1)	p _{a,b} =0,285 p_{a,c}=0,007 p_{b,c}=0,050
p	p _{1,2} = 0,001 p _{2,3} = 0,022 p _{1,3} =0,256 p _{2,4} = 0,003 p _{1,4} =0,785 p _{3,4} =0,387	p _{1,2} =0,187 p _{2,3} = 0,014 p _{1,3} =0,244 p _{2,4} =0,264 p _{1,4} =0,836 p _{3,4} =0,171	p _{1,2} = 0,009 p _{2,3} =0,509 p_{1,3}=0,049 p _{2,4} = 0,001 p _{1,4} =0,334 p _{3,4} = 0,004	

Среди мужчин с ХОБЛ и АГ большинство мужчин имели брюшной тип конституции – 22 из 63 случаев (34,9%), грудной тип конституции встречался у 16 мужчин (25,4%), мышечный тип – у 10 человек (15,9%). В 15 случаях (23,8%) отмечалась неопределенная конституция. Статистически значимые различия наблюдались только между пациентами с мышечным и брюшным типом конституции ($\chi^2=6,03$, $df=1$, $p=0,014$).

В группе мужчин, страдающих ХОБЛ без артериальной гипертензии, значительно чаще встречались представители мышечного типа – 18 человек (40,9%) и брюшного типа конституции – 15 мужчин (34,1%). Грудной тип имели 7 мужчин из 44 (15,9%), что достоверно меньше чем обладателей мышечного ($\chi^2=6,76$, $df=1$, $p=0,009$) и брюшного типов ($\chi^2=3,88$, $df=1$, $p=0,049$).

Резюмируя вышеизложенное, следует отметить, что грудной тип чаще встречался среди мужчин с ХОБЛ в отличие от больных с АГ ($\chi^2=4,56$, $df=1$, $p=0,033$), а мышечный тип, напротив, преобладал среди мужчин, страдающих АГ ($\chi^2=12,7$, $df=1$, $p=0,001$) и ХОБЛ и АГ ($\chi^2=4,01$, $df=1$, $p=0,045$), в сравнении с группой ХОБЛ. Среди мужчин с АГ и ХОБЛ и АГ несколько чаще, на уровне тенденции, встречались представители брюшного типа конституции. Полученные результаты согласуются с данными

Деревянных Е.В. с соавт. (2016, 2018) [6, с. 19–21; 7, с. 21–23; 8, с. 252–256] согласно которым высокая частота встречаемости АГ среди мужчин медицинских работников г. Красноярска отмечалась у лиц с брюшным соматотипом – 52,2%, а наименьшая с неопределенным – 11,5% [8, с. 252–256].

Проведен анализ уровней артериального давления (АД), компонентов массы тела и антропометрических индексов у мужчин с ХОБЛ и АГ (табл. 2). Средние показатели САД и ДАД имели статистически значимые различия в группах мужчин с ХОБЛ и ХОБЛ+АГ ($U=219,5$, $Z=5,83$, $p=0,001$) и с ХОБЛ и АГ ($U=262,0$, $Z=-4,23$, $p=0,001$). У лиц с АГ отмечались наибольшие значения массы тела (82,5 кг) и ИМТ (27,96 кг/м²) в сравнении с группой мужчин, имеющих в анамнезе ХОБЛ – 70,0 кг и 23,37 кг/м² ($U=307,5$, $Z=-3,72$, $p=0,001$). Наименьшие значения показателей жировой, мышечной и костной ткани отмечались у больных с ХОБЛ: количество жировой ткани – 10,56 кг, мышечной ткани – 27,05 кг, костной ткани – 11,03 кг. Наблюдается достоверное различие этих показателей с аналогичными в группе мужчин, страдающих АГ: количество жировой ткани – 18,17 кг ($U=367,0$, $Z=-3,05$, $p=0,002$), мышечной ткани – 35,8 кг ($U=100,0$, $Z=-6,06$, $p=0,001$), костной ткани – 13,35 кг ($U=282,5$, $Z=-4,0$, $p=0,001$).

По показателям ОТ, ОТ/ОБ, ОТ/рост•100, ИВО, ИПНЛ, ТГ/ЛПВП среди обследуемых статистически значимых различий выявлено не было. Наиболее низкие показатели ОТ (96,0), ОТ/ОБ (0,97), ОТ/рост•100 (54,95) и ИВО (1,36) наблюдались в группе мужчин, имеющих ХОБЛ и АГ. ИПНЛ был выше у мужчин с АГ (41,8), чем у мужчин с ХОБЛ (34,29), но различие между группами было статистически не значимо.

Проведен анализ компонентного состава массы тела у обследованных мужчин в зависимости от степени ХОБЛ (табл. 3).

Таблица 2.

Уровни артериального давления и показатели компонентного состава массы тела у обследованных мужчин (Ме [Q₂₅-Q₇₅])

Изучаемые показатели	1. ХОБЛ (+), АГ (-) (n=29)	2. ХОБЛ+АГ (n=63)	3. АГ (+), ХОБЛ (-) (n=44)	p
	Ме [Q ₂₅ -Q ₇₅]	Ме [Q ₂₅ -Q ₇₅]	Ме [Q ₂₅ -Q ₇₅]	
САД (мм рт.ст.)	120,0 [120,0 – 120,0]	130,0 [130,0 – 140,0]	130,0 [120,0 – 140,0]	$p_{1,2} = \mathbf{0,001}$ $p_{1,3} = \mathbf{0,001}$ $p_{2,3} = 0,114$
ДАД (мм рт.ст.)	80,0 [80,0 – 80,0]	80,0 [80,0 – 90,0]	80,0 [80,0 – 90,0]	$p_{1,2} = \mathbf{0,001}$ $p_{1,3} = \mathbf{0,005}$ $p_{2,3} = 0,224$

Окончание табл. 2.

Длина тела (см)	172,0 [168,0 – 176,0]	172,0 [168,0 – 176,0]	175,5 [171,5 – 180,0]	$p_{1,2} = 0,759$ $p_{1,3} = 0,1726$ $p_{2,3} = \mathbf{0,027}$
Масса тела (кг)	70,0 [60,0 – 82,0]	76,0 [65,0 – 90,0]	82,5 [76,0 – 98,5]	$p_{1,2} = 0,129$ $p_{1,3} = \mathbf{0,001}$ $p_{2,3} = \mathbf{0,016}$
ИМТ (кг/м ²)	23,37 [20,37 – 25,18]	25,1 [21,71 – 30,86]	27,96 [25,14 – 30,56]	$p_{1,2} = 0,076$ $p_{1,3} = \mathbf{0,001}$ $p_{2,3} = 0,064$
Жировая ткань (кг)	10,56 [4,84 – 16,64]	13,16 [8,11 – 21,92]	18,17 [10,42 – 24,10]	$p_{1,2} = 0,137$ $p_{1,3} = \mathbf{0,002}$ $p_{2,3} = 0,056$
Мышечная ткань (кг)	27,05 [22,8 – 28,96]	26,58 [23,29 – 31,66]	35,8 [33,3 – 40,66]	$p_{1,2} = 0,357$ $p_{1,3} = \mathbf{0,001}$ $p_{2,3} = \mathbf{0,001}$
Костная ткань (кг)	11,03 [10,3 – 12,07]	10,72 [9,09 – 12,65]	13,35 [12,07 – 15,14]	$p_{1,2} = 0,559$ $p_{1,3} = \mathbf{0,001}$ $p_{2,3} = \mathbf{0,001}$
ОТ	97,0 [88,0 – 110,0]	96,0 [21,08 – 56,0]	98,0 [88,5 – 108,5]	$p_{1,2} = 0,231$ $p_{1,3} = 0,866$ $p_{2,3} = 0,134$
ОТ/ОБ	0,98 [0,95 – 1,04]	0,97 [0,92 – 1,01]	0,98 [0,95 – 1,03]	$p_{1,2} = 0,114$ $p_{1,3} = 0,64$ $p_{2,3} = 0,216$
ОТ/рост•100	57,47 [50,55 – 62,5]	54,95 [49,11 – 60,36]	56,26 [50,58 – 63,08]	$p_{1,2} = 0,253$ $p_{1,3} = 0,757$ $p_{2,3} = 0,386$
ИВО	1,62 [0,98 – 2,79]	1,36 [1,01 – 2,04]	1,42 [0,85 – 2,03]	$p_{1,2} = 0,425$ $p_{1,3} = 0,335$ $p_{2,3} = 0,827$
ИПНЛ	34,29 [22,08 – 87,68]	36,48 [21,08 – 56,0]	41,8 [22,12 – 64,04]	$p_{1,2} = 0,491$ $p_{1,3} = 0,888$ $p_{2,3} = 0,36$
ТГ/ЛПВП	1,01 [0,64 – 1,65]	0,96 [0,71 – 1,42]	0,96 [0,63 – 1,47]	$p_{1,2} = 0,765$ $p_{1,3} = 0,769$ $p_{2,3} = 0,955$

По среднему росту среди обследуемых статистически значимых различий не выявлено: у обследованных с ХОБЛ II он составил 175,0 [169,0–182,0] см, с ХОБЛ III – 172,0 [167,0–175,0] см и с ХОБЛ IV – 170,0 [168,0–176,0] см соответственно. Статистически значимое увеличение длины тела наблюдается между группой мужчин без ХОБЛ (175,5 см) и больными с ХОБЛ III ($U = 505,0$, $Z = 2,4$, $p = 0,014$) и ХОБЛ IV ($U = 547,5$, $Z = 2,2$, $p = 0,028$).

Наблюдалась тенденция к уменьшению массы тела с увеличением степени ХОБЛ: масса тела была выше у лиц с ХОБЛ II, и составила 80,0 [70,0 – 88,0] кг в сравнении с ХОБЛ III – 75,0 [61,0 – 90,0] кг и ХОБЛ IV – 68,0 [60,0 – 83,0] кг, причем статистически значимое различие было между группами с ХОБЛ II и ХОБЛ IV ($U=270,5$, $Z=2,1$, $p=0,036$). Группа пациентов без ХОБЛ так же отличается большими показателями массы тела – 82,5 [76,0 – 98,5] кг в сравнении с мужчинами с ХОБЛ III ($U=500,0$, $Z=2,5$, $p=0,013$) и ХОБЛ IV ($U=417,5$, $Z=3,5$, $p=0,001$). Также среди мужчин с ХОБЛ II отмечались наибольшие показатели ИМТ – 24,76 [22,34 – 30,86] кг/м² в сравнении с пациентами, имеющими ХОБЛ III 24,66 [21,63 – 32,37] кг/м² ($U=387,5$, $Z=0,05$, $p=0,961$) и ХОБЛ IV 22,69 [20,37 – 27,68] кг/м² ($U=300,0$, $Z=1,6$, $p=0,105$) соответственно.

Таблица 3.

**Особенности компонентного состава массы тела у мужчин
в зависимости от степени тяжести ХОБЛ (Ме [Q₂₅-Q₇₅])**

Исучаемые показатели	1. ХОБЛ нет (n= 44)	2. ХОБЛ II (n= 23)	3. ХОБЛ III (n= 34)	4. ХОБЛ IV (n= 35)	p	
	Ме [Q ₂₅ -Q ₇₅]	Ме [Q ₂₅ -Q ₇₅]	Ме [Q ₂₅ -Q ₇₅]	Ме [Q ₂₅ -Q ₇₅]		
Длина тела, см	175,5 [171,5 – 180,0]	175,0 [169,0 – 182,0]	172,0 [167,0 – 175,0]	170,0 [168,0 – 176,0]	$p_{1,2}=0,953$ $p_{1,3}=0,014$ $p_{2,3}=0,082$	$p_{1,4}=0,028$ $p_{2,4}=0,165$ $p_{3,4}=0,713$
Масса тела, кг	82,5 [76,0 – 98,5]	80,0 [70,0 – 88,0]	75,0 [61,0 – 90,0]	68,0 [60,0 – 83,0]	$p_{1,2}=0,204$ $p_{1,3}=0,013$ $p_{2,3}=0,189$	$p_{1,4}=0,001$ $p_{2,4}=0,036$ $p_{3,4}=0,394$
ИМТ, кг/м ²	27,96 [25,14 – 30,56]	24,76 [22,34 – 30,86]	24,66 [21,63 – 32,37]	22,69 [20,37 – 27,68]	$p_{1,2}=0,097$ $p_{1,3}=0,124$ $p_{2,3}=0,961$	$p_{1,4}=0,001$ $p_{2,4}=0,105$ $p_{3,4}=0,175$
Жировая ткань, кг	18,17 [10,42 – 24,10]	13,46 [9,3 – 16,89]	12,38 [6,15 – 20,28]	10,56 [6,21 – 18,34]	$p_{1,2}=0,131$ $p_{1,3}=0,052$ $p_{2,3}=0,464$	$p_{1,4}=0,009$ $p_{2,4}=0,174$ $p_{3,4}=0,692$
Мышечная ткань, кг	35,79 [33,30 – 40,66]	28,89 [26,33 – 31,31]	26,46 [22,8 – 29,24]	24,78 [21,74 – 29,85]	$p_{1,2}=0,001$ $p_{1,3}=0,001$ $p_{2,3}=0,067$	$p_{1,4}=0,001$ $p_{2,4}=0,012$ $p_{3,4}=0,294$
Костная ткань, кг	13,35 [12,07 – 15,14]	12,27 [10,13 – 13,11]	10,99 [9,46 – 11,64]	10,43 [8,25 – 12,45]	$p_{1,2}=0,009$ $p_{1,3}=0,001$ $p_{2,3}=0,049$	$p_{1,4}=0,001$ $p_{2,4}=0,02$ $p_{3,4}=0,529$
ОТ	98,0 [88,5 – 108,5]	96,0 [89,0 – 104]	97,0 [88,0 – 106,0]	92,0 [87,0 – 108,0]	$p_{1,2}=0,535$ $p_{1,3}=0,42$ $p_{2,3}=0,922$	$p_{1,4}=0,358$ $p_{2,4}=0,697$ $p_{3,4}=0,773$
ОТ/ОБ	0,98 [0,95 – 1,03]	0,98 [0,92 – 1,02]	0,97 [0,94 – 1,04]	0,97 [0,93 – 1,01]	$p_{1,2}=0,501$ $p_{1,3}=0,732$ $p_{2,3}=0,580$	$p_{1,4}=0,505$ $p_{2,4}=0,975$ $p_{3,4}=0,843$

Окончание табл. 3.

ОТ/ рост•100	56,26 [50,58 – 63,08]	56,47 [50,27 – 58,18]	56,56 [50,29 – 62,5]	54,12 [49,08 – 61,76]	$p_{1,2}=0,544$ $p_{1,3}=0,948$ $p_{2,3}=0,666$	$p_{1,4}=0,584$ $p_{2,4}=1,000$ $p_{3,4}=0,679$
ИВО	1,42 [0,85 – 2,03]	1,61 [0,82 – 2,85]	1,34 [0,87 – 2,04]	1,62 [1,18 – 2,20]	$p_{1,2}=0,513$ $p_{1,3}=0,899$ $p_{2,3}=0,421$	$p_{1,4}=0,41$ $p_{2,4}=0,836$ $p_{3,4}=0,328$
ИПНЛ	41,8 [22,12 – 64,04]	41,18 [22,43 – 68,25]	35,73 [22,05 – 51,66]	36,12 [15,6 – 67,51]	$p_{1,2}=0,911$ $p_{1,3}=0,378$ $p_{2,3}=0,553$	$p_{1,4}=0,733$ $p_{2,4}=0,949$ $p_{3,4}=0,723$
ТГ/ ЛПВП	0,96 [0,63 – 1,47]	1,09 [0,59 – 2,11]	1,01 [0,64 – 1,36]	0,96 [0,78 – 1,42]	$p_{1,2}=0,639$ $p_{1,3}=0,668$ $p_{2,3}=0,407$	$p_{1,4}=0,675$ $p_{2,4}=0,924$ $p_{3,4}=0,464$

Установлено, что наименьшие значения ИМТ у больных с ХОБЛ отмечались у лиц с IV степенью и были статистически значимо ниже в сравнении с лицами без ХОБЛ: 22,69 [20,37 – 27,68] кг/м² vs 27,96 [25,14 – 30,56] кг/м² ($U=425,0$, $Z=3.4$, $p=0,001$). Таким образом, в ходе прогрессирования ХОБЛ уменьшаются значения ИМТ, с параллельным увеличением доли пациентов с нормальной массой тела (за счет уменьшения доли больных с избыточной массой тела и ожирением). Полученные результаты согласуются с данными Лемисhevской С.С. (2012) [12, с. 42–48] согласно которым нормальный ИМТ был у 10% пациентов ХОБЛ I, у 20% с ХОБЛ II и у 60% больных с ХОБЛ III [12, с. 42–48]. Болотовой Е.В. с соавт. (2018) показано, что наименьшие средние величины ИМТ встречались у больных тяжелой и крайне тяжелой ХОБЛ [1, с. 453–459].

Значения общего количества жировой, мышечной и костной ткани у больных ХОБЛ II превышали аналогичные показатели больных с ХОБЛ III и ХОБЛ IV, при этом по абсолютному количеству мышечной и костной ткани наблюдались статистически значимые различия между ХОБЛ II и ХОБЛ IV: 28,89 [26,33 – 31,31] кг vs 24,78 [21,74 – 29,85] кг ($U=243,5$, $Z=2,5$, $p=0,012$) и 12,27 [10,13 – 13,11] кг vs 10,43 [8,25 – 12,45] кг ($U=255,5$, $Z=2,3$, $p=0,019$) соответственно. В группе мужчин без ХОБЛ отмечались статистически значимо наибольшие показатели абсолютного количества мышечной и костной ткани в сравнении с ХОБЛ II, ХОБЛ III и ХОБЛ IV.

По показателям ОТ, ОТ/ОБ, ОТ/рост•100, ИВО, ИПНЛ, ТГ/ЛПВП среди обследуемых статистически значимых различий между группами выявлено не было.

Выводы

Таким образом, в ходе проведенного исследования были выделены закономерности распределения конституциональных типов у мужчин с

ХОБЛ в условиях коморбидности, а также установлены особенности антропометрических показателей и компонентного состава массы тела в исследуемых группах. Особенностью распределения мужчин по конституциональным типам является преобладание лиц с грудным конституциональным типом среди мужчин с ХОБЛ и преобладание лиц с мускульным конституциональным типом среди мужчин с АГ и ХОБЛ и АГ. Получены данные о росто-весовых параметрах, компонентном составе тела у представителей с ХОБЛ в зависимости от степени тяжести заболевания. При прогрессировании ХОБЛ отмечается тенденция к уменьшению ИМТ и снижению жировой и мышечной компонент массы тела.

Список литературы

1. Болотова Е.В., Дудникова А.В., Являнская В.В. Особенности исследования состава тела у больных хронической обструктивной болезнью легких // Пульмонология. 2018. Т.28, №4. С. 453–459.
2. Бунак В.В. Методика антропометрических исследований. М.: Медгиз, 1931. 222 с.
3. Вахламов В.А., Тюрикова А.В. Обоснование использования новых методов исследования метаболического синдрома в диагностике и лечении пациентов с бронхообструктивными заболеваниями // Современные технологии в медицине. 2015. Т.7, № 4/ С. 127–134.
4. Владимирова Я.Б. Приоритетные направления изучения компонентного состава тела человека с учетом этнической принадлежности // Системный анализ и управление в биомедицинских системах. 2015. Т.14. №2. С. 330–333.
5. Глобальная стратегия диагностики, лечения и профилактики хронической обструктивной болезни легких (пересмотр 2014 г.) / Пер. с англ. под ред. А.С. Белевского. М.: Российское респираторное общество, 2014. 92 с.
6. Деревянных Е.В., Яскевич Р.А. Антропометрические особенности и компонентный состав массы тела у медицинских работников старших возрастных групп // Клиническая геронтология. 2018. Т. 24. № 9–10. С. 19–21.
7. Деревянных Е.В., Яскевич Р.А. Распространенность избыточной массы тела и ожирения среди медицинских работников старших возрастных групп // Клиническая геронтология. 2018. Т. 24. № 9–10. С. 21–23.
8. Деревянных Е.В., Яскевич Р.А., Балашова Н.А. Антропометрические особенности и компонентный состав массы тела у мужчин медицинских работников с артериальной гипертонией // Международный журнал прикладных и фундаментальных исследований. 2016. № 6-2. С. 252–256.

