



## ВОСТОЧНО ЕВРОПЕЙСКИЙ НАУЧНЫЙ ЖУРНАЛ

DOI: 10.31618/ESSA.2782-1994.2021.4.75

#11(75), 2021 часть 4

Восточно Европейский научный журнал  
(Санкт-Петербург, Россия)  
Журнал зарегистрирован и издается в России  
В журнале публикуются статьи по всем  
научным направлениям.  
Журнал издается на русском, английском и  
польском языках.

Статьи принимаются до 30 числа каждого  
месяца.

Периодичность: 12 номеров в год.

Формат - A4, цветная печать

Все статьи рецензируются

Бесплатный доступ к электронной версии  
журнала.

Редакционная коллегия

Главный редактор - Адам Барчук

Миколай Вишневецки

Шимон Анджеевский

Доминик Маковски

Павел Левандовски

Ученый совет

Адам Новицки (Варшавский университет)

Михал Адамчик (Институт  
международных отношений)

Питер Коэн (Принстонский университет)

Матеуш Яблоньски (Краковский  
технологический университет имени  
Тадеуша Костюшко)

Петр Михалак (Варшавский университет)

Ежи Чарнецкий (Ягеллонский университет)

Колуб Френнен (Тюбингенский  
университет)

Бартош Высоцкий (Институт  
международных отношений)

Патрик О'Коннелл (Париж IV Сорбонна)

Мацей Качмарчик (Варшавский  
университет)

#11(75), 2021 part 4

Eastern European Scientific Journal  
(St. Petersburg, Russia)  
The journal is registered and published in Russia  
The journal publishes articles on all scientific  
areas.  
The journal is published in Russian, English  
and Polish.

Articles are accepted till the 30th day of each  
month.

Periodicity: 12 issues per year.

Format - A4, color printing

All articles are reviewed

Free access to the electronic version of journal  
Editorial

Editor-in-chief - Adam Barczuk

Mikolaj Wisniewski

Szymon Andrzejewski

Dominik Makowski

Pawel Lewandowski

Scientific council

Adam Nowicki (University of Warsaw)

Michal Adamczyk (Institute of International  
Relations)

Peter Cohan (Princeton University)

Mateusz Jablonski (Tadeusz Kosciuszko  
Cracow University of Technology)

Piotr Michalak (University of Warsaw)

Jerzy Czarnecki (Jagiellonian University)

Kolub Frennen (University of Tübingen)

Bartosz Wysocki (Institute of International  
Relations)

Patrick O'Connell (Paris IV Sorbonne)

Maciej Kaczmarczyk (University of Warsaw)

**Давид Ковалик (Краковский технологический университет им. Тадеуша Костюшко)**

**Питер Кларквуд (Университетский колледж Лондона)**

**Игорь Дзедзич (Польская академия наук)**

**Александр Клиmek (Польская академия наук)**

**Александр Роговский (Ягеллонский университет)**

**Кехан Шрайнер (Еврейский университет)**

**Бартош Мазуркевич (Краковский технологический университет им. Тадеуша Костюшко)**

**Энтони Маверик (Университет Бар-Илан)**

**Миколай Жуковский (Варшавский университет)**

**Матеуш Маршалек (Ягеллонский университет)**

**Шимон Матысяк (Польская академия наук)**

**Михал Невядомский (Институт международных отношений)**

**Главный редактор - Адам Барчук**

1000 экземпляров.

Отпечатано в ООО «Логика+»

198320, Санкт-Петербург,

Город Красное Село,

ул. Геологическая,

д. 44, к. 1, литера А

«Восточно Европейский Научный Журнал»

Электронная почта: [info@eesa-journal.com](mailto:info@eesa-journal.com),

<https://eesa-journal.com/>

**Dawid Kowalik (Kracow University of Technology named Tadeusz Kościuszko)**

**Peter Clarkwood (University College London)**

**Igor Dzedzic (Polish Academy of Sciences)**

**Alexander Klimek (Polish Academy of Sciences)**

**Alexander Rogowski (Jagiellonian University)**

**Kehan Schreiner (Hebrew University)**

**Bartosz Mazurkiewicz (Tadeusz Kościuszko Cracow University of Technology)**

**Anthony Maverick (Bar-Ilan University)**

**Mikołaj Żukowski (University of Warsaw)**

**Mateusz Marszałek (Jagiellonian University)**

**Szymon Matysiak (Polish Academy of Sciences)**

**Michał Niewiadomski (Institute of International Relations)**

**Editor in chief - Adam Barczuk**

1000 copies.

Printed by Logika + LLC

198320, Region: St. Petersburg,

Locality: Krasnoe Selo Town,

Geologicheskaya 44 Street,

Building 1, Litera A

"East European Scientific Journal"

Email: [info@eesa-journal.com](mailto:info@eesa-journal.com),

<https://eesa-journal.com/>

# СОДЕРЖАНИЕ

## БИОЛОГИЧЕСКИЕ НАУКИ

<b>Воронова Н.В., Горбань В.В., Богаткина В.А.</b> ВПЛИВ АКАРИЦИДНИХ ПРЕПАРАТІВ, СТВОРЕНИХ НА ОСНОВІ РОСЛИННОЇ СИРОВИНИ НА ПЛОДЮЧІСТЬ <i>IXODES RICINUS</i> .....	4
<b>Куриленко А.О., Куриленко О.В., Кучменко О.Б., Гавій В.М.</b> ВПЛИВ ПЕРЕДПОСІВНОЇ ОБРОБКИ НАСІННЯ КОМПОЗИЦІЯМИ МЕТАБОЛІЧНО АКТИВНИХ РЕЧОВИН НА ВМІСТ ФОТОСИНТЕТИЧНИХ ПІГМЕНТІВ У ЛИСТКАХ РОСЛИН ОЗИМОГО ЖИТА СОРТІВ СИНТЕТИК 38 І ЗАБАВА НА РІЗНИХ ЕТАПАХ ОНТОГЕНЕЗУ .....	11

## МЕДИЦИНСКИЕ НАУКИ

<b>Гаврилов А.О., Гомон Н.Л.</b> СРАВНИТЕЛЬНАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ЭФФЕКТИВНОСТИ И БЕЗОПАСНОСТИ АДЪЮВАНТНОЙ СЕДАЦИИ ПАЦИЕНТОВ С АЛКОГОЛЬНЫМ ДЕЛИРИЕМ .....	17
<b>Levchenko L.A., Sargsyan H.A., Nikoghosyan K.V.</b> ETIOLOGY AND PATHOGENESIS OF THE CONGENITAL PNEUMONIA IN NEWBORNS (literature review - part 1) .	22
<b>Лецин Д.В.</b> АНАЛИЗ ИЗМЕНЕНИЙ ЭЛЕКТРОЛИТНЫХ ПОКАЗАТЕЛЕЙ У ЖЕНЩИН ПРИ ЭКСТРАКОРПОРАЛЬНОМ ОПЛОДОТВОРЕНИИ .....	26
<b>Лозбенев Ф.С., Морозова Т.Г.</b> ДИАГНОСТИЧЕСКАЯ РОЛЬ ДИФфуЗИОННО-ВЗВЕШЕННОГО ИЗОБРАЖЕНИЯ ПЕЧЕНИ ПРИ МАГНИТНО- РЕЗОНАНСНОЙ ТОМОГРАФИИ В ПРОГНОЗИРОВАНИИ НАРУШЕНИЯ РЕЖИМА АБСТИНЕНЦИИ У ПАЦИЕНТОВ С АЛКОГОЛЬНОЙ БОЛЕЗНЬЮ ПЕЧЕНИ .....	30
<b>Першенкова О.С., Михайлова Е.И.</b> ПРОГНОСТИЧЕСКИЕ МАРКЕРЫ ЭФФЕКТИВНОСТИ ЛЕЧЕНИЯ АЛКОГОЛЬНОЙ БОЛЕЗНИ ПЕЧЕНИ .....	35
<b>Телеш А.А., Морозова Т.Г.</b> ВОЗМОЖНОСТИ КОМПЛЕКСНОЙ ЛУЧЕВОЙ ДИАГНОСТИКИ ПОРАЖЕНИЙ ПЕЧЕНИ У ПАЦИЕНТОВ С ДИФфуЗНЫМИ ЗАБОЛЕВАНИЯМИ ПЕЧЕНИ, АССОЦИИРОВАННЫМИ С ИНФЕКЦИЕЙ COVID-19. ....	41
<b>Шатова О.П., Зуйков С.А., Заболотнева А.А., Микин И.Е., Бриль Д.В., Шестопапов А.В., Румянцев С.А.</b> БИОЭЛЕМЕНТЫ: РОЛЬ В РАЗВИТИИ БОЛЕЗНЕЙ ЦИВИЛИЗАЦИИ .....	45
<b>Шутов А.Б., Мацканюк А.А.</b> АНТАГОНИЗМ В СИСТЕМНОЙ РЕГУЛЯЦИИ АРТЕРИАЛЬНОГО ДАВЛЕНИЯ И ЕГО ИЗМЕНЕНИЕ после ТЕРАПИИ НИЦЕРГОЛИНОМ .....	58

## ХИМИЧЕСКИЕ НАУКИ

<b>Шахгильдян Г.Ю.</b> ВЫСОКОТЕМПЕРАТУРНАЯ КОНСОЛИДАЦИЯ КАК СПОСОБ УПРАВЛЕНИЯ СТРУКТУРОЙ НАНОПРИСТЫХ СТЕКЛОЛ .....	68
--	----

## БИОЛОГИЧЕСКИЕ НАУКИ

**Voronova N.V.**

Candidate of Science, assistant professor  
of Zaporozhzhya national university, Zaporozhzhya

**Horban V.V.**

Candidate of Science, assistant professor  
of Zaporozhzhya national university, Zaporozhzhya

**Bohatkina V.A.**

PhD student  
of Zaporozhzhya National university, Zaporozhzhya  
Zaporizhzhia National University, Ukraine,  
66 Zhukovsky St, UA-69600 Zaporizhzhia, Ukraine

### THE EFFECT OF ACARICIDAL DRUGS BASED ON HERBAL RAW MATERIAL ON THE FERTILITY OF *IXODES RICINUS*

**Воронова Н.В.**

к.б.н., доцент

**Горбань В.В.**

к.б.н., доцент

**Богаткина В.А.**

аспірант

Запорізький національний університет, Україна,  
69600, Україна, м. Запоріжжя, вул. Жуковського 66

### ВПЛИВ АКАРИЦИДНИХ ПРЕПАРАТІВ, СТВОРЕНИХ НА ОСНОВІ РОСЛИННОЇ СИРОВИНИ НА ПЛОДЮЧІСТЬ *IXODES RICINUS*

DOI: [10.31618/ESSA.2782-1994.2021.4.75.174](https://doi.org/10.31618/ESSA.2782-1994.2021.4.75.174)

**Abstract.** Therefore, a problem of successful control of ixodes ticks occupies the important place in veterinary medicine and requires searching of new highly effective acaricidal drugs. Modern synthetic acaricides has led to the environmental pollution problems and further development of resistance within the target tick populations. It really appeared to be the environmental problem. Taking into consideration this fact, the ixodes tick's population decreasing is one of the most important tasks of veterinary science and it requires searching for new environmentally friendly and highly effective acaricides. The aim of our study was to compare the effect of an acaricidal drug developed by us (based on thymol and citral with the addition of sage essential oil) with a synthetic chemical (based on cypermethrin 0.125%) on the fertility of females *Ixodes ricinus*. Our research showed that the components of the drug can affect the reproductive function of females of ixodes ticks by prolonging the time of egg formation by 3-4 days and reducing their productivity by 80.8% and lead to the death of females before they have completed the process of egg production. The development of environmentally friendly acaricides to limit the number of ectoparasitic arthropods is of practical importance and can give a new understanding of the possible use of essential oils as a part of acaricidal and repellent drugs with low impact on the environment, as well as on human and animal health.

**Анотація.** Серед тимчасових ектопаразитів диких та свійських тварин, найбільш поширеними є іксодові кліщі родини *Ixodidae*, оскільки вони мають вагоме медико-ветеринарне значення як переносники та резервуари збудників природно-вогнищевих захворювань різної етіології. Враховуючи ту шкоду, яку завдають іксодові кліщі, обмеження їх чисельності є важливим завданням людства. Сучасні синтетичні засоби боротьби на дають бажаного ефекту, викликаючи резистентність в окремих популяціях та забруднюючі навколишнє природне середовище, тому розробка екологічних методів обмеження чисельності іксодид залишається актуальною та дискусійною. Метою нашої роботи було порівняти вплив акарицидного препарату, розробленого нами на основі тимолу та цитралу з додаванням ефірної олії шавлії лікарської з синтетичним хімічним препаратом на основі циперметрину 0,125% на плодючість самиць *Ixodes ricinus*. В результаті наших досліджень було з'ясовано, що складові препарату здатні впливати на репродуктивну функцію самиць іксодових кліщів подовжуючи час формування яєць на 3-4 доби та зменшуючи їх продуктивність на 80,8 % та призводять до загибелі самиць до того, як вони закінчили процес продукування яєць. Розробка екологічних засобів для обмеження чисельності ектопаразитичних членистоногих має практичне значення та дає нове розуміння можливого застосування екологічно безпечних пестицидів в складі препаратів акарицидної та репелентної дії.

**Keywords:** *Ixodes ticks, acaricides, thymole, citral, cypermethrin.*

**Ключові слова:** іксодові кліщі, акарициди, тимол, цитраль, циперметрин.

## Вступ

Іксодові кліщі за кількістю хвороб, збудників яких вони переносять, займають одне з перших місць серед кровосисних членистоногих [1]. Вони не тільки впливають на тварин як ектопаразити під час кровосання, але й здатні сприймати, зберігати та передавати збудників багатьох хвороб людини і тваринам. Отже, іксодовим кліщам належить особлива роль в епідеміології та епізоотології трансмісивних захворювань [2]. Сучасний період у всьому світі відзначений появою нових або мutowаних інфекційних захворювань, у тому числі трансмісивних – відкритих вперше [3], або раніше ідентифікованих, та тих, що зараз розповсюджуються в багатьох регіонах, зокрема в країнах Європи, наприклад, в Італії [3], Польщі [4], Україні [5–7] та інших [8–10]. Більш того, спільні дослідження працівників Запорізької обл СЕС, Запорізького національного університету та Львівського інституту епідеміології та гігієни довели циркуляцію в Запорізькому регіоні вірусів Західного Нілу та кліщового енцефаліту [11].

Таким чином, обмеження чисельності цих ектопаразитів є важливим завданням сучасності та здійснюється з використанням синтетичних хімічних речовин (акарицидів) [12]. Надмірне використання цих речовин призвело не тільки до забруднення навколишнього середовища [13], а й до виникнення резистентних популяцій цільових видів [14–16].

Отже сьогодні, є актуальними дослідження, що присвячені вивченню продуктів рослинного походження в якості природних акарицидів, насамперед тих, ефективність яких вже було попередньо доведено [17–19]. Зокрема, дослідження щодо токсичності таких компонентів вже проведено в лабораторних та польових умовах, на личинках та німфах [17, 20, 21]. Ми вважаємо, що для забезпечення керування епідеміологічною ситуацією, необхідним елементом є вивчення токсичності рослинних сполук на етапі дозрівання та продукування самицями яєць. При цьому необхідно враховувати таку біологічну особливість самиць імаго іксодових кліщів: живляться вони один раз і лише насичені самиці, що мають певну мінімальну вагу мають здатність до продукування яєць [22], а це, в свою чергу, значно зменшує шанси на виживання виду і в природі компенсується значною плодючістю. Тому, метою нашої роботи було з'ясувати вплив розробленого нами препарату на плодючість самиць *I. ricinus* та порівняти його ефективність з синтетичними препаратами, які широко застосовують сьогодні для обмеження чисельності цих кліщів.

## Матеріали та методи

Об'єктом наших досліджень були самиці іксодових кліщів *I. ricinus*, які після акту кровосання мали визначену вагу і були, на нашу думку, більш епідеміологічно небезпечними [11]. Збір кліщів проводили за загальноприйнятими методиками з безпритульних тварин у природних умовах у червні 2020 та 2021 р.р. на території Запорізької області (Україна). Самиць зважували на аналітичних вагах Shimadzu 220 D, та поділяли на 3 групи таким чином, щоб у кожній досліджуваній групі знаходилися кліщі, що належали до різних вагових категорій [22]:

I – самиці вагою до 100 мг;

II – самиці вагою від 100 мг до 150 мг;

III – самиці вагою від 150 мг до 200 мг;

IV – самиці вагою понад 200 мг.

Еталонну групу поміщали в окремі пробірки зі змоченим водою тампоном марлі та витримували кілька діб при кімнатній температурі до закінчення процесу продукування яєць. Тестову групу, перед тим як помістити у пробірки, обробили розробленим препаратом: ефірну олію шавлії лікарської розводили до 0,10% у воді, що містила 2,0 % емульгуючого агента (СПЕН 80) та пропіленгліколь, після чого додавали тимол та цитраль у концентрації 5 мг/мл. За допомогою розпилювача, одним натисканням, що дорівнював 0,5 грамів препарат наносили на самиць різних вагових категорій.

В якості контролю використовували самиць, що були оброблені синтетичним препаратом, який в якості активного інгредієнту мав у своєму складі 0,125 % циперметрин. Для оцінки впливу розробленого препарату на плодючість самиць підраховували кількість відкладених яєць у еталонній, контрольній та експериментальній групах. Результати вимірювань обробляли з використанням програми PAST 3.25. Для порівняння середніх значень використовували ANOVA та двосторонній рівень значимості. Критичний рівень статистичної значимості приймався рівним 0,05. Результати спостережень описували як середнє значення  $\pm$  стандартна похибка ( $x \pm SE$ ).

Розрахунок залежності між ступенем насиченості самиці, та кількістю продукуємих яєць проводили методом найменших квадратів із використанням регресійного аналізу.

## РЕЗУЛЬТАТИ

Матеріали для лабораторних досліджень збирали з безпритульних тварин (рис 1). Загалом було зібрано 322 насичені самиці *I. ricinus* (160 самиць у 2020 році та 162 самиці у 2021).

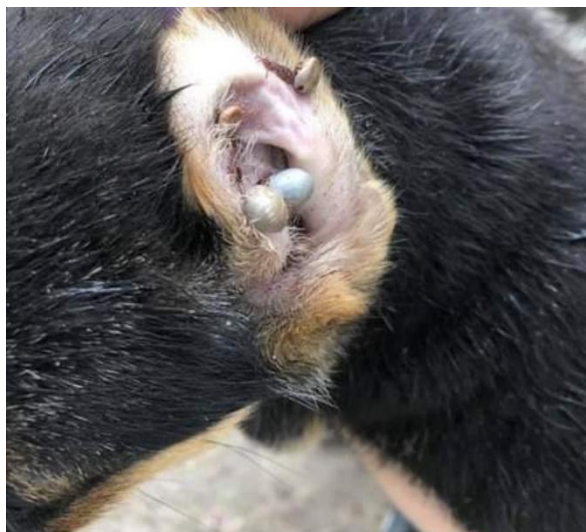


Рис. 1 Іксодові кліщі у вухах безпритульної собаки.

Для вивчення взаємозв'язку між ступенем насиченості самиць та продукуванням ними яєць було відібрано 102 самиці у 2020 році (2 з яких мали вагу 10,04 мг та 24, 77 мг, що недостатньо для початку продукування яєць тому вони були вилучені з експерименту) та 100 самиць у 2021, кожену самицю розміщували в окремий бокс та інкубували при кімнатній температурі.

Полігон розподілу за насиченістю (вагою) самиць демонструє асиметрію середнього ступеня, що свідчить про перевагу особин із меншою вагою, з чого можна зробити висновки про неповну насиченість самиць, отже середня вага насичених самиць, при яких можливо продукування яєць складала  $156,93 \pm 4,11$  мг (рис.2-3).

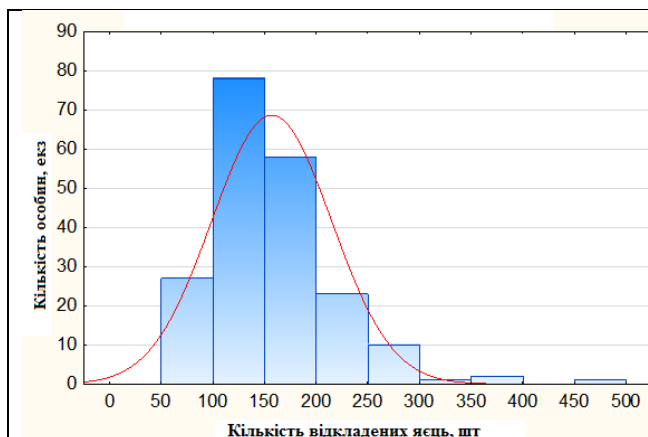


Рис. 2 Розподіл самиць *I. ricinus* за ступенем насиченості кров'ю безпритульних собак



Рис. 3 Насичена кров'ю безпритульних собак самиця *I. ricinus*

В нашому експерименті на 14 добу, самиці розпочинали продукувати яйця, цей процес тривав 3-6 діб. Пік припадав на 2-4 дні після початку продукування, після чого кількість відкладених

яєць різко зменшувалася. За нашими даними щодо кількості відкладених, яєць полігон розподілу свідчить, що в популяції переважають самиці, які відклали  $1354 \pm 41$  яєць (рис. 4-5).

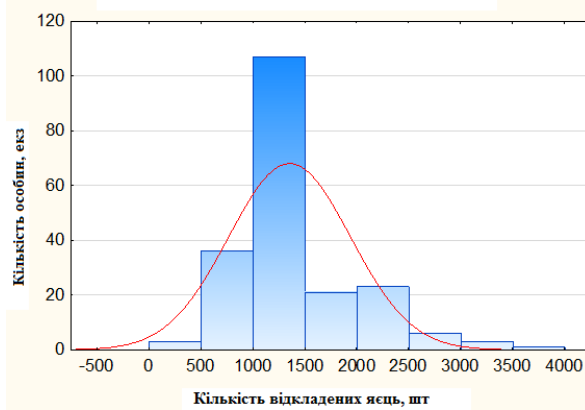


Рис. 4 Розподіл самиць *I. ricinus* за кількістю відкладених яєць



Рис. 5 Самиця *I. ricinus* під час продукування яєць

На I-му етапі дослідження щодо впливу вивчаемого препарату на плодючість самиць *I. ricinus*, нами проводилось порівняння ступеню насиченості самиць та їх здатністю продукувати яйця. Застосування методу найменших квадратів показало, що між ступенем насиченості кров'ю самиць *I. ricinus* та кількістю відкладених яєць існує кореляційний зв'язок. При оцінці значущості,

нами з'ясована значимість коефіцієнту «а», яка свідчить про те, що статистична модель починає свій відлік від нуля, та значимість коефіцієнту «b», що свідчить про динаміку, тобто зі збільшенням ваги самиці після харчування збільшується кількість відкладених яєць. Нашу гіпотезу було підтверджено дослідженнями 2021 року (рис. 6-7).

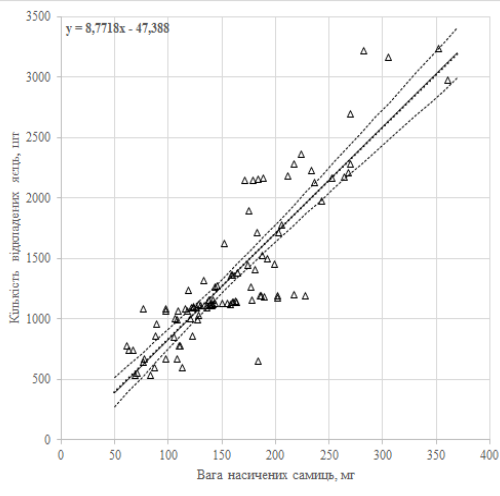


Рис. 6 Взаємозв'язок між вагою насичених самиць *Ixodes ricinus* та кількістю продукуємих яєць 2020 р

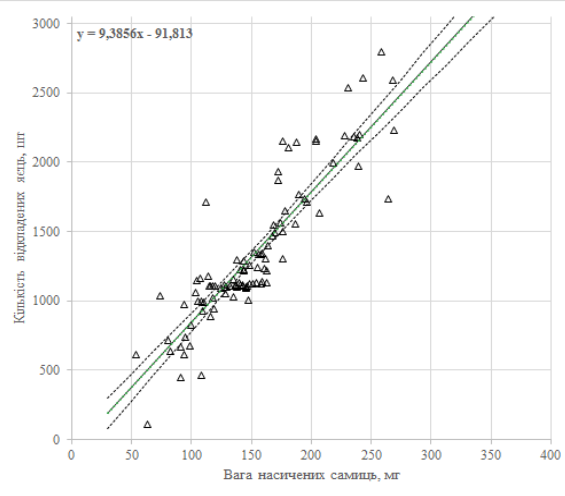


Рис. 7 Взаємозв'язок між вагою насичених самиць *Ixodes ricinus* та кількістю продукуємих яєць 2021 р

Таким чином, нами доведено зв'язок між ступенем насиченості самиць кров'ю та кількістю відкладених яєць ( $r=0.913$  та  $r=0.880$  для дослідів 2020 та 2021 року відповідно). Для подальших досліджень щодо вивчення впливу розробленого препарату на основі тимолу та цитралю, з додаванням ефірної олії шавлії лікарської на плодючість самиць *I. ricinus* отримані дані використовувались в якості еталону.

На II-му етапі дослідження насичених самиць кліщів обробляли розчином циперметрину (контрольна група), та емульсією на основі тимолу та цитралю (експериментальна група).

Проміжок часу від зняття насичених самиць із тварин до початку продукування ними яєць збільшився на 3-4 доби для експериментального досліду, у той час як контрольна група не мала суттєвих відмінностей ( $p>0,05$ ) у порівнянні з еталонною групою, але час продукування яєць тривав менше на 1-2 доби як для контрольної, так і для експериментальної групи, у порівнянні з еталоном ( $p<0,05$ ). Щодо кількості відкладених яєць, то за нашими результатами не було виявлено істотних відмінностей ( $p>0,05$ ) між контрольною та експериментальною групою. Здатність до продукування яєць дещо зменшувалася в порівнянні з еталоном як у контрольній групі, так й

в експериментальній ( $p < 0,05$ ). Найсильнішу дію розроблена емульсія чинила на кліщів, що відносилися до II групи насиченості, 20% смертності самиць як для контролю, так і для

дослід. (таблиця 1). Слід зазначити, що кількість загинув особин в еталонній групі була менше ніж 5% для самиць, що відносяться до II групи, та не перевищувала 10% для самиць I групи.

Таблиця 1.

Відсоток самиць, які здатні продукувати яйця в кожній дослідній групі (у %)

	I	II	III	IV
еталон	93,8	95,9	100	100
контроль	0	80	87,5	100
дослід	100	80	88,5	100

Також ми відмічаємо, що обробка препаратами насичених кров'ю самиць призвела до зниження їх продуктивності як у контрольній, так і експериментальній групі ( $p < 0,05$ ), у порівнянні з

еталонною групою. Але, слід зазначити, що кількість яєць, які продукували самиці, статистично достовірно підвищувалася із ступенем насиченості після застосування обох препаратів (рис. 8).

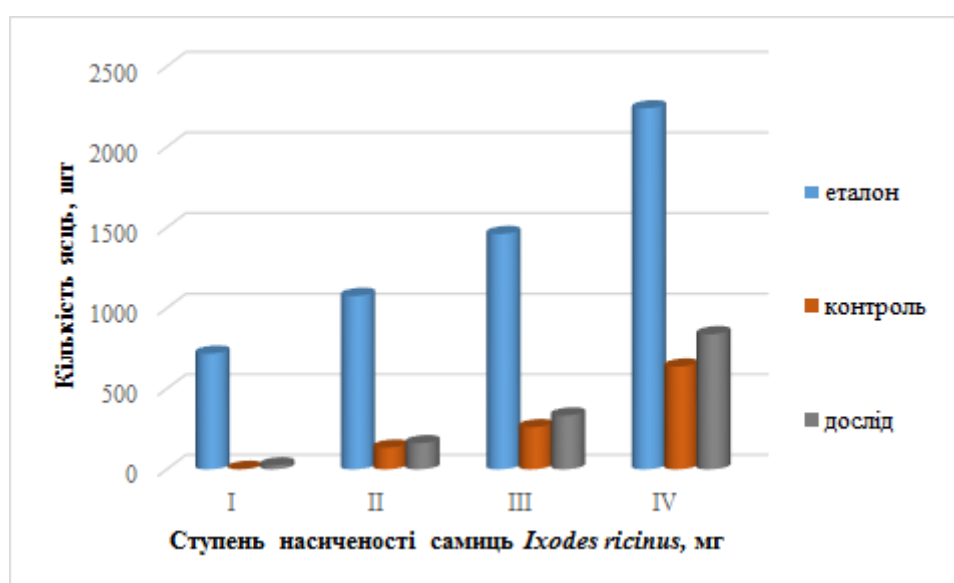


Рис. 8 Кількість яєць відкладених самицями після застосування розробленої емульсії, циперметрину 0,125% та без їх застосування.

Отже, розроблена нами емульсія показала здатність зменшувати плодючість самиць *I. ricinus*, але не перевищує ефективності синтетичних, комерційно доступних препаратів

#### Обговорення

Протягом останніх десятиліть обмеження чисельності іксодових кліщів є однією з актуальних проблем санітарної паразитології. Особливий інтерес дослідників викликають дослідження ефірних олій та сполук, виявлених в них в якості природних інсектицидів [19]. Однак дослідження, що демонструють ефективність препаратів де в якості активних інгредієнтів містяться домінуючі сполуки ефірних олій для обмеження чисельності іксодових кліщів, все ще є недостатніми. В наших попередніх публікаціях, ми показали, що найперспективнішими активними інгредієнтами можуть стати сполуки, що входять до складу таких ефірних олій як *Salviae officinalis* L. та *Thymus serpyllum* L. [23].

Нами була доведена ефективність емульсії проти самиць іксодових кліщів (*I. ricinus*), в якій активними компонентами виступили олія шавлії,

тимол та цитраль. Якісний і кількісний склад даного акарицидного засобу розроблений в результаті вивчення літературних даних [24–26] та власної експериментальної роботи (в попередній публікації). У якості емульгуючого агенту ми обрали СПЕН 80, який використовується в емульсіях вода-олія та пропіленгліколь, який утримує летючі компоненти в препараті та подовжує їх акарицидну дію. Наші результати токсичності тимолу та цитралю щодо іксодових кліщів підтверджені в науковій публікації [21, 26, 27].

В цьому дослідженні ми проаналізували вплив розробленої емульсії на процес продукування яєць самицями. Розроблений нами препарат, в якому активними діючими речовинами виступає тимол, цитраль та ефірна олія шавлії лікарської, продемонстрував ефективний вплив на насичених кров'ю самиць *I. ricinus*. Після обробки препаратом час на формування яєць у тілі самиць уповільнюється, збільшується на 3-4 доби, тобто його дія викликає порушення ходу оогенезу на відміну препарату з 0,125% розчином



циперметрина, який не мав статистично значимих відмінностей від еталонного дослідження. Це дещо відрізняється від результатів, які отримала Алісія Buczek із співавторами. За їх даними, препарати діючою речовиною виступав циперметрин збільшував час формування яєць у тілі самиць пропорційно до концентрації [28]. Різницю в отриманих даних, на нашу думку, можна пояснити умовами, при яких зберігалися самиці, вони могли не співпадати з природними. Тому як час для дозрівання, так і кількість продукуємих яєць може, на нашу думку, варіювати. Крім того, необхідно враховувати можливу резистентність іксодових кліщів до синтетичних пестицидів [16, 21, 29].

В ході нашої роботи ми з'ясували, що кількість яєць, яку здатна продукувати самиця, прямо пропорційно залежить від кількості насомктаної крові на годувальнику. Для самиць *I. ricinus* коефіцієнт кореляції склав 0,896 (для об'єднаної вибірки 2020 та 2021 року  $n=200$ ). Ці дані тотожні до даних щодо інших видів іксодових кліщів, зокрема, для кліщів *Ixodes persulcatus*  $r=0.96$  [30]. L. Jingze із співавторами також встановили високий ступінь кореляції між кількістю продукуємих яєць та кількістю насомктаної крові самицями кліщів *Dermacentor silvarum* під час живлення [31]. Такі ж дані наводять і Балашов Ю.С., який відмічав взаємозв'язок між вагою насиченої самиці іксодових кліщів та кількістю продукуємих яєць. За результатами його досліджень, мінімальна вага насиченої самиці при якій вона може розпочати цей процес, зокрема, для кліщів *I. ricinus*, складає 35 мг [22], що повністю підтверджується нашими даними. Кліщі з вагою до 35 мг не були здатні продукувати яйця та були виключені нами з експерименту.

Отримані дані показали здатність досліджуваного препарату зменшувати продукування яєць самицями *I. ricinus* на 80,8 %. Середня кількість яєць на 1 мг насиченої самиці для еталонного зразку складає  $8,62 \pm 0,12$ , у той час як в експерименті цей показник дорівнював  $1,65 \pm 0,15$ , що відповідає контрольній групі  $1,43 \pm 0,13$ . Це підтверджує нашу гіпотезу, а саме, складові препарату здатні впливати на репродуктивну функцію самиць іксодових кліщів. Вони зменшують кількість продукуємих яєць та призводять до передчасної смерті самиць ще до закінчення процесу продукування. Подібний вплив було зафіксовано для тимолу, який впливає на репродуктивну функцію самиць *R. sanguineus*, погіршуючи їх здатність до розмноження [32].

Під час проведення нашого дослідження та опрацювання літературних джерел, було виявлено, що аналогічний препарат паралельно було створено Caio Monteiro із співавторами. Допоміжними речовинами у них теж виступають СПЕН 80 та пропіленгліколь [33], а в якості активних інгредієнтів, вчені застосували тимол, як монотерпен з доведеною акарицидною дією [34], та евангенол, що в суміші з тимолом також довів

репелентну активність проти кліща *Rhiphicephalus sanguineus* [35].

### Висновки

В результаті наших досліджень з'ясовано, що кількість продукуємих самицею яєць *I. ricinus* залежить від ступеня їх насиченості кров'ю годувальника ( $r=0.896$ ), а кількість продукуємих яєць можна зменшити застосуванням екологічних акарицидів. Отже, досліджувана емульсія змінює хід онтогенезу самиць іксодових кліщів подовжуючи час формування яєць на 3-4 доби, зменшуючи продуктивність яєць на 80,8 % та врешті рещт призводить до передчасної смерті без завершення процесу розмноження. Отримані нами результати можуть дати нове розуміння можливого застосування ефірних олій в складі препаратів акарицидної та репелентної дії без впливу на оточуюче природне середовище, здоров'я людини та тварин.

### Список використаної літератури

1. Githeko A.K., Lindsay S.W., Confalonieri U.E. et al. Climate change and vector-borne diseases: a regional analysis. Bull World Health Organ. 2000;78(9):1136–47.
2. Jongejan F, Uilenberg G. The global importance of ticks. Parasitology. 2004;129(S): 3–14.
3. Zanet S., Battisti E., Pepe P. et al. Tick-borne pathogens in Ixodidae ticks collected from privately-owned dogs in Italy: a country-wide molecular survey. BMC Vet Res. 2020;16(1).
4. Liberska J., Michalik J., Pers-Kamczyc E. et al. Prevalence of Babesia canis DNA in Ixodes ricinus ticks collected in forest and urban ecosystems in west-central Poland. Ticks Tick Borne Dis. 2021;12(5).
5. Biletska H., Podavalenko L., Semenyshyn O. et al. Study of Lyme borreliosis in Ukraine. Int J Med Microbiol. 2008;298(44):154–60.
6. Weiner M., Zukiewicz-Sobczak W., Tokarska-Rodak M. et al. Prevalence of Borrelia burgdorferi sensu lato in ticks from the Ternopil region in Ukraine. J Vet Res. 2018;62(3):275–80.
7. Levytska V.A., Mushinsky A.B., Zubrikova D. et al. Detection of pathogens in ixodid ticks collected from animals and vegetation in five regions of Ukraine. Ticks Tick Borne Dis. 2021;12(1).
8. Ouarti B., Hamzaoui B., El Stanko M. et al. Detection of Rickettsia raoultii in Dermacentor reticulatus and Haemaphysalis inermis ticks in Slovakia. Biologia (Bratisl).
9. Moore T.C., Pulscher L.A., Caddell L. et al. Evidence for transovarial transmission of tick-borne rickettsiae circulating in Northern Mongolia. PLoS Negl Trop Dis. 2018;12(8).
10. Capligina V., Seleznova M., Akopjana S. et al. Large-scale countrywide screening for tick-borne pathogens in field-collected ticks in Latvia during 2017-2019. Parasit Vectors. 2020;13(1).
11. Воронова Н.В., Горбань В.В. Епідеміологічне значення кровосисних членистоногих реакційних зон північно-західного приазов'я. Вісник Запорізького державного

університету Біологічні науки. 2009; 2: 126–31.

12. Malik A., Afshan K., Razzaq A. et al. Comparative Efficacy of Synthetic Acaricides Against Tick Infestations in Goats. KAFKAS Univ Vet Fak Derg. 2021;27(2):159–64.

13. Sharma A., Kumar V., Shahzad B. et al. Worldwide pesticide usage and its impacts on ecosystem. SN Appl Sci. 2019;1(11):1446.

14. Castro-Janer E., Martins J.R., Mendes M.C. et al. Diagnoses of fipronil resistance in Brazilian cattle ticks (*Rhipicephalus (Boophilus) microplus*) using in vitro larval bioassays. Vet Parasitol. 2010;173(3–4):300–6.

15. Naqqash M. N., Gokce, A., Bakhsh, A. et al. Insecticide resistance and its molecular basis in urban insect pests. Parasitol Res. 2016;115(4):1363–73.

16. Becker S., Webster A., Doyle R. L. et al. Resistance to deltamethrin, fipronil and ivermectin in the brown dog tick, *Rhipicephalus sanguineus* sensu stricto, Latreille (Acari: Ixodidae). Ticks Tick Borne Dis. 2019;10(5):1046–50.

17. El-Seedi H. R., Azeem M., Khalil N. S. et al. Essential oils of aromatic Egyptian plants repel nymphs of the tick *Ixodes ricinus* (Acari: Ixodidae). Exp Appl Acarol. 2017;73(1):139–57.

18. Lazcano Diaz E., Padilla Camberos E., Castillo Herrera G. A. et al. Development of essential oil-based phyto-formulations to control the cattle tick *Rhipicephalus microplus* using a mixture design approach. Exp Parasitol. 2019;201:26–33.

19. Nwanade C.F., Wang M., Wang T. et al. Botanical acaricides and repellents in tick control: current status and future directions. Exp Appl Acarol. 2020;81(1):1–35.

20. El-Seedi H.R., Khalil N.S., Azeem M. et al. Chemical Composition and Repellency of Essential Oils From Four Medicinal Plants Against *Ixodes ricinus* Nymphs (Acari: Ixodidae). J Med Entomol. 2012;49(5):1067–75.

21. Peixoto M.G., Costa L.M., Blank A.F. et al. Acaricidal activity of essential oils from *Lippia alba* genotypes and its major components carvone, limonene, and citral against *Rhipicephalus microplus*. Vet Parasitol. 2015;210(1–2):118–22.

22. Balashov Y.S. Ixodid Ticks -Parasites and Vectors of Diseases. In: Ixodid Ticks -Parasites and Vectors of Diseases. Nauka; 1998. p. 287.

23. Voronova N. V., Horban V. V., Bohatkina V.A. The efficacy of natural acaricide application against ixodidae (*Ixodes ricinus*). Acta Biol Ukr. 2019;(1):31–9.

24. Thorsell W., Mikiver A., Tunon H. Repelling

properties of some plant materials on the tick *Ixodes ricinus* L. PHYTOMEDICINE. 2006;13(1–2):132–4.

25. Badawy M.E.I., El-Arabi S.A.A., Abdelgaleil S.A.M. Acaricidal and quantitative structure activity relationship of monoterpenes against the two-spotted spider mite, *Tetranychus urticae*. Exp Appl Acarol. 2010;52(3):261–74.

26. Cardoso A.D., Santos E.G.G., Lima A.D. et al. Terpenes on *Rhipicephalus (Boophilus) microplus*: Acaricidal activity and acetylcholinesterase inhibition. Vet Parasitol. 2020;280.

27. Xie Y.J., Jin H., Yang X. et al. Toxicity of the essential oil from *Thymus serpyllum* and thymol to larvae and pupae of the housefly *Musca domestica* L. (Diptera: Muscidae). Environ Sci Pollut Res. 2020;27.

28. Buczek A., Bartosik K., Kuczyński P. The toxic effect of permethrin and cypermethrin on engorged *Ixodes ricinus* females. Ann Agric Environ Med. 2014;21(2):259–62.

29. Muyobela J., Nkunika P.O.Y., Mwase E.T. Resistance status of ticks (Acari: Ixodidae) to amitraz and cypermethrin acaricides in Isoka District, Zambia. Trop Anim Health Prod. 2015 Dec;47(8):1599–605.

30. Uspensky I., Ioffe-Uspensky I. The relationship between engorged female weight and egg number in ixodid ticks: a biological interpretation of linear regression parameters. Acarologia. 1999;40(1):9–17.

31. Liu J., Liu Z., Zhang Y., et al Biology of *Dermacentor silvarum* (Acari: Ixodidae) under laboratory conditions. Exp Appl Acarol. 2005;36(1–2):131–8.

32. Matos R.S., de Oliveira P.R., Coelho L. et al. Thymol: Effects on reproductive biology and Gene's organ morphology in *Rhipicephalus sanguineus* sensu lato engorged females (Acari: Ixodidae). Ticks Tick Borne Dis. 2020;11(1).

33. Monteiro C., Ferreira L.L., de Paula L.G., et al. Thymol and eugenol microemulsion for *Rhipicephalus sanguineus* sensu lato control: Formulation development, field efficacy, and safety on dogs. Vet Parasitol. 2021;296.

34. Daemon E., de Oliveira Monteiro C.M., Rosa L. et al. Arcoverde A. Evaluation of the acaricide activity of thymol on engorged and unengorged larvae of *Rhipicephalus sanguineus* (Latreille, 1808) (Acari: Ixodidae). Parasitol Res. 2009;105(2):495–7.

35. Araujo L.X., Novato T.P.L., Zeringota V. et al. Synergism of thymol, carvacrol and eugenol in larvae of the cattle tick, *Rhipicephalus microplus*, and brown dog tick, *Rhipicephalus sanguineus*. Med Vet Entomol. 2016;30(4):377–82.

УДК 633.14+631.811.98

**Kurylenko A.O.***PhD student in Biology, Department of Biology,  
Nizhyn Gogol State University, Nizhyn, Ukraine***Kurylenko O.V.***senior laboratory assistant of the educational-scientific laboratory  
on biochemical and medical-valeological researches  
Nizhyn Gogol State University, Nizhyn, Ukraine***Kuchmenko O.B.***Doctor of Biological Science, Professor, Head of the Department of Biology  
Nizhyn Gogol State University, Nizhyn, Ukraine***Havii V.M.***PhD in Biology, Associate Professor, Department of Biology,  
Nizhyn Gogol State University, Nizhyn, Ukraine*

**INFLUENCE OF PRE-SOWING TREATMENT OF SEEDS WITH COMPOSITIONS OF  
METABOLICALLY ACTIVE SUBSTANCES ON THE CONTENT OF PHOTOSYNTHETIC  
PIGMENTS IN THE LEAVES OF WINTER RYE PLANTS OF SYNTHETIC 38 AND ZABAVA  
VARIETIES AT DIFFERENT STAGES OF ONTOGENESIS**

**Куриленко А.О.***аспірант кафедри біології**Ніжинського державного університету імені Миколи Гоголя,  
Ніжин, Україна***Куриленко О.В.***старший лаборант навчально-наукової лабораторії  
з біохімічних та медико-валеологічних досліджень**Ніжинського державного університету імені Миколи Гоголя,  
Ніжин, Україна***Кучменко О.Б.***доктор біологічних наук, професор, завідувач кафедри біології  
Ніжинського державного університету імені Миколи Гоголя,  
Ніжин, Україна***Гавій В.М.***кандидат біологічних наук, доцент кафедри біології**Ніжинського державного університету імені Миколи Гоголя,  
Ніжин, Україна**Адрес: вул. Графська, 2, Ніжин, Чернігівська область, Україна  
Автор для листування – Кучменко О.Б.*

**ВПЛИВ ПЕРЕДПОСІВНОЇ ОБРОБКИ НАСІННЯ КОМПОЗИЦІЯМИ МЕТАБОЛІЧНО  
АКТИВНИХ РЕЧОВИН НА ВМІСТ ФОТОСИНТЕТИЧНИХ ПІГМЕНТІВ У ЛИСТКАХ РОСЛИН  
ОЗИМОГО ЖИТА СОРТІВ СИНТЕТИК 38 І ЗАБАВА НА РІЗНИХ ЕТАПАХ ОНТОГЕНЕЗУ**

DOI: 10.31618/ESSA.2782-1994.2021.4.75.169

**Purpose.** The aim of the study is to investigate the effect of pre-sowing treatment of winter rye seeds of Synthetic 38 and Zabava with compositions of metabolically active substances on the content of photosynthetic pigments in plant leaves at different phases of ontogenesis.

**Materials and methods.** The research materials were winter rye varieties Synthetic 38 and Zabava, and combinations of metabolically active substances: vitamin E ( $10^{-8}$ M), paraoxybenzoic acid (0,001%), methionine (0,001%), ubiquinone-10 ( $10^{-8}$ M) and  $MgSO_4$  (0,001%). The research scheme provided 4 options: 1) control (untreated seeds); 2) seeds, treated with a composition of substances: vitamin E + paraoxybenzoic acid + methionine +  $MgSO_4$ ; 3) seeds treated with a composition of substances: vitamin E + paraoxybenzoic acid + methionine; 4) seeds, processing by composition of substances: vitamin E + ubiquinone-10. Studies were conducted in the following phases of rye development: tillering, tubing, earing, flowering. The content of pigments - chlorophyll *a*, *b* and the total content of chlorophyll in the leaves of rye plants was determined by spectrophotometric method.

**Results and conclusions.** It was demonstrated for the first time that the use of compositions of metabolically active compounds for pre-sowing treatment of winter rye varieties Synthetic 38 and Zabava leads to an increase of main chlorophyll, chlorophyll *a* and *b* in plant leaves in the dynamics from tillering to flowering. The composition consisting of vitamin E, para-oxybenzoic acid, methionine and  $MgSO_4$  showed the greatest efficiency. The effectiveness of this composition may be due to the complex action of all metabolically active compounds that are part of it. The obtained results may indicate a potentially more efficient absorption and conversion of

energy by plants and the positive effect of these compositions on the photosynthesis of winter rye plants. Substances that have shown their effectiveness can be used as components of stimulants.

**Анотація.** У даній статті вперше продемонстровано, що застосування композицій метаболічно активних сполук для передпосівної обробки озимого жита сортів Синтетик 38 та Забава призводить до збільшення вмісту загальних хлорофілів, хлорофілів *a* і *b* в листках рослин у динаміці з фази кущіння до фази цвітіння. Найбільшу ефективність продемонструвала композиція, яка складається з вітаміну Е, параоксибензойної кислоти, метіоніну та  $MgSO_4$ .

*Key words:* winter rye of Synthetic 38 and Zabava varieties, chlorophyll, metabolic active substances.

*Ключові слова:* озиме жито сортів Синтетик 38 і Забава, хлорофіл, метаболічно активні сполуки.

Озиме жито - одна з найбільш поширених зернових культур в більшості агрокліматичних зон Європи. Для зони Полісся України, з точки зору вирощування органічної продукції, озиме жито є дуже перспективною культурою [1]. Це пов'язано з його біологічними особливостями, а саме, достатньо високою адаптивною здатністю формувати врожаї на досить бідних ґрунтах [2]. Серед озимих культур озиме жито характеризується високою морозостійкістю, менш вимогливе до вологості, ефективно використовує осінньо-зимові опади і краще витримує весняні посухи завдяки добре розвиненій кореневій системі [3]. На сьогодні існує обмежена інформація щодо характеристики сортів озимого жита вітчизняної селекції. Саме тому, актуальним є дослідження вітчизняних сортів озимого жита та розробка технологій вирощування зернових культур, які забезпечують максимальну реалізацію біологічного потенціалу сортів.

Важливим фактором у застосуванні метаболічно активних речовин для рослин вважається те, що вони модулюють процеси фотосинтезу, допомагають у транспортуванні поживних речовин всередині рослини. Також, при їх застосуванні спостерігаються підвищення стійкості зернових культур до різних несприятливих факторів, збільшуються захисні властивості рослинного організму. Крім впливу на рослини, метаболічно активні речовини можуть позитивно впливати на мікрофлору самого ґрунту. Також, не менш важливим доказом є безпечність метаболічно активних речовин для людей, тварин та комах, ґрунтового покриву [4].

**Мета дослідження** – оцінити вплив передпосівної обробки насіння озимого жита сортів Синтетик 38 і Забава композиціями метаболічно активних речовин на вміст фотосинтетичних пігментів у листках рослин на різних фазах онтогенезу.

**Матеріали і методи.** Матеріалом дослідження було насіння озимого жита сортів Синтетик 38 і Забава та композиції метаболічно активних речовин: вітаміну Е ( $10^{-8}$  М), параоксибензойна кислота (ПОБК) (0,001%), метіонін (0,001%), убіхінон-10 ( $10^{-8}$  М) і  $MgSO_4$  (0,001%).

Сорт Синтетик 38 (заявник – Носівська селекційно-дослідна станція Чернігівського Інституту АПВ НААНУ, рік реєстрації – 2006) – зернового та кормового напрямку, озимий, стійкий до вилягання, засухи, осипання, зимостійкість вище середньої; має високий потенціал урожайності

(максимальна врожайність – 79,8 ц/га), добре реагує на мінеральне живлення, високостійкий до грибкових захворювань, має крупне зерно, довгий колос та високе стебло (115-120 см), вегетаційний період складає 282-305 діб.