9. Деревянных Е.В., Яскевич Р.А., Балашова Н.А., Москаленко О.Л. Распространенность избыточной массы тела среди женщин медицинских работников крупной клинической больницы города Красноярска // В мире научных открытий. 2016. № 7 (79). С. 26–46.
10. Козлов Е.В., Деревянных Е.В., Балашова Н.А. и др. Хроническая обструктивная болезнь легких как социально-экономическое бремя взрослого населения (научный обзор) // В мире научных открытий. 2018. Т. 10. № 3. С. 180–199.
11. Лемешевская С.С. Значимость изучения компонентного состава тела при хронической обструктивной болезни легких // Медицинский журнал. 2014. № 3 (49). С. 14–19.
12. Лемешевская С.С. Компонентный состав тела и распределение жировой ткани у мужчин с хронической обструктивной болезнью легких // Военная медицина. 2012. № 3 (24). С. 42–48.
13. Никитюк Д.Б., Николенко В.Н., Хайруллин Р.М. и др. Антропометрический метод и клиническая медицина // Журнал анатомии и гистопатологии. 2013. Т. 2, №4. С. 10–14.
14. Солонго Х., Наранцэцэг Ж., Наранцэцэг Б. и др. Исследование висцерального жира у больных хронической обструктивной болезнью легких // Сибирский медицинский журнал (Иркутск). 2013. Т. 119. № 4. С. 60–63.
15. Прокопьев А.Н., Пономарева К.А. Соматотипологические особенности компонентного состава тела человека // Вестник Шадринского государственного педагогического института. 2013. № 1 (17). С. 14–19.
16. Танченко О.А., Нарышкина С.В. Ожирение, метаболические нарушения и артериальная гипертония у больных хронической обструктивной болезнью легких: современные представления о коморбидности (обзор литературы) // Бюллетень физиологии и патологии дыхания. 2016. № 59. С. 109–118.
17. Фалетрова С.В., Коршунова Л.В., Бельских Э.С. Клинико-функциональные особенности хронической обструктивной болезни легких у пациентов с ожирением // Наука молодых – Eruditio Juvenium. 2018. №3. С. 439–447.
18. Чазова И.Е., Чучалин А.Г., Зыков К.А., Ратова Л.Г. Диагностика и лечение пациентов с артериальной гипертонией и хронической обструктивной болезнью легких (Рекомендации Российского медицинского общества по артериальной гипертонии и Российского респираторного общества // Системные гипертензии. 2013. №1. С. 5–34.
19. Чаплыгина Е.В., Аксенова О.А., Варганова О.Т. и др. Современные представления о конституции человека и ее значение для медицины // Современные проблемы науки и образования. 2014. № 5. С. 468.

20. Чтецов В.П., Лутовинова Н.Ю., Уткина М.И. Опыт объективной диагностики соматических типов на основе измерительных признаков у мужчин // Вопросы антропологии. 1978. Вып. 58. С. 3–22.
21. Чтецов В.П., Негашева М.А., Лапшина Н.Е. Изучение состава тела у взрослого населения: методические аспекты // Вестник Московского университета. Серия 23: Антропология. 2012. № 2. С. 43–52.
22. Яскевич Р.А., Москаленко О.Л. Антропометрические особенности и компонентный состав массы тела у мужчин мигрантов Крайнего Севера с артериальной гипертонией // В мире научных открытий. 2016. № 10 (82). С. 10–34.
23. Amato M.C., Giordano C., Galia M. et al. Visceral Adiposity Index: a reliable indicator of visceral fat function associated with cardiometabolic risk // Diabetes Care. 2010. N.33, pp. 920–922.
24. Beijers R.J.H.C.G., van de Boel C., van den Borst B. et al. Normal weight but low muscle mass and abdominally obese: implications for the cardiometabolic risk profile in chronic obstructive pulmonary disease // Journal of the American Medical Directors Association. 2017. V.18. N.6. S. 533–538.
25. Kahn H.S. The «lipid accumulation product» performs better than the body mass index for recognizing cardiovascular risk: a population-based comparison // BMC Cardiovascular Disorders. 2005. N.5. P. 26.
26. Lee L.W., Lin C.M., Li H.C. et al. Body composition changes in male patients with chronic obstructive pulmonary disease: Aging or disease process? // PLoS One. 2017. Vol.10. N.12 (7). P. e0180928.
27. Makarevich A.E., Lemiasheuskaya S. Dynamics of body composition in male patients during chronic obstructive pulmonary disease (COPD) development // Pneumonol Alergol Pol. 2015. V.83. N.6, pp. 424–30.
28. Spelta F., Fratta Pasini A.M., Cazzoletti L., Ferrari M. Body weight and mortality in COPD: focus on the obesity paradox // Eat Weight Disord. 2018. V.23. N.1. P.15–22.
29. Yaskevich R.A., Moskalenko O.L. Anthropometric characteristics and component composition of body weight in male migrants of the far north with arterial hypertension // В мире научных открытий. 2017. Т.9. № 4. С. 47–63.

References

1. Bolotova E.V., Dudnikova A.V., YAvlyanskaya V.V. Osobennosti issledovaniya sostava tela u bol'nyh hronicheskoy obstruktivnoj bolezni'yu legkih [Features of the study of body composition in patients with chronic obstructive pulmonary disease]. *Pul'monologiya* [Pulmonology]. 2018. V.28. №4, pp. 453–459.

2. Bunak V.V. *Metodika antropometricheskikh issledovanij* [Methods of anthropometric research]. M.: Medgiz, 1931. 222 p.
3. Vahlamov V.A., Tyurikova A.V. Obosnovanie ispol'zovaniya novykh metodov issledovaniya metabolicheskogo sindroma v diagnostike i lechenii pacientov s bronhoobstruktivnymi zabolevaniyami [Justification of the use of new methods of studying the metabolic syndrome in the diagnosis and treatment of patients with broncho-obstructive diseases]. *Sovremennye tekhnologii v medicine* [Modern technologies in medicine]. 2015. V.7. № 4, pp. 127–134.
4. Vladimirova Ya.B. Prioritetnye napravleniya izucheniya komponentnogo sostava tela cheloveka s uchetom etnicheskoy prinadlezhnosti [Priority areas for studying the component composition of the human body, taking into account ethnicity]. *Sistemnyj analiz i upravlenie v biomeditsinskikh sistemah* [System analysis and management in biomedical systems]. 2015. V.14. №2, pp. 330–333.
5. Global'naya strategiya diagnostiki, lecheniya i profilaktiki hronicheskoy obstruktivnoj bolezni legkih (peresmotr 2014 g.) [Global strategy for the diagnosis, treatment and prevention of chronic obstructive pulmonary disease (revision 2014)] / Ed. A.S. Belevsky. M.: Russian Respiratory Society. 2014. 92 p.
6. Derevyannyh E.V., Yaskevich R.A. Antropometricheskie osobennosti i komponentnyj sostav massy tela u medicinskih rabotnikov starshih vozrastnyh grupp [Anthropometric features and component composition of body weight in medical workers of the older age groups]. *Klinicheskaya gerontologiya* [Clinical gerontology]. 2018. V. 24. № 9–10, pp. 19–21.
7. Derevyannyh E.V., Yaskevich R.A. Rasprostranennost' izbytochnoj massy tela i ozhireniya sredi medicinskih rabotnikov starshih vozrastnyh grupp [The prevalence of overweight and obesity among medical workers of the older age groups]. *Klinicheskaya gerontologiya* [Clinical gerontology]. 2018. V. 24. № 9–10, pp. 21–23.
8. Derevyannyh E.V., Yaskevich R.A., Balashova N.A. Antropometricheskie osobennosti i komponentnyj sostav massy tela u muzhchin medicinskih rabotnikov s arterial'noj gipertoniej [Anthropometric features and component composition of body weight in men of medical workers with arterial hypertension]. *Mezhdunarodnyj zhurnal prikladnyh i fundamental'nyh issledovanij* [International Journal of Applied and Fundamental Research]. 2016. № 6–2, pp. 252–256.
9. Derevyannyh E.V., Yaskevich R.A., Balashova N.A., Moskalenko O.L. Rasprostranennost' izbytochnoj massy tela sredi zhenshchin medicinskih rabotnikov krupnoj klinicheskoy bol'nicy goroda Krasnoyarska [The prevalence of overweight among women medical workers of a large clinical hospital in Krasnoyarsk]. *V mire nauchnyh otkrytij* [In the world of scientific discoveries]. 2016. № 7 (79), pp. 26–46.

10. Kozlov E.V., Derevyannyh E.V., Balashova N.A. i dr. Hronicheskaya obstruktivnaya bolezn' legkih kak social'no–ehkonomicheskoe bremya vzroslogo naseleniya (nauchnyj obzor) [Chronic obstructive pulmonary disease as a socio-economic burden of the adult population (scientific review)]. *V mire nauchnyh otkrytij* [In the world of scientific discoveries]. 2018. V.10. № 3, pp. 180–199.
11. Lemeshevskaya S.S. Znachimost' izucheniya komponentnogo sostava tela pri hronicheskoy obstruktivnoj bolezni legkih [The significance of studying body composition in chronic obstructive pulmonary disease]. *Medicinskij zhurnal* [Medical Journal]. 2014. № 3(49), pp. 14–19.
12. Lemeshevskaya S.S. Komponentnyj sostav tela i raspredelenie zhirovoj tkani u muzhchin s hronicheskoy obstruktivnoj boleznyu legkih [Component body composition and distribution of adipose tissue in men with chronic obstructive pulmonary disease]. *Voennaya medicina* [Military Medicine]. 2012. № 3(24), pp. 42–48.
13. Nikityuk D.B., Nikolenko V.N., Hajrullin R.M. i dr. Antropometricheskij metod i klinicheskaya medicina [Anthropometric method and clinical medicine]. *Zhurnal anatomii i gistopatologii* [Journal of Anatomy and Histopathology]. 2013. V.2. №4, pp. 10–14.
14. Solongo H., Narancehceg ZH., Narancehceg B. i dr. Issledovanie visceral'nogo zhira u bol'nyh hronicheskoy obstruktivnoj boleznyu legkih [Study of visceral fat in patients with chronic obstructive pulmonary disease]. *Sibirskij medicinskij zhurnal (Irkutsk)* [Siberian Medical Journal (Irkutsk)]. 2013. V.119. № 4, pp. 60–63.
15. Prokop'ev A.N., Ponomareva K.A. Somatotipologicheskie osobennosti komponentnogo sostava tela cheloveka [Somatotypological features of the component composition of the human body]. *Vestnik SHadrinskogo gosudarstvennogo pedagogicheskogo institute* [Bulletin of the Shadrinsk State Pedagogical Institute]. 2013. №1 (17), pp. 14–19.
16. Tanchenko O.A., Naryshkina S.V. Ozhirenie, metabolicheskie narusheniya i arterial'naya gipertoniya u bol'nyh hronicheskoy obstruktivnoj boleznyu legkih: sovremennye predstavleniya o komorbidnosti (obzor literatury) [Obesity, metabolic disorders and arterial hypertension in patients with chronic obstructive pulmonary disease: modern ideas about comorbidity (literature review)]. *Byulleten' fiziologii i patologii dyhaniya* [Bulletin of physiology and pathology of respiration]. 2016. № 59, pp. 109–118.
17. Faletrova S.V., Korshunova L.V., Bel'skih Eh.S. Kliniko-funkcional'nye osobennosti hronicheskoy obstruktivnoj bolezni legkih u pacientov s ozhireniem [Clinical and functional features of chronic obstructive pulmonary disease in patients with obesity]. *Nauka molodyh- Eruditio Juvenium* [Science of the Young – Eruditio Juvenium]. 2018. №3, pp. 439–447.

18. Chazova I.E., Chuchalin A.G., Zykov K.A., Ratova L.G. Diagnostika i lechenie pacientov s arterial'noj gipertoniej i hronicheskoy obstruktivnoj boleznyu legkih (Rekomendacii Rossijskogo medicinskogo obshchestva po arterial'noj gipertonii i Rossijskogo respiratornogo obshchestva [Diagnostics and treatment of patients with arterial hypertension and chronic obstructive pulmonary disease (Recommendations of the Russian Medical Society on arterial hypertension and the Russian Respiratory Society)]. *Sistemnye gipertenzii* [Systemic hypertension]. 2013. №1, pp. 5–34.
19. Chaplygina E.V., Aksenova O.A., Vartanova O.T. i dr. Sovremennye predstavleniya o konstitucii cheloveka i ee znachenie dlya mediciny [Modern ideas about the constitution of man and its importance for medicine]. *Sovremennye problemy nauki i obrazovaniya* [Modern problems of science and education]. 2014. № 5. P. 468.
20. Chtecov V.P., Lutovinova N.YU., Utkina M.I. Opyt ob'ektivnoj diagnostiki somaticheskikh tipov na osnove izmeritel'nyh priznakov u muzhchin [The experience of an objective diagnosis of somatic types on the basis of measuring signs in men]. *Voprosy antropologii* [Questions of anthropology]. 1978. Issue 58, pp 3–22.
21. Chtecov V.P., Negasheva M.A., Lapshina N.E. Izuchenie sostava tela u vzroslogo naseleniya: metodicheskie aspekty [The study of body composition in adults: methodological aspects]. *Vestnik Moskovskogo universiteta. Seriya 23: Antropologiya* [Moscow University Bulletin. Series 23: Anthropology]. 2012. №2, pp. 43–52.
22. Yaskevich R.A., Moskalenko O.L. Antropometricheskie osobennosti i komponentnyj sostav massy tela u muzhchin migrantov Krajnego Severa s arterial'noj gipertoniej [Anthropometric features and component composition of body weight in men of migrants of the Far North with arterial hypertension]. *V mire nauchnyh otkrytij* [In the world of scientific discoveries]. 2016. № 10(82), pp. 10–34.
23. Amato M.C., Giordano C., Galia M. et al. Visceral Adiposity Index: a reliable indicator of visceral fat function associated with cardiometabolic risk. *Diabetes Care*. 2010. N.33, pp. 920–922.
24. Beijers R.J.H.C.G., van de Boel C., van den Borst B. et al. Normal weight but low muscle mass and abdominally obese: implications for the cardiometabolic risk profile in chronic obstructive pulmonary disease. *Journal of the American Medical Directors Association*. 2017. V.18. N.6. 533–538.
25. Kahn H.S. The «lipid accumulation product» performs better than the body mass index for recognizing cardiovascular risk: a population-based comparison. *BMC Cardiovascular Disorders*. 2005. N.5. P. 26.
26. Lee L.W., Lin C.M., Li H.C. et al. Body composition changes in male patients with chronic obstructive pulmonary disease: Aging or disease process? *PLoS One*. 2017. Vol.10. N.12 (7). P. e0180928.

27. Makarevich A.E., Lemiasheuskaya S. Dynamics of body composition in male patients during chronic obstructive pulmonary disease (COPD) development. *Pneumonol Alergol Pol.* 2015. V.83. N.6. P. 424–30.
28. Spelta F., Fratta Pasini A.M., Cazzoletti L., Ferrari M. Body weight and mortality in COPD: focus on the obesity paradox. *Eat Weight Disord.* 2018. V.23. N.1, pp. 15–22.
29. Yaskevich R.A., Moskalenko O.L. Anthropometric characteristics and component composition of body weight in male migrants of the far north with arterial hypertension. *V mire nauchnyh otkrytij.* 2017. V.9. № 4, pp. 47–63.

ДАнные ОБ АВТОРАХ

Козлов Евгений Вячеславович, доцент кафедры пропедевтики внутренних болезней и терапии, заведующий пульмонологическим отделением, кандидат медицинских наук
ГБОУ ВПО «КрасГМУ им. проф. Ф.В. Войно-Ясенецкого» МЗ РФ; КГБУЗ «Красноярская межрайонная клиническая больница скорой медицинской помощи имени Н.С. Карповича»
ул. Партизана Железняка, 1а, г. Красноярск, 660022, Российская Федерация; ул. Курчатова, 17, г. Красноярск, 660062, Российская Федерация
kev-pulmonolog@mail.ru

Яскевич Роман Анатольевич, доцент кафедры пропедевтики внутренних болезней и терапии, ведущий научный сотрудник группы патологии сердечно-сосудистой системы, кандидат медицинских наук, доцент
ГБОУ ВПО «КрасГМУ им. проф. Ф.В. Войно-Ясенецкого» МЗ РФ; Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Научно-исследовательский институт медицинских проблем Севера»
ул. Партизана Железняка, 1а, г. Красноярск, 660022, Российская Федерация; ул. Партизана Железняка, 3г, г. Красноярск, 660022, Российская Федерация
cardio@imprn.ru

Москаленко Ольга Леонидовна, старший научный сотрудник, кандидат биологических наук
Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Научно-исследовательский институт медицинских проблем Севера»
ул. Партизана Железняка, 3г, г. Красноярск, 660022, Российская Федерация
gre-ll@mail.ru

Кочергина Ксения Николаевна, студент

*ГБОУ ВПО «КрасГМУ им. проф. Ф.В. Войно-Ясенецкого» МЗ РФ
ул. Партизана Железняка, 1а, г. Красноярск, 660022, Российская
Федерация
ko4ergina.ksen@gmail.com*

DATA ABOUT THE AUTHORS

Kozlov Evgeny Vyacheslavovich, Associate Professor at Department of Propeudeutics of Internal Diseases and Therapy, Head of Pulmonology Department, Candidate of Medical Science

*Krasnoyarsk State Medical University named after Professor V.F. Voino-Yasenezkiy; Krasnoyarsk Interdistrict Clinical Hospital of Emergency Medical Care. N.S. Karpovich
1а, P. Zheleznyaka St., Krasnoyarsk, 660022, Russian Federation; 17, Kurchatov St., Krasnoyarsk, 660062, Russian Federation
kev-pulmonolog@mail.ru*

Yaskevich Roman Anatolyevich, Associate Professor at Department of Propeudeutics of Internal Diseases and Therapy, Leading Researcher of the Group Pathology of the Cardiovascular System, Candidate of Medical Science, Docent

*Krasnoyarsk State Medical University named after Professor V.F. Voino-Yasenezkiy; Scientific Research Institute of medical problems of the North
1а, P. Zheleznyaka St., Krasnoyarsk, 660022, Russian Federation; 3g, P. Zheleznyaka St., Krasnoyarsk, 660022, Russian Federation
cardio@impn.ru*

Moskalenko Olga Leonidovna, Senior Researcher, Candidate of Biological Sciences

*Scientific Research Institute of medical problems of the North
3g, P. Zheleznyaka St., Krasnoyarsk, 660022, Russian Federation
gre-ll@mail.ru*

Kochergina Ksenia Nikolaevna, student

*Krasnoyarsk State Medical University named after Professor V.F. Voino-Yasenezkiy
1а, P. Zheleznyaka St., Krasnoyarsk, 660022, Russian Federation
ko4ergina.ksen@gmail.com*

DOI: 10.12731/2658-6649-2019-11-4-74-84

УДК 616.31-08: 616.899-053.9

ГИГИЕНИЧЕСКОЕ СОСТОЯНИЕ ПОЛОСТИ РТА У ЖИТЕЛЕЙ ПСИХОНЕВРОЛОГИЧЕСКИХ ИНТЕРНАТОВ КРАСНОЯРСКОГО КРАЯ, ЛИЦ ПОЖИЛОГО И СТАРЧЕСКОГО ВОЗРАСТА, СТРАДАЮЩИХ УМСТВЕННОЙ ОТСТАЛОСТЬЮ

*Чижев Ю.В., Радкевич А.А., Митрофанов П.В.,
Казанцева Т.В.*

Цель. *Определение гигиенического состояния полости рта у лиц пожилого и старческого возраста, страдающих умственной отсталостью, с помощью гигиенических индексов Федорова-Володкиной и Грина-Вермильона (ОНИ-S).*

Материалы и методы. *Обследовано гигиеническое состояние полости рта у 128 (102 мужчин и 26 женщин), лиц пожилого и старческого возраста, жителей психоневрологических интернатов Красноярского края, получателей социальных услуг.*

Все обследованные пациенты страдали умственной отсталостью. Гигиеническое состояние полости рта было оценено с помощью индексов Федорова-Володкиной и Грина-Вермильона по классическим методам.

Результаты. *Применение современных гигиенических индексов полости рта Федорова-Володкиной и Грина-Вермильона позволило выявить плохую гигиену полости рта практически у 9/10 обследованных пациентов, определить лиц с чрезвычайно запущенной гигиеной полости рта по тем или иным причинам.*

Заключение. *Обследование с применением данных индексов позволяет спланировать, систематизировать и определить показания к проведению оздоровительных мероприятий у обследованных лиц, зачастую не имеющих возможности самостоятельного ухода за полостью рта.*

Ключевые слова: *пожилой старческий возраст; умственная отсталость; гигиена полости рта; гигиенические индексы.*

HYGIENIC CONDITION OF THE ORAL CAVITY AT INHABITANTS OF THE PSYCHONEUROLOGICAL BOARDING SCHOOLS OF THE WESTERN ZONE OF KRASNOYARSK KRAI SUFFERING FROM INTELLECTUAL BACKWARDNESS

*Chizhov Yu.V., Radkevich A.A., Mitrofanov P.V.,
Kazantseva T.V.*

Purpose. Definition of a hygienic condition of an oral cavity at the persons of advanced and senile age suffering from intellectual backwardness by means of hygienic indexes of Fedorov-Volodkina and Greene Vermilion (OHI-S).

Materials and methods. The hygienic condition of an oral cavity at 128 (102 men and 26 women) recipients of social services of inhabitants of psychoneurological boarding schools of Krasnoyarsk Krai is surveyed. From 102 men 76 were elderly and 26 senile age. From 26 women 13 were elderly and as much senile age. All examined patients suffer from intellectual backwardness. The hygienic condition of an oral cavity was estimated by means of hygienic indexes of an oral cavity of Fedrov-Volodkina and Greene Vermilion by classical techniques.

Results. Application of modern hygienic indexes of an oral cavity of Fedorov-Volodkina and Greene Vermilion allowed to reveal bad hygiene of an oral cavity practically at 9/10 examined patients, to define persons with extremely started hygiene of an oral cavity for one reason or another.

Conclusion. Inspection with application of these indexes allows to plan, systematize and hold improving events at the examined persons who often don't have possibilities of independent care of an oral cavity.

Keywords: advanced senile age; intellectual backwardness; hygiene of an oral cavity; hygienic indexes.

Введение

Зубному налету отводится первостепенная роль в патогенезе кариеса зубов и заболеваний тканей пародонта [1–7; 8–15]. Объективность его присутствия качественно или количественно может быть охарактеризована с помощью гигиенических индексов [6, 7].

Индекс – это числовое отображение определенного диагностического критерия. Заболевание или степень его тяжести описывается или класси-

фицируется с помощью цифр [6, 7, 10]. Правильный его выбор позволяет дать качественную и количественную оценку исследуемому критерию (например, заболевание, этиологический фактор). Основными требованиями являются: простота применения, объективность, практичность, минимизация затрачиваемого времени [10].

В исследованиях с большим количеством обследуемых целесообразно использование индексных систем, для расчета которых оценивается количество налета на выборочных зубах, и, на основании этих данных, делается вывод об уровне гигиены полости рта. Индекс Грина-Вермильона (ОНИ-S) представляет собой оптимальное соотношение объективности и затраченного времени, Федорова-Володкиной является индексом выбора [11].

Материалы и методы исследования

Методом анкетирования, выкипировки данных историй болезней, объективной оценки изучены особенности психиатрического и пародонтологического статусов у 128 больных, лиц обоего пола, в возрасте от 55 до 82 лет, страдающих умственной отсталостью, являющихся получателями социальных услуг и постоянно проживающих в психоневрологических интернатах западной зоны Красноярского края (Ачинском, Боготольском, Козульском). Среди мужчин 76 были пожилого возраста (60–74 года), 26 – старческого возраста (75–82 года). Из 26 женщин 13 относились к пожилому (55–74 года) и 13 к старческому возрасту (75 лет и старше).

Гигиеническое состояние полости рта оценивали на основании гигиенических индексов Федорова-Володкиной и Грина-Вермильона (ОНИ-S).

Оценка гигиенического индекса полости рта Ю.А. Федорова, В.В. Володкиной (1971)

В качестве теста гигиенической очистки зубов используют окраску губной поверхности шести нижних фронтальных зубов йод йодио-калиевым раствором (калий йодид – 2,0; йод кристаллический – 1,0; вода дистиллированная – 40,0). Колор-Тест. Количественную оценку производят по пятибалльной системе: окрашивание всей поверхности коронки зуба – 5 баллов; окрашивание 3/4 поверхности коронки зуба – 4 балла; окрашивание 1/2 поверхности коронки зуба – 3 балла; окрашивание 1/4 поверхности коронки зуба – 2 балла; отсутствие окрашивания поверхности коронки зуба – 1 балл. Расчет осуществляют по формуле $ИГ = \frac{Ки}{п}$ (сумма оценок у каждого зуба)/п где:

ИГ – общий индекс очистки; Ки – гигиенический индекс очистки одного зуба; П – число обследованных зубов (обычно 6);

Разделив сумму баллов на число обследованных зубов, получают показатель гигиены полости рта (индекс гигиены). При определении качества гигиены полости рта изучаемый показатель интерпретируют следующим образом:

1,1–1,5 балла – хороший индекс гигиены; 1,6–2,0 балла – удовлетворительный; 2,1–2,5 балла – неудовлетворительный; 2,6–4,0 балла – плохой.

Оценка гигиенического индекса полости рта Грина-Вермильона (ОНИ-S)

Индекс позволяет отдельно оценить количество зубного налета и зубного камня. Для определения индекса обследуют 6 зубов: 16,11,26,31 - вестибулярные поверхности 36,46 – язычные поверхности. Оценка зубного налета может проводиться визуально или с помощью окрашивающих растворов (Шиллера-Писарева, фуксина, эритрозина).

Коды и критерии оценки зубного налета: 0 – зубной налет не выявлен; 1 – мягкий зубной налет, покрывающий не более 1/3 поверхности зуба, или наличие любого количества окрашенных отложений (зеленых, коричневых и др.); 2 – мягкий зубной налет, покрывающий более 1/3, но не менее 2/3 поверхности зуба; 3 – мягкий зубной налет, покрывающий более 2/3 поверхности зуба.

Определение наличия и/или состояние над- и поддесневого камня проводят с помощью стоматологического зонда.

Коды и критерии оценки состояния зубного камня: 0- зубной камень не выявлен; 1 – наддесневой зубной камень, покрывающий не более 1/3 поверхности зуба; 2 – наддесневой камень, покрывающий более 1/3, но не менее 2/3 поверхности зуба, или наличие отдельных отложений поддесневого зубного камня в пришеечной области зуба; 3 – наддесневой зубной камень, покрывающий более 2/3 поверхности зуба, или значительные отложения поддесневого камня вокруг пришеечной области зуба.

Расчет индекса складывается из значений, полученных для каждого компонента индекса с делением на количество обследованных поверхностей суммированием обоих значений. Формула расчета:

$$\text{ИГР-У} = \frac{\text{СУММА ЗНАЧЕНИЙ НАЛЕТА} / \text{КОЛИЧЕСТВО ПОВЕРХНОСТЕЙ} + \text{СУММА ЗНАЧЕНИЙ КАМНЯ} / \text{КОЛИЧЕСТВО ПОВЕРХНОСТЕЙ}}$$

Интерпритация индекса (значения ИГР-У уровень гигиены): 0,0–1,2 хороший; 1,3–3,0 удовлетворительный; 3,1–6,0 плохой.

Значения показателей зубного налета (уровень гигиены): 0,0–0,6 хороший; 0,7–1,8 удовлетворительный; 1,9–3,0 плохой.

Результаты исследования и их обсуждение

Оценочные критерии индекса Федорова-Володкиной у обследуемых больных отражены в табл. 1 и 2.

Таблица 1.

Показатели индекса гигиены полости рта Федорова-Володкиной у жителей психоневрологических интернатов Красноярского края пожилого возраста, страдающих умственной отсталостью

№ п/п	Половая принадлежность	Количество пациентов		Количественные критерии							
				1,1-1,5 Хорошо		1,6-2,0 удовлетворительно		2,1-2,6 неудовлетворительно		2,6-4,0 плохо	
		Абс. число	%	Абс. число	%	Абс. число	%	Абс. число	%	Абс. число	%
1	Мужчины (60–74 года)	76	100	0	0	9	11,9	44	57,8	23	30,3
2	Женщины (55–74 года)	13	100	0	0	1	7,6	7	53,9	5	38,4
Всего		89	100	0	0	10	11,2	51	57,3	28	31,5

Таблица 2.

Показатели индекса гигиены полости рта Федорова-Володкиной у жителей психоневрологических интернатов Красноярского края старческого возраста, страдающих умственной отсталостью

№ п/п	Половая принадлежность	Количество пациентов		Количественные критерии							
				1,1-1,5 хорошо		1,6-2,0 удовлетворительно		2,1-2,6 неудовлетворительно		2,6-4,0 плохо	
		Абс. число	%	Абс. число	%	Абс. число	%	Абс. число	%	Абс. число	%
1	Мужчины (75 лет и старше)	26	100	0	0	0	0	13	50,0	13	50,0
2	Женщины (75 лет и старше)	13	100	0	0	0	0	8	61,5	5	38,5
Всего		39	100	0	0	0	0	21	53,8	18	46,2

Из анализа представленных данных можно выявить следующее. Мужчин с умственной отсталостью пожилого возраста в интернатах Красно-

ярского края выявлено значительно больше, чем женщин – 76 против 13, т.е. практически в 6 раз, в старческом возрасте – 26 против 13, т.е. в 2 раза. Наибольшее количество мужчин пожилого возраста имело неудовлетворительный уровень гигиены полости рта 44 чел. (57,8%). На втором месте мужчины с плохим уровнем гигиены полости рта – 23 чел. (30,3%). Аналогичная «картина» выявлена и у женщин пожилого возраста. На первом месте женщины с неудовлетворительным уровнем гигиены полости рта – 7 чел. (53,9%), на втором месте женщины с плохим уровнем – 5 чел. (38,4). Мужчины старческого возраста имели самые плохие показатели гигиены полости рта: хороших и удовлетворительных показателей не определялось, в остальных случаях выявлялись «неудовлетворительные» – 13 чел. (50,0%) и «плохие» – 13 чел. (50,0%) показатели. Женщин старческого возраста с неудовлетворительным уровнем гигиены полости рта выявлено 8 чел. (61,5%), с плохим – 5 чел. (38,5%), причем тенденция отсутствия лиц с хорошим и удовлетворительным уровнем гигиены полости рта сохранялась.

Таблица 3.

Показатели индекса гигиены полости рта Грина-Вермильона (ОНИ-S) у получателей социальных услуг-жителей психоневрологических интернатов пожилого возраста западной зоны Красноярского края, страдающих умственной отсталостью

№ п/п	Половая принадлежность	Количество пациентов		Количественные критерии					
				0,0-1,2 хорошо		1,3-3,0 удовлетворительно		3,1-6,0 плохо	
		Абс. число	%	Абс. число	%	Абс. число	%	Абс. число	%
1	Мужчины (60–74 года)	76	100	3	3,9	41	53,9	32	42,2
2	Женщины (55–74 года)	13	100	0	0	7	53,9	6	46,2
Всего		89	100	3	3,4	48	53,9	38	42,7

В табл. 3 и 4 приведены оценочные показатели индекса Грина-Вермильона (ОНИ-S) этих же больных, из чего можно заключить, что наибольшее количество мужчин и женщин имели удовлетворительную оценку гигиены полости рта. Количество лиц с плохой гигиеной полости рта значительно и лишь на 10,0% уступало «удовлетворительному» уровню. Так же, как и

в пожилом возрасте, в старческом не выявлено женщин с оценкой уровня гигиены «хорошо» и лишь 1 мужчина имел показатель, характерный для данного критерия.

Таблица 4.

**Показатели индекса гигиены полости рта
Грина-Вермильона (ОИ-S) у получателей социальных
услуг-жителей психоневрологических интернатов западной зоны
Красноярского края старческого возраста**

№ п/п	Половая принадлежность	Количество па- циентов		Количественные критерии					
				0,0-1,2 хорошо		1,3-3,0 удовлетвор- тельно		3,1-6,0 Плохо	
		Абс.число	%	Абс.число	%	Абс.число	%	Абс.число	%
1	Мужчины (60–74 года)	26	100	1	3,8	14	53,8	11	42,3
2	Женщины (55–74 года)	13	100	0	0	8	61,5	5	38,5
Всего		39	100	1	2,6	22	56,4	16	41,0

Заключение

У обследованных больных с умственной отсталостью, не зависимо от пола и возраста, не выявлены лица с хорошей оценкой гигиены полости рта, а в старческом возрасте и с удовлетворительной. Данное обстоятельство несомненно ведет к развитию стоматологической патологии. Для решения данной проблемы необходимо разработать комплекс мер по улучшению гигиенического состояния лиц указанной возрастной категории получателей социальных услуг психоневрологических интернатов, в числе которых в обязательном порядке должны быть: гигиенические программы по гигиене полости рта непосредственно для больных и для обслуживающего среднего и младшего медперсонала; увеличения количества обслуживающего медперсонала для гигиены полости рта у неадекватных и лежачих пациентов, увеличение объема стоматологических гигиенических мероприятий, предоставляемых территориальной стоматологической поликлиникой на основе договора с интернатом (наличие собственного врача-стоматолога, исходя из штатного расписания, как правило, не предусмотрено).

Список литературы

1. Акулович А.В. Зубы на склоне лет (геронтостоматология) / А.В. Акулович, Л.Ю. Орехова // Мир медицины. 1997. №8. С. 29–30.
2. Болезни полости рта / Под ред. Л.М. Лукиных. Н.Новгород: Изд-во Нижегород. Гос. Мед. акад., 2004. 508 с.
3. Боровский Е.В. Кариез зубов: препарирование и пломбирование. М.: АО «Стоматология», 2001. 144 с.
4. Виллерсхаузен-Ценхен Б. Заболевания пародонта у пожилых пациентов / Б. Виллерсхаузен-Ценхен, С. Глейснер // Клинич. стоматол. 1998. №2. С. 56–63.
5. Леонтьев В.К. Состояние полости рта у лиц пожилого возраста Самарской области: сб. статей и тез. докл. и лекций междунар. семинара «Медицинские и социальные проблемы в геронтологии» / В.К. Леонтьев, А.М. Хамадеев, В.В. Кравченко. Самара, 1998. С. 137–138.
6. Кузьмина Э.М. Профилактика стоматологических заболеваний: учеб. пособие. М., 1997. 136 с.
7. Кузьмина Э.М. Профилактика стоматологических заболеваний: учеб. пособие. М.: «Тонга-принт», 2003. 216 с.
8. Луцкая И.К. Потребности в стоматологической помощи лиц старших возрастных групп // Стоматология. 1995. Т. 74. №4. С. 62–64.
9. Пак А.Н. Стоматологический статус у лиц пожилого и старческого возраста: автореф. дис... канд. мед. наук. М., 1991. 21 с.
10. Пародонтология / Г.Ф. Вольф, Э.М. Рагейцхак; Пер.с нем.; Под ред. Г.М. Барера. М.: МЕДпресс-информ, 2008. 548 с.
11. Бабина К.С. Сравнительный анализ индексов гигиены полости рта // Modern problems and ways of their Solution in science, transport, production and education. 2012. <https://www.sworld.com.ua/konfer29/753.pdf>
12. Чижов Ю.В. Методика комплексной оценки состояния стоматологического здоровья людей пожилого и старческого возраста: метод. пособие / Ю.В. Чижов, А.В. Цимбалистов, О.М. Новиков. Красноярск, 2005. 53 с.
13. Особенности стоматологического и соматического статуса пациентов пожилого и старческого возраста / А.В. Цимбалистов, Е.С. Михайлова, О.Л. Пикур и др. // Вестн. СПб ун-та. Сер.11. 2006. Вып. 4. С. 1–9.
14. Диагностика, лечение и профилактика стоматологических заболеваний / В.И. Яковлева, Е.К. Трофимова, Т.П. Давидович и др. 2 изд., перераб. Минск: Высш. шк., 493 с.
15. Seneviratne C.J., Zhang C.F., Samaranayake L.P. Dental plague biofilm in oral health and disease // Chin. J. Dent. Res. 2011. V. 14. №2, pp. 87–94.

References

1. Akulovich A.V., Orekhova L.Yu. Zuby na sklone let (gerontostomatologiya) [Teeth on declining years (gerontostomatology)]. *Mir mediciny* [The World of Medicine]. 1997. №8, pp. 29–30.
2. Bolezni polosti rta [Diseases of the oral cavity] / Ed. L.M. Lukinyh. N.Novgorod: Izd-vo Nizhegorod. Gos. Med. akad., 2004. 508 p.
3. Borovskij E.V. *Karies zubov: preparirovanie i plombirovanie* [Tooth decay: preparation and filling]. M.: AO «Stomatologiya». 2001. 144 p.
4. Villerskhauzen-Cenhen B. Zabolevaniya parodontu u pozhihlyh pacientov [Periodontal diseases in elderly patients]. *Klinich. stomatol.* [Clinical. stomatol]. 1998. №2, pp. 56–63.
5. Leont'ev V.K., Hamadeev A.M., Kravchenko V.V. *Sostoyanie polosti rta u lic pozhilogo vozrasta Samarskoj oblasti: sb. statej i tez. dokl. i lekcij mezhdunar. seminaru «Medicinskie i social'nye problemy v gerontologii»* [The condition of the oral cavity in the elderly of the Samara region: Sat. articles and mes. report and lectures internat. of the seminar “Medical and social problems in gerontology”]. Samara. 1998, pp. 137–138.
6. Kuz'mina E.H.M. *Profilaktika stomatologicheskikh zabojevanij* [Prevention of dental diseases: studies. manual]. M., 1997. 136 p.
7. Kuz'mina E.H.M. *Profilaktika stomatologicheskikh zabojevanij* [Prevention of dental diseases: studies. manual]. «Tonga-print». 2003. 216 p.
8. Luckaya I.K. Potrebnosti v stomatologicheskoy pomoshchi lic starshih vozrastnyh grupp [The need for dental care for people of older age groups]. *Stomatologiya* [Dentistry]. 1995. V. 74. №4, pp. 62–64.
9. Pak A.N. *Stomatologicheskij status u lic pozhilogo i starcheskogo vozrasta* [Dental status in the elderly and senile age]. M. 1991. 21 p.
10. Vol'f G.F., Ratejckhak E.H.M. *Parodontologiya* [Periodontics]. / ed. G.M. Barera. M.: MEDpress-inform. 2008. 548 p.
11. Babina K.S. Sravnitel'nyj analiz indeksov gigeny polosti rta [Comparative analysis of oral hygiene indices]. *Modern problems and ways of their Solution in science, transport, production and education*. 2012. <https://www.sworld.com.ua/konfer29/753.pdf>
12. Chizhov Yu.V., Cimbalistov A.V., Novikov O.M. *Metodika kompleksnoj ocenki sostoyaniya stomatologicheskogo zdorov'ya lyudej pozhilogo i starcheskogo vozrasta* [Methods of comprehensive assessment of the dental health of people in the elderly and senile age: method. allowance]. Krasnoyarsk. 2005. 53 p.
13. Cimbalistov A.V., Mihajlova E.S., Pikur O.L. i dr. Osobennosti stomatologicheskogo i somaticheskogo statusa pacientov pozhilogo i starcheskogo vozrasta [Fea-

- tures of the dental and somatic status of patients of elderly and senile age]. *Vestn. SPb un-ta* [Bulletin of St. Petersburg University]. Ser.11. 2006. № 4, pp. 1–9.
14. Yakovleva V.I., Trofimova E.K., Davidovich T.P. et al. *Diagnostika, lechenie i profilaktika stomatologicheskikh zabolevanij* [Diagnosis, treatment and prevention of dental diseases]. Minsk: Vyssh. shk. 493 p.
15. Seneviratne C.J., Zhang C.F., Samaranayake L.P. Dental plague biofilm in oral health and disease. *Chin. J. Dent. Res.* 2011. V. 14. №2, pp. 87–94.