Сорт Забава (заявник – Носівська селекційно-дослідна станція Чернігівського Інституту АПВ НААНУ, рік реєстрації – 2010) – зернового та кормового напрямку, озимий, стійкий до вилягання, засухи, осипання, має високий потенціал урожайності (44,5 ц/га), добре реагує на мінеральне живлення, високостійкий до грибкових захворювань, має крупне зерно, колос напівпохилий, середньої довжини, нещільний, висота рослини 115-120 см.

Польові дослідження проводили на території навчально-дослідної агробіостанції Ніжинського державного університету імені Миколи Гоголя впродовж 2019-2021 років.

Схема досліджень передбачала 4 варіанти:

1. Контроль (необроблене насіння).
2. Насіння, оброблене композицією речовин: вітаміну Е ( $10^{-8}$  М) + параоксибензойна кислота (0,001%) + метіонін (0,001%) +  $MgSO_4$  (0,001%) (ЕПММg).
3. Насіння, оброблене композицією речовин: вітаміну Е ( $10^{-8}$  М) + параоксибензойна кислота (0,001%) + метіонін (0,001%) (ЕПМ).
4. Насіння, оброблене композицією речовин: вітаміну Е ( $10^{-8}$  М) + убіхінон-10 ( $10^{-8}$  М) (ЕQ).

Після обробки композиціями метаболічно активних речовин насіння жита висівали рядковим способом. Ґрунтовий покрив дослідного поля – чорнозем опідзолений, малогумусний.

Дослідження проводились у таких фазах розвитку жита: кущіння, трубкування, колосіння, цвітіння. Вміст пігментів – хлорофілів *a*, *b* і загальний вміст хлорофілів у листках рослин жита визначали спектрофотометричним методом [5]. Спектрофотометричне вимірювання оптичної густини розчинів проводили за довжини хвиль 665, 654 і 649 нм. Розчином порівняння був етиловий спирт. Вимірюванню і спостереженню підлягало по 10 рослин у трьох повтореннях кожного із варіантів дослідження.

Статистичну обробку матеріалу проводили із застосуванням методів математичної статистики шляхом використання стандартних вбудованих редакцій пакета спеціалізованого програмного забезпечення MS Office Excel 2010. Для перевірки статистичних гіпотез використовували t-критерій Стьюдента. Числові дані представлені в формі

середньої величини з стандартною помилкою ( $M \pm m$ ). Достовірними вважали відмінності за рівня значущості  $p < 0,05$ .

**Результати та обговорення.** Зелені пігменти – хлорофіли *a* і *b* відіграють важливу роль в процесі фотосинтезу та є чутливими індикаторами фізіологічного стану рослини [6, 7]. Вони беруть участь у формуванні структури фотосинтетичного апарату, відіграють важливе значення у фотохімічних реакціях, що пов'язані із поглинанням енергії сонячного світла і трансформацією її в хімічну енергію органічних речовин, необхідну для росту і розвитку рослини [7].

Пластидні пігменти є акцепторами сонячної енергії, їх кількість опосередковано характеризує фотосинтетичну продуктивність рослин. Вміст пігментів в рослині в основному обумовлений генотипом, а в межах норми реакції генотипу і умовами існування. Вплив фотосинтетичних пігментів на продуктивність рослин може проявлятися шляхом змін основним фізіологічних процесів при збільшенні їх вмісту. Вважають, що

більша врожайність, як правило, характерна для рослин із високим вмістом пластидних пігментів [8].

Дослідження впливу композицій метаболічно активних речовин на вміст хлорофілів в листках озимого жита показали, що незалежно від сорту протягом досліджених фаз онтогенезу відбувається його зростання, проте в різному ступені. Так, при передпосівній обробці насіння озимого жита сорту Синтетик 38 композиціями метаболічно активних речовин ЕПМ, ЕПММg, EQ вміст хлорофілів у листках у фазі цвітіння зростає відповідно в 4, 3,5 та 4 рази порівняно з рослинами у фазі кущіння. При цьому у рослин контрольної групи вміст хлорофілів зростає в 3 рази (табл. 1).

При передпосівній обробці озимого жита сорту Забава композиціями метаболічно активних речовин ЕПМ, ЕПММg, EQ вміст хлорофілу в листках у фазі цвітіння зростає відповідно у 3,7, 3,9 і 4 рази порівняно з рослинами у фазі кущіння. При цьому у рослин контрольної групи вміст хлорофілів зростає в 2,9 рази (табл. 1).

Таблиця 1

**Вміст загальних хлорофілів (мг/г сирової маси) у листках рослин озимого жита на різних фазах онтогенезу за передпосівної обробки насіння метаболічно активними сполуками, 2019-2021 рр.**

Групи	Фази онтогенезу			
	кущіння	трубкування	колосіння	цвітіння
сорт Синтетик 38				
Контроль	5,36±0,14	11,94±0,47	15,21±0,63	16,87±0,63
ЕПМ	4,28±0,21*	12,25±0,58	15,41±0,59	17,31±0,55
ЕПММg	4,79±0,25*	12,56±0,52	15,20±0,52	16,99±0,49
EQ	4,51±0,25*	13,69±0,40*	15,50±0,37	18,18±0,32*
сорт Забава				
Контроль	5,67±0,28	13,23±0,44	15,54±0,35	16,58±0,33
ЕПМ	4,78±0,22*	12,98±0,48	17,01±0,36*	17,99±0,37*
ЕПММg	4,91±0,30	10,54±0,63*	17,81±0,29*	19,08±0,35*
EQ	4,51±0,31*	12,52±0,45	17,23±0,26*	18,14±0,29*

Примітка: \* - різниця достовірна порівняно з контролем,  $p < 0,05$ .

Аналіз вмісту хлорофілу *a* у листках озимого жита сорту Синтетик 38 демонструє зростання з фази кущіння до фази цвітіння. При обробці насіння перед висівом композиціями метаболічно активних речовин ЕПМ, ЕПММg, EQ вміст хлорофілу *a* зростає відповідно в 3,7, 4,6 і 3,5 рази (у контрольній групі – у 3,8 рази) у фазі цвітіння порівняно із фазою кущіння. У рослин озимого жита сорту Забава спостерігається подібна тенденція: вміст хлорофілу *a* за передпосівної обробки насіння композиціями ЕПМ, ЕПММg, EQ

зростає відповідно в 3,5, 4 і 3,4 рази протягом досліджуваних фаз онтогенезу (у контрольній групі – у 3 рази) (табл. 2).

Подібна тенденція спостерігається і щодо вмісту хлорофілу *b*. За передпосівної обробки сорту озимого жита Синтетик 38 композиціями ЕПМ, ЕПММg, EQ вміст хлорофілу *b* зростає протягом фаз онтогенезу та у фазі цвітіння є відповідно в 3,4, 4,2 і 3,9 рази більшим порівняно з фазою кущіння (в контрольній групі – у 3,3 рази).

Таблиця 2

**Вміст хлорофілу *a* (мг/г сирової маси) у листках рослин озимого жита на різних фазах онтогенезу за передпосівної обробки насіння метаболічно активними сполуками, 2019-2021 рр.**

Групи	Фази онтогенезу			
	кущіння	трубкування	колосіння	цвітіння
сорт Синтетик 38				
Контроль	3,28±0,22	8,78±0,28	11,12±0,29	12,61±0,28
ЕПМ	3,29±0,19	8,97±0,31	11,12±0,30	12,32±0,29
ЕПММg	2,89±0,19	9,67±0,32*	11,78±0,30	13,16±0,31
EQ	3,70±0,24	9,61±0,29*	11,65±0,33	13,13±0,43
сорт Забава				

Контроль	3,61±0,31	8,04±0,25	9,61±0,26	10,74±0,30
ЕПМ	3,58±0,24	8,02±0,38	11,40±0,50*	13,05±0,50*
ЕПММg	3,14±0,18	7,59±0,40	13,69±0,37*	14,67±0,34*
EQ	3,46±0,22	7,88±0,40	14,06±0,61*	15,09±0,59*

Примітка: \* - різниця достовірна порівняно з контролем,  $p < 0,05$ .

При аналогічній обробці озимого жита сорту Забава композиціями ЕПМ, ЕПММg, EQ вміст хлорофілу *b* протягом онтогенезу зростає і у фазі цвітіння є 3,4, 3,4 і 3,3 рази більшим порівняно з фазою кушіння (в контрольній групі - в 3,7 рази) (табл. 3). При цьому величина співвідношення Хл *a* / Хл *b* у всіх дослідних групах не змінювалась та була в межах 2,1 – 2,6.

Аналіз отриманих даних показав, що за передпосівної обробки насіння композиціями ЕПМ, ЕПММg, EQ спостерігається зростання вмісту хлорофілів протягом фаз онтогенезу з фази кушіння до фази цвітіння порівняно з рослинами контрольної групи у рослин озимого жита обох сортів.

Найбільший приріст вмісту хлорофілів спостерігається у всіх дослідних групах у фазі трубкування у рослин обох сортів. При цьому у групах, де проводилась передпосівна обробка насіння композиціями метаболічно активних сполук, приріст вмісту хлорофілів був більш виражений. Так, у листках рослин сорту Синтетик 38 у фазі трубкування вміст загальних хлорофілів зростає в 2,9, 2,6 і 3 рази відповідно за передпосівної обробки насіння композиціями ЕПМ, ЕПММg, EQ. В контрольній групі вміст загальних хлорофілів зростає в 2,2 рази у фазі трубкування. Подібна тенденція зберігається і у рослин сорту Забава.

Таблиця 3

**Вміст хлорофілу *b* (мг/г сирової маси) у листках рослин озимого жита на різних фазах онтогенезу за передпосівної обробки насіння метаболічно активними сполуками, 2019-2021 рр.**

Групи	Фази онтогенезу			
	кушіння	трубкування	колосіння	цвітіння
сорт Синтетик 38				
Контроль	1,59±0,08	4,31±0,10	4,87±0,10	5,21±0,10
ЕПМ	1,43±0,09	3,40±0,08*	4,24±0,11*	4,80±0,13*
ЕПММg	1,45±0,08	4,05±0,10*	5,13±0,13*	6,08±0,10*
EQ	1,41±0,07*	4,29±0,11	4,76±0,10	5,50±0,12*
сорт Забава				
Контроль	1,34±0,04	4,05±0,11	4,63±0,11	4,98±0,11
ЕПМ	1,67±0,05*	3,91±0,09	5,31±0,13*	5,75±0,12*
ЕПММg	1,64±0,05*	3,18±0,11*	5,24±0,14*	5,56±0,14*
EQ	1,75±0,05*	4,08±0,11	5,62±0,15*	5,76±0,15*

Примітка: \* - різниця достовірна порівняно з контролем,  $p < 0,05$ .

Величина співвідношення Хл *a* / Хл *b* є індикатором функціональної організації пігментного апарату та адаптації до світла фотосинтетичного апарату. Хлорофіл *b* є пігментом антенної системи, тоді як хлорофіл *a* присутній в реакційних центрах фотосистем I і II та в антенній системі [9].

У наших дослідженнях було продемонстровано, що у рослин сорту Синтетик 38 вміст хлорофілу *a* у фазі трубкування найбільше зростає в групі, де проводилась передпосівна обробка композицією ЕПММg. При цьому вміст хлорофілу *b* також зростає в 2,8 рази. Проте, у фазі цвітіння спостерігається більше зростання вмісту хлорофілу *b* порівняно з хлорофілом *a*, в результаті чого величина співвідношення Хл *a* / Хл *b* дорівнює 2,2. Значення величини співвідношення Хл *a* / Хл *b* може свідчити про збільшення антенної системи фотосистеми II. Зниження значень співвідношення Хл *a* / Хл *b* може свідчити також про зростання адаптивного потенціалу рослин за умов стресу та бути показником стійкості рослин [8].

На відміну від рослин озимого жита сорту Синтетик 38, у рослин озимого жита сорту Забава у фазі цвітіння за передпосівної обробки насіння композицією ЕПММg спостерігається найбільший приріст вмісту хлорофілу *a* і *b*. При цьому величина співвідношення Хл *a* / Хл *b* становить 2,6.

Продемонстрована ефективність досліджуваних композицій може бути обумовлена комплексною дією всіх метаболічно активних сполук, які входять до її складу. Так, магній бере участь в синтезі хлорофілу, необхідний для функціонування багатьох ферментів [10, 11]; метіонін задіяний у багатьох метаболічних процесах рослинних організмів [12]; вітамін Е може виступати в ролі модулятора біосинтезу хлорофілу, антиоксиданту, захищати фотосистему II від фотоінгібування [13-15]; ПОБК має антиоксидантні властивості та здатна дозозалежно впливати на ростові процеси, респіраторний метаболізм тощо [16-18].

Як вже зазначалося, хлорофіл є не лише основним пігментом фотосинтезу, а й головним фактором урожайності рослин. Концентрація

хлорофілів у листках рослин має високу ступінь кореляції з врожайністю культури. Фотосинтетичні пігменти, зокрема хлорофіли, виконують важливу роль в регуляції онтогенезу рослин. Відомо, що навіть незначна затримка ініціації флоральної трансформації вегетативних апікальних меристем у пагонів може призвести до суттєвого скорочення врожаю, а при зрушенні фаз онтогенезу в часі різко зростає негативний вплив екологічних факторів на ріст та врожайність рослин. Вміст фотосинтетичних пігментів, зокрема хлорофілу *b*, є фактором, що активує сигнальні шляхи, які регулюють зміни періодів онтогенезу у рослин [9]. Тому, отримані результати можуть стати передумовою збільшення врожайності.

**Висновки.** В даному дослідженні вперше продемонстровано, що застосування композицій метаболічно активних сполук, а саме вітаміну Е, убіхінону, ПОБК метіоніну і магнію для передпосівної обробки озимого жита сортів Синтетик 38 та Забава призводить до збільшення вмісту загальних хлорофілів, хлорофілів *a* і *b* у листках рослин у динаміці з фази куціння до фази цвітіння. Найбільшу ефективність продемонструвала композиція ЕПММg.

Отримані результати можуть свідчити про потенційно більш ефективне поглинання і перетворення енергії рослинами і позитивний вплив цих композицій на фотосинтез рослин жита озимого. Речовини, які показали свою ефективність, можуть бути використані в якості складових компонентів стимулюючих препаратів.

### Список літератури

1. Мельничук Д., Хофман Дж., Городній М. Якість ґрунтів та сучасні стратегії удобрення. К.: Арістей; 2004. [Melnychuk D, Khofman J, Gorodnii M. Yakist' gruntiv ta suchasni strategii udobrennia. Kyiv: Aristei; 2004. (In Ukraine).]

2. Журавель С.В. Агроекологічна оцінка дерново-підзолистого ґрунту за умов тривалого застосування ґрунтозахисних агротехнологій: дисертація канд. с.-г. наук. / Державний агроекологічний ун-т. Житомир; 2003. [Zhuravel SV. Agroecological valuation of the turf and ash soil under the condition of the prolonger utilization of the soil protective technology. The research to obtain the scientific degree of the agriculture master's. The State Agroecological University. Zhytomyr; 2003. (In Ukraine).]

3. Кух Г.М. Влияние новых форм удобрений на урожай и качество озимой пшеницы, ржи, ярого ячменя, картофеля и их последствие в условиях Полесья и Западной Лесостепи УССР / Г.М. Кух, Г.Е. Процюк, В.П. Шевчук // Эффективность удобрений полевых культур в Лесостепи и Полесье УССР. К.: Украинская сельскохозяйственная академия; 1982. С. 24-27. [Kuh GM. Vliyanie novykh form udobreniy na urozhay i kachestvo ozimoy pshenitsy, rzhy, yarogo yachmenia, kartofelya i ikh posledeystviya v usloviyakh Poles'ya i Zapadnoy Lesostepi USSR. In: Effektivnost' udobreniy polevykh

kul'tur v Lesostepi i Poles'e USSR. Kyiv: Ukrainian Agricultural Academy; 1982; 24-27. (In Ukraine).]

4. Калінін Л.Ф. Застосування регуляторів росту в сільському господарстві. К., 1989. [Kalinin LF. Zastosuvannya regulyatoriv rostu v sil'skomu gospodarstvi. Kyiv, 1989. (In Ukraine).]

5. Грицаєнко З.М., Грицаєнко А.О., Карпенко В.П. Методи біологічних та агрохімічних досліджень рослин і ґрунтів. К.: ЗАТ "НІЧЛАВА"; 2003. [Grytsaenko ZM, Grytsaenko AO, Karpenko VP. Methods of biological and agrochemical research of plants and soil. Kyiv: ZAT "NICHLAVA"; 2003. (In Ukraine).]

6. Шадчина Т.М., Гуляєв Б.І., Кірізієв Д.А., та ін. Регуляція фотосинтезу і продуктивності рослин: фізіологічні та екологічні аспекти. К.: Український фітосоціологічний центр; 2006. [Shadchina TM, Gulyaev BI, Kiriziy DA, et al. Regulyatsiya fotosuntezu i produktyvnist' Roslyn: aiziologichni ta ekologichni aspekty. Kyiv: Ukrainian Phytosociological Center; 2006. (In Ukraine).]

7. Гуляєв Б.І. Екофізіологія фотосинтезу: досягнення, стан та перспективи досліджень / Моргун В.В. // Фізіологія рослин в Україні на межі тисячоліття. К.: Український фітосоціологічний центр; 2001. Т.1. С.60-74. [Gulyaev BI. Ekofiziologiya fotosyntezy: dosyagnennya, stan ta perspektivy doslidzhen'. In Fiziologiya roslin v Ukraini na mezhi tysyacholittya. Kyiv: Ukrainian Phytosociological Center; 2001. (In Ukraine).]

8. Лиховидова В.А., Газе В.Л., Ионова Е.В. Влияние фотосинтетического пигмента хлорофилла при различной влагообеспеченности на продуктивность растений озимой мягкой пшеницы // Аграрная наука. 2020;340(7):86-89. [Likhovidova V.A., Gaze V.L., Ionova E.V. The effect of photosynthetic chlorophyll pigment in the conditions of various moisture supply on winter bread wheat productivity. Agrarian science. 2020;(7-8):86-89. (In Russ.)] <https://doi.org/10.32634/0869-8155-2020-340-7-86-89>

9. Тютерева Е.В., Дмитриева В.А., Войцеховская О.В. Хлорофилл b как источник сигналов, регулирующих развитие и продуктивность растений // Сельскохозяйственная биология. 2017; 52(5):843-855. [Tyutereva EV, Dmitrieva VA, Voitsekhovskaja OV Chlorophyll b as source of signals steering plant development. Sel'skokhozyaistvennaya biologia. 2017; 52(5):843-855. (In Russ.)] <https://doi.org/10.15389/agrobiology.2017.5.843eng>

10. Guo W, Chen S, Hussain N, et al. Magnesium stress signaling in plant: just a beginning. Plant Signal Behav. 2015; 10(3): e992287. <https://doi.org/10.4161/15592324.2014.992287>.

11. Abid M, Haddad M, Ferchichi A. Effect of magnesium sulphate on the first stage of development of Lucerne. In Sustainable Mediterranean grasslands and their multi-functions. Porqueddu C., Eds.; Tavares de Sousa M. M., Eds. CIHEAM / FAO / ENMP / SPPF: Zaragoza, 2008; p. 405-408. URL: <http://om.ciheam.org/om/pdf/a79/00800685.pdf>

12. Hildebrandt TM, Nunes Nesi A, Araújo WL, Braun HP. Amino Acid Catabolism in Plants. *Mol Plant*. 2015; 8(11): 1563-79. <https://doi.org/10.1016/j.molp.2015.09.005>. DOI: 10.1016/j.molp.2015.09.005.

13. Miret JA, Munné-Bosch S. Redox signaling and stress tolerance in plants: a focus on vitamin E. *Ann N Y Acad Sci*. 2015; 1340: 29-38. <https://doi.org/10.1111/nyas.12639>

14. Sattler SE, Gilliland LU, Magallanes-Lundback M, et al. Vitamin E Is Essential for Seed Longevity and for Preventing Lipid Peroxidation during Germination. *The Plant Cell*. 2004; 16: 1419-1432. <https://doi.org/10.1105/tpc.021360>

15. Mokroshov VM. Function of tocopherols in the cells of plants and other photosynthetic organisms. *Ukr. Biochem. J*. 2014; Vol. 86, 5, 26-36. <https://doi.org/10.15407/ubj86.05.026>

16. Cho JY, Moon JH, Seong KY, Park KH. Antimicrobial Activity of 4-Hydroxybenzoic Acid and trans 4-Hydroxycinnamic Acid Isolated and Identified from Rice Hull. *Bioscience, Biotechnology, and Biochemistry*. 1998; 62(11): 2273-2276. <https://doi.org/10.1271/bbb.62.2273>

17. Barkosky RR; Einhellig FA. Allelopathic interference of plant-water relationships by para-hydroxybenzoic acid. *Bot. Bull. Acad. Sin*. 2003; 44: 53-58. <https://doi.org/10.7016/BBAS.200301.0053>

18. Колупаев Ю.Е., Ястреб Т.О. Стресс-протекторные эффекты салициловой кислоты и ее структурных аналогов // Физиология и биохимия растений. 2013. Т.45. №2. С.113-126. [Kolupaev YE, Yastreb TO. Stress-protective effects of salicylic acid and its structural analogues. *Fiziologiya i biokhimiya rasteniy*. 2013; 45(2):113-126. (In Ukraine).]



## МЕДИЦИНСКИЕ НАУКИ

УДК 616-089.5:616.89-008.452/.441.13:615.21  
ГРНТИ 76.29.45

**O.O. Havrylov**

*Postgraduate student of department of anesthesiology,  
intensive care and emergency medicine,  
National Pirogov Memorial Medical University, Vinnytsia*

**M.L. Gomon**

*Medical doctor, professor,  
head of department of anesthesiology,  
intensive care and emergency medicine,  
National Pirogov Memorial Medical University, Vinnytsia*

### COMPARATIVE CHARACTERISTICS OF EFFECTIVENESS AND SAFETY OF ADJUVANT SEDATION OF PATIENTS WITH ALCOHOLIC DELIRIUM

**Гаврилов Алексей Олегович**

*аспирант кафедры анестезиологии,  
интенсивной терапии и медицины неотложных состояний,  
Винницкий национальный медицинский университет им. Н.И. Пирогова*

**Гомон Николай Лонгинович**

*доктор медицинских наук, профессор,  
заведующий кафедрой анестезиологии,  
интенсивной терапии и медицины неотложных состояний,  
Винницкий национальный медицинский университет им. Н.И. Пирогова*

### СРАВНИТЕЛЬНАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ЭФФЕКТИВНОСТИ И БЕЗОПАСНОСТИ АДЪЮВАНТНОЙ СЕДАЦИИ ПАЦИЕНТОВ С АЛКОГОЛЬНЫМ ДЕЛИРИЕМ

DOI: [10.31618/ESSA.2782-1994.2021.4.75.171](https://doi.org/10.31618/ESSA.2782-1994.2021.4.75.171)

**Abstract.** Chronic alcoholism is one of the factors of early mortality in the world. The most formidable complication of this addiction is the state of alcohol withdrawal with delirium. It is based on a long-term imbalance of the GABA and glutamatergic systems in the brain. Today, the search for an optimal sedation regimen that would be effective on the one hand, and, on the other hand, would have a sufficient safety profile, remains relevant.

Three sedation regimens with the addition of ketamine, sodium oxybutyrate and dexmedetomidine were investigated. All were compared with the traditional sedation (control) regimen and with each other. The control points of the study were the following parameters: the duration of the episode of delirium, hemodynamics, plasma cortisol and serotonin, laboratory parameters of the state of the kidneys and liver.

As a result of the study, we found that all of the proposed schemes had a shorter duration of delirium compared to the control. The shortest episodes of delirium were observed in the dexmedetomidine group. None of the proposed groups could adequately normalize hemodynamic parameters. We believe that the reason for this is both the peculiarities of the mechanism of action of the drugs we have chosen, and electrolyte imbalance, in particular, hypomagnesemia. The safety of our proposed sedation regimens requires further comprehensive research.

**Резюме.** Хронический алкоголизм является одним из факторов ранней смертности в мире. Наиболее грозным осложнением данной зависимости является состояние алкогольной абстиненции с делирием. В его основе лежит длительно формирующийся дисбаланс ГАМК- и глутаматергической систем в головном мозге. На сегодняшний день актуальным остается поиск оптимальной схемы седации, которая была бы с одной стороны, эффективной, а с другой, имела достаточный профиль безопасности.

Исследовано три схемы седации с добавлением кетамина, оксибутирата натрия и дексмедетомидина. Все они сравнивались с традиционной схемой седации (контролем) и между собой. Контрольными точками исследования были следующие параметры: продолжительность эпизода делирия, гемодинамика, кортизол и серотонин плазмы, лабораторные показатели состояния почек и печени.