ДАнные ОБ АВТОРАХ

Чижов Юрий Васильевич, доктор медицинских наук, профессор

Красноярский государственный медицинский университет им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого
ул. Партизана Железняка, 1, г. Красноярск, 660022, Российская Федерация
gullever@list.ru

Радкевич Андрей Анатольевич, доктор медицинских наук

Научно-исследовательский институт медицинских проблем Севера
ФИЦ КНЦ СО РАН
ул. Партизана Железняка, 3г, г. Красноярск, 660022, Российская Федерация
radkevich.andrey@yandex.ru

Митрофанов Павел Викторович, врач-стоматолог

КГБУЗ КГСП № 7 г. Красноярск
ул. Парашютная, 82, г. Красноярск, 660121, Российская Федерация
pavel.mitrofanov.71@mail.ru

Казанцева Тамара Владимировна, кандидат медицинских наук

Красноярский государственный медицинский университет им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого
ул. Партизана Железняка, 1, г. Красноярск, 660022, Российская Федерация
kazancevatv@onkolog24.ru

DATA ABOUT THE AUTHORS

Chizhov Yury Vasilyevich, MD, Professor
Krasnoyarsk State Medical University

*1, Partizan Zheleznyak Str., Krasnoyarsk, 660022, Russian Federation
gullever@list.ru*

Radkevich Andrey Anatolevich, MD, Professor

*Scientific Research Institute of Medical Problems of the North
3g, Partizan Zheleznyak Str., Krasnoyarsk, 660022, Russian Federation
radkevich.andrey@yandex.ru*

Mitrofanov Pavel Viktorovich, Chief Doctor

*City Dental Clinic №7
82, Parashutnaya Str., Krasnoyarsk, 660121, Russian Federation
pavel.mitrofanov.71@mail.ru*

**Kazantseva Tamara Vladimirovna, Candidate of Medical Sciences, Chief
Doctor**

*Krasnoyarsk State Medical University
1, Partizan Zheleznyak Str., Krasnoyarsk, 660022, Russian Federation
kazancevatv@onkolog24.ru*

DOI: 10.12731/2658-6649-2019-11-4-85-106

УДК 616.314

КОМПРЕССИОННАЯ ТЕХНОЛОГИЯ ИЗГОТОВЛЕНИЯ СЪЕМНЫХ АКРИЛОВЫХ ЗУБНЫХ ПРОТЕЗОВ ПОСРЕДСТВОМ ПРИМЕНЕНИЯ КЮЕТЫ ДВОЙНОГО ВИНТОВОГО ДОЖАТИЯ

Чижов Ю.В., Радкевич А.А., Маскадынов Л.Е., Казанцева Т.В.

Цель: разработка метода изготовления съёмных зубных протезов компрессионным способом в латунных классических кюетах с получением разъемной пресс формы (штамп+контрштамп) без существенного удорожания себестоимости конечного продукта с применением кюет двойного винтового дожатия.

Материалы и методы. Описана разработанная конструкция кюеты двойного винтового дожатия, технология изготовления съёмных пластмассовых зубных протезов с ее использованием. Содержание остаточного мономера в стоматологической пластмассе осуществляли методом экстракции. Использовали образцы стоматологических базисных акриловых пластмасс: протакрил, вертекс, бесцветная, этакрил и фторакс в виде брусков. Образцы получали серийно в кюете двойного винтового дожатия с одинаковыми условиями полимеризации. Методом спектрофотометрии определяли количество остаточного мономера через 5, 10, 17, 19, 22 суток в каждой пробе. Пористость вышеуказанных образцов изучали путем электронно-микроскопического сканирования сколотых поверхностей, напыленных платиной в установке вакуумного магнетронного напыления K575XD.

Результаты. Установлено, что содержание остаточного количества мономера в образцах, изготовленных с помощью кюеты двойного винтового дожатия, было меньше, в сравнении с традиционными технологиями, в «протакриле» в 10 раз, «вертексе» – в 7 раз, бесцветной пластмассе – в 2 раза, «этакриле» и «фтораксе» – в 4 раза. Пористость основной поверхности для пластмасс «вертекс», «протакрил», «фторакс» и «этакрил» не превышала тысячных долей процента, исключение составила бесцветная пластмасса, имеющая относительно высокую пористость – 3,9%.

Заключение. Предложенная кювета двойного винтового дожатия позволяет сохранять заданные размеры (вследствие отсутствия графа), значительно уменьшить токсичность и пористость пластмасс и, как следствие, повысить прочностные свойства изготавливаемых протезов.

Ключевые слова: съемный пластиночный протез; кювета; компрессионный способ; винтовое дожатие.

THE COMPRESSION TECHNOLOGY OF MANUFACTURING OF REMOVABLE ACRYLIC DENTURES THROUGH THE USE OF THE CUVETTE OF DOUBLE SCREW COMPRESSING

Chizhov Yu.V., Radkevich A.A., Maskadynov L.E., Kazantseva T.V.

Purpose. To develop a method of manufacturing removable dentures compression method in brass classic cuvettes to obtain a connector mold press (stamp+counter-stamp) without a significant rise in the cost of the final product with the use of cuvettes double screw-press.

Materials and methods. The developed design of the cuvette of double screw compression, the technology of manufacturing removable plastic dentures with its use is described. The content of residual monomer in dental plastic was carried out by extraction. Using samples of dental base acrylic resin: protakril, verteks, colorless, etakril and ftoraks in the form of bars. The samples were serially obtained in a cuvette of double screw compression with the same polymerization conditions. A spectrophotometry method was determined amount of residual monomer using 5, 10, 17, 19, 22 days in each sample. The porosity of the above samples was studied by electron microscopic scanning of cleaved surfaces sprayed with platinum in a vacuum magnetron sputtering unit K575XD.

Results. The content of residual quantities of mo-rooms in the samples made using the cuvette of double screw to gate, was less in comparison with traditional technologies, “protec-Rila” 10 times, “the vertex” – 7 times, colorless plastic – 2 times, “the etakril and ftoraks” – 4 times. The porosity of the main surface for plastics “vertex”, “protakril”, “ftorax” and “etakril” did not exceed one thousandths of a percent, the exception was colorless plastic, which has a relatively high porosity – 3.9%.

Conclusion. *The proposed cuvette of double screw compression allows to maintain the specified dimensions (due to the absence of grate), significantly reduce the toxicity and porosity of plastics and, as a consequence, increase the strength properties of manufactured prostheses.*

Keywords: *removable plastinochny artificial limb; ditch; compression way; screw dozhaty.*

Введение

В зубном протезировании можно выделить технологическую, биологическую и финансовую составляющие.

Технологическая составляющая осуществляется в большинстве случаев согласно разработкам 50–70 годов прошлого столетия с применением акриловых базисных пластмасс горячего отверждения (этакрил, фторакс, бесцветная пластмасса и др.) или самоотверждающих (протакрил, протакрил-м, редонт и др.).

Необходимость совершенствования этих технологий обусловлена недостаточностью прочностных характеристик получаемых зубных протезов, что ведет к необходимости выполнения починки в виду частых поломок данных конструкций [2–6].

Биологическая составляющая. Анализ состояния полости рта у больных, использующих съемные протезы, базис которых изготовлен из акриловых пластмасс, особенно с починками быстротвердеющими пластмассами, позволяет утверждать, что указанные пластмассы нередко вызывают воспалительные изменения в слизистой оболочке протезного ложа. Их определяют в клинике как акриловый, или «протезный стоматит». Причиной воспалительных изменений в большинстве случаев являются повторные выделения мономера из базисов протезов и его токсико-аллергическое местное и общее воздействие на организм. Поэтому и с биологической позиции актуальной является разработка способов, позволяющих уменьшить содержание мономера в базисах протезов [1, 7–9].

Финансовая составляющая. В связи с тем, что данные технологии изготовления съемных протезов являются простыми в применении, не дорогостоящими и освоены практически повсюду на территории Российской Федерации, именно эти технологии и базисные пластмассы допущены к применению в системе ОМС (т.е. позволяют получение протезов льготно, бесплатно или путем частичной оплаты пациентами) [9–17].

Не вызывает сомнения тот факт, что в период открытых границ новые, более эффективные иностранные технологии изготовления съемных

протезов были освоены отечественными специалистами, особенно в частном секторе. Однако стоимость таких протезов, как правило, в несколько раз выше. В этой связи такие протезы, изготовленные с применением прогрессивных технологий, с использованием «супер» пластмасс, в условиях современного экономического развития недоступны большей части населения нашей страны, в особенности лицам пожилого и старческого возраста.

На основании изложенного, в том числе с позиций импортозамещения и финансовой целесообразности, разработка новых эффективных методов изготовления зубных протезов с применением акриловых пластмасс остается актуальной.

Цель работы: разработка метода изготовления съёмных зубных протезов компрессионным способом в латунных классических кюветах с получением разъёмной пресс формы (штамп+контрштамп) без существенного удорожания себестоимости конечного продукта с применением кювет двойного винтового дожатия.

Материалы и методы исследования

Недостатки традиционного компрессионного прессования в разъёмной пресс-форме. Получение разъёмной гипсовой пресс-формы с использованием классических латунных кювет (обратный способ компрессионного прессования) (рис. 1) следует отнести к классическому методу, при котором применяют два замешивания гипса с необходимым интервалом между ними. Такой метод замены воска на пластмассу получил в специальной литературе название компрессионного прессования. К его принципиальным недостаткам следует отнести то, что в процессе формовки излишки (грат) полимер-мономерной композиции удаляются (выдавливаются) по линии разъёма половин кюветы и создаются предпосылки к увеличению толщины базиса протеза (рис. 2).

Степень этого увеличения равна толщине слоя пластмассы между половинами гипсовой пресс-формы. Кроме того, на эту же величину происходит вертикальное перемещение искусственных зубов относительно протетической плоскости. Анализ технологии изготовления большинства съёмных протезов даёт основание утверждать, что компрессионное прессование является причиной изменения формы протеза, снижения прочностных свойств, образования внутренних пор (пустот) и повышению содержания мономера. Компрессионное прессование имеет существенные технологические недостатки, которые особенно отрицательно проявляются в процессе замены воска на пластмассу.

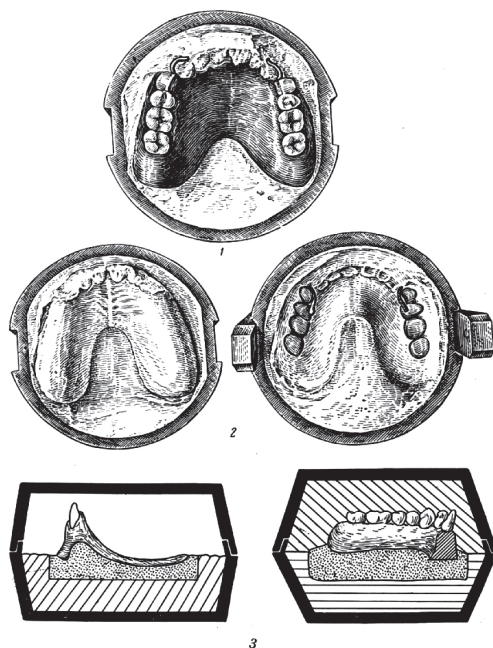


Рис. 1. Гипсование в классической латунной чювете обратным способом.
 1 – модель с восковым шаблоном и зубами в чювете; 2 – чювета в раскрытом виде после удаления воска; 3 – схематическое изображение

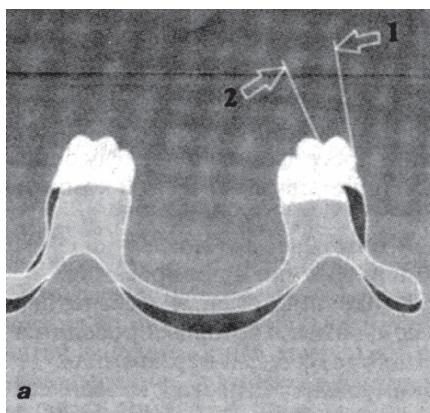


Рис. 2. Сравнение объемных изменений пластмасс при компрессионном прессовании

При этом по окончании формирования на базисный материал, находящийся в форме, давление не оказывается. Поэтому не представляется возможным уплотнить пластмассу, чтобы уменьшить её усадку при полимеризации и исключить возникновение пустых пространств. Во время сближения штампа и контрштампа излишки пластмассы вытесняются между ними и препятствуют их соприкосновению. Образуется грат. Для изменения слоя грата в промышленности штампы и контрштампы изготавливают из твёрдых сплавов и применяют высокое давление. Гипс – материал не прочный и создать с его помощью большое давление невозможно, т.к. неизбежно разрушение формы и увеличение слоя грата. Грат, образующийся при обратной гипсовке протезов, в кювете приводит к завышению высоты и утолщению базиса протеза с оральной стороны, т.к. искусственные зубы, находящиеся в контрштампе, образно говоря, не возвращаются на прежний уровень, а остаются в ином положении, напрямую зависящем от толщины грата. В этой связи кламмеры также оказываются смещёнными, если они были при загипсовке переведены в контрштамп. Согласно данным литературы, при фиксации протезов в ротовой полости на коррекцию окклюзионной поверхности пластмассовых зубов в частичном съёмном протезе с 7 и более зубами врач затрачивает около 20 минут [10–12].

Критически оценивая метод формовки базисного материала путём компрессионного прессования, можно сделать вывод о том, что в технологию компрессионного прессования в классических латунных кюветах заложена неизбежность изменения формы протеза.

Недостатки литьевого прессования.

Получение неразъёмной гипсовой пресс-формы.

Данный метод требует применения специальной (нестандартной) кюветы. Для этого на гипсовой модели с восковым базисом и искусственными зубами создается литниковая система из специальных сортов воска, а гипсовка в кювету проводится одним замешиванием гипса или силиконовой массы.

После удаления воска такая пресс-форма не может быть визуально проверена на предмет полного и качественного его удаления. Формовка полимер-мономерной композиции проводится при более жидкотекучем состоянии массы через систему литников под давлением, создаваемым специальным поршнем (принцип «шприца»). Такой способ замены воска на пластмассу получил название метод инъекционно-литьевого прессования (рис. 3).

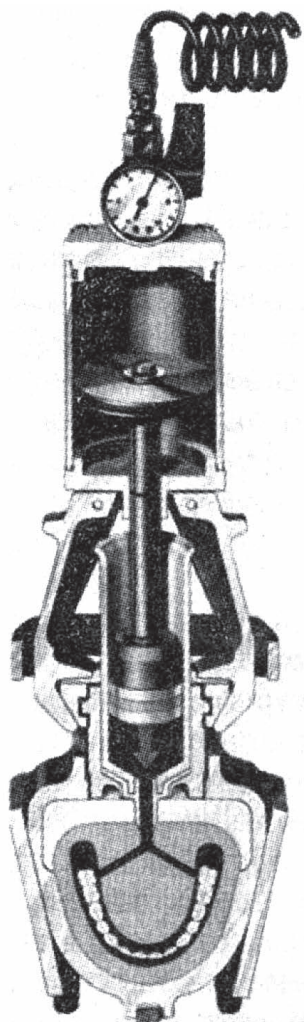


Рис. 3.
Метод инъекционно-
литьевого прессования
пластмассы.

Поршень инжектора во время полимеризации находится под сжимающим действием пружины, поэтому из него в полость гипсовой пресс-формы через литник поступает дополнительное количество формовочной массы, компенсирующее полимеризационную усадку. При этом методе прессования (формовки) отсутствуют линейно-объемные вертикальные изменения базиса, которые имеют место при компрессионном прессовании, содержание остаточного мономера не превышает 0,2–0,5%, незначительные упругие внутренние напряжения, до минимума исключено коробление базиса, за счет чего последний близко соответствует рельефу протезного ложа.

Несмотря на указанные факты, следует отметить и недостатки: отсутствие визуального контроля полноты удаления воска из гипсовой пресс-формы, проблематичное нанесение изоляции на стенки гипсовой пресс-формы, что проявляется или в недостаточно прочном химическом соединении искусственных зубов и пластмассы базиса, или в искажении рельефа базиса.

Известно, что гипс, обладая пористой структурой, не препятствует проникновению мономера в его толщу. Если поверхность гипса при производстве протеза не изолировать от набухшей пластмассы, то часть мономера внедряется в поверхностный слой гипса и там полимеризуется. Механическое удаление этого слоя с внутренней поверхности базиса протеза ведет к искажению его рельефа, ухудшает фиксацию протеза и адаптацию к нему. Грубая шероховатость в виде пор различной величины, бугров, шипов, острых гребней, неровностей встречается на внутренней поверхности 25–74% пластиночных протезов.

Возникновение мелких поверхностных пор связано с гигроскопичностью гипсовых моделей, крупных пор – с испарением мономера при быстром повышении температуры во время полимеризации, эрозий на поверхности базисов протезов – с испарением воды, а бугорки, гребешки, неровности и шипы образуются вследствие вдавления пластмассового теста в поры гипсовых моделей.

В целях устранения вышеперечисленных недостатков съёмного зубного протезирования разработана технология изготовления съёмных акриловых протезов компрессионным способом [разъёмная пресс-форма (штамп+контрштамп)] посредством применения кюветы двойного винтового дожатия.

Задачей данной разработки явилось создание простой в изготовлении, дешевой и удобной в работе кюветы, обеспечивающей эффективное уплотнение базисного материала для компенсации его усадки при полимеризации и имеющей возможность адаптации к различным размерам челюстей.

Технология компрессионного варианта изготовления съёмных акриловых протезов посредством применения кюветы двойного винтового дожатия.

Для решения поставленной задачи предложена кювета для изготовления зубных протезов, содержащая разборный корпус, состоящий из нижней и верхней частей, состыкованных и сжатых между собой, снабженный отверстиями под выходные литниковые каналы. Кювета выполнена из металлической трубы цилиндрической формы со съёмными крышками в каждой из частей с возможностью их поджатия с помощью винтов (болтов) и с толщиной стенок, обеспечивающей стыковку обеих частей с помощью установленных в стенках частей кюветы металлических штифтов, выходные литниковые каналы образованы двумя отводными трубками (одетыми на винты), нижние концы трубок расположены диаметрально в зоне разъёма с возможностью установки в создаваемых при выполнении гипсовой формы углублениях, примыкающих к щечным поверхностям репродукции восковой модели, располагаемой в центральной части кюветы, а верхние выступающие над кюветой концы отводных трубок пропущены через отверстия, выполненные в крышке верхней части. Крышка нижней части снабжена ступенчатой вставкой, соосно установленной с возможностью осевого перемещения вверх и давления на гипс, при этом внутренние поверхности кюветы защищены от взаимодействия с гипсом с помощью изоляции (возможно писчей бумагой). Соединение нижней части корпуса кюветы с нижней крышкой с винтами и отверстиями для пластмассовых трубок представляет собой «штамп», т.е. нижнюю часть разъёмной

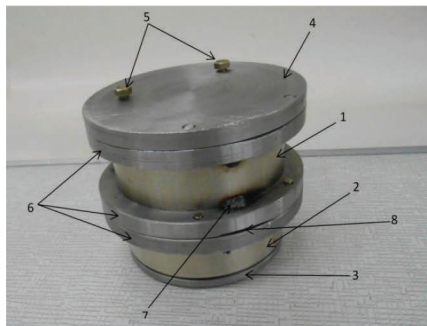


Рис. 4. Кювета двойного винтового дожатия (общий вид в сборе). 1. Нижняя часть корпуса (труба и 2 фланца со штифтовыми отверстиями). 2. Верхняя часть корпуса (труба и 1 фланец с отверстиями). 3. Верхняя крышка со ступенчатой вставкой. 4. Нижняя крышка с винтами и отверстиями для трубок. 5. Винты для трубок с винтовыми отверстиями в нижней крышке. 6. Фланцы (сваренные с кольцами трубы ступенчатые шайбы со штифтами и отверстиями для точного соединения частей корпуса). 7. Точка соединения фланца и нижней части корпуса (сварка). 8. Линия соединения «штампа» и «контрштампа».

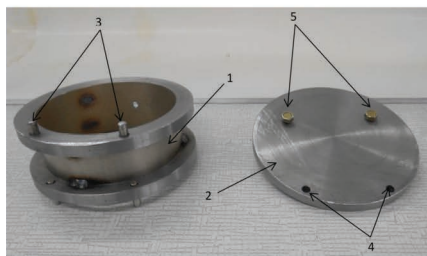


Рис. 5. «Штамп» в разобранном виде (нижняя часть кюветы). 1. Нижняя часть корпуса (труба и 2 фланца со штифтовыми отверстиями). 2. Нижняя крышка с закрученными винтами в нарезные отверстия. 3. Штифты в нижнем фланце нижней части корпуса для фиксации нижней крышки. 4. Отверстия в нижней крышке для её фиксации на штифты нижнего фланца нижней части корпуса. 5. Закрученные до упора винты для трубок с винтовыми отверстиями в нижней крышке.

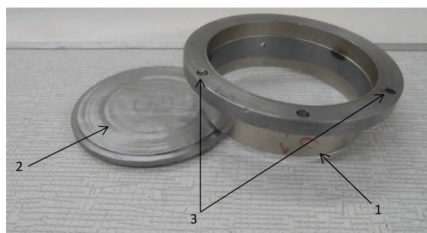


Рис. 6. «Контрштамп» в разобранном виде (верхняя часть кюветы).

1. Верхняя часть корпуса (труба и 1 фланец с отверстиями). 2. Верхняя крышка со ступенчатой вставкой. 3. Отверстия для штифтов во фланце верхней части корпуса.