В результате исследования мы выявили, что все предложенные нами схемы имели меньшую продолжительность делирия по сравнению с контролем. Наиболее короткие эпизоды делирия наблюдались в группе и использованием дексмедетомидина. Ни одна из предложенных групп не могла адекватно нормализовать показатели гемодинамики. Причиной этого мы считаем как особенности механизма действия выбранных нами препаратов, так и нарушения электролитного баланса, в частности, гипомagnesемия. Безопасность предложенных нами схем седации требует дальнейшего всестороннего исследования.

*Key words: alcoholic delirium, sedation, ketamine, sodium oxybutyrate, dexmedetomidine.*

*Ключевые слова: алкогольный делирий, седация, кетамин, оксибутират натрия, дексмедетомидин.*

### **Постановка проблемы.**

Злоупотребление алкоголем является одним из ведущих факторов смертности в мире.[14] Этиловый спирт по своему воздействию на центральную нервную систему (ЦНС) является седативным веществом.[7] При длительном его употреблении возникает дисбаланс тормозной и возбуждающей медиаторных систем ЦНС. Процессы торможения в основном происходят с помощью гамма-аминомасляной кислоты (ГАМК), которая является главным тормозным медиатором. Свой эффект ГАМК осуществляет через одноименные ГАМК<sub>A</sub>-рецепторы. Продолжительное воздействие алкоголя на эти рецепторы приводит к их качественному изменению и уменьшению их количества.[6] В то же время происходит накопление в ЦНС глутамата, который является возбуждающим медиатором и осуществляет свою функцию через NMDA-рецепторы.[11] Переизбыток глутамата оказывает повреждающее действие на нейроны, называемое эксайтотоксичностью.[12] Параллельно с этим увеличивается количество NMDA-рецепторов.[10] Все это приводит к тому, что резкое прекращение употребления алкоголя запускает гиперактивацию ЦНС, формируя синдром его отмены. Одним из наиболее опасных проявлений алкогольной абстиненции является алкогольный делирий.

### **Анализ последних исследований и публикаций.**

На сегодняшний день открытым остается вопрос об эффективной, и, в то же самое время, безопасной схеме седации пациентов с алкогольным делирием. Препаратами выбора для этого остаются бензодиазепины. Известно, что чем более продолжительно употребление алкоголя и чем больше было случаев алкогольных делириев в анамнезе, тем менее чувствительным к седации становится пациент.[9] С целью устранить подобный эффект резистентности, многими авторами предложены различные препараты для адьювантной, то есть дополнительной седации. Существуют данные об уменьшении риска дыхательных расстройств и снижении потребления диазепама при параллельной медленной инфузии кетамина.[13] Другие авторы заявляют о перспективности применения оксibuтирата натрия за счет его химической схожести с ГАМК.[3] Еще одним многообещающим направлением в этом вопросе является использование дексмететомидина.[1]

### **Выделение нерешенных ранее частей общей проблемы.**

В целом, наблюдается отсутствие единого подхода к седации при алкогольном делирии, который сочетал бы в себе, с одной стороны, достаточную эффективность, а с другой, обладал достаточным профилем безопасности.

### **Цель исследования.**

Целью нашего исследования было сравнить эффективность и безопасность кетамина, оксibuтирата натрия и дексмететомидина в

качестве адьювантной седации при алкогольном делирии.

### **Изложение основного материала.**

Исследование было проведено на базе блока интенсивной терапии наркологического отделения №1 Центра терапии зависимости "Социотерапия" г. Винницы, а также отделения анестезиологии и интенсивной терапии Калиновской центральной районной больницы.

Исследовано 72 пролеченных случаев алкогольного делирия. Средний возраст пациентов составлял  $46,99 \pm 9,29$  лет в диапазоне от 26 до 78 лет. Подавляющим большинством наших больных были мужчины - 65 (90,3%). Информированное согласие на участие в исследовании было получено от всех законных представителей пациентов.

Диагноз алкогольной абстиненции был верифицирован по диагностическим критериям Diagnostic and Statistical Manual of mental disorders, fifth edition (DSM-5)[5]. Тяжесть состояния отмены оценивалась по Clinical Institute Withdrawal Assessment of Alcohol Scale, Revised (CIWA-Ar)[4] и в момент поступления в стационар все пациенты имели более 20 баллов по вышеуказанной шкале. Наличие или отсутствие делирия у пациентов оценивалось с помощью Confusion Assessment Method for the Intensive Care Unit (CAM-ICU)[8] каждые 8 часов. Уровень седации-ажитации контролировался использованием Richmond agitation-sedation scale (RASS)[2] каждые 8 часов. Целевым уровнем седации по вышеуказанной шкале, который удерживался у всех наших пациентов, был диапазон от 0 до -2 баллов.

Все больные были рандомно распределены на 4 исследовательских группы. В контрольной группе (n=18) использовалась традиционная схема седации, включавшая в себя введение диазепама по 10-20 мг каждые 4-6 часов. При недостаточном уровне седации начинали дополнительную инфузию барбитуратов. В исследовательской группе №1 (n=18) после индукции седации 20 мг диазепама проводили длительную инфузию дексмететомидина со скоростью 0,7 мкг/кг/час с дальнейшей ее коррекцией в зависимости от качества седации и состояния гемодинамики. При необходимости болюсно вводилось 10 мг диазепама. В исследовательской группе №2 (n=18) после введения 20 мг диазепама начинали инфузию кетамина в дозе 0,75 мг/кг/час, которая корректировалась в соответствии с уровнем седации, дополнительно делались болюсы 10 мг диазепама каждые 8 часов. В исследовательской группе №3 (n=18) после вводной седации 20 мг диазепама внутривенно давали оксibuтират натрия (ГОМК) в суточной дозе 50 мг/кг, разделенной на три приема с дополнительными болюсами диазепама при необходимости. Всем пациентам во всех группах с целью профилактики синдрома Вернике-Корсакова дополнительно назначали тиамин в дозе 250 мг в сутки, а также корректировали водный баланс.

В ходе нашего исследования контролировались, оценивались и сравнивались следующие параметры: продолжительность эпизода делирия, среднее артериальное давление (САД) и частота сердечных сокращений (ЧСС), уровень плазменного кортизола и серотонина, лабораторные показатели состояния почек (мочевина, креатинин) и печени (АЛТ, АСТ). Мониторинг показателей гемодинамики осуществлялся круглосуточно. Сравнивались физикальные и лабораторные данные, полученные в первый и третий день лечения.

Статистическую обработку полученных результатов проводили с помощью программы SPSS Statistica 28 версии. С целью определения статистической значимости различий мы использовали Т-критерий Вилкоксона для сравнения показателей в первый и третий день лечения внутри каждой группы, U-критерий Манна-Уитни для попарного сравнения результатов лечения между группами, а также Н-критерий Крускалла-Уоллиса для сравнения между собой более двух групп. Выбор статистических критериев базировался на утверждении, что полученные нами данные не подчинялись нормальному закону распределения. Статистически достоверным считалось различие с уровнем  $p < 0,05$ .

При анализе полученных результатов по продолжительности делирия (табл.1) оказалось, что у всех исследовательских групп данный показатель был достоверно ниже чем в контрольной группе,  $p < 0,05$ . При этом в группе дексмететомидина продолжительность делирия была достоверно ниже, чем в двух других исследовательских группах,  $p < 0,05$ . Статистически значимой разницы между группами кетамина и оксибутирата выявлено не было,  $p \geq 0,05$ . Такие результаты можно объяснить тем обстоятельством, что дексмететомидин имеет принципиально другой механизм действия, а именно является  $\alpha_2$ -агонистом. Его использование позволяет повлиять на ЦНС сразу с нескольких точек приложения, что делает лечение делирия более быстрым.

Во всех исследовательских и контрольной группах мы наблюдали тенденцию к гипертензии (табл. 1). Все группы показали достоверное снижение уровня САД на третий день лечения,  $p < 0,05$ . При попарном сравнении показателей САД на третий день лечения между контрольной и исследовательскими группами не было выявлено статистически значимой разницы,  $p \geq 0,05$ . Клиническое наблюдение показало, что на третий день лечения в контрольной группе был 1 случай (5%) гипотонии, в группе дексмететомидина - 1 случай (5%), в группе кетамина - 2 случая (10%), в группе оксибутирата натрия - ни одного случая. При этом гипертензия на третий день сохранялась у 2-х пациентов (10%) контрольной группы, у 3-х больных (15%) в группе кетамина и у 2-х пациентов (10%) группы оксибутирата натрия. В группе дексмететомидина не было ни одного случая резистентной гипертонии.

При исследовании средних показателей ЧСС (табл.1) в группах мы отметили, что во всех из них наблюдалась тенденция к тахикардии. На третий день лечения наблюдалось достоверное снижение данного показателя во всех группах,  $p < 0,05$ , кроме той где использовался дексмететомидин,  $p \geq 0,05$ . При попарном сравнении с контролем показателей ЧСС на третий день только группа дексмететомидина показала статистически значимую разницу,  $p < 0,05$ . При клиническом наблюдении мы обнаружили, что тахикардия на третий день сохранялась у 1 пациента (5%) контрольной группы, у 8 больных (40%) группы дексмететомидина, у 5 пациентов (25%) группы кетамина и у 3-х больных (15%) группы оксибутирата натрия. Случаев брадикардии ни в одной из групп выявлено не было.

Проанализировав полученные результаты мы можем предположить, что ни одна из предложенных схем не смогла равномерно нормализовать показатели гемодинамики. Это можно связать как с недостаточным и диссоциированным влиянием на гемодинамику оксибутирата натрия и кетамина соответственно, так и с дисбалансом электролитов, а именно магния.

Таблица 1.

**Сравнение показателей эффективности и безопасности между группами**

	Контроль (n=18)	Группа №1 (n=18)	Группа №2 (n=18)	Группа №3 (n=18)	Значение p
<b>Продолжительность делирия, дни</b>	5,56±1,51	1,61±0,61	2,11±0,69	2±0,78	<0,001*
<b>САД (день 1), мм.рт.ст.</b>	107,78±11,06	104,17±5,89	107,61±8,15	108,33±8,96	0,391
<b>САД (день 3), мм.рт.ст.</b>	92,72±6,48	94,17±4,91	95,17±10,63	98,5±6,94	0,257
<b>ЧСС (день 1), уд/мин</b>	97,61±7,94	94,44±7,83	94,11±9,88	96,11±6,05	0,819
<b>ЧСС (день 3), уд/мин</b>	80,78±6,6	90,89±7,89	86,28±9,01	82,94±4,94	0,025*

Кортизол (день 1), нмоль/л	22,63±3,07	22,07±3,05	22,41±3,02	23,14±3,63	0,824
Кортизол (день 3), нмоль/л	18,88±2,43	15,98±2,11	18,08±2,6	18,57±2,4	0,035*
Серотонин (день 1), нг/мл	41,24±9,48	40,56±8,23	40,78±7,25	39,52±9,07	0,732
Серотонин (день 3), нг/мл	62,63±10,58	70,68±9,62	65,01±9,75	64,23±10,61	0,319
Мочевина (день 1), ммоль/л	7,01±1,92	5,15±1,57	5,36±1,67	6,49±0,85	0,024*
Мочевина (день 3), ммоль/л	7,14±0,85	5,82±2,34	5,76±1,05	8,11±0,75	0,002*
Креатинин (день 1), мкмоль/л	97,22±12,58	85,86±27,53	80,33±13,26	93,97±7,59	0,001*
Креатинин (день 3), мкмоль/л	96,94±11,37	89,2±16,96	91,5±9,25	103,52±7,37	0,071
АЛТ (день 1), мкмоль/(с*л)	1,19±0,48	1,38±0,28	1,28±0,2	1,1±0,28	0,232
АЛТ (день 3), мкмоль/(с*л)	1,27±0,39	1,78±0,33	1,24±0,29	1,09±0,21	0,153
АСТ (день 1), мкмоль/(с*л)	1,13±0,42	1,15±0,16	1,11±0,18	0,99±0,2	0,179
АСТ (день 3), мкмоль/(с*л)	1,11±0,32	1,88±0,63	1,17±0,33	0,96±0,17	0,138

• Данные представлены в виде  $M \pm \sigma$ , где  $M$  - среднее значение, а  $\sigma$  - среднее квадратическое отклонение;

• Значение  $p$  рассчитано с помощью  $H$ -критерия Крускала-Уоллиса: \* - статистически достоверное различие.

При анализе показателей плазменного кортизола мы обратили внимание на тот факт, что практически у всех наших пациентов его значение в начале лечения было выше нормы. На третий день лечения мы наблюдали достоверное снижение показателей кортизола во всех группах,  $p < 0,05$ . При попарном сравнении средних значений плазменного кортизола в третий день исследовательских групп с контрольной мы выявили достоверную разницу только у группы дексмететомидина,  $p < 0,05$ . При аналогичном сравнении исследовательских групп между собой средний показатель кортизола плазмы был достоверно ниже в группе дексмететомидина,  $p < 0,05$ .

Содержание серотонина в плазме крови в первый день лечения было снижено у всех наших пациентов. На третий день мы выявили достоверное повышение уровня данного биомаркера во всех группах,  $p < 0,05$ . Попарное сравнение исследовательских групп с контрольной показало, что достоверная разница в среднем показателе серотонина с контролем выявлена

только в группе дексмететомидина,  $p < 0,05$ . Мы выявили статистически значимую разницу между уровнями серотонина в группах дексмететомидина и оксибутирата натрия,  $p < 0,05$ . При сравнении между собой групп кетамина и дексмететомидина достоверной разницы не было обнаружено,  $p \geq 0,05$ .

Полученные данные позволяют предположить, что исследованные нами высокоточные биомаркеры (кортизол, серотонин) лучше всего реагируют на применение дексмететомидина.

При исследовании лабораторных показателей состояния почек мы обнаружили следующие особенности: статистически значимое повышение уровня мочевины в плазме крови на третий день лечения было выявлено в группах кетамина и оксибутирата натрия,  $p < 0,05$ . В контрольной группе и группе дексмететомидина разница была статистически недостоверной,  $p \geq 0,05$ . При этом уровень креатинина достоверно повышался во всех группах ( $p < 0,05$ ), кроме контрольной,  $p \geq 0,05$ .

Анализ динамики АЛТ и АСТ как показателей состояния печени не выявил каких-либо

статистически значимых особенностей. Уровень АЛТ и АСТ во всех группах достоверно не изменялся,  $p \geq 0,05$ .

Данные по влиянию предложенных схем седации на почки и печень, по-нашему мнению, являются несколько противоречивыми и требуют дальнейшего всестороннего исследования.

#### **Выводы и предложения.**

Адьювантная седация кетамин, оксибутиратом натрия и дексмететомидином позволяет сократить продолжительность делирия, при этом наиболее выраженный эффект достигался при использовании последнего.

Установлено, что влияние оксибутирата натрия, кетамина и дексмететомидина на гемодинамику является недостаточным с точки зрения нормализации ее основных показателей. Одним из путей решения данной проблемы может быть рутинная диагностика электролитных нарушений, а именно определение уровня натрия и магния, а также адекватная их коррекция.

Наибольшее влияние на динамику биомаркеров (кортизол, серотонин) оказало использование дексмететомидина.

Профиль безопасности всех предложенных нами схем требует дальнейшего всестороннего изучения.

#### **Список литературы**

1. Beg M, Fisher S, Siu D, Rajan S, Troxell L, Liu VX. Treatment of Alcohol Withdrawal Syndrome with and without Dexmedetomidine. *Perm J*. 2016;20(2):49-53. doi:10.7812/TPP/15-113
2. Boettger S, Meyer R, Richter A, et al. Delirium in the intensive care setting dependent on the Richmond Agitation and Sedation Scale (RASS): Inattention and visuo-spatial impairment as potential screening domains. *Palliat Support Care*. 2020;18(2):148-157. doi:10.1017/S1478951519000683
3. Busardò FP, Kyriakou C, Napoletano S, Marinelli E, Zaami S. Clinical applications of sodium oxybate (GHB): from narcolepsy to alcohol withdrawal syndrome. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*. 2015;19(23):4654-4663.
4. Eloma AS, Tucciarone JM, Hayes EM, Bronson BD. Evaluation of the appropriate use of a CIWA-Ar alcohol withdrawal protocol in the general hospital setting. *Am J Drug Alcohol Abuse*. 2018;44(4):418-425. doi:10.1080/00952990.2017.1362418

5. Grant BF, Goldstein RB, Saha TD, et al. Epidemiology of DSM-5 Alcohol Use Disorder: Results From the National Epidemiologic Survey on Alcohol and Related Conditions III. *JAMA Psychiatry*. 2015;72(8):757-766. doi:10.1001/jamapsychiatry.2015.0584
6. Hansen AW, Almeida FB, Bandiera S, et al. Correlations between subunits of GABAA and NMDA receptors after chronic alcohol treatment or withdrawal, and the effect of taurine in the hippocampus of rats. *Alcohol*. 2020;82:63-70. doi:10.1016/j.alcohol.2019.08.005
7. Harrison NL, Skelly MJ, Grosserode EK, et al. Effects of acute alcohol on excitability in the CNS. *Neuropharmacology*. 2017;122:36-45. doi:10.1016/j.neuropharm.2017.04.007
8. Kotfis K, Marra A, Ely EW. ICU delirium - a diagnostic and therapeutic challenge in the intensive care unit. *Anaesthesiol Intensive Ther*. 2018;50(2):160-167. doi:10.5603/AIT.a2018.0011
9. Langlois H, Cormier M, Villeneuve E, Hoffman RS, Longo C, Gosselin S. Benzodiazepine resistant alcohol withdrawal: What is the clinician's preferred definition?. *CJEM*. 2020;22(2):165-169. doi:10.1017/cem.2019.421
10. Mira RG, Tapia-Rojas C, Pérez MJ, et al. Alcohol impairs hippocampal function: From NMDA receptor synaptic transmission to mitochondrial function. *Drug Alcohol Depend*. 2019;205:107628. doi:10.1016/j.drugalcdep.2019.107628
11. Morisot N, Ron D. Alcohol-dependent molecular adaptations of the NMDA receptor system. *Genes Brain Behav*. 2017;16(1):139-148. doi:10.1111/gbb.12363
12. Sabogal-Guáqueta AM, Hobbie F, Keerthi A, et al. Linalool attenuates oxidative stress and mitochondrial dysfunction mediated by glutamate and NMDA toxicity. *Biomed Pharmacother*. 2019;118:109295. doi:10.1016/j.biopha.2019.109295
13. Shah P, McDowell M, Ebisu R, Hanif T, Toerne T. Adjunctive Use of Ketamine for Benzodiazepine-Resistant Severe Alcohol Withdrawal: a Retrospective Evaluation. *J Med Toxicol*. 2018;14(3):229-236. doi:10.1007/s13181-018-0662-8
14. Stockwell T, Zhao J, Panwar S, Roemer A, Naimi T, Chikritzhs T. Do "Moderate" Drinkers Have Reduced Mortality Risk? A Systematic Review and Meta-Analysis of Alcohol Consumption and All-Cause Mortality. *J Stud Alcohol Drugs*. 2016;77(2):185-198. doi:10.15288/jsad.2016.77.185

*Levchenko L.A.<sup>1</sup>, Sargsyan H.A.<sup>1</sup>, Nikoghosyan K. V.<sup>2</sup>*<sup>1</sup> *Federal State Autonomous Educational Institution of Higher Education**"Russian National Research Medical University after N.I. Pirogov" Ministry of Health of Russia*<sup>2</sup> *State budgetary institution of health care "Odintsovskaya regional hospital",  
Maternity Hospital, Moscow Region*

## ETIOLOGY AND PATHOGENESIS OF THE CONGENITAL PNEUMONIA IN NEWBORNS (LITERATURE REVIEW - PART 1)

DOI: [10.31618/ESSA.2782-1994.2021.4.75.177](https://doi.org/10.31618/ESSA.2782-1994.2021.4.75.177)

**Abstract.** This article focuses on the incidence of intrauterine pneumonia among newborns, with an emphasis on premature babies. So, at the beginning of the 21st century, there is a clear trend in all countries to an increase in the number of births of premature patients. Among the variety of intrauterine infections in premature infants, intrauterine pneumonia deserves close attention. The article presents the main risk factors for preterm birth. The modern views on the etiology of intrauterine pneumonia in newborn infants are presented in detail. The main causative agents of this pathological process are given. The causes of lung lesions in newborns, especially premature babies, are indicated. Clear parallels are drawn between low gestational age and newborn's body weight with the consequences of previous hypoxia (acute and / or chronic), as well as with the emergence and rate of development of intrauterine infection and its influence on the formation and development of the fetal immune system. The combined effect of unfavorable factors subsequently leads to the manifestation of pronounced immunosuppression in the newborn and creates the preconditions for the generalization of the pathological process.

*Keywords: premature newborns, intrauterine pneumonia, etiopathogenesis.*

In recent decades, a noticeable tendency towards an increase in the number of premature births has been expressed on Earth, and therefore there is an increase in the birth rate of premature babies [1]. According to the literature, about 10–25% of all newborn babies are born prematurely on the planet. [2]. These indicators are tied primarily to the difficult socio-economic and environmental conditions of modern life, as well as with a significant spread of sexually transmitted infections. Not the last place is occupied by bad habits among the population and, in some cases, deterioration in the quality of medical care. The result of the above mentioned is a tendency towards a decrease in the number of women in whom the course of pregnancy and childbirth is possible without complications [3]. At the same time, the age contingent of pregnant women has changed significantly: the number of older women has increased. Among these patients, a high percentage of mothers with chronic diseases were identified. In the history of pregnant women, there is often an indication of the treatment of infertility for a long period of time. All these circumstances predispose to the development of complications during pregnancy and the onset of premature birth [4].

The result of the above mentioned facts is the data of the world literature: 27–36% of children born alive are infected in utero, and among them more than 2/3 are premature babies. Infectious pathology is the determining cause in the structure of newborn mortality and ranges from 11% to 45%, while stillbirth reaches 16% [5].

Of particular medical and social significance in premature infants are infections occurring in the neonatal period [6]. So, early infections in them are manifested in the form of urinary tract infections, bacteremia, meningitis, pneumonia. All of these diseases are characterized by a severe clinical course, and the mortality rate from them reaches 40%. This is 3 times higher than in the absence of infection in

premature infants [7]. It is known that in premature infants the most frequent (30–80%) findings are respiratory disorders, regardless of gestational age [8]. Among the array of intrauterine infections in premature infants, special attention should be paid to intrauterine pneumonias, which are often manifested by severe respiratory disorders and require respiratory correction [7].

According to modern literature data, "Intrauterine pneumonia is an acute infectious and inflammatory disease of the respiratory parts of the lungs as a result of ante- and / or intranatal infection, which has clinical and radiological manifestations in the first 72 hours of a child's life" [3].

In accordance with the ICD, intrauterine pneumonia is divided into: caused by viruses (P 23.0), chlamydia (P 23.1), staphylococcus (P 23.2), group B streptococcus (P 23.3), *Escherichia coli* (P 23.4), *Pseudomonas* (P 23.5), other bacterial agents (*Haemophilus influenzae*, *Klebsiella pneumoniae*, *Mycoplasma*, streptococcus with the exception of group B - P 23.6), other pathogens (P 23.8), of unspecified etiology (P 23.9).

Currently, group B streptococci play a special role in the development of infectious pathology in newborns. It is already known that within a few hours after birth, a significant number of children develop pneumonia caused by group B streptococci [7]. It was found that among the pathogenic flora inhabiting the birth canal of the mother, microbes such as group B streptococcus and *Escherichia coli* predominate in comparison with other pathogens that cause intrauterine pneumonia. According to the literature, "in more than 40-50% of women of childbearing age, the birth canal is colonized by group B streptococcus, and the urinary tract is colonized in 10-40% of pregnant women" [9].

If in the first stage of labor there is a pronounced deviation of the fetal heart rate from the norm, then this

process is often considered as a typical manifestation of intrauterine pneumonia caused by group B streptococcus [2]. According to the literature, 50–70% of children become infected with group B streptococcus when passing through the vaginal birth canal, while the development of intrauterine pneumonia occurs only in 1–2% of them [1].

1. According to reports of individual authors [10], it has been established that in the United States the most common causative microbial agent of sexually transmitted infections is *Chlamydia trachomatis*. At the same time, approximately 75% of infected women and 50% of infected men have practically no or minor symptoms of chlamydial infection, as a result of which they do not seek qualified medical care. All this creates the preconditions for the latent course of the infection. In newborns chlamydia causes conjunctivitis and spreads along the lacrimal duct into the nasopharynx, and the result, sooner or later, is intrauterine pneumonia in about 33% of children. However, 11–20% of newborns from infected and untreated mothers also develop pneumonia, although there are no signs of conjunctivitis.

2. Other authors [7] indicate that in addition to group B streptococcus and *Chlamydia*, *Listeria*, genital *Mycoplasmas*, and *Candida* fungi can be the causative agents of intrauterine pneumonia in newborns. Infection of the fetus with these pathogens also occurs when passing through the birth canal of the mother [4].

3. According to other literature sources [3], the etiological significance of *Mycoplasma hominis* and *Ureaplasma urealyticum* in the occurrence of intrauterine pneumonia is not firmly substantiated, therefore, studies of these intracellular microorganisms continue in this direction. In some cases, the causative agent of pneumonia in premature infants may be *Pneumocystis carini* [4].

4. Intrauterine infections are characterized by a mixed infection (bacterial-fungal, viral-bacterial, viral-bacterial-fungal), isolated from various foci [10].

5. Shabalov N.P. (2009) indicates: the etiology of pneumonia in newborns is often difficult to establish due to the fact that the secondary bacterial flora quickly joins the intrauterine or postnatal viral infection, and the microbe sown from the throat of the patient (and even the tracheal aspirate) in only 25 - 30% of cases is a true causative agent of pneumonia.

It is known that the complex of relationships in the mother-placenta-fetus system is complex; therefore, the presence of foci of infection in a pregnant woman is a real risk factor for the occurrence of various pathological conditions of the fetus and newborn [4]. Risk factors for the development of intrauterine pneumonia in newborns are, first of all, the presence in a pregnant woman chronic infectious process, infection of the urinary system, acute infectious diseases during pregnancy, premature rupture of membranes, chorioamnionitis, a long anhydrous period of labor (more than 24 hours), various interventions during pregnancy and significant colonization of the mother with virulent flora [7, 10].

It was found that the risk of infection is inversely proportional to gestational age and birth weight, and is directly proportional to the severity of the newborn's condition [4, 7].

There is literary evidence regarding the occurrence of intrauterine pneumonia, which is associated with maternal chorioamnionitis, due to which infection of the amniotic fluid and / or colonization of microbes occurs. These pathological processes lead to respiratory problems and fetal asphyxia. The result is the aspiration of the infected amniotic fluid by the fetus, which subsequently leads to the development of intrauterine pneumonia [1, 6].

With hypoxia and hypoxemia, diffuse inhibition of the central nervous system occurs, as a result of which shallow breathing is observed, the breathing rhythm is disturbed (episodes of apnea, periodic breathing – Cheyne-Stokes respiration, changes in inhalation-exhalation ratio, irregular amplitude, asynchrony in the work of the chest and diaphragmatic muscles, participation in the act of breathing additional muscles, etc.). Hypercapnia, toxicosis, reflex influences from the affected areas of the lungs, impaired rheological properties of blood and hemodynamics are also a consequence of the imbalance in the functions of the central nervous system [7, 9].

A "vicious circle" is formed: progressive respiratory disorders cause disturbances in the homeostasis system, which further aggravates the disturbances in external respiration. Hemodynamic changes depend on the severity of these pathological processes. In the future, newborns develop pulmonary hypertension, overload of the right heart on the background of energetic-dynamic insufficiency, often edematous syndrome and anemia [1, 9].

Immaturity of bronchopulmonary structures, surfactant deficiency, tendency to atelectasis, respiratory distress syndrome, severity of metabolic disorders, and circulatory disorders in the lungs are of importance among the causes of lung damage in newborns, especially premature infants [1, 2].

Modern research has established the following pathways of fetal infection: transplacental (hematogenous), intraamniotic (ascending or descending), intranatal (during the passage of the fetus through the birth canal) [1, 7].

Considering the transplacental route of infection in the etiology of neonatal pneumonia, the special role of cytomegalovirus and herpes infections, as well as the causative agents of tuberculosis, syphilis, and rubella, should be noted [4, 7].

However, the main cause of intrauterine pneumonia is aspiration or ingestion of infected amniotic fluid or mucus, and often a combination of both. Also, a version has been worked out that lung infection can occur during the first breath of a child due to aspiration by the vaginal microflora [1, 7].

Newborns with HIV infection can develop severe pneumonia, which progresses rapidly. Its etiological reasons are microbes of tuberculosis, syphilis and cytomegalovirus [1, 10].

A common cause of congenital intranatal pneumonia can be pathogens that cause amnionitis and endometritis in the mother with infection of the amniotic fluid. These include: genital mycoplasmas, anaerobic bacteria, including group B and D streptococci; other microbes - green streptococci, hemophilic and tuberculous (very rare) bacilli, listeria [9].

Microbes such as group B streptococci, chlamydiae, genital mycoplasmas, cytomegalovirus, listeria, herpes simplex viruses type II, fungi of the genus *Candida*, less often other pathogens - green streptococci, *Escherichiae*, enterococci, *Haemophilus influenzae* and, possibly, *Trichomoniasis* cause intranatal pneumonias acquired during passage through the birth canal [3, 7].

For congenital transplacental antenatal and postnatal pneumonias, hematogenous penetration of infectious agents into the lungs is typical. It was found that infectious (in most cases bacterial) agents affecting the alveolar membrane and the interstitial space of the lungs cause the formation of a triad of signs: the development of hyaline membranes (typical for group B streptococci), purulent inflammation and interstitial edema [10, 11].

As a rule, intrauterine pneumonia is focal-confluent, if it occurs mainly through hematogenous penetration of infection. When an infection enters from the amniotic fluid or during the passage of the fetus through the infected birth canal, intrauterine pneumonia also occurs, but this pathological process is already defined as bronchopneumonia [12].

Until now, there is no sufficiently affirmative explanation why, in the case of fetal intrauterine infection in the antenatal or intrapartum period, the "site of application" is mainly the pulmonary system [4].

Often, intrauterine pneumonia is the cause of the development of multiple organ failure. This is due to severe infectious toxicosis and severe secondary metabolic disorders. In such cases, pneumonia is regarded as a symptom of neonatal sepsis [9].

In 67.5% of cases in premature infants the respiratory organs are affected in the presence and aggravation of the septic process with the development of the systemic inflammatory response syndrome [9].

One of the defining reasons leading to the generalization of infectious and inflammatory diseases in premature infants is the immaturity of the immune system, which is unable to produce appropriate protective reactions [4].

At the same time, premature births themselves create a cascade of disorders in the mother-placenta-fetus system, and therefore the supply of the newborn with transplacental immunoglobulin G, which carries out a protective function in the child's body, is disrupted [3].

The relationship between acute and chronic fetal hypoxia, low birth weight, the presence of intrauterine infection with the emergence and development of infectious immunosuppression, followed by

suppression of the immune system of the newborn has been established [5].

In this case, the cellular link of the immune system is primarily affected. Studies have established a decrease in the number of T and B-lymphocytes on the basis of their increased migration from the bloodstream to the inflammation focus [9].

Bacteremia and the accompanying antigenaemia and toxemia are the causes that trigger a number of successive protective reactions of the body. As a result, activated cells of a monocytic-macrophage nature begin phagocytosis of bacteria and their decay products, which entails an excessive release of biologically active substances (pro-inflammatory cytokines) into the systemic circulation. The most studied of them are: interleukin-1, tumor necrosis factor- $\alpha$ , granulocyte-macrophage colony-stimulating factor, interleukin-6 and interleukin-8 [9].

Considering the wide range of pro-inflammatory cytokines and their high concentrations, a reaction occurs with specific receptors on the membranes of various cells of the body. As a result of such a cascade pathological process, a systemic inflammatory response develops [5]. That are proinflammatory cytokines that activate the center of thermoregulation and contribute to the onset of fever, affect the protein-synthesizing function of the liver, inhibit albumin synthesis and promote the production of proteins of the acute phase of inflammation (C-reactive protein, haptoglobin, orosomucoid) by hepatocytes, contribute to an increase in the catabolic direction of metabolism and the development of cachexia [13].

Neutrophils, heading to the site of infection, interact with adhesion molecules on the surface of vascular endothelial cells, fibroblasts, cells of other tissues and organs. When neutrophils die, the contents of their granules are released, which activates platelet aggregation, release of serotonin, histamine, proteases, derivatives of arachidonic acid, complement system, factors that activate blood clotting, kinin-kalckrein system, etc. The predominance of destructive processes in the mechanism of action of cytokines and other mediators of inflammation leads to impaired function and permeability of the capillary endothelium, impaired microcirculation [3, 6].

An irrefutable fact is that it is intrauterine infection that can be the cause of congenital immunodeficiency. Thus, in newborns with foci of infection, the study of the function of polymorphonuclear leukocytes revealed a deep immaturity of the receptor structures of neutrophils to chemotactically active factors with dysregulated functions, i.e. almost complete "cell blindness" [4, 7].

Thus, summarizing the idea of the development of the pathogenesis of intrauterine pneumonia in premature infants, it is necessary to distinguish the following stages leading to the pathological process: fetal hypoxia, aspiration of infected amniotic fluid followed by microbial colonization of the upper respiratory tract, the development of severe acidosis and impaired homeostasis on the background of



immune depression and morphofunctional immaturity [1].

#### LITERATURE:

1. Abramyan R.A. Analysis of the structure of preterm labor and associated perinatal losses (2006-2010) / R.A. Abramyan, V.F. Grigoryan // Neonatology, surgery and perinatal medicine. - 2011. - Vol. 1, No. 1. - pp. 26-29.
2. Avramenko I. Yu. Dynamics of nitrite anion and endothelin-1 in congenital heart defects accompanied by pulmonary hypertension / / Perinatology and pediatrics. - 2009. - № 2 (38). - P. 37-39.
3. Al About Mazen Heiro. Detection of infectious and inflammatory diseases in the early neonatal period: abstract of the dissertation for the degree of candidate of science. Medical Sciences: spec. 14.01.10 "Pediatrics" / Heiro Al About Mazen. Odessa, 2008, 19 p. (in Russian).
4. Abramova I. V., Kuznetsova V. A. Biochemical indicators of blood in premature newborns with intrauterine infection// Clinical laboratory diagnostics. 2008, No. 9, pp. 7a-7.
5. Avramenko I. Yu. The role of endothelial dysfunction in congenital heart defects in young children: abstract of the dissertation for the degree of candidate of science. 14.01.10 "Pediatrics" / I. Yu. Avramenko. Lviv, 2008, 22 p. (in Russian).
6. Avdeeva M. G., Lebedev V. V., Shubich M. G. Molecular mechanisms of infection process development // Clinical laboratory diagnostics. 2007, No. 4, pp. 15-22.
7. Zagastokova A. Kh., Kushnareva M. V., Efimov M. S. Activity of the elastase-inhibitory system in infectious and non-infectious lung pathology in premature babies with extremely low body mass [etc.] // Questions of gynecology, obstetrics and perinatology. 2009, No. 6, pp. 58-61.
8. Smiyan I. S., Pavlishin G. A., Stetsenko V. V. Analysis of birth and survival indicators of children with extremely low body weight [etc.] // The materials of the I-th Congress of neonatologists of Ukraine, October 24-25, 2007 – Odessa, 2007. – pp. 102-103.
9. Cherkasova T. M., Remneva O. V., Nesterov Yu. N. Obstetric and perinatal factors of the risk of

formation of intrauterine pneumonias [etc.] //Russian pediatric journal. 2008, No. 3, pp. 11-14.

10. Abaev Yu. K. Inflammatory diseases of newborns / Yu. K. Abaev. Rostov N / A: Feniks publ., 2007, 256 p. (in Russian).
11. Antonov A. G., Badyuk E. E., Tilkidzhi Yu. Homeostasis of the newborn (physical and chemical indicators) - L.: Meditsina, 1984. – 184 P.
12. Aryaev M. L. Neonatology / M. L. Aryaev. Kiev: ADEF-Ukraine, 2003, 756 p. (in Russian).
13. Gerasimov I. G., Zaitsev I. A., Kotelnitsky M. N. The analysis of spinal fluid tensiograms using a kinetic model [etc] //Bulletin of experimental biology and medicine. – 2004. – № 5. – pp. 597-600.

For correspondence:

**Lyudmila A. Levchenko**, MD, PhD, DSc,  
Professor

Russian National Research Medical University  
after N.I. Pirogov, Moscow, Russian Federation

Department of Hospital Pediatrics аdprep V.A.  
Tabolina

Address: 1 Ostrovityanov str., Moscow, 117997,  
Russian Federation

Phone: +79850586344

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0172-0520>

Information about co-authors:

**Heghine A. Sargsyan**, MD, PhD, Associate  
professor, Academician V.A.Tabolin Department of  
Hospital Paediatrics, Paediatric Faculty, Pirogov  
Russian National

Research Medical University

Address: 1 Ostrovityanov str., Moscow, 117997,  
Russian Federation

Phone: +79250702357

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7305-9036>

**Knarik V. Nikoghosyan**, MD, PhD

State budgetary institution of health care  
“Odintsovskaya regional hospital”, Maternity Hospital,  
c. Odintsovo, Moscow Region, Russian Federation

Address: 3B Marshal Biryuzova str., Odintsovo,  
Moscow region, 143003, Russian Federation

Phone: +79680554440

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1347-5489>

**АНАЛИЗ ИЗМЕНЕНИЙ ЭЛЕКТРОЛИТНЫХ ПОКАЗАТЕЛЕЙ У ЖЕНЩИН ПРИ  
ЭКСТРАКОРПОРАЛЬНОМ ОПЛОДОТВОРЕНИИ***Letsin D. V.*  
*Zaporizhzhia State Medical University***ANALYSIS OF CHANGES IN ELECTROLYTE PARAMETERS IN WOMEN DURING  
IN VITRO FERTILIZATION PROGRAM**DOI: [10.31618/ESSA.2782-1994.2021.4.75.170](https://doi.org/10.31618/ESSA.2782-1994.2021.4.75.170)

**Цель исследования:** определить концентрацию основных электролитов плазмы у женщин на основании определения клинико-патогенетической роли нарушений нейроэндокринной регуляции водно-солевого обмена путем индивидуализации медикаментозной коррекции в программе экстракорпорального оплодотворения, а также изучить данные о современных методах профилактики и коррекции электролитных нарушений.

**Материалы и методы исследования:** Было обследовано 110 пациенток в программе экстракорпорального оплодотворения.

**Выводы:** Таким образом, при применении стандартных протоколов индукции овуляции в программе экстракорпорального оплодотворения у пациенток наблюдаются изменения электролитных показателей калия и натрия крови.

Синдром гиперстимуляции яичников по данным статистического анализа выявлено только у пациенток основной группы со стандартными протоколами индукции овуляции. Данный синдром не наблюдался у пациенток получавших комбинированную терапию.

**Aim of the research.** To determine the concentration of basic plasma electrolytes in women in in vitro fertilization program who received more individualized medication correction on the basis of determination the clinical and pathogenetic role of disorders of the neuroendocrine regulation of water-salt metabolism, as well as to study data of the modern methods of prevention and correction of electrolyte disorders.

**Research materials.** 110 patients in vitro fertilization program were examined.

**Conclusions.** Thus, when using standard protocols for ovulation stimulation in in vitro fertilization program patients are more prone to have potassium and sodium imbalance.

Ovarian hyperstimulation syndrome was detected only in patients of the main group with the standard ovulation induction protocols. This syndrome was not observed in patients receiving the combination therapy.

*Ключевые слова:* репродуктивное здоровье, водно-солевой обмен, калий, натрий, экстракорпоральное оплодотворение, синдром гиперстимуляции яичников.

*Key words:* reproductive health, water-salt metabolism, sodium, potassium, in vitro fertilization, ovarian hyperstimulation syndrome.

**Introduction**

Water-salt metabolism is a part of mineral metabolism and a combination of water and salts entering the body, their distribution in the internal environment and excretion from the human body [1, 2, 3]. Water-salt metabolism ensures the blood volume, osmotic pressure and acid-base balance stability [4, 5, 6].

The number of women with disorders have been increasing recently. That is primarily connected with hypothalamic-pituitary dysfunction, autoimmune diseases, emergence of puberty and adolescence somatic diseases, which are common at the adulthood [7]. The use of supporting reproductive technologies in this category of patients is not always effective. It occurs due to the difficulty of selecting an adequate ovarian stimulation protocol with a high probability of developing water-salt metabolism disorders [8, 9, 10].

There are some predictors that are considered quite uninformative and lead to ovarian hyperstimulation syndrome due to the lack of risk

factors in case of abnormal water-salt metabolism [11]. They include young age, polycystic ovary syndrome, elevated antimullerian hormone levels, stimulation of ovarian superovulation with gonadotropin-releasing hormone agonists and a large number of follicles during the ovarian stimulation [8, 12, 13, 14].

Ovarian hyperstimulation syndrome is an iatrogenic condition that occurs in response to the controlled ovarian stimulation. The etiological and pathogenetic mechanisms of this syndrome have not still been ascertained [7, 15, 16].

The risk of developing ovarian hyperstimulation syndrome is constantly increasing when applying supporting reproductive technologies in this category of patients using the modern protocols of the controlled ovarian stimulation [17, 18].

**The objective of this study** was to determine the concentration of basic plasma electrolytes in women at the in vitro fertilization program who received more individualized medication correction based on the determination of the clinical and pathogenetic role of

the neuroendocrine regulation of water-salt metabolism disorders, as well as to explore the modern methods of electrolyte disorder prevention and correction.

**Research materials and methods** included 110 in vitro fertilization program patients examined at ME (Municipal Enterprise) Regional Medical Center for Human Reproduction, Zaporizhzhia City Council, Zaporizhzhia. The main group was divided into two subgroups: 1<sup>st</sup> subgroup included 60 patients who were induced the ovulation at the in vitro fertilization program in accordance with generally accepted recommendations; 2<sup>nd</sup> subgroup included 30 patients who received the combination therapy (diuretics, nootropics and vasoactive drugs) as a supplement to standard ovulation stimulation schemes. Its aim was to prevent and correct the disorders of neuroendocrine water-salt metabolism regulation in women. The control group included 20 patients with a lack of somatic and hormonal disorders of the reproductive system who were inseminated with male sperm in the physiological cycle.

Both main and control group patients were induced the anthropometry with the determination of the body mass index and the establishment of the woman morphological type. The sodium and potassium concentration in the serum was identified.

The above-mentioned diagnostic set for all women in the control group was duplicated the next day after they were induced the ovulation trigger.

Another medical examination was performed in the control group the next day after the ovulation, which was confirmed via ultrasound folliculogenesis monitoring.

Student's t-test for independent groups and one-factor variance analysis (ANOVA) were used for comparison in independent groups. To compare the indicators in the groups before and after the conduction, Student's t-test for independent groups was used. The differences were considered statistically significant at  $\leq 0.05$ .

**The results.** The average ages of the examined women at the in vitro fertilization program were  $33,50 \pm 0,59$  years (the 1<sup>st</sup> subgroup),  $33,77 \pm 0,72$  years (the 2<sup>nd</sup> subgroup) and  $31,80 \pm 0,88$  years (the control group).

As a result of the clinical and statistical analysis, on the second and third menstrual cycle day, the 1<sup>st</sup> subgroup patients had an increase in potassium and sodium level (potassium -  $4,60 \pm 0,04$  mmol/l; sodium -  $143,97 \pm 0,36$  mmol/l) compared to the 2<sup>nd</sup> subgroup patients (potassium -  $4,51 \pm 0,07$  mmol/l; sodium -  $142,88 \pm 0,65$  mmol/l) and patients of the control group (potassium -  $4,39 \pm 0,08$  mmol/l; sodium -  $143,69 \pm 0,61$  mmol/l).

Table 1.

**Disorders of electrolyte metabolism in patients on the 2<sup>nd</sup> – 3<sup>rd</sup> day of the menstrual cycle**

Indicator	1 <sup>st</sup> subgroup n=60	2 <sup>nd</sup> subgroup n=30	control group n=20	p- values by one-factor variance analysis
Potassium, mmol/l	$4,60 \pm 0,04$ *	$4,51 \pm 0,07$	$4,39 \pm 0,08$	0,074
Sodium, mmol/l	$143,97 \pm 0,36$	$142,88 \pm 0,65$	$143,69 \pm 0,61$	0,219

Note\* - statistically significant difference from the comparison group by t-test ( $p < 0,05$ )

After the ovulation trigger was introduced, the potassium and sodium increase was also observed in patients of the 1<sup>st</sup> subgroup (potassium -  $4,68 \pm 0,06$  mmol/l; sodium -  $142,60 \pm 0,34$  mmol/l) in comparison

with the 2<sup>nd</sup> subgroup patients (potassium -  $4,45 \pm 0,06$  mmol/l; sodium -  $141,43 \pm 0,59$  mmol/l) and patients of the control group (potassium -  $4,57 \pm 0,07$  mmol/l; sodium -  $142,72 \pm 0,53$  mmol/l).

Table 1.

**Disorders of electrolyte metabolism in patients after ovulation trigger**

Indicator	1 <sup>st</sup> subgroup n=60	2 <sup>nd</sup> subgroup n=30	control group n=20	p- values by one-factor variance analysis
Potassium, mmol/l	$4,68 \pm 0,06$	$4,45 \pm 0,06$	$4,57 \pm 0,07$	0,049
Sodium, mmol/l	$142,60 \pm 0,34$	$141,43 \pm 0,59$	$142,72 \pm 0,53$	0,132

Note\*: - statistically significant difference from the comparison group by t-test ( $p < 0,05$ )

As a result of the statistical analysis, it was determined that the risk of developing ovarian hyperstimulation syndrome was observed in patients of

the 1<sup>st</sup> and 2<sup>nd</sup> subgroups whereas the syndrome of ovarian hyperstimulation was occurred only in the 1<sup>st</sup> subgroup patients. (Table 3).

Table 3.

**The concentration of major blood electrolytes in patients at the risk of developing ovarian hyperstimulation syndrome and with ovarian hyperstimulation syndrome, M±SD**

Indicator	Patients with ovarian hyperstimulation syndrome n=14	Patients at the risk of developing ovarian hyperstimulation syndrome n=27	control group n=20
Potassium, mmol/l	4,72±0,17	4,58±0,08	4,57±0,07
Sodium, mmol/l	142,42±0,82	141,90±0,67	142,72±0,53

Note : - statistically significant difference from the comparison group by t-test ( $p < 0,05$ )

Among the 1<sup>st</sup> subgroup patients with ovarian hyperstimulation syndrome, the potassium level was increased somewhat the next day after the ovulation trigger introduction (potassium - 4,72±0,41 mmol/l), although the sodium level was decreased (sodium -

142,42±9,46 mmol/l) compared to the patients of the same group on the second and third menstrual cycle day (potassium - 4,68±0,15 mmol/l, sodium - 144,34±10,3 mmol/l). Ovarian hyperstimulation syndrome was not observed in the patients of the 2<sup>nd</sup> subgroup (Fig. 1).

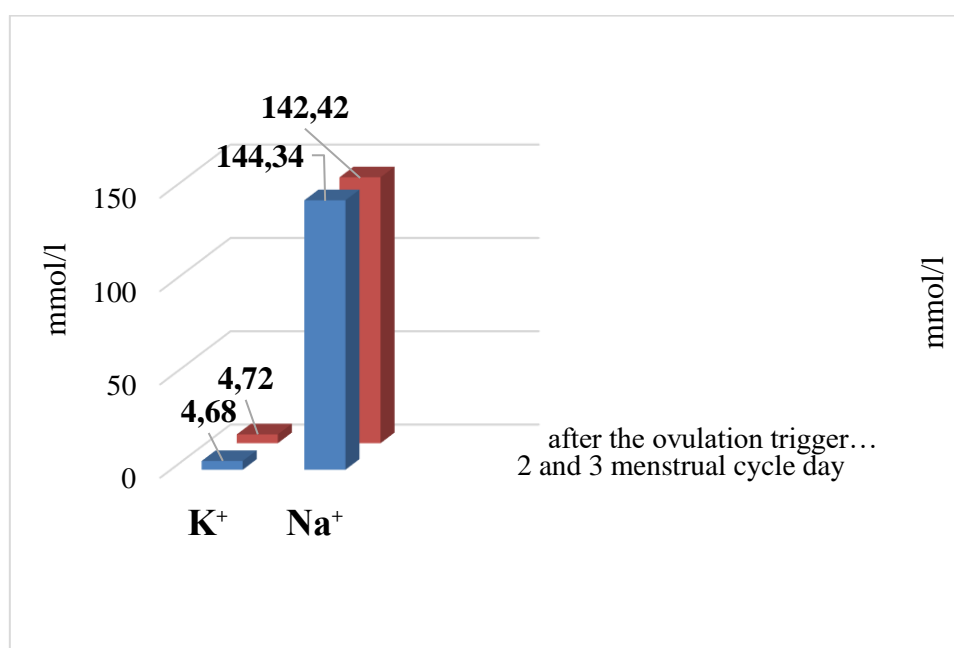


Fig. 1. The results of the electrolytes study in patients with ovarian hyperstimulation syndrome

### Conclusions.

1. Consequently, when using the standard protocols of the controlled ovarian stimulation at the in vitro fertilization, the patients developed an electrolyte imbalance. It involved increasing potassium and sodium level in patients with the standard protocols of the controlled ovarian stimulation and decreasing potassium level in patients who received the combination therapy.

2. The sodium increase in patients of the control group and the sodium decrease in patients who received the combination therapy were observed.

3. The risk of developing ovarian hyperstimulation syndrome was determined in patients of the main group.

4. Some significant differences were noticed in patients receiving the combination therapy. Their potassium and sodium levels the next day after the ovulation trigger introduction were lower than those

ones of the same group on the second and third menstrual cycle day.