Рис. 7. Кювета двойного винтового дожатия (общий вид в разобранном состоянии, в правильном соотношении частей перед сборкой). 1. Нижняя часть корпуса (труба и 2 фланца со штифтами и отверстиями). 2. Верхняя часть корпуса (труба и 1 фланец с отверстиями). 3. Верхняя крышка со ступенчатой вставкой. 4. Нижняя крышка с винтами и отверстиями для трубок.

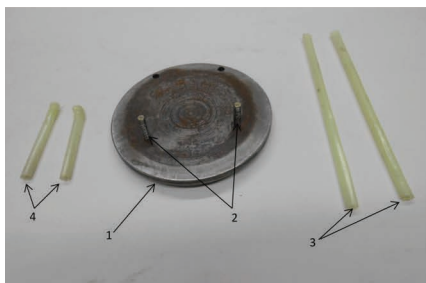


Рис. 8. Подготовка литниковых каналов в «штампе».

1. Нижняя крышка кюветы. 2. Винты для трубок с винтовыми отверстиями в нижней крышке. 3. Части пластмассовых трубок (от коктейлей) для фиксации на винтах, отрезанные по уровню гибкой муфты от прямой основы. 4. Остатки пластмассовых трубок.

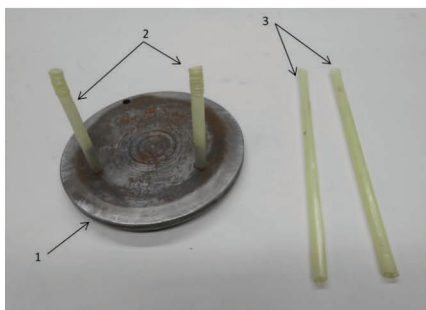


Рис. 9. Пластмассовые трубки с муфтами зафиксированы (надеты) на винты нижней крышки кюветы.

1. Нижняя крышка с закрученными до упора винтами. 2. Части пластмассовых трубок (от коктейлей), фиксированные на винтах с гибкими муфтами на свободных концах. 3. Остатки пластмассовых трубок.



Рис. 10. Снятые и накрученные на винты пластмассовые трубки с залитым базисным расплавляющимся воском.

1. Нижняя крышка кюветы с закрученными до упора винтами. 2. Пластмассовые трубки с залитым в них базисным воском (одна уже зафиксирована на винте). 3. Свободный от трубки винт. 4. Общий вид кюветы в сборе без нижней крышки. 5. Восковая композиция полного съемного протеза на гипсовой модели.



Рис. 11. Нижняя крышка кюветы с заполненными воском трубками, зафиксированными на винтах.

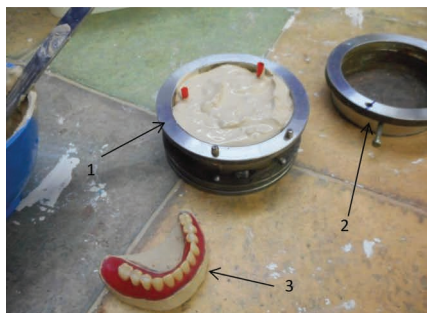


Рис. 12. Заливка гипсом полости «штампа» кюветы.

1. «Штамп» кюветы
2. «Контрштамп» кюветы
3. Гипсовая модель с восковой композицией съемного протеза.



Рис. 13. Гипсовка гипсовой модели с восковой композицией съемного протеза в «штамп» кюветы.

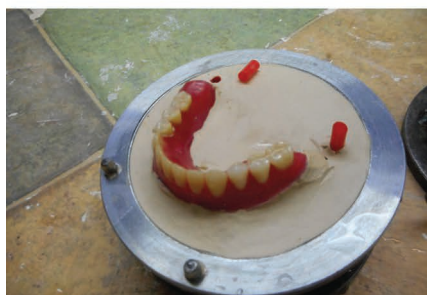


Рис. 14. Выступающие восковые литники над уровнем штампа.



Рис. 15. Уровень восковых литников для восковой петли.



Рис. 16а



Рис. 16б

Рис. 16. Этапы моделировки восковой петли.



Рис. 17. Соединение «штампа» и «контрштампа» (без крышки).



Рис. 18. Фиксация кюветы под прессом.

пресс-формы, которой и является данная кювета. Планирование взаимного расположения дистальных краёв восковой композиции съёмного протеза и трубок на нижней крышке кюветы, в которых в последующем будут располагаться литники, присоединенные к дистальным краям протеза (рис. 4–10). После этого изготавливают литниковые каналы (рис. 11), планируют взаимное расположение дистальных краев восковой композиции съёмного протеза и трубок на нижней крышке кюветы в «штампе» кюветы (нижняя крышка+нижняя часть корпуса кюветы) с возвышением над уровнем «штампа» на 5–10 мм (рис. 12, 13), готовят к моделировке соединительной литниковой петли обрезанием до уровня гипса выступающих краев трубок с воском (рис. 14, 15), моделируют соединительную литниковую петлю из синего шнурового литникового воска между дистальными краями восковой композиции съёмного протеза и выходами из гипса обрезанных пластмассовых трубок с воском (рис. 16а, б).

Далее соединяют «штамп» кюветы с «контрштампом» в соответствии штифтов на «штампе» и отверстий на «контрштампе» (до соединения «штампа» кюветы с восковой композицией съёмного протеза, гипсом и литниками «штамп» выдержан в прохладной воде до полного насыщения гипса, чтобы в последующем гипс «штампа» отделился от гипса «контрштампа») (рис. 17). После заполнения полости «контрштампа» кюветы и закрытия его верхней крышкой кювету переворачивают и помещают под пресс (рис. 18). Уплотнив гипс и выдавив его излишки под прессом, кювету помещают в так называемый «бюгель», или струбцину, где она удерживается до полного застывания гипса (рис. 19). Кювету кипятят в воде в течении 5–10 минут для размягчения воска (для того, чтобы не загрязнить кювету и модель, расплавленный воск собирают с поверхности воды и раскрывают кювету) (рис. 20), удаляют размягченный воск, промывают «штамп» и «контрштамп» и высушивают последние (рис. 21, 22). Для предупреждения соединения пластмассы базиса с гипсом модели и исключения проникновения воды в пластмассу поверхности «штампа» и «контрштампа» модели покрывают слоем изоляционного лака (рис. 23). Затем традиционным способом готовят и прессуют пластмассовое «тесто» (рис. 24, 25). *Особенности:* излишки пластмассы выдавливаются не только между «штампом» и «контрштампом», но и через литниковые ходы (трубки) в нижней крышке, поэтому возникновение грата исключено! После пресования кювету помещают в «бюгель» (струбцину) для плотного удержания частей кюветы (рис. 25). *Особенности:* удалив с поверхности выхода трубок на нижней крышке кюветы излишки мягкого «теста» пластмассы, в трубки, с помощью специального ключа, вкрутив винты до минимального упора в пластмассу, но не в крышку кюветы, до упора (**первое винтовое дожатие пластмассы**). Пластмассу полимеризуют на «водяной бане»: кювету в бюгеле (струбцине) помещают в воду комнатной температуры, доводят ее до кипения и в течении 1 часа кипятят (рис. 26). В связи с обязательной усадкой пластмассы, во время начала кипячения выполняют **второе винтовое дожатие пластмассы** двумя или тремя оборотами винтов до упора в крышку, вынув кювету с бюгелем из воды на 1–2 минуты. После окончания периода полимеризации (2 часа) с помощью специального ключа винты выкручивают из отверстий в нижней крышке кюветы (рис. 27), вынимают кювету из «бюгеля» (струбцины) и осторожно (постукиванием молоточка) отделяют «штамп» кюветы от «контрштампа» (рис. 28–30).

**Рис. 19.**

Кювета фиксирована в бюгеле.

**Рис. 20.**

Кювета после процесса кипячения.



Рис. 21. Гипсовые «контрштамп» (слева) и «штамп» (справа) после раскрытия кюветы и удаления размягченного воска.

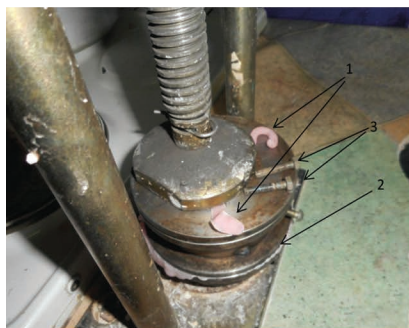
1 – отверстия литников с основой из пластмассовых трубок, 2 – гипсовая модель протезного ложа.



Рис. 22. Пластмассовые зубы съемного протеза (обнажены части зубов, которые были погружены в воск). 1 – литниковые отверстия, 2 – пластмассовые зубы.

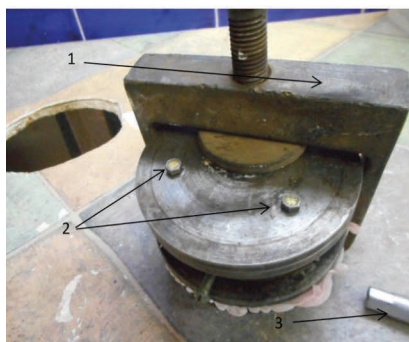


Рис. 23. «Штамп» и «контрштамп» после покрытия изоляционным лаком.



- 1 – выдавленные излишки пластмассы через литниковые ходы (трубки) в нижней крышке кювета.
 2 – выдавленные излишки пластмассы между «штампом» и «контрштампом» (традиционный вариант).
 3 – выкрученные винты из отверстий крышки.

Рис. 24. Паковка пластмассового «теста» под прессом.



- 1 – бюгель (струбцина).
 2 – вкрученные винты.
 3 – специальный (торцевой) ключ для винтов.

Рис. 25. Кювета после первого винтового дожатия.



Рис. 26. Кювета подготовлена для полимеризации на «водяной бане».



Рис. 27. Удаление винтов из кювета с помощью торцевого ключа после полимеризации пластмассы.

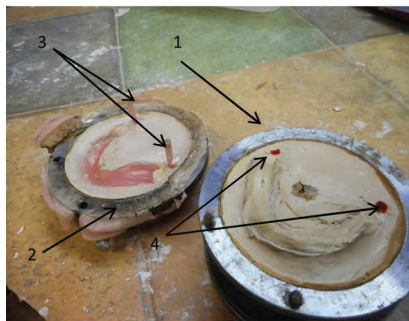


Рис. 28. «Штамп» (справа) и «контрштамп» (слева) разделены после полимеризации пластмассы.

- 1 – «Штамп» кюветы
- 2 – «Контрштамп» кюветы
- 3 – извлеченные пластмассовые литники из трубчатых отверстий в «штампе» кюветы.
- 4 – трубчатые отверстия в «штампе»



Рис. 29. Частично освобожденный от гипса (после полимеризации) съемный протез с пластмассовыми литниковыми петлями.

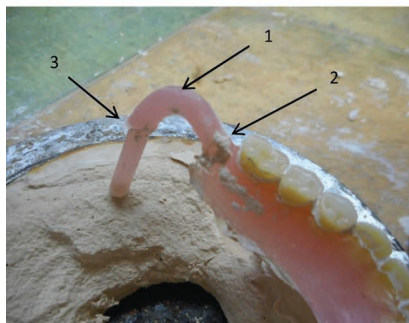


Рис. 30. Соединение пластмассовой литниковой петли с базисом съемного протеза и пластмассой в трубке.

- 1 – пластмассовая литниковая петля.
- 2 – соединение пластмассовой литниковой петли с базисом съемного протеза.
- 3 – соединение пластмассовой литниковой петли с пластмассой в трубке.

Для оценки содержания остаточного мономера (метилметакрилата) в стоматологической пластмассе использовали метод экстракции (явление миграции мономера из пластмассы при взаимном контакте). Использовали образцы стоматологических базисных акриловых пластмасс марок: протакрил, вертекс, бесцветная, этакрил и фторакс в виде брусков тра-

пещевидной формы с размером сечения 5–6×4–5 мм; длиной 50–60 мм, весом 5–9 г. Образцы получали серийно в кювете двойного винтового дожатия с одинаковыми условиями полимеризации по представленной методике. Предварительно взвешенные образцы, каждый в отдельности, помещали в стеклянные пробирки объемом 50 мл. В качестве растворителя использовали 10% раствор этилового спирта. Методом спектрофотометрии определяли количество остаточного мономера через 5, 10, 17, 19, 22 суток в каждой пробирке. Пористость вышеуказанных образцов изучали путем электронно-микроскопического сканирования сколотых поверхностей, напыленных платиной в установке вакуумного магнетронного напыления K575XD (Emitech, Великобритания). Все исследования выполняли на базе Института химии и химической технологии Сибирского отделения РАН под руководством д.х.н. профессора А.И. Рубайло и к.т.н. А.М. Жижаева.

Результаты исследования

Основываясь на литературных данных о токсикологических нормах содержания метилметакрилата в стоматологических пластмассах (последний не должен превышать $0,01 \text{ мкг} / \text{мл}$ воде и $0,25 \text{ мкг} / \text{мл}$ в стоматологических экстрактах) [1–2] установлено, что содержание остаточного количества мономера (ММА) в исследуемых образцах базисных акриловых пластмасс в среднем менялось в следующих пределах: протакрил от 0,0009% до 0,1% (изменение в 10 раз); вертекс от 0,007% до 0,05% (изменение в 7 раз); бесцветная от 0,004% до 0,008% (изменение в 2 раза); этакрил от 0,05% до 0,02% (изменение в 4 раза); фторакс от 0,004% до 0,015% (изменение в 4 раза) (результаты в весовых процентах).

Что касается пористости полученных образцов, то они имели достаточно плотную структуру (в сравнении с традиционно изготовленными). Пористость по основной поверхности для пластмасс «Вертекс», «Протакрил», «Фторакс» и «Этакрил» не превышала тысячных долей процента. Исключение составила бесцветная пластмасса, имеющая относительно высокую пористость 3,9%.

Заключение

Предложенная кювета двойного винтового дожатия позволяет сохранять заданные размеры (вследствие отсутствия грата), значительно уменьшить токсичность и пористость пластмасс и, как следствие, повысить прочностные свойства изготавливаемых протезов.

Список литературы

1. Ворожко А.А. Влияние гигиенического состояния полости рта на степень аллергических проявлений при использовании базисных акриловых пластмасс / А.А. Ворожко, В.А. Клемин // Труды IX международной научно-практической конференции, посвященной 140-летию Белгородского государственного национального исследовательского университета. Белгород, 2016. С. 73–75.
2. Временные параметры клинических этапов при изготовлении частичных съемных пластиночных протезов / С.И. Донских, Ю.В. Красникова, А.Ю. Малый и др. // Труды IX международной научно-практической конференции, посвященной 140-летию Белгородского государственного национального исследовательского университета. Белгород, 2016. С. 137–139.
3. Выявление пористости акриловых стоматологических пластмасс с помощью сканирующей электронной зондовой микроскопии (экспериментальное исследование) / Ю.В. Чижов, Л.Е. Маскадынов, Е.В. Мазурова и др. // Институт стоматологии. 2016. №3(72). С. 87–89.
4. ГОСТ 31572-2012 «Материалы полимерные для базисов зубных протезов. Технические требования. Методы испытаний».
5. Желудев С.Е. Способы лечения непереносимости съемных зубных протезов / С.Е. Желудев, В.П. Олешко, В.И. Баньков // Панорама ортопедической стоматологии. 2003. №3. С. 28–34.
6. Каливраджиян Э.С. Основы технологии зубного протезирования: учебник для медицинских училищ и колледжей / Э.С. Каливраджиян. М: МЕДпресс-информ, 2016. Т.2. 389 с.
7. Контроль содержания свободных акриловых мономеров в отечественных базисных пластмассах съемных зубных протезов (экспериментальное исследование) / Ю.В. Чижов, Л.Е. Маскадынов, Е.Н. Маскадынов и др. // Сибирское медицинское обозрение. 2015. №6 (96). С. 69–73.
8. Лабораторное обоснование применения базисных материалов отечественного производства фирмы «Владмива» / Ю.А. Меняйло, А.А. Копытов, А.В. Цимбалистов и др. // Труды IX международной научно-практической конференции, посвященной 140-летию Белгородского государственного национального исследовательского университета. 2016. С. 280–282.
9. Огородников М.Ю. Новые базисные материалы на основе полиуретана для съемных зубных протезов – исследование химической и биологической безопасности / М.Ю. Огородников // Институт стоматологии. 2004. №1. С. 87–90.
10. Ортопедическая стоматология. Прикладное материаловедение: учебник / В.Н. Трезубов, Л.М. Мешнев, Е.Н. Жулев и др. М.: МЕДпресс-информ, 2011. 373 с.

11. Ортопедическая стоматология. Технология лечебных и профилактических аппаратов: учебник / В.Н. Трезубов, Л.М. Мешнев, Н.Ю. Незнанова и др. М.: МЕДпресс-информ, 2016. 320 с.
12. Разработка пластмасс для базисов съемных протезов с учетом необходимости снижения уровня наркотизма в Российской Федерации / Б.В. Трифонов, Ю.А. Миняйло, А.А. Копытов и др. // Труды IX международной научно-практической конференции, посвященной 140-летию Белгородского государственного национального исследовательского университета. Белгород, 2016. С. 419–421.
13. Руководство по ортопедической стоматологии. Протезирование при полном отсутствии зубов / И.Ю. Лебеденко, Э.С. Каливраджиян, Т.И. Ибрагимов и др. М.: ООО «Медицинская пресса», 2008. 372 с.
14. Смирнов Б.А. Зуботехническое дело в стоматологии: учебник для медицинских училищ и колледжей / Б.А. Смирнов, А.С. Щербаков. М: ГЭО-ТАР-Медиа, 2016. 336 с.
15. Сравнительная характеристика акриловых базисных пластмасс / С.Н. Поздняков, А.В. Цимбалистов, В.В. Чуев и др. // Институт стоматологии. 2016. №4. С. 98–99.
16. Comparison of the dimensional accuracy of injectionmolded denture base materials to that of conrentional pressurepark acrylic resin / A. Parvizi, T. Zindguist, R. Schneide et al. // J. Prosthodont. 2004. V.13, №2, pp. 89–98.
17. Rutner J.W. Flexural properties und surfaxe finishing ofacetal resin denture claps / J.W. Rutner, M. Rodford // J. Prosthodont. 1999. V.8, №3, pp. 188–195.

References

1. Vorozhko A.A., Klemin V.A. *Trudy IX mezhdunarodnoj nauchno-prakticheskoy konferentsii, posvyaschennoj 140-letiju Belgorodskogo gosudarstvennogo natsional'nogo issledovatel'skogo universiteta* [Proceedings of the IX international scientific and practical conference dedicated to the 140th anniversary of the Belgorod state national research University]. Belgorod, 2016, pp. 73–75.
2. Donskih S.I., Krasnikova Ju.V., Malyj A.Ju. et al. *Trudy IX mezhdunarodnoj nauchno-prakticheskoy konferentsii, posvyaschennoj 140-letiju Belgorodskogo gosudarstvennogo natsional'nogo issledovatel'skogo universiteta* [Proceedings of the IX international scientific and practical conference dedicated to the 140th anniversary of the Belgorod state national research University]. Belgorod, 2016, pp. 137–139.
3. Chizhov Ju.V., Maskadynov L.E., Mazurova E.V. et al. *Institut stomatologii*. 2016. №3(72), pp. 87–89.