5. In accordance with the analysis, the ovarian hyperstimulation syndrome was detected only in patients of the main group with the standard ovulation induction protocols. This syndrome was not observed in patients receiving the combination therapy.

### References:

Veropotvelyan P. A practical approach to the patient maintenance with ovarian hyperstimulation syndrome. Medical aspects of woman health. 2016;8:42-51.

Ivakhnenko E. Dynamics of blood and urine plasma electrolytes at the observation stages in different infusion therapy types in patients with infectious-toxic shock. Emergency medicine. 2015;4:28-31.

Gozhenko A. Preventive mechanisms of water-salt metabolism regulation through the prism of the

functional system theory. Bukovyna Medical Journal. 2012;3:80-83.

Podzolkova N. M., Yu. A. Deck. Modern understanding of polycystic ovary syndrome. Farmateka. 2016;3:8-15. <https://pharmateca.ru/ru/archive/article/32693>

Duchenko E. The furoxane effect on water-salt metabolism in extracellular hyperhydration of the body. A young scientist. 2016;6:284-288.

Shcherbakova L.N., Ivanova N.V., Bugerenko A.E. Prevention of the development of ovarian hyperstimulation syndrome in the program of in vitro fertilization // Russian Medical Journal. 2015;1:28-31. <https://cyberleninka.ru/article/n/preduprezhdenie-razvitiya-sindroma-giperstimulyatsii-yaichnikov-v-programme-ekstrakorporalnogo-oplodotvoreniya/viewer>

Dziuba D. Water-electrolyte imbalance and its correction. Acute and urgent conditions in medical practice. 2017;3:17-21.

Kulikov A. Intensive therapy of ovarian hyperstimulation syndrome. Anesthesiology and resuscitation. 2015;1:73-76. <https://cyberleninka.ru/article/n/intensivnaya-terapiya-sindroma-giperstimulyatsii-yaichnikov-klinicheskie-rekomendatsii/viewer>

Shlapak I. Dehydration syndrome. Acute and urgent conditions in medical practice. 2015;6:15-19.

Practice Committee of the American Society for Reproductive Medicine, Prevention and treatment of moderate and severe ovarian hyperstimulation syndrome: a guideline, Fertil Steril. 2016;106:1634-1647.

Shvets M. Mechanisms of hormonal systems regulating water-salt metabolism. Clinical & Experimental Pathology. 2017;3:103.

Galushko O. A basic minimum of knowledge about the clinical water-electrolyte metabolism physiology. Rational pharmacotherapy. 2018;1:18-22.

Shelestova L. P. Disorders of bone-mineral metabolism and their correction with women who have body weight deficiency at pregravid stage and during pregnancy. Zaporozhye medical journal. 2017;5:618-622.

Khmil M. S. Modern approaches to the treatment of infertility in women with polycystic ovarian

syndrome in assisted reproductive technology programs. Current issues of pediatrics, obstetrics and gynecology. 2020;1: 108-115.

Abuzeid M., Warda H., Joseph S. et al. Outpatient management of severe ovarian hyperstimulation syndrome (OHSS) with placement of pigtail catheter. FVV in ObGyn. 2014;1:31-37.

Tehrani H. The effect of calcium and Vitamin D supplementation on menstrual cycle, body mass index and hyperandrogenism state of women

with polycystic ovarian syndrome: A clinical trial study. J. Res. Med. Sci. 2014;19:875-880.

Humaidan P., Nelson S.M., Devroey P. et al. Ovarian hyperstimulation syndrome: review and new classification criteria for reporting in clinical trials. Human Reproduction. 2016;6:1997-2004.

Timmons D., Montrieff T., Koefman A., et al. Ovarian hyperstimulation syndrome: a review for emergency clinicians. American Journal of Emergency Medicine. 2019;8:1577-1584.

#### Information about author:

**Відомості про автора:** Лещин Д.В., аспірант кафедри акушерства, гінекології та репродуктивної медицини факультету післядипломної освіти, Запорізький державний медичний університет.

**Сведения об авторе:** Лещин Д.В., аспирант кафедры акушерства, гинекологии и репродуктивной медицины факультета последипломного образования, Запорожский государственный медицинский университет.

**Information about author:** Letsin D.V., Postgraduate student, Department of Obstetric, Gynecology and Reproductive Medicine of FPE, Zaporizhzhia State Medical University.

Лещин Денис Валерійович  
аспірант кафедри акушерства, гінекології та репродуктивної медицини ФПО  
Запорізький державний медичний університет  
69001, м. Запоріжжя, вул. Дивногорська,  
буд. 5, т. (066)3238015

УДК 616.36-073.756.8  
ГРНТИ 76.29.34

**Lozbenev F.S.**  
graduate student of  
PNIL "Diagnostic research and minimally  
invasive technologies",  
Smolensk State Medical University  
**Morozova T.G.**  
MD Head of the Department of  
Radiation Diagnostics and Radiation Therapy  
with a course of additional vocational education  
Smolensk State Medical University

## DIAGNOSTIC ROLE OF DIFFUSION-WEIGHTED IMAGE OF THE LIVER WITH MAGNETIC RESONANCE IMAGING IN PREDICTING ABSTINENCE DISORDERS IN PATIENTS WITH ALCOHOLIC LIVER DISEASE

**Лозбенеv Федор Сергеевич**  
аспирант ПНИЛ «Диагностические исследования и малоинвазивные технологии»  
ФГБОУ ВО «Смоленский государственный  
медицинский университет» Минздрава России  
**Морозова Татьяна Геннадьевна**  
д.м.н, заведующая кафедрой  
лучевой диагностики и лучевой терапии с курсом ДПО  
ФГБОУ ВО «Смоленский государственный  
медицинский университет» Минздрава России

**Контактная информация:** Лозбенеv Федор Сергеевич – аспирант ПНИЛ «Диагностические исследования и малоинвазивные технологии» ФГБОУ ВО «Смоленский государственный медицинский университет» Минздрава России, 214019, Смоленск, ул. Крупской, 28, тел. +79605822901

## ДИАГНОСТИЧЕСКАЯ РОЛЬ ДИФФУЗИОННО-ВЗВЕШЕННОГО ИЗОБРАЖЕНИЯ ПЕЧЕНИ ПРИ МАГНИТНО-РЕЗОНАНСНОЙ ТОМОГРАФИИ В ПРОГНОЗИРОВАНИИ НАРУШЕНИЯ РЕЖИМА АБСТИНЕНЦИИ У ПАЦИЕНТОВ С АЛКОГОЛЬНОЙ БОЛЕЗНЬЮ ПЕЧЕНИ

DOI: [10.31618/ESSA.2782-1994.2021.4.75.176](https://doi.org/10.31618/ESSA.2782-1994.2021.4.75.176)

**Abstract. Objective.** To assess the diagnostic role of diffusion-weighted images of the liver with magnetic resonance imaging in predicting abstinence disorders in patients with alcoholic liver disease.

**Methods.** A total of 122 patients with ALD aged  $48 \pm 5.4$  years were examined. The survey algorithm we used included: performing liver DWI with MRI (n=122) with b-value values of 100/600/1000, ultrasound of abdominal organs with clinical elastography – 97 (80%) patients. Trepan liver biopsy was chosen as a reference method (n=64).

**Results.** The patients were monitored for 2.5 years. The terms of follow-up were selected individually, depending on the results of clinical and laboratory research methods. A high correlation was established ( $r=0.879$ ), when comparing clinical elastography and quantitative indicators of DWI of the liver, at admission and during dynamic observation of patients, also at the middle level, the data obtained correlated with the results of trephine biopsy of the liver ( $r=0.721$ ). After 3 months, 6 (15%) of 40 patients showed normalization of biochemical blood test parameters with no diffusion restriction according to the results of DWI of the liver. Based on the results obtained, a high correlation was noted between changes in the biochemical blood test and MRI data in the DWI mode. After 9 months of follow-up, according to DWI data, 34 patients showed persistence of cytolysis syndrome and limited diffusion on DWI of the liver. After collecting an additional history and clarifying the details of the lifestyle of the patients' relatives, it was found that these patients continued to consume alcoholic beverages against the background of the received treatment, which was manifested by the presence of diffusion restriction on MRI in the DWI mode, which was a magnetic resonance sign of the presence of inflammatory processes in the structure of the parenchyma liver. After 12 months, positive dynamics – the absence of diffusion restriction according to the results of DWI of the liver was noted in 34 patients, which indicates the effectiveness of using the qualitative characteristics of DWI of the liver to assess the violation of the abstinence regimen (AUROC=0.906 (95% CI 0.872-0.916)). But in 16 (13%) patients from this group, changes in the biochemical blood test were noted, but no diffusion limitation was noted according to the DWI of the liver. Patients (n=16) underwent a correction of the received treatment – after 1 month there was a positive trend. There was a correlation of quantitative parameters of DWI of the liver with clinical forms of ALD, regardless of the presence or absence of diffusion restriction ( $r=0.936$ ). Next, we assessed the prognostic and diagnostic significance of the developed criteria for DWI of the

liver for patients with ALD on admission. The results of the study indicated the effectiveness of using the diagnostic and prognostic model of MRI in the DWI mode for patients with ALD on admission and in dynamic observation.

**Conclusions.** 1. A high correlation was found between the quantitative parameters of DWI of the liver and clinical elastography ( $r=0.879$ ) at admission and follow-up. Average correlation relationship of DWI of the liver with the results of trephine biopsy of the liver in patients with ALD on admission and follow-up ( $r=0.721$ ).

2. There was a high correlation between the results of DWI of the liver on MRI with the data of clinical and laboratory parameters in dynamic observation of patients with ALD: no diffusion limitation – positive ( $r=0.887$ ); yes – negative ( $r=0.887$ ).

3. The high prognostic and diagnostic value of DWI of the liver in assessing the violation of the abstinence regimen in patients with ALD was established (AUROC=0.906 (95% CI 0.872-0.916)).

4. Prognostic and diagnostic criteria for liver DWI on MRI in patients with ALD at admission: qualitative characteristic – AUROC=0.846 (95% CI 0.811-0.862), quantitative characteristic – AUROC=0.909 (95% CI 0.879-0.912); with dynamic observation: qualitative characteristic – AUROC=0.949 (95% CI 0.907-0.965), quantitative characteristic – AUROC=0.917 (95% CI 0.876-0.932).

**Аннотация. Цель исследования.** Оценить диагностическую роль диффузионно-взвешенного изображения печени при магнитно-резонансной томографии в прогнозировании нарушения режима абстиненции у пациентов с алкогольной болезнью печени.

**Материалы и методы исследования.** Всего было обследовано 122 пациента с АБП в возрасте  $48\pm 5,4$  лет. Используемый нами алгоритм обследования включал: выполнение ДВИ печени при МРТ ( $n=122$ ) со значениями b-фактора 100/600/1000, УЗИ органов брюшной полости с клинической эластографией – 97 (80%) больных. Трепан-биопсия печени была выбрана в качестве референтного метода ( $n=64$ ).

**Результаты и обсуждение.** Наблюдение за пациентами проводилось в течение 2,5 лет. Сроки динамического наблюдения подбирались индивидуально, в зависимости от результатов клинико-лабораторных методов исследования. Была установлена высокая корреляционная связь ( $r=0,879$ ), при сопоставлении клинической эластографии и количественных показателей ДВИ печени, при поступлении и при динамическом наблюдении за пациентами, также на среднем уровне полученные данные коррелировали с результатами трепан-биопсии печени ( $r=0,721$ ). Спустя 3 месяца у 6 (15%) из 40 пациентов была отмечена нормализация показателей биохимического анализа крови с отсутствием ограничения диффузии по результатам ДВИ печени. Исходя из полученных результатов была отмечена высокая корреляционная связь изменений в биохимическом анализе крови с данными МРТ в режиме ДВИ. Через 9 месяцев наблюдения у 34 пациентов по данным ДВИ было отмечено сохранение синдрома цитолиза и ограничение диффузии на ДВИ печени. После сбора дополнительного анамнеза и выяснение подробностей образа жизни у родственников пациентов было установлено, что данные больные продолжали употреблять спиртосодержащие напитки на фоне получаемого лечения, что проявлялось наличием ограничения диффузии на МРТ в режиме ДВИ, что являлось магнитно-резонансным признаком наличия воспалительных процессов в структуре паренхимы печени. Через 12 месяцев положительная динамика – отсутствие ограничения диффузии по результатам ДВИ печени отмечено у 34 пациентов, что указывает на эффективность использования качественной характеристики ДВИ печени для оценки нарушения режима абстиненции (AUROC=0,906 (95% ДИ 0,872-0,916)). Но у 16 (13%) пациентов из данной группы были отмечены изменения в биохимическом анализе крови, но ограничения диффузии по данным ДВИ печени отмечено не было. Пациентам ( $n=16$ ) была проведена коррекция получаемого лечения – через 1 месяц была отмечена положительная динамика.

Была отмечена корреляция количественных показателей ДВИ печени с клиническими формами АБП, независимо от наличия или отсутствия ограничения диффузии ( $r=0,936$ ). Далее нами была проведена оценка прогностической и диагностической значимости разработанных критериев ДВИ печени для пациентов с АБП при поступлении. Результаты исследования свидетельствовали об эффективности использования диагностической и прогностической модели МРТ в режиме ДВИ для пациентов с АБП при поступлении и в динамическом наблюдении.

**Выводы.** 1. Установлена высокая корреляционная связь количественных показателей ДВИ печени с клинической эластографией ( $r=0,879$ ) при поступлении и динамическом наблюдении. Средняя корреляционная связь ДВИ печени с результатами трепан-биопсии печени у пациентов с АБП при поступлении и динамическом наблюдении ( $r=0,721$ ).

2. Отмечена высокая корреляционная связь результатов ДВИ печени при МРТ с данными клинико-лабораторных показателей в динамическом наблюдении за пациентами с АБП: нет ограничения диффузии – положительная ( $r=0,887$ ); есть – отрицательная ( $r=0,887$ ).

3. Установлена высокая прогностическая и диагностическая значимость ДВИ печени в оценке нарушения режима абстиненции у пациентов с АБП (AUROC=0,906 (95% ДИ 0,872-0,916)).

4. Прогностические и диагностические критерии ДВИ печени при МРТ у пациентов с АБП при поступлении: качественная характеристика – AUROC=0,846 (95% ДИ 0,811-0,862), количественная характеристика – AUROC=0,909 (95% ДИ 0,879-0,912); при динамическом наблюдении: качественная

характеристика – AUROC=0,949 (95% ДИ 0,907-0,965), количественная характеристика – AUROC=0,917 (95% ДИ 0,876-0,932).

*Key words: diffusion-weighted images, magnetic resonance imaging, alcoholic liver disease, alcohol abstinence*

*Ключевые слова: диффузионно-взвешенные изображения, магнитно-резонансная томография, алкогольная болезнь печени, алкогольная абстиненция*

### Введение.

Алкогольная болезнь печени (АБП) – заболевание, в результате которого на фоне употребления спиртных напитков возникает хроническая алкогольная интоксикация. Чаще данному заболеванию подвержены мужчины, реже женщины зрелого возраста. [1, 3].

Диагностированные конкретной клинической формы АБП, определение степени прогрессирования ее течения, а также выявление факторов и причин, влияющих на отрицательную и положительную динамику на фоне получаемого лечения, являются важнейшими составляющими лечебно-диагностических алгоритмов ведения пациентов с АБП.

Ряд диагностических процедур имеют противопоказания, а также различного рода осложнения, которые являются основой отказа пациента от проведения диагностических манипуляций таких как трепан-биопсии печени. Подобные ограничения приводят к разработке специалистами новых высокотехнологичных методов лучевой диагностики с комплексными характеристиками которые обладали бы

способностью неинвазивно определять клинические формы АБП [2, 7, 13].

Диффузионно-взвешенное изображение печени (ДВИ) – это метод магнитно-резонансной томографии (МРТ) в основе которого лежит хаотичное, Броуновское, движение молекул воды в тканях. При оценке качественной характеристики диффузии возможно неинвазивно определять изменения степени выраженности диффузного процесса в гепатоцитах, которое возникает на различных этапах течения заболевания и получаемого больным АБП пациентом лечения [4, 12].

**Цель исследования.** Оценить диагностическую роль диффузионно-взвешенного изображения печени при магнитно-резонансной томографии в прогнозировании нарушения режима абстиненции у пациентов с алкогольной болезнью печени.

**Материалы и методы исследования.** Всего было обследовано 122 пациента с АБП в возрасте  $48 \pm 5,4$  лет. Пациенты были распределены в соответствии с полом и клиническими формами АБП (табл. 1).

Таблица 1.

**Распределение клинических форм АБП**

Клиническая форма АБП	Общее количество пациентов (n=122)		Возраст (лет)
	Мужчин абс., %	Женщин абс., %	
Стеатоз (n=21)	13 (11)	8 (7)	48±5,4
Стеатогепатит (n=31)	17 (14)	14 (11)	
Гепатит (n=49)	28 (23)	21 (17)	
Цирроз (n=21):	10 (8)	11 (9)	
класс А по Чайлд-Пью	4 (3)	4 (3)	
класс В по Чайлд-Пью	5 (4)	2 (2)	
класс С по Чайлд-Пью	1 (1)	5 (4)	
Всего	68 (56)	54 (44)	122 (100)

Используемый нами алгоритм обследования включал: выполнение ДВИ печени при МРТ (n=122) со значениями b-фактора 100/600/1000, УЗИ органов брюшной полости с клинической эластографией – 97 (80%) больных. Трепан-биопсия печени была выбрана в качестве референтного метода (n=64).

Реакции перекисного окисления липидов усиливаются под воздействием токсического влияния ацетальдегида. Данный процесс приводит к нарушению структуры и функции клеточных мембран гепатоцитов и формированию стойких комплексных соединений с белками [1, 5].

В связи с формированием дефекта трансмембранной транспортировки, в следствие задержки воды и белков в гепатоцитах, происходит уменьшение межклеточных пространств и увеличение гепатоцитов в объеме, а также развитие

баллонной дистрофии гепатоцитов. В дальнейшем это отражается в развитии гипоксии и развитие фиброза [3, 4]. Движение молекул воды наиболее ограничено при уменьшении объема внеклеточных пространств и набухании гепатоцитов, то есть происходит ограничение процесса диффузии в гепатоцитах.

Оценка ДВИ печени предусматривала анализ карт измеряемого коэффициента диффузии (ИКД) и изотропных изображений. Обследование пациентов проводилось в магнитно-резонансном томографе (1,5 Тесла). Для исключения возникновения артефактов при акте дыхания использовался датчик дыхательной синхронизации. Полученные таким образом изображения обладают лучшим соотношением параметров сигнал/шум, в частности при высоких значениях b-фактора. Использование высоких



значений b-фактора позволяет получить точные показатели ИКД [6, 15]. Продолжительность исследования от 4 до 8 минут, с положением пациента строго на спине с укладкой на брюшную стенку 16-канальной абдоминальной катушки. Изображения получаемые при задержке дыхания требуют меньшего времени, но имеют большую чувствительность к артефактам и субоптимальный характер соотношением сигнал/шум.

Для обработки полученных результатов использовался пакет для статистического анализа Statistica 6.0. Было выполнено построение ROC – кривых и расчет площади под кривой AUROC для подтверждения диагностической и прогностической значимости ДВИ при

поступлении и при динамическом наблюдении за пациентами.

**Результаты и обсуждение.** Наблюдение за пациентами проводилось в течение 2 лет. Спустя год наблюдения, через 1, 3, 6, 9 и 12 месяцев, при ДВИ мониторинге, сроки динамического наблюдения подбирались индивидуально, в зависимости от результатов клинико-лабораторных методов исследования.

Проведя анализ полученных результатов нами, были разработаны комплексные магнитно-резонансные критерии. Первый этап заключался в оценке качественной характеристик ДВИ (наличие ограничения диффузии) (табл. 2).

Таблица 2. Результаты оценки качественной характеристики ДВИ печени при МРТ у пациентов с АБП (n=122)

Клинический диагноз АБП*	T2 взвешенное изображение	ДВИ (качественная характеристика)*		p*
		нет ограничения (абс.,%)	есть ограничение (абс.,%)	
Стеатоз (n=21)	Высокий сигнал	15 (12)	6 (5)	>0,05
Стеатогепатит (n=31)	Высокий/промежуточный сигнал	24 (20)	7 (6)	>0,05
Гепатит (n=49)	Высокий/промежуточный сигнал	35 (29)	14 (11)	>0,01
Цирроз (n=21)	Низкий сигнал	16 (13)	5 (4)	>0,05
Всего (n=122)				

Примечание: \* – достоверность результатов

Таким образом, результаты качественной оценки ДВИ печени являются не достоверными для оценки клинических форм АБП.

Второй этап исследования включал оценку количественной характеристики ДВИ печени при МРТ проводя расчет карт ИКД.

Для стандартизации метода полученные результаты были сопоставлены с результатами трепан-биопсии печени и клинической эластографии для всех пациентов с АБП (табл. 3).

Таблица 3

Сопоставление результатов ДВИ печени с результатами клинической эластографии и трепан-биопсии печени

Клинический диагноз АБП*	ДВИ (количественная характеристика) **/**/**		Клиническая эластография**	Гистологическое исследование***
	измеряемые показатели диффузии	ИКД		
Стеатоз (n=21)	$2,66 \pm 0,9 \times 10^{-3} \text{ мм}^2/\text{с}$	2,7	Стадия фиброза F0-F1	Жировая инфильтрация
Стеатогепатит (n=31)	$2,14 \pm 0,5 \times 10^{-3} \text{ мм}^2/\text{с}$	2,1	Стадия фиброза F1-F2	Жировая инфильтрация+ умеренный фиброз
Гепатит (n=49)	$1,75 \pm 0,6 \times 10^{-3} \text{ мм}^2/\text{с}$	1,3	Стадия фиброза F2-F3	Умеренный/выраженный фиброз
Цирроз (n=21)	$1,15 \pm 0,6 \times 10^{-3} \text{ мм}^2/\text{с}$	<1	Стадия фиброза F4	Цирроз
Всего (n=122)				

Примечание: \* – p<0,05; \*\* – p<0,01; \*\*\* – p<0,05

Была установлена высокая корреляционная связь ( $r=0,879$ ), при сопоставлении клинической эластографии и количественных показателей ДВИ печени, при поступлении и при динамическом наблюдении за пациентами, также на среднем

уровне полученные данные коррелировали с результатами трепан-биопсии печени ( $r=0,721$ ).

В течение первого месяца наблюдения при динамическом наблюдении у 68 (56%) пациентов была отмечена отрицательная клинико-

лабораторная динамика, что соответствовало ограничению диффузии по результатам ДВИ ( $r=0,886$ ).

После коррекции лечения через 1 месяц из 68 пациентов у 28 (41%) была отмечена положительная клинико-лабораторная динамика. Ограничения диффузии по данным ДВИ печени отмечено не было ( $r=0,887$ ). Ограничение диффузии по данным ДВИ печени и изменения в биохимическом анализе крови сохранились у 40 (59%) из 68.

Спустя 3 месяца у 6 (15%) из 40 пациентов была отмечена нормализация показателей биохимического анализа крови с отсутствием ограничений диффузии по результатам ДВИ печени. Исходя из полученных результатов была отмечена высокая корреляционная связь изменений в биохимическом анализе крови с данными МРТ в режиме ДВИ.

Через 9 месяцев наблюдения у 34 пациентов по данным ДВИ было отмечено сохранение синдрома цитолиза и ограничение диффузии на ДВИ печени. После сбора дополнительного анамнеза и выяснение подробностей образа жизни у родственников пациентов было установлено, что данные больные продолжали употреблять спиртосодержащие напитки на фоне получаемого лечения, что проявлялось наличием ограничения диффузии на МРТ в режиме ДВИ, что являлось магнитно-резонансным признаком наличия воспалительных процессов в структуре паренхимы печени.

Через 12 месяцев положительная динамика – отсутствие ограничения диффузии по результатам ДВИ печени отмечено у 34 пациентов, что указывает на эффективность использования качественной характеристики ДВИ печени для оценки нарушения режима абстиненции (AUROC=0,906 (95% ДИ 0,872-0,916)). Но у 16 (13%) пациентов из данной группы были отмечены изменения в биохимическом анализе крови, но ограничения диффузии по данным ДВИ печени отмечено не было. Пациентам ( $n=16$ ) была проведена коррекция получаемого лечения – через 1 месяц была отмечена положительная динамика.

Была отмечена корреляция количественных показателей ДВИ печени с клиническими формами АБП, независимо от наличия или отсутствия ограничения диффузии ( $r=0,936$ ).

Далее нами была проведена оценка прогностической и диагностической значимости разработанных критериев ДВИ печени для пациентов с АБП при поступлении: качественная характеристика – AUROC=0,846 (95% ДИ 0,811-0,862), количественная характеристика – AUROC=0,909 (95% ДИ 0,879-0,912); при динамическом наблюдении: качественная характеристика – AUROC=0,949 (95% ДИ 0,907-0,965), количественная характеристика – AUROC=0,917 (95% ДИ 0,876-0,932).

Результаты исследования свидетельствовали об эффективности использования диагностической

и прогностической модели МРТ в режиме ДВИ для пациентов с АБП при поступлении и в динамическом наблюдении.

ДВИ – бесконтрастный метод МРТ, которая широко используемый при заболеваниях головного мозга, малого таза, лимфатических узлов. Возможности данной методики до конца не изучены. Современная литература описывает возможности применения ДВИ в дифференциальной диагностике очаговых образований печени [8, 10, 11, 14]. Ряд авторов указывает на важность оценки ИКД и роль количественной характеристики ДВИ печени [9, 10, 11]. Нет единого мнения о том, какие характеристики ДВИ оптимальны для анализа в дифференциальной диагностике солидных опухолей и значения количественного анализа ДВИ печени [8, 10, 11, 14]. Современные литературные источники не имеют достаточно информации о возможностях применения МРТ в режиме ДВИ для пациентов с АБП.

ДВИ печени – комплексный неинвазивный метод МРТ, который при включении в алгоритм обследования пациентов с АБП способен повысить прогностические и диагностические возможности лучевых методов диагностики, а так же взаимозаменить другие неинвазивные методы исследования.

#### **Выводы.**

1. Установлена высокая корреляционная связь количественных показателей ДВИ печени с клинической эластографией ( $r=0,879$ ) при поступлении и динамическом наблюдении. Средняя корреляционная связь ДВИ печени с результатами трепан-биопсии печени у пациентов с АБП при поступлении и динамическом наблюдении ( $r=0,721$ ).

2. Отмечена высокая корреляционная связь результатов ДВИ печени при МРТ с данными клинико-лабораторных показателей в динамическом наблюдении за пациентами с АБП: нет ограничения диффузии – положительная ( $r=0,887$ ); есть – отрицательная ( $r=0,887$ ).

3. Установлена высокая прогностическая и диагностическая значимость ДВИ печени в оценке нарушения режима абстиненции у пациентов с АБП (AUROC=0,906 (95% ДИ 0,872-0,916)).

4. Прогностические и диагностические критерии ДВИ печени при МРТ у пациентов с АБП при поступлении: качественная характеристика – AUROC=0,846 (95% ДИ 0,811-0,862), количественная характеристика – AUROC=0,909 (95% ДИ 0,879-0,912); при динамическом наблюдении: качественная характеристика – AUROC=0,949 (95% ДИ 0,907-0,965), количественная характеристика – AUROC=0,917 (95% ДИ 0,876-0,932).

#### **Литературы (References)**

1. Акчурина Э.Д. Диффузионно-взвешенные изображения в комплексной лучевой диагностике очаговых поражений печени: дис. ... канд. мед.

- наук: 14.01.13 / Акчурина Эльвира Дамировна. – М., 2011. – 113 с.
2. Ивашкин В.Т., Маевская М.В., Павлов Ч.С. с соавт. Клинические рекомендации Российского общества по изучению печени по ведению взрослых пациентов с алкогольной болезнью печени / В.Т. Ивашкин, М.В. Маевская, Ч.С. Павлов с соавт. // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. – 2017. – №27. – С.20 – 40.
3. Ломовцева К.Х., Кармазановский Г.Г. Диффузионно-взвешенные изображения при очаговой патологии печени: обзор литературы / К.Х. Ломовцева, Г.Г. Кармазановский // Медицинская визуализация. – 2015. – С.50 – 60.
4. Романова К. А. Анализ современных возможностей МРТ-диагностики очаговых образований в печени / К. А. Романова // Российский онкологический журнал. – 2015. – № 1. С.47 – 54.
5. Шелкопляс Э.Н. Некоторые аспекты диффузионно-взвешенной магнитно-резонансной томографии при очаговых поражениях печени / Э.Н. Шелкопляс // Радиология-практика. – 2013. – № 1 – С.46 – 53.
6. Banerjee R., Pavlides M., Tunnicliffe E.M. et al. Multiparametric magnetic resonance for the non-invasive diagnosis of liver disease // J Hepatology. – 2014. – V.60. – P.69 – 77.
7. EASL Clinical Practical Guidelines: Management of Alcoholic Liver Disease // J. Hepatol. – 2018 – V.69. – P.154 – 181.
8. Elsayes K.M. 2017 Version of LI-RADS for CT and MR Imaging: An Update / K.M. Elsayes, J.C. Hooker, M.M. Agrons [et al] // Radiographics. – 2017. – V.37. – P.1994 – 2017.
9. Gong A., Leitold S., Uhanova J. et al. Predicting Pre-transplant Abstinence in Patients with Alcohol-Induced Liver Disease // Clin. Invest. Med. 2018. – V.41. – P.37 – 42.
10. Le Bihan D. Diffusion MRI: what water tells us about the brain. // EMBO Mol. Med. – 2014. V.6. – P.569 – 573.
11. Le Bihan D., Johansen-Berg H. Diffusion MRI at 25: exploring brain tissue structure and function. // Neuroimage. – 2012. – V.61. – P.324 – 341.
12. Min Ki Shin, Ji Soo Song and all. Liver Fibrosis Assessment with Diffusion-Weighted Imaging: Value of Liver Apparent Diffusion Coefficient Normalization Using the Spleen as a Reference Organ / Min Ki Shin, Ji Soo Song [and all] // Imaging-Histopathology Correlation - «Diagnostics». – 2019. – V.9. – P.107 – 107.
13. Sandrasegaran K., Tahir B., Patel B., Ramaswamy K., Bertrand K., Akisik F.M. The usefulness of diffusion-weighted imaging in the characterization of liver lesions in patients with cirrhosis. // Clin. Radiol. – 2013. – V.68. – P.708 – 715.
14. Seitz K., Bernatik T., Strobel D., Blank W., Frederich-Rust M., Strunk H. et al. Contrast-enhanced ultrasound (CEUS) for the characterization of focal liver lesions in clinical practice: CEUS vs. MRI – a prospective comparison in 269 patients. // Ultraschall Med. – 2010. – V.31. – P.492 – 499.
15. Watanabe A. Magnetic resonance imaging of the cirrhotic liver: An update / A. Watanabe, M. Ramalho, M. AlObaidy [et al] // World J. Hepatol. – 2015. – V.7. – P.468 – 487.

УДК

616.36-004.4-08-07

**Pershenkova O.S.**

*assistant of the department of general and clinical pharmacology,  
Gomel State Medical University,  
Belarus, Gomel, Brat'ev Lizukovich str.,5*

**Mikhailova E.I.**

*doctor of medical sciences, professor of the chair  
clinical pharmacology,  
Gomel State Medical University,  
Belarus, Gomel, Brat'ev Lizukovich str.,5*

## **PREDICTIVE MARKERS OF THE EFFECTIVENESS OF TREATMENT FOR ALCOHOLIC LIVER DISEASE**

**Периенкова Ольга Сергеевна**

*ассистент кафедры общей и клинической фармакологии,  
Гомельский государственный медицинский университет,  
Беларусь, г.Гомель, ул. Братьев Лизюковых, 5*

**Михайлова Елена Ивановна**

*доктор медицинских наук, профессор кафедры общей и клинической фармакологии,  
Гомельский государственный медицинский университет,*

## **ПРОГНОСТИЧЕСКИЕ МАРКЕРЫ ЭФФЕКТИВНОСТИ ЛЕЧЕНИЯ АЛКОГОЛЬНОЙ БОЛЕЗНИ ПЕЧЕНИ**

**Summary.** Alcohol consumption is undoubtedly an urgent problem of our time, since it is considered an important risk factor for the development of many diseases, often leading to disability and even death. In the latest comparative assessment of risk factors for the development of various diseases, carried out by the World Health Organization (WHO), alcohol is given an honorable third place. It is second only to risk factors such as promiscuous intercourse and underweight in children and is ahead of factors such as unsafe drinking water, lack of basic sanitation and hygiene, hypertension, high cholesterol, or smoking. ALD is understood as steatosis, alcoholic steatohepatitis, progressive fibrosis, cirrhosis, and hepatocellular carcinoma. It is known that all these diseases develop when alcohol is taken in doses exceeding "safe" ones. It is important to identify ALD at the early stages of its development and prescribe adequate therapy, as a result of which the control over the disease is increased, the number of its complications decreases, the costs of treatment are reduced, and the duration and quality of life of patients with ALD increases. In this connection, the authors have studied possible prognostic markers for the development of alcoholic liver disease in the article.

**Аннотация.** Употребление алкоголя является несомненно актуальной проблемой современности, так как считается важным фактором риска развития многих заболеваний, зачастую приводящих к появлению инвалидности и даже смертности. В последней сравнительной оценке факторов риска развития различных заболеваний, проведенной Всемирной организацией здравоохранения (ВОЗ), алкоголю отводится почетное третье место. Он уступает только таким факторам риска как беспорядочные половые связи и недостаточный вес у детей и опережает такие факторы, как небезопасная питьевая вода, отсутствие базовой санитарии и гигиены, гипертония, высокий уровень холестерина или курение. Под АБП понимают стеатоз, алкогольный стеатогепатит, прогрессирующий фиброз, цирроз и гепатоцеллюлярный рак. Известно, что все эти заболевания развиваются при приеме алкоголя в дозах, превышающих «безопасные». Важно выявление АБП на ранних стадиях его развития и назначение адекватной терапии, в результате чего повышается контроль над заболеванием, уменьшается количество его осложнений, снижаются расходы на лечение и увеличивается продолжительность и качество жизни пациентов с АБП. В связи с чем в статье авторами изучены возможные прогностические маркеры развития алкогольной болезни печени.

*Keywords: alcohol liver disease, predictive markers, chronic hepatitis, liver cirrhosis.*

*Ключевые слова: алкогольная болезнь печени, прогностические маркеры, хронический гепатит, цирроз печени.*

**Постановка проблемы.** Алкоголь лежит в основе первопричины более чем 30 заболеваний, классифицированных в МКБ-10, и является фактором, способствующим возникновению около двухсот других заболеваний. Наиболее распространенные категории заболеваний, которые полностью или частично вызваны употреблением алкоголя, включают инфекционные и сердечно-сосудистые заболевания, рак различной локализации, патологию печени и поджелудочной железы, сахарный диабет, психоневрологические расстройства (включая расстройства, связанные с употреблением алкоголя) и травматизм.

Одной из основных патологий, в основе которой лежит злоупотребление алкоголем, является алкогольная болезнь печени (АБП). Под АБП понимают клинко-морфологическое понятие, включающее несколько вариантов повреждения паренхимы печени, возникшие вследствие злоупотребления алкоголем [1].

**Цель статьи.** Выявить прогностические маркеры алкогольной болезни печени.

**Основной материал.** В МКБ-10 для нозологии АБП отводится рубрика K70, которая включает следующие подрубрики: K70.0 – алкогольная жировая дистрофия печени (жировая печень); K70.1 – алкогольный гепатит (АГ); K70.2 – алкогольный фиброз и склероз печени; K70.3 – алкогольный цирроз печени; K70.4 – алкогольная печеночная недостаточность; K70.9 – алкогольная болезнь печени неуточненная.

В руководстве Американской коллегии гастроэнтерологов (American College of Gastroenterology – ACG) и Американской ассоциации изучения болезней печени (American Association for the Study of Liver Diseases – AASLD) по АБП указывается, что она включает в себя спектр заболеваний от простого стеатоза до ЦП. В пояснении список заболеваний расширяется и включает в себя простой стеатоз (жирная печень), алкогольный гепатит и хронический гепатит с фиброзом или циррозом. Эксперты Европейской ассоциации по изучению печени (European Association for the Study of the Liver – EASL) под АБП понимают стеатоз, алкогольный стеатогепатит, прогрессирующий фиброз, цирроз и гепатоцеллюлярный рак.

Известно, что все эти заболевания развиваются при приеме алкоголя в дозах, превышающих «безопасные». Понятие «безопасной дозы алкоголя» является весьма важным, хотя во многом условным. Оно определяется индивидуальным и популяционным генетическим полиморфизмом ферментных систем, отвечающих за метаболизм алкоголя. В результате употребление эквивалентных доз алкоголя не у всех людей приводит к развитию АБП.

Предел «безопасной дозы алкоголя» постоянно меняется. Так ранее в качестве пороговых доз называлось ежедневное употребление алкоголя в дозировке более 40–80 г/сут для мужчин и 20–40 г/сут для женщин. Считалось, что использование алкоголя в таких

дозах на протяжении 10–12 лет приводит к развитию АБП. Чуть позже полагают, что опасными являются дозы 40–60 г/сут для мужчин и 20–30 г/сут для женщин. Однако уже в 2010 г. в руководстве ACG/AASLD по АБП в качестве пограничной дозы алкоголя указывается 24 г/сут для мужчин и 8–16 г/сут для женщин. Такие же пороговые значения устанавливаются и руководством ACG/AASLD/AGA (Американская гастроэнтерологическая ассоциация) по неалкогольной жировой болезни печени (НАЖБП). Более того, согласно предположениям американских экспертов, в ближайшем будущем возможно очередное снижение предельных допустимых доз алкоголя. В европейском руководстве по АБП пограничной допустимой дозой алкоголя называется 24 г/сут для мужчин и 12 г/сут для женщин. В этом же руководстве эксперты EASL отмечают, что безопасная доза алкоголя, если и существует, то она значительно меньше указанных выше значений, но оценить эффекты доз алкоголя менее 10–12 г/сут методически сложно, если вообще возможно [2].

Стеатоз печени, алкогольный гепатит и цирроз расцениваются как отдельные, прогрессирующие проявления АБП. Стеатоз наблюдается у 90% людей, употребляющих алкогольные напитки. Из-за бессимптомного течения и обратимости процесса его считают относительно безопасным заболеванием. Тем не менее, он представляет собой сложный метаболический стресс, который увеличивает риск развития более тяжелых форм АБП, а пациенты с этой патологией, как показывают исследования, имеют более низкую долгосрочную выживаемость по сравнению с контрольной группой. Известно, что с течением времени примерно у 35% пациентов со стеатозом печени развивается стеатогепатит, а у 10% постепенно формируется ЦП. Таким образом, несмотря на существующую эпидемиологическую связь между потреблением алкоголя и возникновением патологии печени, клинически значимые заболевания этого органа развиваются у относительно небольшого количества его потребителей, а более ранние стадии АБП малосимптомны и обратимы при условии строгого воздержания от приема алкогольных напитков.

Более детальное представление о течении АБП дает недавний систематический обзор 37 исследований, в которых участвовало более 7500 пациентов с гистологически подтвержденной АБП. Согласно обзору нормальную гистоархитектонику печени имели приблизительно 15% лиц, злоупотребляющих алкоголем, в то время как 27%, 24% и 26% пациентов страдали стеатозом, стеатогепатитом и ЦП, соответственно. Скорость прогрессирования цирроза в течение года составила 1% у обследованных с нормальной гистологией по сравнению с 3% и 8% у пациентов со стеатозом и фиброзом, соответственно. Исследование еще раз подтвердило, что к полностью доброкачественным заболеваниям

стеатоз печени отнести нельзя, так как он сопровождается ежегодной смертностью на уровне 6%, хотя она и возникает в основном из-за причин, не связанных с АБП.

Алкогольный стеатогепатит (АСГ) заслуживает особого упоминания, поскольку это заболевание связано с высокой краткосрочной смертностью (40–50% через 6 месяцев), которая практически не меняется уже на протяжении последних четырех десятилетий. Точную частоту возникновения АСГ оценить сложно, поскольку золотым стандартом диагностики является биопсия, а при проведении большинства исследований, как правило, используется диагностическое кодирование, которое по своей природе считается менее точным. Однако по оценкам экспертов в последние годы заболеваемость АСГ характеризуется неуклонной тенденцией к постоянному росту, причем как у мужчин, так и у женщин. Так, в 2010 г. на АСГ в США приходилось 0,83% поступающих в стационары.

Злоупотребление алкоголем (alcohol-use disorder) согласно руководству ACG по АБП (2018 г.) определено как потребление более 3 доз в день для мужчин и более 2 доз – для женщин. В предыдущем американском руководстве указывалось, что доза (drink) алкоголя по содержанию абсолютного этилового спирта колеблется в разных странах от 6 до 28 г, а внутри США – от 9,3 до 13,2 г [3].

Дозировки безопасного потребления алкоголя, рекомендованные Национальным институтом злоупотребления алкоголем и алкоголизма США (The National Institute on Alcohol Abuse and Alcoholism – NIAAA) и основанным этим институтом Консорциумом АСГ, соответствуют одной дозе величиной около 14 г алкоголя или 12 унциям (340 г) 5% пива, или 5 унциям (142 г) 8–10% вина, или 1,5 унциям (43 г) напитков крепостью 40–45%. Следовательно, максимальная суточная доза алкоголя, не подпадающая под определение «злоупотребление», составляет менее 28 г для женщин и 42 г для мужчин. В аналогичном документе EASL (2018 г.) стандартизированной величиной одной дозы алкоголя эксперты установили величину, равную 10 г. Допустимые пограничные значения суточной дозы считаются 2 дозы для женщин и 3 дозы для мужчин, что составляет 20 и 30 г алкоголя, соответственно [4]. Таким образом, европейские критерии злоупотребления алкоголем являются более жесткими, чем американские.

Пьянка, или выпивка (binge drinking), определены в американском руководстве как употребление более 5 доз (70 г алкоголя) для мужчин и 4 доз (56 г алкоголя) для женщин, продолжающееся больше 2 часов.

Считается, что заболевания, связанные с употреблением алкоголя, среди расстройств, обусловленных потреблением психоактивных веществ, являются наиболее распространенными. В

2016 году насчет потребления алкоголя было отнесено более 1 миллиона случаев и 99 миллионов лет жизни с поправкой на инвалидность (DALY). Год жизни с поправкой на инвалидность (DALY) — это показатель, используемый в экономике здравоохранения и определяющий «бремя» заболевания в виде количества потерянных из-за плохого здоровья, инвалидности или преждевременной смерти лет. Один DALY представляет собой один потерянный год «здоровой» жизни.

После курения и гипертонии алкоголь является самой частой предотвратимой причиной смерти. Более того, он приводит к значимой потере продуктивных лет жизни, поскольку смертность, связанная с алкоголем, чаще встречается среди молодого и среднего возраста (15–49 лет), т.е. той возрастной группы, в которой алкоголь является наиболее частой причиной DALY.

По оценкам ВОЗ в 2016 году в мире алкоголь активно потребляли до 2,3 миллиарда человек. Тем не менее, потребление алкоголя постоянно растет. Так, например, оно увеличилось с 5,5 литров на душу населения в 2000 г. до 6,4 литров в 2016 г. Хотя процент злоупотребляющих алкоголем снизился в Африке и Америке, он продолжает расти в регионах Западной части Тихого океана, Европе и Юго-Восточной Азии, включая Индию и Китай.

#### **Медико-социальная и фармакоэкономическая значимость алкогольной болезни печени**

Социальные и экономические издержки, связанные с чрезмерным употреблением алкоголя, являются гигантскими (в 2003 году в Европейском Союзе их оценивали в 125 млрд евро, что составляло 1,3 % ВВП), поэтому АБП становится важным цивилизационным вызовом. Рост потребления алкоголя и, соответственно, повышение встречаемости связанных с алкоголем заболеваний печени приводит к дальнейшему повышению со стороны АБП как медицинской, так и экономической нагрузки. В то время как чистое потребление алкоголя выше в более богатых странах, заболеваемость и смертность, связанные с его потреблением, выше в экономически более бедных странах. Этот географический разброс бремени АБП был подтвержден в систематическом анализе исследования Global Burden of Disease Study (2016 г.), где еще раз показано, что бремя алкогольных заболеваний печени выше в странах с низкими и средними социально-демографическими индексами.

Вклад в экономику за счет создания рабочих мест и налогообложения часто рекламируется алкогольной промышленностью как препятствие политике, направленной на ограничение потребления алкоголя. Ошибочность этого аргумента можно проиллюстрировать на примере Европейского Союза, где оценочные экономические последствия злоупотребления алкоголем (125 миллиардов евро) более чем в 13 раз выше, чем вклад в экономику, заявляемый

алкогольной промышленностью (~9 миллиардов евро).

Таким образом, экономическая эффективность лечения достигается посредством выявления АБП на ранних стадиях его развития и назначения адекватной терапии, в результате чего повышается контроль над заболеванием, уменьшается количество его осложнений, снижаются расходы на лечение и увеличивается продолжительность и качество жизни пациентов с АБП.

#### *Факторы риска развития алкогольной болезни печени*

*Алкоголь (количество, продолжительность, тип и характер потребления) и диета*

**Среди различных факторов, влияющих на риск развития АБП, наиболее важным, безусловно, является алкоголь.** В целом существует связь между алкогольной зависимостью (дозами и длительностью употребления спиртного) и прогрессированием АБП. **Однако гепатотоксичная доза алкоголя по-прежнему вызывает жаркие споры и до сих пор окончательно не определена. Например, если ранние исследования, проведенные во Франции, показывали, что циррогенная доза алкоголя составляет 80 г/день, то последующие исследования, подтвердив установленную взаимосвязь, продемонстрировали гораздо более низкий ее порог, особенно у женщин. Северо-итальянские исследования обнаружили линейную корреляцию между дозой алкоголя и риском возникновения АБП, в том числе ЦП. Обобщенные данные различных эпидемиологических исследований продемонстрировали, что ежедневное потребление не менее 30 г алкоголя в день для женщин и 50 г в день для мужчин в течение 5 лет приводит к клинически значимому заболеванию печени. В то же время, отмечая значение употребления алкоголя, как важнейшей причины поражения печени, некоторые эксперты категорически отрицают зависимость ее развития от дозы.**

Согласно руководству ACG по АБП (2018 г.) ни режим приема алкоголя (каждый день понемногу или в один день сразу все), ни тип напитка (пиво, вино, водка) с итоговым одинаковым количеством употребленного алкоголя весомого значения в развитии АБП и ЦП не имеют. **Хотя в одних исследованиях было неоднократно продемонстрировано, что люди, пьющие преимущественно вино, имеют значительно меньший риск появления АБП. Однако до сих пор остается невыясненным, связано ли это с защитными свойствами вина, особенно красного (содержит флавоноиды, которые обладают антиоксидантными свойствами) или с другими защитными факторами, например, образе жизни. В других исследованиях было показано, что ежедневное употребление алкоголя более опасно, чем периодический прием, при котором печень имеет возможность регенерировать. В**

третьих исследованиях получены противоположные результаты, согласно которым однократный прием в неделю (например, в выходные дни) больших доз спиртных напитков более опасен, чем прием этой же суммарной дозы в течение нескольких дней.

Следует заметить, что АБП может развиваться и при малой степени алкогольной зависимости. При этом у пациентов отсутствует абстинентный синдром и имеется способность потреблять большое количество алкоголя в течение многих лет.

Кроме того, исследование потребления алкоголя путем проведения опросов населения имеет ряд ограничений. Опросные методы оценки питания и, тем более, спиртного относятся к наименее точным. Справедливо ставя под сомнение, достоверность учета дозы и длительности приема алкоголя, многие авторы доказали, что результаты большинства исследований на основе опросов населения существенно занижают уровень и частоту употребления спиртного. По их убеждению, такое занижение (в разы) самоотчетов о потреблении спиртных напитков обусловлено несовершенством методики опросов и особенностями психологии респондентов.

Следует отметить, что алкоголь характеризуется высокой калорийностью и зачастую приводит к уменьшению аппетита. Кроме того, он снижает кишечную абсорбцию и депонирование питательных веществ. В то же время наличие у пациентов ожирения и избытка массы тела, в свою очередь, также способствует прогрессированию АБП [5].

#### *Пол*

*Хотя частота алкогольного ЦП, выше у мужчин, чем у женщин (0,2% против 0,03% ежегодно), относительный риск АБП выше у женщин независимо от количества употребляемого ими алкоголя. Уязвимость женщин по отношению к развитию АБП объясняется меньшим объемом распределения алкоголя и его более высокому содержанию в крови.* Придается значение и гормональным факторам. Считается, что Купферовские клетки женщин под действием эстрогенов более чувствительны к эндотоксинам, транспорт которых на фоне алкоголизма через кишечную стенку повышен, что индуцирует цитокинопосредованное повреждение печени.

Проведенные эпидемиологические исследования показали возрастание во всем мире употребления алкоголя женщинами. Так, по официальным данным, в Южном административном округе г. Москвы за 1994–2004 гг. процент больных алкоголизмом женщин увеличился в 1,6 раза [6]. Такая ситуация предполагает рост женского алкоголизма в недалеком будущем и распространенности у них АБП.