4. GOST 31572-2012 «Materialy polimernye dlja bazisov zubnyh protezov. Tehnicheskie trebovanija. Metody ispytanij».
5. Zheludev S.E., Oleshko V.P., Ban'kov V.I. *Panorama ortopedicheskoj stomatologii*. 2003. №3, pp. 28–34.
6. Kalivradzhijan E.S. *Osnovy tehnologii zubnogo protezirovaniya: uchebnik dlja meditsinskih uchilisch i kolledzhej* [Fundamentals of dental prosthetics technology: textbook for medical schools and colleges]. M: MEDpress-inform, 2016. T.2. 389 p.
7. Chizhov Ju.V., Maskadynov L.E., Maskadynov E.N. et al. *Sibirskoe meditsinskoe obozrenie*. 2015. №6 (96), pp. 69–73.
8. Menjajlo Ju.A., Kopytov A.A., Tsimbalistov A.V. et al. *Trudy IX mezhdunarodnoj nauchno-prakticheskoj konferentsii, posvyaschennoj 140-letiju Belgorodskogo gosudarstvennogo natsional'nogo issledovatel'skogo universiteta* [Proceedings of the IX international scientific and practical conference dedicated to the 140th anniversary of the Belgorod state national research University]. Belgorod, 2016, pp. 280–282.
9. Ogorodnikov M. Ju. *Institut stomatologii*. 2004. №1, pp. 87–90.
10. Trezubov V.N., Meshnev L.M., Zhulev E.N. et al. *Ortopedicheskaja stomatologija. Prikladnoe materialovedenie: uchebnik* [Prosthetic dentistry. Applied materials science: textbook]. M.: MEDdpress-inform, 2011. 373 p.
11. Trezubov V.N., Meshnev L.M., Neznanova N.Ju. et al. *Ortopedicheskaja stomatologija. Tehnologija lecebnyh i profilak-ticheskikh apparatov: uchebnik* [Prosthetic dentistry. Technology of medical and preventive devices: textbook]. M.: MEDdpress-inform, 2016. 320 p.
12. Trezubov V.N., Menjajlo Ju.A., Kopytov A.A. et al. *Trudy IX mezhdunarodnoj nauchno-prakticheskoj konferentsii, posvyaschennoj 140-letiju Belgorodskogo gosudarstvennogo natsional'nogo issledovatel'skogo universiteta* [Proceedings of the IX international scientific and practical conference dedicated to the 140th anniversary of the Belgorod state national research University]. Belgorod, 2016, pp. 419–421.
13. Lebedenko I.Ju., Kalivradzhijan E.S., Ibragimov T.I. et al. *Rukovodstvo po ortopedicheskoj stomatologii. Protezirovanie pri polnom otsutstvii zubov* [Guide to orthopaedic dentistry. Prosthetics in the complete absence of teeth]. M.: OOO «Meditsinskaja pressa», 2008. 372 p.
14. Smirnov B.A., Scherbakov A.S. *Zubotehnicheskoe delo v stomatologii: uchebnik dlja meditsinskih uchilisch i kolledzhej* [Dental engineering: textbook for medical schools and colleges]. M: G'EOTAR-Media, 2016. 336 p.
15. Pozdnjakov S.N., Tsimbalistov A.V., Chuev V.V. et al. *Institut stomatologii*. 2016. №4, pp. 98–99.

16. Parvizi A., Zindguist T., Schneide R. et al. Comparison of the dimensional accuracy of injectionmolded denture base materials to that of conrentional pressurepark acrljic resin. *J. Prosthodont.* 2004. V.13, №2, pp. 89–98.
17. Rutner W., Rodford M. Flexural properties und surfaxe finishing ofafacetal resin denture claps. *J. Prosthodont.* 1999. V.8, №3, pp. 188–195.

ДАнные ОБ АВТОРАХ

Чижев Юрий Васильевич, доктор медицинских наук, профессор

Красноярский государственный медицинский университет им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого

ул. Партизана Железняка, 1, г. Красноярск, 660022, Российская Федерация

gullever@list.ru

Радкевич Андрей Анатольевич, доктор медицинских наук

Научно-исследовательский институт медицинских проблем Севера

ул. Партизана Железняка, 3г, г. Красноярск, 660022, Российская Федерация

radkevich.andrey@yandex.ru

Маскадынов Лев Евгеньевич, врач-ортопед-стоматолог

СП «Вивап-Дент»

пр. Дружбы народов, 23, г. Абакан, Республика Хакассия, 665017, Российская Федерация

Vivapdent@rambler.ru

Казанцева Тамара Владимировна, кандидат медицинских наук

Красноярский государственный медицинский университет им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого

ул. Партизана Железняка, 1, г. Красноярск, 660022, Российская Федерация

Kazancevatv@onkolog24.ru

DATA ABOUT THE AUTHORS

Radkevich Andrey Anatolevich, MD

Scientific Research Institute of Medical Problems of the North

3g, Partizan Zheleznyak Str., Krasnoyarsk, 660022, Russian Federation

radkevich.andrey@yandex.ru

Chizhov Yuriy Vasilyevich, MD*Krasnoyarsk State Medical University**1, Partizan Zheleznyak Str., Krasnoyarsk, 660022, Russian Federation**gullever@list.ru***Muscadine Lev Evgenievich, doctor-orthopedist-dentist***SP «vivap-dent»**peoples Friendship Ave., 23, Abakan, Republic of Khakassia, 665017,**Russian Federation**Vivapdent@rambler.ru***Kazantseva Tamara Vladimirovna, Candidate of Medical Sciences***Krasnoyarsk State Medical University**1, Partizan Zheleznyak Str., Krasnoyarsk, 660022, Russian Federation**Kazancevatv@onkolog24.ru*

DOI: 10.12731/2658-6649-2019-11-4-107-117

УДК 615.32(582.669.2)

ОКСИДАТИВНЫЙ СТРЕСС И ПРЕЭКЛАМПСИЯ

*Афанасьева А.А., Смирнова О.В., Ржевская Н.В.,
Мартюшова Е.А.*

Преэклампсия – системное заболевание, связанное с беременностью, характеризующееся артериальной гипертензией, протеинурией, отеками и нарушением функций многих органов. Последнее время патогенез преэклампсии активно изучается. Выявлено, что неотъемлемой частью в развитии преэклампсии является окислительный стресс. Однако до сих пор исследователи не могут прийти к единому мнению о механизмах возникновения данной патологии беременных. Статья посвящена изучению закономерностей пероксидации в условиях преэклампсии в зависимости от механизмов возникновения по данным литературных источников. Статьи взяты из международной базы PubMed. В процессе изучения литературных данных разных авторов было выявлено, что существует 2 уверенных точки зрения на роль оксидативного стресса в патогенезе преэклампсии. Одни авторы считают, что оксидативный стресс, индуцированный в ишемизированной плаценте вызывает выброс цитотоксических факторов в материнское кровообращение, стимулируя воспалительный ответ и активируя материнские эндотелиальные клетки, что в свою очередь может приводить к эндотелиальной дисфункции и, как следствие, к возникновению преэклампсии. Другие же считают, что главным источником активных форм кислорода во время беременности является сама плацента, и их образование увеличивается при преэклампсии.

Ключевые слова: преэклампсия; окислительный (оксидативный) стресс; антиоксидантная система; пероксидация.

OXIDATIVE STRESS AND PREECLAMPSIA

*Afanasyev A.A., Smirnova O.V., Rzhetskaya N.V.,
Martyushova E.A.*

Preeclampsia is a systemic disease associated with pregnancy, characterized by hypertension, proteinuria, edema and dysfunction of many organs. Recently,

the pathogenesis of preeclampsia has been actively studied. It is revealed that an integral part in the development of preeclampsia is oxidative stress. However, until now, researchers can not come to a consensus about the mechanisms of this pathology of pregnant women. The article is devoted to the study of the laws of peroxidation in preeclampsia, depending on the mechanisms of occurrence according to the literature. Articles are taken from the international database PubMed.

In the process of studying the literature data of different authors, it was revealed that there are 2 confident points of view on the role of oxidative stress in the pathogenesis of preeclampsia. Some authors believe that oxidative stress induced in the ischemic placenta causes a release of cytotoxic factors into the maternal circulation, stimulating the inflammatory response and activating maternal endothelial cells, which in turn can lead to endothelial dysfunction and, as a result, to the occurrence of preeclampsia. Others believe that the main source of reactive oxygen species during pregnancy is the placenta itself, and their formation increases with PE.

Keywords: *preeclampsia; oxidative stress; antioxidant system; peroxidation.*

Преэклампсия (ПЭ) – системное заболевание, связанное с беременностью, характеризующееся артериальной гипертензией, протеинурией, отеками (периферическими, а в некоторых случаях и центральными) и нарушением функций органов, включая тромбоцитопению и нарушение функций печени во второй половине беременности. Международная заболеваемость ПЭ составляет 5–7% от всех беременностей, вызывающих материнскую и/или неонатальную заболеваемость и смертность. К факторам риска заболеваемости ПЭ относятся зрелый возраст, ожирение, сахарный диабет и предшествующая артериальная гипертензия [2].

Патогенез преэклампсии многообразен и не до конца изучен. Основными звеньями патогенеза являются генерализованная вазоконстрикция, гиповолемия, нарушение реологических свойств крови, тромбозендоцелиальная дисфункция, развитие ДВС-синдрома. Важное значение в развитии ПЭ имеет иммуногенетический фактор и иммунологический конфликт между матерью и плодом (гиперреакция организма матери на фетоплацентарный комплекс). В свою очередь иммунные расстройства вызывают нарушение функционального состояния ЦНС, обменных процессов, гормонального статуса [3]. На фоне многих нерешенных вопросов сегодня известны следующие основные положения [2]:

- ПЭ – это острый эндотелиоз, возникающий во второй половине беременности;

- ведущая, инициирующая и поддерживающая роль в развитии ПЭ принадлежит плаценте;
- сосудистые нарушения первоначально возникают в плаценте, а далее происходит генерализация сосудистых повреждений в почках, печени, легких и головном мозге;
- достоверным признаком перенесенной ПЭ патоморфологи считают наличие признаков задержки второй волны сосудистой инвазии цитотрофобласта (16–18 недель гестации).

Существуют работы, посвященные изучению роли оксидативного стресса в патогенезе преэклампсии. Поэтому целью нашего исследования явилось изучение закономерностей перекисидации в условиях преэклампсии в зависимости от механизмов возникновения по данным литературных источников.

Окислительный стресс (ОС) определяется как “дисбаланс между окислителями и антиоксидантами, приводящий к нарушению окислительно-восстановительного баланса и контроля и/или молекулярному повреждению” [7]. В патогенезе окислительного стресса участвуют активные формы кислорода (АФК), наиболее распространенными из которых являются супероксид ($O_2^{\bullet-}$), перекись водорода (H_2O_2) и гидроксильный радикал ($\bullet NO$). Параллельный процесс известен как нитрозативный стресс (НС), который определяется как дисбаланс в соотношении нитрозантов и антиоксидантов. Нитрозативный стресс, в основном, включает в себя активные формы азота (АФА) – оксид азота ($\bullet NO$) и пероксинитрит ($ONOO^-$).

Перекисное окисление липидов и окислительный стресс в большинстве исследований рассматриваются как основные факторы, ответственные за генерацию свободных радикалов плохо перфузируемой плацентой, что приводит к адгезии тромбоцитов и лейкоцитов к сосудистому эндотелию, вызывая сужение сосудов и увеличение периферического сосудистого сопротивления [7–8]. Кроме того, вазоконстрикция плаценты приводит к снижению маточно-плацентарного кровообращения, что вызывает дальнейшее высвобождение воспалительных цитокинов и антиангиогенных факторов, участвующих в формировании порочного цикла в усугублении окислительного стресса и развитии сосудистой эндотелиальной дисфункции [6, 9]/

Espinosa-Diez C., Miguel V. и другие выявили, что уровни малонового диальдегида в сыворотке крови, которые отражают процесс перекисного окисления липидов, были увеличены при преэклампсии [11]. Также есть исследование, доказывающее, что окисленные липопротеины участвуют в прогрессировании преэклампсии.

Среди отечественных исследователей Кокоева Ф.Б., Торчинов А.М. и другие уделили наибольшее внимание изучению влияния NO-радикала на развитие преэклампсии. Наличие этого радикала в ишемизированной плаценте приводит к усиленному образованию ОНОО-радикалов, что в свою очередь приводит к эндотелиальной дисфункции, а следовательно, к прогрессированию преэклампсии [5].

Однако есть и другое мнение. Charlton F. и Vobek G. считают, что главным источником активных форм кислорода во время беременности является сама плацента. Во время нормальной беременности плацентарный оксидативный стресс присутствует во всех трех триместрах и необходим для нормального функционирования клеток, включая активацию протеинкиназ [8]. Однако обширный оксидативный стресс может приводить к различным заболеваниям, таким как преэклампсия.

В классической двухэтапной модели ПЭ оксидативный стресс, индуцированный в ишемизированной плаценте вызывает выброс цитотоксических факторов в материнское кровообращение, стимулируя воспалительный ответ и активируя материнские эндотелиальные клетки [17]. В результате происходит образование активных форм кислорода, в том числе радикала оксида азота. АФК могут реагировать с окисью азота, что приводит к снижению биодоступности этого радикала. Сочетание супероксида и NO образует ОНОО– (пероксинитрит), молекулу с клеточным деструктивным действием [11]. Это нарушение эндотелиального гомеостаза может приводить к эндотелиальной дисфункции, состоянию, характеризующееся сосудосуживающим, провоспалительным и протромботическим действием.

В физиологических условиях наиболее распространенным радикалом в организме человека является супероксид анион радикал ($O_2^{\cdot-}$). Концентрация супероксида повышается в условиях гипоксии, когда снижается доступность кислорода в качестве конечного акцептора электронов в дыхательной цепи митохондрий, что приводит к накоплению непарных электронов на кислороде [3.] В результате железо (Fe) играет решающую катализирующую роль в производстве АФК через образование гидроксида (OH^{\cdot}) и очень реактивного гидроксильного радикала (HO^{\cdot}), основных продуктов реакций Хабера-Вайса и Фентона [13, 16]. Некоторые исследования предполагают, что повышенная концентрация железа и ферритина связана с более высоким риском развития преэклампсии.

Hassan I., Kumar A.M. и соавторы выявили, что системное воспаление увеличивается с наступлением беременности. Во время родов (состояние, связанное с быстрым лейкоцитозом) была обнаружена положительная кор-

реляция между соотношением нейтрофильных лейкоцитов и концентрацией супероксида, что подтверждает теорию о том, что активированные клетки крови и ишемия-реперфузионное повреждение в месте плаценты приводят к более высоким уровням оксидативного стресса [13].

Поскольку плацентарный окислительный стресс вырабатывается в течение всей беременности, вероятно, что антиоксидантная система действует в ответ на изменения ОС для поддержания нормальной межклеточной целостности и функции в процессах, восприимчивых к ОС во время беременности. Если этот баланс нарушается, то возникают осложнения беременности, такие как самопроизвольный выкидыш, неразвивающаяся беременность, задержка внутриутробного развития плода или ПЭ [8, 15].

Окислительный стресс также может быть результатом недостатка антиоксидантов [8]. Существует две категории антиоксидантов: ферментативные и неферментативные. Наиболее распространенные ферментативные антиоксиданты – супероксиддисмутаза (СОД), гемоксигеназа (Хо-1), каталаза (кат), глутатионпероксидазы (GPX), и тиоредоксин (TRX) [11].

Существуют и другие теории. Craige S.M., Kant S., Keaney J.F. предполагают, что окислительный стресс может быть вызван низким парциальным давлением кислорода, гипероксией или чередованием гипоксии и реоксигенации, как это видно из различных высоко васкуляризованных тканей, таких как мозг или глаз [9]. В нормальной плаценте гипоксия является физиологическим состоянием, обнаруживаемым в течение первого триместра, измеряемым методами *in vivo* [6]. Это нормально происходящее явление размывает различие между обычной физиологией и возможными пагубными последствиями гипоксии на определенных стадиях плацентарного развития. Помимо клеток трофобласта, окислительный стресс может возникать в эндотелиальных клетках (ECs), присутствующих в плацентарной ткани, стромальных клетках ворсинок или иммунных клетках (клетках Хофбауэра). Трофобласты как правило подвергаются оксидативному стрессу посредством экспрессии гена. Это достигается за счет плаценты, которая генерирует внеклеточные везикулы, которые высвобождаются в материнское кровообращение и влияют на экспрессию генов как в материнских эндотелиальных, так и иммунных клетках [13]. Эти внеклеточные везикулы экзосомы, размером 30–100 Нм, и микровезикулы, 100–1000 Нм. Плацентой вырабатываются и более крупные клеточные частицы, которые включают ядерные конгломераты и апоптотические тела (20–500 мкм и 1–4 мкм соответственно) [18]. Некоторые исследователи считают, что именно эти реакции вызывают прогрессирование преэклампсии.

В 2018 году были опубликованы результаты исследования окислительного профиля ЛПВП и ЛПНП, выделенных из пуповины от новорожденных (León-Reyes G, Maida-Claros R). Было выявлено, что плацентарный оксидативный стресс напрямую влияет на ребенка. Окислительные модификации, происходящие в ЛПНП и ЛПВП, выделенные из пуповинной крови новорожденных от женщин с преэклампсией, в основном вызваны процессами липопероксидации, связанными с очевидной инактивацией параоксаназы-I [15, 16]. Отсутствие повреждения белка, вероятно, связано с увеличением общей антиоксидантной способности. Таким образом, антиоксидантная поддержка может быть полезной для снижения окислительного стресса в плаценте и в организме новорожденного. Отдаленных результатов окислительного стресса у таких детей пока нет.

Исходя из вышеизложенного, можно сделать вывод, что существует две уверенных точки зрения на роль оксидативного стресса в патогенезе преэклампсии. Одни авторы считают, что оксидативный стресс, индуцированный в ишемизированной плаценте вызывает выброс цитотоксических факторов в материнское кровообращение, стимулируя воспалительный ответ и активируя материнские эндотелиальные клетки, что в свою очередь может приводить к эндотелиальной дисфункции и, как следствие, к возникновению преэклампсии. Другие же считают, что главным источником активных форм кислорода во время беременности является сама плацента, и их образование увеличивается при ПЭ. Это объясняет возникновение окислительного стресса. Для того, чтобы выяснить достоверную причину преэклампсии, необходимо дальнейшее исследование данной патологии.

Список литературы

1. Зорина В.Н. Регуляторно-транспортные белки в диагностике и прогнозе преэклампсии / В.Н. Зорина, В.Г. Левченко, Н.А. Зорин // Клиническая лабораторная диагностика. 2016. Т. 61, №8. С. 470–473.
2. Кан Н.Е. Клинико-anamнестические факторы риска развития преэклампсии у беременных / Н.Е. Кан, Л.А. Беднягин, Н.В. Долгушина [и др.] // Акушерство и гинекология. 2016. №6. С. 39–44.
3. Клинические рекомендации. Акушерство и гинекология / Под ред. В.Н. Серова, Г.Т. Сухих. 4-е изд., перераб. и доп. Москва: ГЭОТАР-Медиа, 2014. 1024 с.
4. Клинические рекомендации (протокол лечения). Гипертензивные расстройства во время беременности, в родах и послеродовом периоде. Преэклампсия. Эклампсия. Москва, 2016. 72 с.

5. Кокоева Ф.Б., Торчинов А.М., Цахилова С.Г. [и др.] / Роль окислительного стресса в патогенезе преэклампсии (обзор литературы) // Проблемы репродукции. 2014. №4. С. 7–10.
6. Холин А.М. Скрининг ранней преэклампсии в I триместре беременности на основе комбинированной оценки материнского сывороточного плацентарного фактора роста и доплерометрии маточных артерий / А.М. Холин, Т.Ю. Иванец, З.С. Ходжаева [и др.] // Акушерство и гинекология. 2015. №5. С. 42–48.
7. Bharadwaj S, Vishnu B, Vickneswaran V, Adhisivam B, Bobby Z, Habeebullah S. Oxidative stress, antioxidant status and neurodevelopmental outcome in neonates born to pre-eclamptic mothers. *Indian J Pediatr.* 2017; 10.
8. Charlton F, Bobek G, Stait-Gardner T, Price W, Mirabito C, Xu B, et al. The protective effect of apolipoprotein in models of trophoblast invasion and preeclampsia. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol.* 2017;312(1):40–48.
9. Craige S.M., Kant S., Keaney J.F., Jr. Reactive oxygen species in endothelial function-From disease to adaptation. *Circ. J.* 2015;79:1145-1155.
10. Deng Q., Yin N., Chen Y., Shan N., Liu X., Qi H. Downregulated *N*-acetylglucosaminyltransferase iii is involved in attenuating trophoblast migration and invasion under hypoxia-reoxygenation condition. *J. Matern. Fetal Neonatal Med.* 2018;21:1-7.
11. Espinosa-Diez C., Miguel V., Mennerich D., Kietzmann T., Sanchez-Perez P., Cadenas S., Lamas S. Antioxidant responses and cellular adjustments to oxidative stress. *Redox Biol.* 2015; 6:183-197.
12. Goulopoulou S., Davidge S.T. Molecular mechanisms of maternal vascular dysfunction in preeclampsia. *Trends Mol. Med.* 2015;21:88-97.
13. Hassan I., Kumar A.M., Park H.R., Lash L.H., Loch-Carusio R. Reactive oxygen stimulation of interleukin-6 release in the human trophoblast cell line HTR-8/SVneo by the trichlorethylene metabolite *s*-(1,2-dichloro)-l-cysteine. *Biol. Reprod.* 2016;95:66.
14. Hod T., Cerdeira A.S., Karumanchi S.A. Molecular mechanisms of preeclampsia. *Cold Spring Harb. Perspect. Med.* 2015;5:a023473.
15. León-Reyes G, Maida-Claros R, Urrutia-Medina A, Jorge-Galarza E, Guzmán-Grenfell A, Fuentes-García S, et al. Oxidative profiles of LDL and HDL isolated from women with preeclampsia. *Lipids Health Dis.* 2017;16(1):90.
16. Rao H., Bai Y., Zhang F., Li Q., Zhuang B., Luo X., Qi H. The role of SATB1 in HTR8/SVneo cells and pathological mechanism of preeclampsia. *J. Matern. Fetal Neonatal Med.* 2018:1-10.
17. Riwanto M, Landmesser U. High density lipoproteins and endothelial functions: mechanistic insights and alterations in cardiovascular disease. *J Lipid Res.* 2013;54:3227-3243.

18. Tsang J.C.H., Vong J.S.L., Ji L., Poon L.C.Y., Jiang P., Lui K.O., Ni Y.B., To K.F., Cheng Y.K.Y., Chiu R.W.K., et al. Integrative single-cell and cell-free plasma rna transcriptomics elucidates placental cellular dynamics. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 2017;114:E7786–E7795.
19. Verma S., Pillay P., Naicker T., Moodley J., Mackraj I. Placental hypoxia inducible factor-1alpha & chop immuno-histochemical expression relative to maternal circulatory syncytiotrophoblast micro-vesicles in preeclamptic and normotensive pregnancies. *Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol.* 2018;220:18-24.
20. Zabul P., Wozniak M., Slominski A.T., Preis K., Gorska M., Korozan M., Wieruszewski J., Zmijewski M.A., Zabul E., Tuckey R., et al. A proposed molecular mechanism of high-dose vitamin d3 supplementation in prevention and treatment of preeclampsia. *Int. J. Mol. Sci.* 2015;16:13043-13064.

References

1. Zorina V.N., Levchenko V.G., Zorin N.A. Regulyatorno-transportnye belki v diagnostike i prognoze preeklampsii [Regulatory transport proteins in the diagnosis and prognosis of pre-eclampsia]. *Klinicheskaya laboratornaya diagnostika* [Clinical Laboratory Diagnostics]. 2016. T. 61. №8, pp. 470–473.
2. Kan N.E., Bednyagin L.A., Dolgushina N.V. Kliniko-anamnesticheskie faktory riska razvitiya preeklampsii u beremennyh [Clinical and anamnestic risk factors for the development of pre-eclampsia in pregnant women]. *Akusherstvo i ginekologiya* [Obstetrics and Gynecology]. 2016. №6, pp. 39–44.
3. *Klinicheskie rekomendacii. Akusherstvo i ginekologiya* [Clinical guidelines. Obstetrics and gynecology]. ed. V.N. Serov, G.T. Suhh. Moskva: GEOTAR-Media. 2014. 1024 s.
4. *Klinicheskie rekomendacii (protokol lecheniya). Gipertenzivnye rasstrojstva vo vremya beremennosti, v rodah i poslerodovom periode. Preeklampsiya. Eklampsiya* [Clinical recommendations (treatment protocol). Hypertensive disorders during pregnancy, during childbirth and the postpartum period. Pre-eclampsia. Eclampsia]. Moskva. 2016. 72 p.
5. Kokoeva F.B., Torchinov A.M., Cahilova S.G. [i dr.]. Rol' oksiditel'nogo stressa v patogeneze preeklampsii (obzor literatury) [The role of oxidative stress in the pathogenesis of preeclampsia (literature review)]. *Problemy reprodukcii* [Reproduction Problems]. 2014. №4, pp. 7–10.
6. Holin A.M., Ivanec T.Yu., Hodzhaeva Z.S. Skrining rannej preeklampsii v I trimestre beremennosti na osnove kombinirovannoj ocenki materinskogo syvorotochnogo placentarnogo faktora rosta i dopplerometrii matochnyh arterij [Screening for early preeclampsia in the first trimester of pregnancy based on a combined as-

- assessment of maternal serum placental growth factor and Doppler uterine arteries]. *Akusherstvo i ginekologiya* [Obstetrics and Gynecology]. 2015. №5, pp. 42–48.
7. Bharadwaj S., Vishnu B., Vickneswaran V., Adhisivam B., Bobby Z., Habeebullah S. Oxidative stress, antioxidant status and neurodevelopmental outcome in neonates born to pre-eclamptic mothers. *Indian J Pediatr.* 2017; 10.
 8. Charlton F., Bobek G., Stait-Gardner T., Price W., Mirabito C., Xu B., et al. The protective effect of apolipoprotein in models of trophoblast invasion and pre-eclampsia. *Am J. Physiol. Regul. Integr. Comp. Physiol.* 2017; 312(1):40–48.
 9. Craige S.M., Kant S., Keaney J.F., Jr. Reactive oxygen species in endothelial function-From disease to adaptation. *Circ. J.* 2015; 79:1145-1155.
 10. Deng Q., Yin N., Chen Y., Shan N., Liu X., Qi H. Downregulated N-acetylglucosaminyltransferase iii is involved in attenuating trophoblast migration and invasion under hypoxia-reoxygenation condition. *J. Matern. Fetal Neonatal Med.* 2018; 21:1-7.
 11. Espinosa-Diez C., Miguel V., Mennerich D., Kietzmann T., Sanchez-Perez P., Cadenas S., Lamas S. Antioxidant responses and cellular adjustments to oxidative stress. *Redox Biol.* 2015; 6:183-197.
 12. Goulopoulou S., Davidge S.T. Molecular mechanisms of maternal vascular dysfunction in preeclampsia. *Trends Mol. Med.* 2015; 21:88-97.
 13. Hassan I., Kumar A.M., Park H.R., Lash L.H., Loch-Carusio R. Reactive oxygen stimulation of interleukin-6 release in the human trophoblast cell line HTR-8/SVneo by the trichlorethylene metabolite s-(1,2-dichloro)-l-cysteine. *Biol. Reprod.* 2016;95:66.
 14. Hod T., Cerdeira A.S., Karumanchi S.A. Molecular mechanisms of preeclampsia. *Cold Spring Harb. Perspect. Med.* 2015;5:a023473.
 15. León-Reyes G, Maida-Claros R, Urrutia-Medina A, Jorge-Galarza E, Guzmán-Grenfell A, Fuentes-García S, et al. Oxidative profiles of LDL and HDL isolated from women with preeclampsia. *Lipids Health Dis.* 2017;16(1):90.
 16. Rao H., Bai Y., Zhang F., Li Q., Zhuang B., Luo X., Qi H. The role of SATB1 in HTR8/SVneo cells and pathological mechanism of preeclampsia. *J. Matern. Fetal Neonatal Med.* 2018:1–10.
 17. Riwanto M, Landmesser U. High density lipoproteins and endothelial functions: mechanistic insights and alterations in cardiovascular disease. *J Lipid Res.* 2013;54:3227–3243.
 18. Tsang J.C.H., Vong J.S.L., Ji L., Poon L.C.Y., Jiang P., Lui K.O., Ni Y.B., To K.F., Cheng Y.K.Y., Chiu R.W.K., et al. Integrative single-cell and cell-free plasma rna transcriptomics elucidates placental cellular dynamics. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 2017;114:E7786–E7795.

19. Verma S., Pillay P., Naicker T., Moodley J., Mackraj I. Placental hypoxia inducible factor-1alpha & chop immuno-histochemical expression relative to maternal circulatory syncytiotrophoblast micro-vesicles in preeclamptic and normotensive pregnancies. *Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol.* 2018;220:18–24.
20. Zabul P., Wozniak M., Slominski A.T., Preis K., Gorska M., Korozan M., Wieruszewski J., Zmijewski M.A., Zabul E., Tuckey R., et al. A proposed molecular mechanism of high-dose vitamin d3 supplementation in prevention and treatment of preeclampsia. *Int. J. Mol. Sci.* 2015;16:13043–13064.

ДАННЫЕ ОБ АВТОРАХ

Афанасьева Анастасия Андреевна, аспирант, врач-акушер-гинеколог
ХГУ им. Н.Ф. Катанова; ГБУЗ РХ «Республиканский клинический перинатальный центр»
ул. Ленина, 90, г. Абакан, Респ. Хакасия, 655000, Российская Федерация; ул. Крылова, 66, г. Абакан, Респ. Хакасия, 655003, Российская Федерация

Смирнова Ольга Валентиновна, доктор медицинских наук, ВАК-доцент, профессор кафедры «Фундаментальной медицины и гигиены» медико-психолого-социального института ХГУ им. Н.Ф. Катанова, заведующая лабораторией клинической патофизиологии НИИ МПС ФИЦ КНЦ СО РАН, научный руководитель
ХГУ им. Н.Ф. Катанова; НИИ МПС ФИЦ КНЦ СО РАН
ул. Ленина, 90, г. Абакан, Респ. Хакасия, 655000, Российская Федерация; ул. Партизана Железняка, 3г, г. Красноярск, 660022, Российская Федерация

Ржевская Наталья Валентиновна, кандидат медицинских наук, главный врач, врач акушер-гинеколог
ГБУЗ РХ «Республиканский клинический перинатальный центр»
ул. Крылова, 66, г. Абакан, Респ. Хакасия, 655003, Российская Федерация

Мартюшова Елена Александровна, врач акушер-гинеколог 1 квалификационной категории, заведующий акушерским отделением патологии беременности №1
ГБУЗ РХ «Республиканский клинический перинатальный центр»
ул. Крылова, 66, г. Абакан, Респ. Хакасия, 655003, Российская Федерация

DATA ABOUT THE AUTHORS

Afanasyeva Anastasia Andreevna, postgraduate student, obstetrician-gynecologist

*Khakass State University; Republican Clinical Perinatal Center
90, Lenin Str., Abakan, Khakassia, 655000, Russian Federation; 66,
Krylova Str., Abakan, Khakassia, 655003, Russian Federation*

Smirnova Olga Valentinovna, Doctor of Medical Sciences, VAK-Assistant Professor, Professor of the Department of Fundamental Medicine and Hygiene of the Medical-Psychological and Social Institute, Head laboratory of clinical pathophysiology

*Khakass State University; Research Institute for Medical Problems in the North - Division of Federal Research Center "Krasnoyarsk Scientific Center of the Siberian Branch of the RAS"
90, Lenin Str., Abakan, Khakassia, 655000, Russian Federation; 3g,
Partizan Zheleznyak Str., Krasnoyarsk, 660022, Russian Federation*

Rzhevskaya Nataliya Valentinovna, Candidate of Medical Sciences, Chief Doctor, obstetrician-gynecologist

*Republican Clinical Perinatal Center
66, Krylova Str., Abakan, Khakassia, 655003, Russian Federation*

Martyushova Elena Alexandrovna, obstetrician-gynecologist of the 1st qualification category, head of the obstetric department of pregnancy pathology No. 1

*Republican Clinical Perinatal Center
66, Krylova Str., Abakan, Khakassia, 655003, Russian Federation*

DOI: 10.12731/2658-6649-2019-11-4-118-126

УДК 616.71-002.4

ВЛИЯНИЕ МЕЛАКСЕНА НА ПОКАЗАТЕЛИ ПЕРЕКИСНОГО ОКИСЛЕНИЯ ЛИПИДОВ И АНТИОКСИДАНТНОЙ ЗАЩИТЫ В ЭКСПЕРИМЕНТЕ ПРИ ХРОНИЧЕСКОМ ОДОНТОГЕННОМ ОСТЕОМИЕЛИТЕ ЧЕЛЮСТЕЙ

Тобоев Г.В., Алиев К.И.

Исследование проведено на 50 крысах – самцах линии Вистар, массой 200–300 грамм. Во всех группах животных, кроме фоновой, создавалась модель одонтогенного остеомиелита нижней челюсти. В контрольной группе проводилось стандартное лечение, предлагаемое при данной патологии. Опытной группе крыс помимо стандартной терапии вводился препарат «Мелаксен». На 40й, 45й и 50й сутки эксперимента определялись показатели перекисного окисления липидов (ПОЛ) и антиоксидантной защиты для выяснения стадии развития воспаления и сформированности защитных реакций организма. Показано, что стандартная терапия одонтогенного остеомиелита способствует некоторому снижению активности ферментов оксидативного стресса. Использование препарата «Мелаксен» приводило к достоверно более выраженному уменьшению показателей ПОЛ и активации антиоксидантной защиты.

Ключевые слова: одонтогенный остеомиелит; перекисное окисление липидов; антиоксидантная защита.

EFFECTS OF MELAXEN ON THE INDICES OF LIPID PEROXIDATION AND ANTIOXIDANT DEFFENCE IN EXPERIMENT IN CHRONIC ODONTOGENIC OSTEOMYELITIS OF JAWS

Toboev G.V., Aliev K.I.

The study was performed on 50 male Wistar rats, weighing 200–300 grams. A model of odontogenic mandibular osteomyelitis was created in all

the animals, except the background group. In the control group, the standard treatment of this pathology was performed. In addition to the standard therapy, the experimental group of rats was injected with the drug Melaxen. On the 40th, 45th, 50th, 55th days of the experiment, the indices of lipid peroxidation (LPO) and antioxidant protection were studied to determine the stage of inflammation development and the formation of protective reactions of the body. It has been shown that standard therapy of odontogenic osteomyelitis contributes to a certain decrease in the activity of oxidative stress enzymes and an increase in LPO. The use of the drug «Melaxen» led to a significantly more pronounced decrease in indicators of LPO and activation of antioxidant protection.

Keywords: *odontogenic osteomyelitis; lipid peroxidation; antioxidant protection.*

Введение

Лечение хронического остеомиелита – одна из наиболее сложных и актуальных проблем хирургической стоматологии, что связано с особенностями локализации остеомиелитических полостей, тяжестью течения патологического процесса, высокой склонностью к рецидивированию. Таким образом, поиск новых альтернативных методов лечения одонтогенных остеомиелитов, основанных на патогенезе заболевания – важная задача современной медицины [1, 7].

Известно, что основным патогенетическим механизмом развития любого патологического процесса является активация свободнорадикального окисления биомолекул [8]. Как свидетельствуют данные литературы, перекисное окисление липидов (ПОЛ) запускается и при остеомиелитах челюстей. Фактором, сдерживающим развитие окислительного стресса, является многокомпонентная многоуровневая антиоксидантная система организма, включающая супероксиддисмутазу, каталазу, глутатионпероксидазы, глутатион-редуктазу, глутатионтрансферазы, глюкозо-6-фосфат-дегидрогеназу и др. Активация свободнорадикальных процессов ведет к развитию окислительного стресса – нарушению баланса между анти- и прооксидантными системами [2, 6].

В настоящее время доказано [3], что гормон эпифиза мелатонин является мощным протектором, сдерживающим развитие воспалительных реакций. Выяснено, что мелатонин способен снижать выраженность процессов ПОЛ в клеточных структурах, уменьшать количество активных форм кислорода, защищать клеточные мембраны от их деструктивного

действия, проникая через все биологические барьеры и активно участвуя в метаболизме свободных радикалов. Мелатонин также регулирует процессы клеточного и гуморального иммунитета. Установлено, при снижении иммунореактивности организма введение мелатонина приводит к стимуляции иммунных механизмов защиты организма [4].

В связи с описанными свойствами гормона эпифиза нами было сделано предположение, что включение препарата «Мелаксен» – синтетического аналога мелатонина – в стандартную схему лечения одонтогенного остеомиелита должно оказать протекторное воздействие при развитии патологического воспалительного процесса. В качестве параметров, характеризующих выраженность развития остеомиелита, были выбраны показатели ПОЛ и антиоксидантной защиты.

Целью работы являлось изучение показателей ПОЛ и антиоксидантной защиты при хроническом одонтогенном остеомиелите челюстей в эксперименте на крысах-самцах линии Вистар при проведении стандартного патогенетического лечения, а также при сочетании классической схемы терапии с использованием препарата «Мелаксен».

Материал и методы исследования

Работа проведена на 60 крысах-самцах линии Вистар, массой 200-300 грамм, разделенных на 4 экспериментальные группы:

- 1) интактные животные;
- 2) животные с хроническим одонтогенным остеомиелитом челюстей;
- 3) животные с хроническим одонтогенным остеомиелитом челюстей, получавшие стандартное лечение;
- 4) животные с хроническим одонтогенным остеомиелитом челюстей, получавшие стандартное лечение в сочетании с препаратом «Мелаксен»;

Модель хронического одонтогенного остеомиелита челюстей создавалась путем удаления зуба и введения в лунку марлевой турунды, смоченной 20% спиртовым раствором нитрата серебра, и последующей фиксации ее в ране. Формирование хронического одонтогенного остеомиелита происходило на 30–40 сутки после оперативного вмешательства (что подтверждалось гистологической картиной).

В состав медикаментозной терапии в контрольной группе животных входили: цефазолин, диазолин, 5% р-р аскорбиновой кислоты и 10% раствор глюконата кальция. Препарат Мелаксен (Unipharm, USA) вводили ежедневно внутривенно в течение всего срока лечения. Дозировка

лекарственных средств рассчитывалась в пересчете на массу тела животного с тем, чтобы добиться соответствия концентрации препарата в крови животных аналогичному показателю в крови взрослого человека.

Активность процессов перекисного окисления липидов исследовалась на 40-е, 45-е, и 50-е сутки эксперимента путем определения уровня малонового диальдегида в эритроцитах и гидроперекисей в плазме крови экспериментальных крыс. Функциональное состояние системы антиоксидантной защиты организма оценивали посредством определения активности каталазы в эритроцитах.

Концентрацию малонового диальдегида (МДА) в эритроцитах животных определяли спектрофотометрически в реакции с тиобарбитуровой кислотой. Концентрацию гидроперекисей в плазме крови изучали по ультрафиолетовому поглощению липидных экстрактов крови с помощью набора «ТБК-АГАТ (Биоконт)» на спектрофотометре. Активность каталазы в эритроцитах также исследовали спектрофотометрически по методу, основанному на определении скорости разложения перекиси водорода в единицу времени [5].

Результаты всех экспериментальных исследований были статистически обработаны с применением критерия «t» Стьюдента методом вариационного анализа, с помощью программы Statistica 6.0

Результаты и обсуждение

На 40-й день эксперимента у крыс со сформировавшимся хроническим одонтогенным остеомиелитом челюстей отмечалось выраженное изменение показателей активности ПОЛ и антиоксидантной защиты по сравнению с фоновыми значениями. Это и объяснимо, поскольку доказывает наличие воспалительного процесса.

Так, концентрация малонового диальдегида у крыс с хроническим одонтогенным остеомиелитом на 40-е сутки от начала эксперимента оказалась практически вдвое выше фоновых значений ($p \leq 0,001$). При отсутствии лечения, патология прогрессировала и к 50-м суткам данный показатель значительно увеличился ($p \leq 0,001$). Стандартная терапия способствовала достоверному снижению концентрации малонового диальдегида относительно значений, полученных у нелеченных крыс ($p \leq 0,001$). Однако на 50-е сутки показатель оставался значительно выше фоновых цифр. Включение «Мелаксена» в схему лечения остеомиелита позволило добиться достоверного уменьшения содержания малонового диальдегида в эритроцитах крыс уже на 45-е сутки ($p \leq 0,01$) от начала эксперимента и

приблизиться к фоновым значениям данного показателя активности ПОЛ к 50-м суткам, (см. рисунок 1).

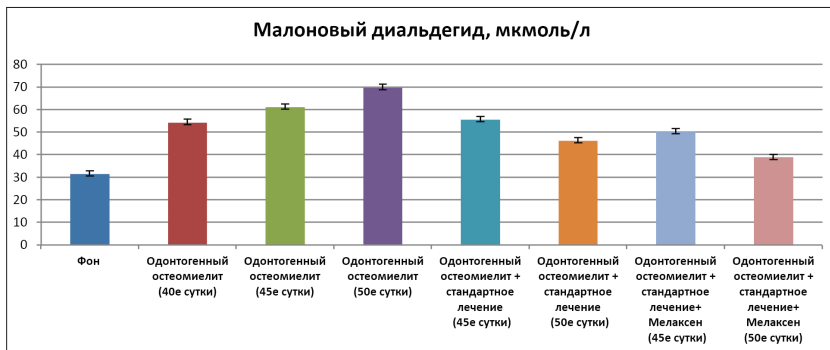


Рис. 1. Изменение концентрации малонового диальдегида в эритроцитах крыс с хроническим одонтогенным остеомиелитом челюстей

Содержание гидроперекисей в плазме крови животных с экспериментальной патологией на всех контрольных сроках достоверно превышало значения, полученные у интактных крыс ($p \leq 0,001$). В опытной группе, которой проводилась стандартная терапия одонтогенного остеомиелита, имело место снижение указанного показателя ПОЛ ($p \leq 0,05$) по сравнению с нелеченной группой, как на 45-е, так и на 50-е сутки. Применение «Мелаксена» ещё более выражено уменьшало содержание гидроперекисей в плазме крови животных ($p \leq 0,001$) и улучшала эффект классической схемы лечения ($p \leq 0,05$), (см. рисунок 2).

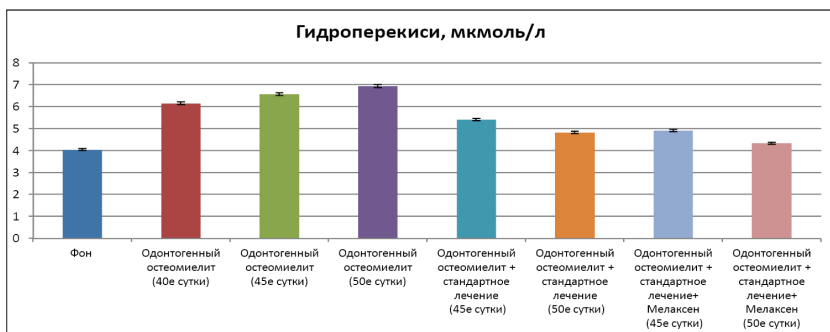


Рис. 2. Изменение концентрации гидроперекиси в плазме крови крыс с хроническим одонтогенным остеомиелитом челюстей

Антиоксидантная защита также претерпела значительные изменения. Концентрация каталазы в условиях экспериментального одонтогенного остеомиелита челюстей прогрессивно снижалась ($p \leq 0,001$). Проведение стандартного лечения данной патологии приводило к частичному восстановлению антиоксидантной защиты к 50-м суткам ($p \leq 0,05$), а использование «Мелаксена» позволило достичь значений близких к фоновым ($p \leq 0,05$), (см. рисунок 3).

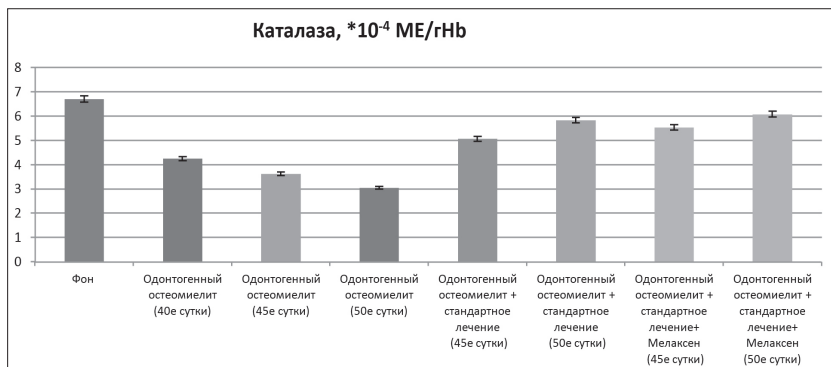


Рис. 3. Изменение концентрации каталазы в эритроцитах крыс с хроническим одонтогенным остеомиелитом челюстей

Таблица.

Изменения показателей ПОЛ и антиоксидантной защиты у крыс с хроническим одонтогенным остеомиелитом челюстей (M±m)

№ п/п	Экспериментальные группы	Малоновый диальдегид, мкмоль/л		Гидроперекиси, мкмоль/л		Каталаза, *10 ⁻⁴ МЕ/гНв	
		M±m	p	M±m	p	M±m	p
1	Интактные животные (фон)	31,49±1,26		4,04±0,19		6,71±0,18	
2	Животные с экспериментальным одонтогенным остеомиелитом (40-е сутки)	54,26±1,42	*)	6,15±0,20	*)	4,25±0,21	*)
3	Животные с экспериментальным одонтогенным остеомиелитом (45-е сутки)	61,11±1,38	*)	6,57±0,18	*)	3,62±0,19	*)
4	Животные с экспериментальным одонтогенным остеомиелитом (50-е сутки)	69,71±1,50	*)	6,94±0,20	*)	3,05±0,23	*)

Окончание табл.

5	Животные с экспериментальным одонтогенным остеомиелитом, получающие стандартное лечение (45-е сутки)	55,63±1,33	#)	5,42±0,10	#)	5,07±0,14	#)
6	Животные с экспериментальным одонтогенным остеомиелитом, получающие стандартное лечение (50-е сутки)	46,17±1,40	#)	4,82±0,17	#)	5,83±0,13	#)
7	Животные с экспериментальным одонтогенным остеомиелитом, получающие стандартное лечение в сочетании с Мелаксеном (45-е сутки)	50,18±1,29	#) §)	4,91±0,13	#) §)	5,54±0,15	#) §)
8	Животные с экспериментальным одонтогенным остеомиелитом, получающие стандартное лечение в сочетании с Мелаксеном (50-е сутки)	38,86± 1,31	#) §)	4,33± 0,11	#) §)	6,08± 0,12	#) §)

Примечание:

- (*) – достоверное ($p \leq 0,001$) изменение по сравнению с фоном;
- (#) – достоверное ($p \leq 0,001$) изменение относительно группы животных с нелеченным хроническим одонтогенным остеомиелитом челюстей;
- (§) – достоверное ($p \leq 0,05$) изменение относительно группы животных со стандартной терапией хронического одонтогенного остеомиелита челюстей.

Выводы

Установлено, что препарат «Мелаксен» в сочетании со стандартной терапией хронического одонтогенного остеомиелита оказывает протекторное влияние на развитие патологического процесса в эксперименте, снижая активность ПОЛ и стимулируя антиоксидантную защиту организма.

Список литературы

1. Bali R.K. et al. A review of complications of odontogenic infections // Natl J Maxillofac Surg. 2015 Jul-Dec;6(2):136-43.
2. Julien Saint Amand M. et al. Chronic osteomyelitis of the mandible: A comparative study of 10 cases with primary chronic osteomyelitis and 12 cases with secondary chronic osteomyelitis // J Stomatol Oral Maxillofac Surg. 2017 Dec;118 (6): 342-348.

3. Баллюзак М.Ф., Гриненко Т.Н., Кветная Т.В. Роль мелатонина в развитии метаболического синдрома // Клиническая медицина. 2009. №6. С. 26–31.
4. Кабанова А.А. Свободнорадикальное окисление при гнойновоспалительных процессах челюстно-лицевой области // Вестник Витебского государственного медицинского университета. 2013. Т. 12. №. 1.
5. Камышников В.С. Справочник по клинико-биохимической лабораторной диагностике. Мн.: Беларусь. 2000. Т. 2. С. 463.
6. Рекова Л.П., Сторожева М.В., Бакшеева В.А. Динамика показателей перекисного окисления липидов в зависимости от вида острого одонтогенного воспалительного процесса // Український стоматологічний альманах. 2013. № 1.
7. Фомичев Е.В., Островский О.В., Кирпичников М.В. Эффективность лечения больных травматическим остеомиелитом нижней челюсти с помощью эфферентных методов // Волгоградский научно-медицинский журнал. 2010. №. 3 (27).
8. Хасанов А.И., Абдулаев Ш.Ю. Значение уровня продуктов перекисного окисления липидов для прогнозирования травматического остеомиелита нижней челюсти // Стоматология. 2002. Т. 2. С. 27–2.

References

1. Bali R.K. et al. A review of complications of odontogenic infections. *Natl J Maxillofac Surg*. 2015 Jul-Dec;6(2):136–43.
2. Julien Saint Amand M. et al. Chronic osteomyelitis of the mandible: A comparative study of 10 cases with primary chronic osteomyelitis and 12 cases with secondary chronic osteomyelitis. *J Stomatol Oral Maxillofac Surg*. 2017 Dec;118 (6): 342–348.
3. Ballyuzak M.F., Grinenko T.N., Kvetnaya T.V. *Klinicheskaya meditsina*. 2009. №6, pp. 26–31.
4. Kabanova A.A. *Vestnik Vitebskogo gosudarstvennogo meditsinskogo universiteta*. 2013. V. 12. №. 1.
5. Kamyshnikov V.S. *Spravochnik po kliniko-biokhimicheskoy laboratornoy diagnostike* [Handbook of clinical and biochemical laboratory diagnostics]. Мн.: Belarus'. 2000. V. 2. P. 463.
6. Reкова L.P., Storozheva M.V., Baksheeva V.A. *Український стоматологічний альманах*. 2013. №. 1.
7. Fomichev E. V., Ostrovskiy O. V., Kirpichnikov M. V. *Volgogradskiy nauchno-meditsinskiy zhurnal*. 2010. №. 3 (27).
8. Khasanov A. I., Abdulaev Sh. Yu. *Stomatologiya*. 2002. T. 2. S. 27–2.

ДАнные ОБ АВТОРАХ**Тобоев Г.В., Алиев К.И.***ФГБОУ ВО СОГМА Минздрава России**ул. Пушкинская, 40, г. Владикавказ, 362019, Российская Федерация**gtoboev@yandex.ru***DATA ABOUT THE AUTHORS****Toboev G.V., Aliev K.I.***North Ossetian State Medical Academy**40, Pushkinskaya Str., Vladikavkaz, 362019, Russian Federation**gtoboev@yandex.ru*

ПРАВИЛА ДЛЯ АВТОРОВ

(<http://discover-journal.ru/guidelines.html>)

В журнале публикуются статьи, научные обзоры и сообщения проблемного и научно-практического характера, представляющие собой результаты завершенных исследований о важнейших достижениях в основных разделах фундаментальных и прикладных исследований, обладающие новизной и представляющие интерес для широкого круга читателей журнала, а также передовой опыт в области клинической, профилактической медицины, биологии и сельского хозяйства.

Требования к оформлению статей

Объем рукописи	7-24 страницы формата А4, включая таблицы, иллюстрации, список литературы; для аспирантов и соискателей ученой степени кандидата наук – 7-10.
Поля	все поля – по 20 мм
Шрифт основного текста	Times New Roman
Размер шрифта основного текста	14 пт
Межстрочный интервал	полуторный
Отступ первой строки абзаца	1,25 см
Выравнивание текста	по ширине
Автоматическая расстановка переносов	включена
Нумерация страниц	не ведется
Формулы	в редакторе формул MS Equation 3.0
Рисунки	по тексту
Ссылки на формулу	(1)
Ссылки на литературу	[2, с.5], цитируемая литература приводится общим списком в конце статьи в порядке упоминания

**ЗАПРЕЩАЕТСЯ ИСПОЛЬЗОВАТЬ
ССЫЛКИ-СНОСКИ ДЛЯ УКАЗАНИЯ
ИСТОЧНИКОВ**

Обязательная структура статьи

УДК

ЗАГЛАВИЕ (на русском языке)

Автор(ы): фамилия и инициалы (на русском языке)

Аннотация (на русском языке)

Ключевые слова: отделяются друг от друга точкой с запятой (на русском языке)

ЗАГЛАВИЕ (на английском языке)

Автор(ы): фамилия и инициалы (на английском языке)

Аннотация (на английском языке)

Ключевые слова: отделяются друг от друга точкой с запятой (на английском языке)

Текст статьи (на русском языке)

1. Введение.
2. Цель работы.
3. Материалы и методы исследования.
4. Результаты исследования и их обсуждение.
5. Заключение.
6. Информация о конфликте интересов.
7. Информация о спонсорстве.
8. Благодарности.

Список литературы

Библиографический список по ГОСТ Р 7.05-2008

References

Библиографическое описание согласно требованиям журнала

ДАнные ОБ АВТОРАХ

Фамилия, имя, отчество полностью, должность, ученая степень, ученое звание

Полное название организации – место работы (учебы) в именительном падеже без составных частей названий организаций, полный юридический адрес организации в следующей последовательности: улица, дом, город, индекс, страна (на русском языке)

Электронный адрес

SPIN-код в SCIENCE INDEX:

DATA ABOUT THE AUTHORS

Фамилия, имя, отчество полностью, должность, ученая степень, ученое звание

Полное название организации – место работы (учебы) в именительном падеже без составных частей названий организаций, полный юридический адрес организации в следующей последовательности: дом, улица, город, индекс, страна (на английском языке)

Электронный адрес

AUTHOR GUIDELINES

(<http://discover-journal.ru/en/guidelines.html>)

In the World of Scientific Discoveries publishes papers of problematic nature, as well as scientific reviews that reflect the most important achievements in the main fields of both the fundamental and applied research in medicine, biology and agricultural sciences.

Requirements for the articles to be published

Volume of the manuscript	7-24 pages A4 format, including tables, figures, references; for post-graduates pursuing degrees of candidate and doctor of sciences – 7–10.
Margins	all margins –20 mm each
Main text font	Times New Roman
Main text size	14 pt
Line spacing	1.5 interval
First line indent	1,25 cm
Text align	justify
Automatic hyphenation	turned on
Page numbering	turned off
Formulas	in formula processor MS Equation 3.0
Figures	in the text
References to a formula	(1)
References to the sources	[2, p.5], references are given in a single list at the end of the manuscript in the order in which they appear in the text

**DO NOT USE FOOTNOTES
AS REFERENCES**

Article structure requirements

TITLE (in English)

Author(s): surname and initials (in English)

Abstract (in English)

Keywords: separated with semicolon (in English)

Text of the article (in English)

1. Introduction.

2. Objective.

3. Materials and methods.

4. Results of the research and Discussion.

5. Conclusion.

6. Conflict of interest information.

7. Sponsorship information.

8. Acknowledgments.

References

References text type should be Chicago Manual of Style

DATA ABOUT THE AUTHORS

Surname, first name (and patronymic) in full, job title, academic degree, academic title

Full name of the organization – place of employment (or study) without compound parts of the organizations' names, full registered address of the organization in the following sequence: street, building, city, postcode, country

E-mail address

SPIN-code in SCIENCE INDEX:

СОДЕРЖАНИЕ

КЛИНИЧЕСКИЕ ИССЛЕДОВАНИЯ И ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ МЕДИЦИНА

ВЛИЯНИЕ ПОЛИМОРФНОГО МАРКЕРА RS3846664 ГЕНА ГМГ-КОА-РЕДУКТАЗЫ НА МЕТАБОЛИЗМ ОБЩЕГО ХОЛЕСТЕРИНА СЫВОРОТКИ КРОВИ У ЖЕНЩИН Оседко О.Я., Оседко А.В., Котловский М.Ю., Дыгай А.М.	12
АССОЦИАЦИЯ ПОЛИМОРФИЗМА RS3846663 ГЕНА ГМГ-КОА-РЕДУКТАЗЫ С ЭФФЕКТИВНОСТЬЮ ТЕРАПИИ СТАТИНОМ У БОЛЬНЫХ ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ СЕРДЦА Оседко А.В., Котловский М.Ю., Оседко О.Я., Дыгай А.М.	24
ОСОБЕННОСТИ ПОКАЗАТЕЛЕЙ СУТОЧНОГО МОНИТОРИРОВАНИЯ АРТЕРИАЛЬНОГО ДАВЛЕНИЯ У МУЖЧИН С ХРОНИЧЕСКОЙ ОБСТРУКТИВНОЙ БОЛЕЗНЬЮ ЛЕГКИХ В УСЛОВИЯХ КОМОРБИДНОСТИ Козлов Е.В., Яскевич Р.А., Москаленко О.Л., Кочергина К.Н.	38
АНТРОПОМЕТРИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ И КОМПОНЕНТНЫЙ СОСТАВ МАССЫ ТЕЛА У МУЖЧИН С ХРОНИЧЕСКОЙ ОБСТРУКТИВНОЙ БОЛЕЗНЬЮ ЛЕГКИХ В УСЛОВИЯХ КОМОРБИДНОСТИ Козлов Е.В., Яскевич Р.А., Москаленко О.Л., Кочергина К.Н.	56
ГИГИЕНИЧЕСКОЕ СОСТОЯНИЕ ПОЛОСТИ РТА У ЖИТЕЛЕЙ ПСИХОНЕВРОЛОГИЧЕСКИХ ИНТЕРНАТОВ КРАСНОЯРСКОГО КРАЯ, ЛИЦ ПОЖИЛОГО И СТАРЧЕСКОГО ВОЗРАСТА, СТРАДАЮЩИХ УМСТВЕННОЙ ОТСТАЛОСТЬЮ Чижев Ю.В., Радкевич А.А., Митрофанов П.В., Казанцева Т.В.	74
КОМПРЕССИОННАЯ ТЕХНОЛОГИЯ ИЗГОТОВЛЕНИЯ СЪЕМНЫХ АКРИЛОВЫХ ЗУБНЫХ ПРОТЕЗОВ ПОСРЕДСТВОМ ПРИМЕНЕНИЯ КЮВЕТЫ ДВОЙНОГО ВИНТОВОГО ДОЖАТИЯ Чижев Ю.В., Радкевич А.А., Маскадынов Л.Е., Казанцева Т.В.	85

ОКСИДАТИВНЫЙ СТРЕСС И ПРЕЭКЛАМПСИЯ Афанасьева А.А., Смирнова О.В., Ржевская Н.В., Мартюшова Е.А.	107
ВЛИЯНИЕ МЕЛАКСЕНА НА ПОКАЗАТЕЛИ ПЕРЕКИСНОГО ОКИСЛЕНИЯ ЛИПИДОВ И АНТИОКСИДАНТНОЙ ЗАЩИТЫ В ЭКСПЕРИМЕНТЕ ПРИ ХРОНИЧЕСКОМ ОДОНТОГЕННОМ ОСТЕОМИЕЛИТЕ ЧЕЛЮСТЕЙ Тобоев Г.В., Алиев К.И.	118
ПРАВИЛА ДЛЯ АВТОРОВ	127

CONTENTS

CLINICAL INVESTIGATIONS AND EXPERIMENTAL MEDICINE

EFFECTS OF POLYMORPHISM RS3846663 IN HMG-COA REDUCTAASE GENE ON TOTAL CHOLESTEROL METABOLISM IN WOMAN Osedko O.Y., Osedko A.V., Kotlovskiy M.Y., Dygai A.M.	12
ASSOCIATION OF POLYMORPHISM RS3846663 IN HMG-COA REDUCTASE GENE WITH THE EFFECTIVENESS OF STATIN THERAPY IN PATIENTS WITH CORONARY HEART DISEASE Osedko A.V., Kotlovskiy M.Y., Osedko O.Y., Dygai A.M.	24
FEATURES OF INDICATORS OF DAILY MONITORING OF ARTERIAL PRESSURE IN MEN WITH CHRONIC OBSTRUCTIVE PULMONARY DISEASE IN THE CONTEXT OF COMORBIDITY Kozlov E.V., Yaskevich R.A., Moskalenko O.L., Kochergina K.N.	38
ANTHROPOMETRIC FEATURES AND COMPONENT STRUCTURE OF BODY MASS IN MEN WITH CHRONIC OBSTRUCTIVE PULMONARY DISEASE IN CONDITIONS OF COMORBIDITY Kozlov E.V., Yaskevich R.A., Moskalenko O.L., Kochergina K.N.	56
HYGIENIC CONDITION OF THE ORAL CAVITY AT INHABITANTS OF THE PSYCHONEUROLOGICAL BOARDING SCHOOLS OF THE WESTERN ZONE OF KRASNOYARSK KRAI SUFFERING FROM INTELLECTUAL BACKWARDNESS Chizhov Yu.V., Radkevich A.A., Mitrofanov P.V., Kazantseva T.V. ..	74
THE COMPRESSION TECHNOLOGY OF MANUFACTURING OF REMOVABLE ACRYLIC DENTURES THROUGH THE USE OF THE CUVETTE OF DOUBLE SCREW COMPRESSING Chizhov Yu.V., Radkevich A.A., Maskadynov L.E., Kazantseva T.V.	85

OXIDATIVE STRESS AND PREECLAMPSIA**Afanasyev A.A., Smirnova O.V., Rzhevskaya N.V.,****Martyushova E.A. 107****EFFECTS OF MELAXEN ON THE INDICES
OF LIPID PEROXIDATION AND ANTIOXIDANT DEFENCE
IN EXPERIMENT IN CHRONIC ODONTOGENIC
OSTEOMYELITIS OF JAWS****Toboev G.V., Aliev K.I. 118****RULES FOR AUTHORS 127**

Подписано в печать 31.07.2019. Дата выхода в свет 31.07.2019. Формат 60x84/16. Усл. печ. л. 10. Тираж 5000 экз. Свободная цена. Заказ ВМНО114/019. Отпечатано с готового оригинал-макета в типографии «Издательство «Авторская Мастерская». Адрес типографии: ул. Пресненский Вал, д. 27 стр. 24, г. Москва, 123557 Россия.