#### *Хронические вирусные гепатиты*

*Роль сопутствующего гепатита С заключается в синергетическом эффекте вируса с алкоголем, что приводит к повышенной апоптотической гибели клеток, высвобождению молекулярных паттернов, связанных с повреждениями, и провоспалительных цитокинов, что приводит к ускоренному формированию фиброза. Значение сопутствующего гепатита В остается неясным, поскольку различные исследования продемонстрировали противоречивые доказательства как защитного, так и пагубного эффектов [7].*

#### *Метаболические нарушения*

*Наличие сопутствующих метаболических заболеваний, таких как сахарный диабет и ожирение, представляется в настоящее время важными факторами риска развития АБП. Наличие метаболических нарушений и злоупотребления алкоголем приводят к разным нозологическим формам патологии печени, а именно к НАЖБП и АБП, соответственно. Однако частое сосуществование этих факторов риска привело к тому, что некоторые авторы предложили новый термин «BASH» для обозначения жировой болезни печени, возникающей у пациентов с метаболическими факторами риска и злоупотреблением алкоголем.*

*Результаты нескольких проведенных ранее перекрестных исследований позволили предположить, что умеренное употребление алкоголя при НАЖБП обладает защитным эффектом. Тем не менее, регрессионный мета-анализ более 42000 пациентов из 6 исследований, опровергнув эту гипотезу, показал, что, напротив, прекращение употребления этанола приводит к снижению веса и гистологическому улучшению, что благоприятно влияет на течение НАЖБП. Совсем недавние лонгитюдные исследования подтвердили отрицательное влияние умеренных доз алкоголя как на гистологическую картину, так и уровень неинвазивных маркеров НАЖБП. Согласно недавнему анализу базы данных Исследовательского консорциума APASL ACLF (The Asian Pacific Association for the Study of the Liver - APASL), который собирает проспективные данные пациентов с острой и хронической печеночной недостаточности (ACLF), ожирение повышает не только тяжесть, но и краткосрочную смертность у пациентов с острой или хронической печеночной недостаточностью алкогольного генеза [8].*

#### *Возраст*

Подростки и пожилые люди чаще страдают от заболеваний, связанных с алкоголем, чем другие возрастные группы. Употребление алкоголя в возрасте до 14 лет очень часто связано с высоким риском развития АБП. Пожилые люди употребляют алкоголь чаще, чем другие возрастные группы, но они менее способны его

усваивать и более подвержены проблемам, связанным с алкоголем.

Также другие научные исследования показывают, что наиболее подвержены алкогольному поражению печени лица в возрасте 40-50 лет [9].

#### **Этническая принадлежность**

Существует огромная межэтническая изменчивость в предрасположенности к АБП. Действительно, этническая принадлежность представляет собой один из основных факторов, влияющих на развитие и исход АБП, и существует несколько межэтнических различий в риске цирроза, связанного с алкоголем. Белые латиноамериканские мужчины, особенно мексиканского происхождения, имеют самый высокий риск развития алкогольной болезни печени и, в основном, заболевают АБП в более молодом возрасте, чем европейцы и афроамериканцы. Также можно отметить, что белые латиноамериканцы также демонстрируют самый высокий уровень заболеваемости НАЖБП по сравнению с представителями других национальностей. Зато американские индейцы и коренные жители Аляски имеют значительно более высокую смертность от хронической АБП по сравнению с белыми людьми [10].

#### **Генетические факторы**

Хотя и существуют исследования среди близнецов, семей и усыновлений, предоставляющие доказательства наследственности алкогольной зависимости, но конкретные генетические факторы риска, участвующие в патогенезе АБП, до конца еще не изучены. Одно из исследований выявило, что генетическое влияние на злоупотребление алкоголем было очень неоднородным между оцениваемыми исследованиями, а предел наследственности у мужчин с тяжелым злоупотреблением алкоголем 30–36%. Выводом другого исследования, которое включало 12 близнецов и 5 усыновленных детей, является то, что болезнь, связанная с употреблением алкоголя, на 50% наследуется [11]. Результатом работы еще одного исследования выявлено, что наследственность при алкогольном циррозе колебалась от 21% до 67% и была в три раза выше у монозиготных близнецов, чем у дизиготных близнецов.

Генетические факторы играют значительную роль в развитии АБП. Например, несколько исследований показали влияние несинонимичного генетического варианта P148M в гене -3, содержащем пататин-подобный домен фосфолипазы (PNPLA 3) rs738409 на связь с алкогольным циррозом [12]. Генотип GG rs738409 был выявлен у пациентов с циррозом, а также у алкоголиков с повышенным уровнем фермента АЛТ. Также ген PNPLA 3 может влиять на прогрессирование развития цирроза, то есть способствует переходу его в ГЦК.

О других генах имеются неоднозначные данные. Например, по данным исследования генотип MBOAT 7, TM6SF2 как доказывает связь с АБП, так и опровергает ее.

Другие гены, такие как ADH, ALDH, Cytochrome P450 (CYP2E1) могут быть обнаружены при АБП. Они играют важную роль в метаболизме алкоголя.

**Выводы.** Таким образом, можно сделать вывод, о том, что все факторы риска играют предрасполагающую роль для развития алкогольной болезни печени у пьющих пациентов, но не могут служить однозначным критерием для выявления заболевания.

#### **Литература:**

1. Клинические рекомендации Российского общества по изучению печени по ведению взрослых пациентов с алкогольной болезнью печени / В.Т. Ивашкин [и др.] // *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии.* - 2017. - №27(6). - С. 20-40. [Clinical Guidelines of the Russian Society for the Study of the Liver for the Management of Adult Patients with Alcoholic Liver Disease/ V.T. Ivashkin [et al.] // *Russian journal of gastroenterology, hepatology, coloproctology.*-2017.- №27(6).-20-40 <https://www.gastro-j.ru/jour/article/view/190>
2. EASL Clinical Practical Guidelines: Management of Alcoholic Liver Disease. / P. Mathurin [et al.] // *J Hepatol.* - 2012. - 57: - P. 399–420. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2018.03.018>
3. O'Shea, R.S. Alcoholic Liver Disease. / R.S. O'Shea, S. Dasarathy, A.J. McCullough // *Am J Gastroenterol.* - 2010. - 105. - P. 14–32. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20034030/>
4. Vaiphei, K. Chronic alcohol intake: indicator towards alcoholic liver disease / K. Vaiphei, K. Gupta, V. Lal // *Indian J. Gastroenterol.* - 2007. - Vol. 26, № 4. - P.180-184. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17986748/>
5. Synergistic association between alcohol intake and body mass index with se-rum alanine and aspartate aminotransferase levels in older adults: the Rancho Bernardo Study / R. Looma [et al.] // *Aliment Pharmacol Ther.* - 2009. - 30. - P. 1137- 1149. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19737152/>
6. Sexual Dimorphic Disease: Role of Gender and Reproductive Status in the Development and Progression of Nonalcoholic Fatty Liver Disease and Inherent Cardiovascular Risk /S. Ballestri [et al.] // *Adv. Ther.* - 2017. - 34. -P. 1291–1326. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28526997/>
7. Cromie S.L. Chronic hepatitis C: Effect of alcohol on hepatic activity and viral titre / S.L. Cromie // *Journal of Hepatology.* - 1996. 25 (6). - P. 821–826. [https://www.journal-of-hepatology.eu/article/S0168-8278\(96\)80284-4/fulltext](https://www.journal-of-hepatology.eu/article/S0168-8278(96)80284-4/fulltext)
8. Excess weight risk factor for alcoholic liver disease / S. Naveau [et al.] // *Hepatology.* - 1997. - 25. - P. 108–111.



<https://aasldpubs.onlinelibrary.wiley.com/doi/pdf/10.1002/hep.510250120>

9. Meier, P. Age, alcohol metabolism and liver disease. / P. Meier, H.K. Seit // Curr. Opin. Clin. Nutr. Metab. Care. – 2008. – 11. – P. 21–26.

10. Ethnic differences in presentation and severity of alcoholic liver disease / R.E. Levy [et al.] // Alcohol. Clin. Exp. Res. - 2015. - 39. – P. 566–574. <https://ucdavis.pure.elsevier.com/en/publications/ethnic-differences-in-presentation-and-severity-of-alcoholic-liver-disease/fingerprints/>

UDC 616-079.5  
CSCSTI 76.29.62

11. Verhulst, B. The heritability of alcohol use disorders: A meta-analysis of twin and adoption studies / B. Verhulst, M.C. Neale, K.S. Kendler // Psychol. Med. – 2015. – 45. – P. 1061–1072. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25171596/>

12. Variant in PNPLA3 is associated with alcoholic liver disease / C. Tian [et al.] // Nat Genet. – 2010. – 42. – P. 21–23. <https://www.nature.com/articles/ng.488>

**Telesh Arina Aleksandrovna**

*PhD student in the Department of Radiology of Smolensk State Medical University  
214019, Russia, Smolensk, 28 Krupskoj St.*

**Morozova Tat'yana Gennad'evna**

*MD, DSc, Head of the Department of Radiology of Smolensk State Medical University  
214019, Russia, Smolensk, 28 Krupskoj St.*

### **THE POSSIBILITIES OF COMPLEX VISUAL DIAGNOSTICS OF LIVER PATHOLOGY IN PATIENTS WITH DIFFUSE LIVER DISEASES ASSOCIATED WITH COVID-19.**

УДК 616-079.5  
ГРНТИ 76.29.62

**Телеш Арина Александровна**

*аспирант кафедры лучевой диагностики и лучевой терапии с курсом ДПО  
ФГБОУ ВО "Смоленский государственный медицинский университет"  
214019, Россия, г. Смоленск, ул. Крупской, д. 28*

**Морозова Татьяна Геннадьевна**

*д.м.н., зав. кафедрой лучевой диагностики и лучевой терапии с курсом ДПО  
ФГБОУ ВО "Смоленский государственный медицинский университет" МЗ РФ  
214019, Россия, Смоленская обл., г. Смоленск, ул. Крупской, д. 28*

### **ВОЗМОЖНОСТИ КОМПЛЕКСНОЙ ЛУЧЕВОЙ ДИАГНОСТИКИ ПОРАЖЕНИЙ ПЕЧЕНИ У ПАЦИЕНТОВ С ДИФFUЗНЫМИ ЗАБОЛЕВАНИЯМИ ПЕЧЕНИ, АССОЦИИРОВАННЫМИ С ИНФЕКЦИЕЙ COVID-19.**

DOI: 10.31618/ESSA.2782-1994.2021.4.75.173

**Summary.** The research shows the possibilities of visual diagnostics of liver pathology in patients with various diffuse liver diseases and COVID-19. The analysis is based on the results of examination of patients, who got hospital treatment in Clinical Hospital №1 of Smolensk from September to November 2021. The research shows the efficiency of ultrasound diagnosis as the first step of examination.

Using Magnetic Resonance Imaging (MRI) allowed to study the symptoms of liver pathology more deeply. In order to improve the exact specific diagnosis of liver pathology in patients with diffuse liver diseases and COVID-19, arterial spin labeling technique is recommended to use. The research shows the efficiency of complex using of diagnostic methods in patients with diffuse liver diseases and SARS-CoV-2 infection.

**Аннотация.** В данной работе исследованы возможности визуализации поражений печени у пациентов с различными диффузными заболеваниями печени (ДЗП) и инфекцией COVID-19. Анализ основан на результатах обследования 35 пациентов, находившихся на стационарном лечении в Клинической больнице №1 города Смоленска с сентября по ноябрь 2021 года. Данная работа продемонстрирована эффективность ультразвуковой диагностики патологии печени, как первого этапа обследования. Применение магнитно-резонансной томографии (МРТ) позволило более детально изучить симптомы поражения печени. С целью совершенствования точной специфичной диагностики поражения печени у пациентов с диффузными заболеваниями печени, переносящих инфекцию COVID-19, рекомендовано использование методики arterial spin labeling (ASL). Исследование показало высокую эффективность комплексного применения методов диагностики для пациентов с ДЗП и инфекцией, вызванной вирусом SARS-CoV-2.

**Key words:** *diffuse liver disease, diagnostics, COVID-19, arterial spin labeling, magnetic resonance imaging.*

**Ключевые слова:** *диффузное заболевание печени, диагностика, ковид-19, артериальное спиновое картирование, магнитно-резонансная томография.*

## **Введение**

Распространенность ДЗП различной этиологии много лет остается на высоком уровне. Одно из исследований в 2013 году показало, что около 29 миллионов человек в Европейском Союзе страдают хроническими заболеваниями печени [1, 2].

Пациенты с ДЗП с прогрессирующим фиброзом и циррозом подвержены повышенному риску развития гепатоцеллюлярной карциномы, что обуславливает необходимость выявления ДЗП на ранних стадиях, а также важность динамического наблюдения за пациентами с целью оценки динамики заболевания [3].

«Золотым стандартом» в диагностике ДЗП является проведение биопсии. Однако, данный метод сопровождается риском осложнений, таких как кровотечение, что обуславливает в ряде случаев отказ пациента от его проведения [4].

МРТ печени является эффективным методом диагностики ДЗП [5, 6]. Последовательность T1-ВИ в opposite phase обладает высокой чувствительностью к стеатозу печени на различных стадиях его выраженности. Отек паренхимы печени и перипортальной жировой клетчатки характеризуется повышением сигнала на T2-ВИ [5]. Сидеротические регенераторные узлы при циррозе хорошо визуализируются на T2-ВИ, как гипоинтенсивные структуры.

Одной из современных методик МРТ, активно изучаемых в настоящее время, является бесконтрастная ASL-перфузия [7, 8, 9]. В ряде исследований показана эффективность данной методики для оценки перфузии головного мозга при различных патологиях [7, 9]. Опубликованы работы, свидетельствующие об успешном применении ASL-перфузии для оценки состояния печени при вирусных гепатитах [8].

Новая коронавирусная инфекция (НКВИ), вызываемая вирусом SARS-CoV-2 – инфекционное заболевание, уже более года распространяющееся во всех странах мира. Опасность данного заболевания обусловлена повреждением дыхательной системы, а также воздействием на другие органы и системы организма человека, в том числе печень [10, 11]. У пациентов с НКВИ нарушение функции печени может происходить как вследствие прямого цитотоксического действия вируса, так и вследствие других причин, таких, как гипоксия, воздействие гепатотоксичных лекарственных средств, влияние системной воспалительной реакции (цитокинового шторма) [10]. Это обуславливает необходимость контроля функции и структуры печени у пациентов с ДЗП, переносящих инфекцию COVID-19.

**Цель исследования:** изучить возможности комплексной лучевой диагностики поражений печени у пациентов с диффузными заболеваниями печени, ассоциированными с инфекцией COVID-19.

**Объект исследования:** обследовано 35 пациентов, из них 16 (46%) мужчин, и 19 (54%)

женщин. Структура клинических форм ДЗП, ассоциированных с НКВИ была представлена следующим образом: стеатоз – 14 (40%), стеатогепатит – 10 (29%), гепатит – 8 (23%), цирроз – 3 (8%). Пациенты находились на стационарном лечении в инфекционном госпитале на базе ОГБУЗ «Клиническая больница №1» г. Смоленск в период с 13.09.2021г по 02.11.2021г.

## **Материалы и методы**

На первом этапе обследования пациентов оценивалось общее состояние больных, степень выраженности изменений в легких по данным компьютерной томографии (КТ). Всем пациентам было проведено УЗИ печени с доплеровским исследованием сосудов. МРТ органов брюшной полости с использованием метода бесконтрастной ASL-перфузии была проведена 21 (60%) пациентов. Для исключения/подтверждения другой патологии (острый панкреатит, очаговые образования печени) 5 (14%) пациентов проведена компьютерная томография органов брюшной полости. У всех пациентов также проведен анализ клинических данных и лабораторных показателей: общий анализ крови, биохимический анализ крови, коагулограмма. Завершающим этапом данного исследования явилось проведение комплексного статистического анализа результатов, полученных при общеклиническом, лабораторном обследовании пациентов, а также данных лучевых методов исследования.

## **Результаты исследования**

По степени тяжести, оцениваемой по клиническим данным и результатам КТ легких, пациенты были распределены следующим образом: 2 (6%) – легкая степень тяжести, 23 (66%) – средняя степень тяжести, 10 (28%) – тяжелая степень тяжести.

В ходе исследования было выявлено, что у 29 (83%) пациентов имелись отклонения в показателях биохимического анализа крови. Из них в 62% (n=18) случаев отклонения выражались в увеличении показателей печеночных трансаминаз не более, чем в 1,5-2 раза. Данные изменения достигали своего максимума к концу первой недели стационарного лечения, уменьшались к концу 2-3 недели лечения у пациентов с легкой степенью тяжести (n=2), со средней степенью тяжести (n=2). У ряда пациентов со средней (n=5) и у пациентов с тяжелой (n=9) степенью тяжести данные изменения сохранялись на протяжении всего периода наблюдения.

У 11 (38%) пациентов наблюдались существенные изменения в показателях биохимического анализа крови: нарастание уровня печеночных трансаминаз в 3-4 раза выше нормальных значений (n=10), уменьшение уровня альбумина (n=2), значимое повышение показателя общего билирубина (n=3).

При анализе анамнестических данных было установлено, что 5 (14%) исследуемых страдают алкогольной зависимостью, у 4 (11%) больных – вирусные гепатиты В (n=3) и В+С (n=1), 2 (6%)

пациента имели патологию печени смешанного генеза (алкогольного + вирусного).

При анализе показателей коагулограммы при поступлении были обнаружены следующие изменения: явления гипокоагуляции в виде удлинения протромбинового времени (n=6), снижения протромбинового индекса (n=6), повышения уровня активированного частичного тромбопластинового времени (АЧТВ) (n=4). До начала антикоагулянтной терапии у ряда пациентов (n=26) с ДЗП в сочетании с НКВИ отмечались явления гиперкоагуляции, что является проявлением одного из ведущих звеньев патогенеза новой коронавирусной инфекции.

При проведении УЗИ печени у пациентов обнаруживались следующие изменения: гепатомегалия (n=30), повышение эхогенности паренхимы печени (n=26), расширение воротной вены (n=19), билиарный сладж (n=3), холецистолитиаз (n=2).

При сравнении полученных данных с данными предшествующих УЗИ, предоставленными 26 пациентами, было отмечено, что в ряде случаев на фоне протекающей инфекции наблюдалось увеличение размеров печени (n=14), обострение хронического холецистита (n=2), проявляющееся утолщением и нечеткостью стенки желчного пузыря в сочетании с симптомом билиарного сладжа.

Данные изменения ультразвуковой картины коррелировали с изменениями лабораторных показателей: нарастание уровня печеночных трансаминаз, повышение показателя общего билирубина, а также, в случае с холециститом, с

характерной клинической картиной в виде болевого синдрома (r=803).

При поступлении (n=9), а также на десятый (n=20) и пятнадцатый (n=28) день госпитализации пациентам проводилась МРТ органов брюшной полости. Были обнаружены следующие изменения: при поступлении у 8 (90%) пациентов определялось снижение интенсивности МР-сигнала на T1-ВИ в opposite phase, умеренно выраженный отек паренхимы печени и перипортальной жировой клетчатки, проявлявшийся несколько повышенным сигналом на T2-ВИ был выявлен у 7 (78%) больных, регионарная лимфаденопатия – у 4 (44%), перераспределение объема паренхимы печени с гипертрофией хвостатой и левой доли и уменьшением правой доли – у 1 (11%) пациента. У пациента с циррозом печени были обнаружены регенераторные и диспластические узлы (n=1).

При наблюдении в динамике (n=9), а также при первичном исследовании пациентов на 10 (n=20) и 15 (n=28) день МР-симптомы и их процентное соотношение оставалось без существенной динамики.

Полученные данные указывали не неспецифические изменения в печени, которые не позволяли судить о прогнозе течения патологического процесса.

В результате дополнительного включения в МР - протокол ASL - перфузии печени (рис.5) диагностическая значимость метода увеличилась: для МРТ печени чувствительность составила 95,8%, специфичность – 96,7%, при добавлении в протокол ASL – перфузии чувствительность увеличилась до 97,5%, специфичность до 98,9%.

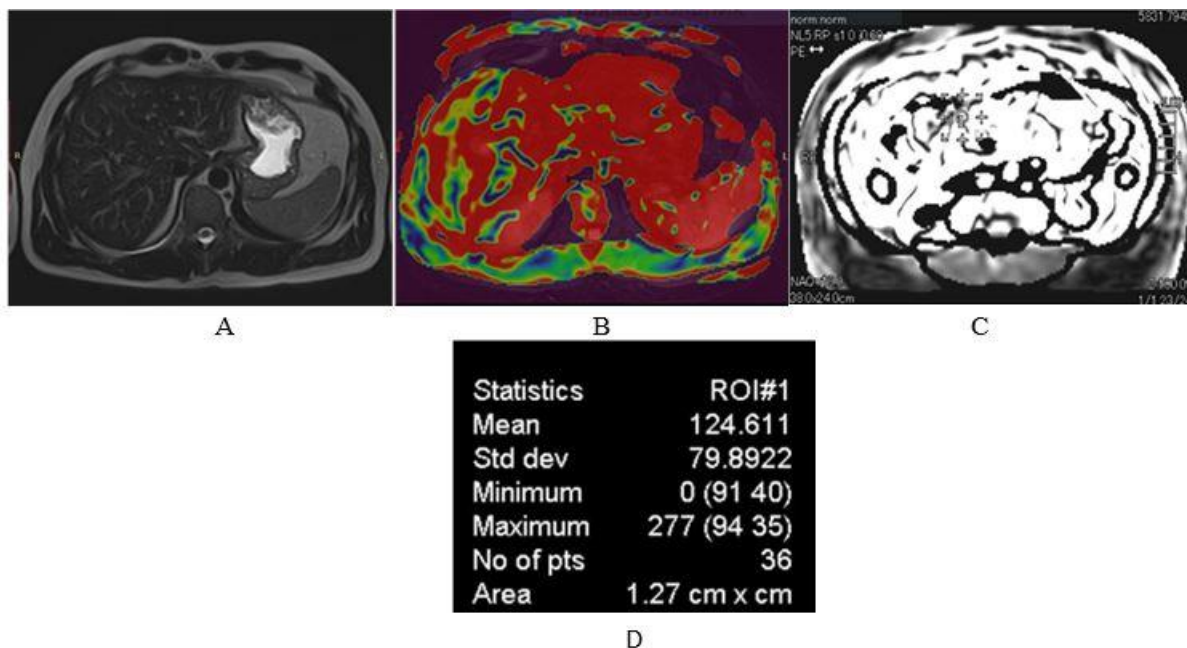


Рис. 5. МР-исследование пациента с хроническим вирусным гепатитом В: А - T2-ВИ, В- ASL-перфузия в цветной (качественной) шкале и С – в серой шкале. Зона интереса – печеночная артерия. D – статистическая карта.

В таблице 1 представлены результаты проведения ASL-перфузии печени при МРТ у

пациентов с ДЗП, ассоциированными с COVID - 19 (табл. 1).

Таблица 1.

**Результаты проведения ASL-перфузии печени при МРТ у пациентов с ДЗП, ассоциированными с НКВИ (n=9)**

Сроки наблюдения	Количественная характеристика ASL-перфузии печени при МРТ			
	стеатоз	стеатогепатит	гепатит	цирроз
При поступлении (3-8 день болезни)	119.1±2.6	120.3±1.4	99.4±2.4	95.7±2.6
10 день госпитализации (13-18 день болезни)	119.9±1.3	124.3±2.1	111.9±2.1	95.3±2.9
15 день госпитализации (18-23 день болезни)	121.8±2.2	124±1.7	114.9±2.4	99±3.9
Качественная характеристика ASL-перфузии печени при МРТ (тип картирования)				
При поступлении (3-8 день болезни)	красный	красный	красный	красный
10 день госпитализации (13-18 день болезни)	красный	красный	красный	красный
15 день госпитализации (18-23 день болезни)	Зеленая/красная	Зеленая/красная	красный	красный

Полученные данные свидетельствовали о том, что у пациентов с ДЗП ассоциированными с COVID-19 уже к концу первой недели заболевания отмечалось снижение показателя объемного печеночного кровотока, но сохранение красного типа картирования. Увеличение количественных показателей отмечалось в среднем к 15 дню госпитализации (третья неделя болезни), что коррелировало с улучшением показателей биохимического анализа крови (конец 2-3 недели лечения), следовательно и об эффективности антикоагулянтной терапии ( $r=0.882$ ). Карта красного типа сохранялась у пациентов с гепатитом и циррозом до 23 дня болезни.

Таким образом, качественная характеристика ASL - перфузии печени при МРТ позволяет прогнозировать нарушения свертывающей системы крови у пациентов с ДЗП, поступающих в стационар, а также у находящихся на лечении пациентов, получающих антикоагулянтную терапию. Динамика МР-симптомов через 10, 15 дней незначительна. Динамика результатов ASL – перфузии ранее 15 дня от поступления в стационар не существенна, что свидетельствует о необходимости проведения динамического контроля не ранее, чем через 15 дней от первого исследования, при отсутствии клинических показаний, требующих более раннего его проведения.

#### Выводы

1. Пациентам с ДЗП, ассоциированными с НКВИ, показано проведение УЗИ печени с доплеровским исследованием сосудов при поступлении в стационар и далее по показаниям при клиническом ухудшении и нарушениях в лабораторных показателях.

2. Отмечается высокая корреляционная связь: увеличение количественных показателей ASL-перфузии печени у пациентов с ДЗП, ассоциированными с COVID-19 и положительной динамики показателей биохимического анализа крови ( $r=0,882$ ); качественной оценки типа кровотока и изменений со стороны свертывающей системы крови ( $r=0,884$ ).

3. МРТ печени пациентам с ДЗП, ассоциированными с COVID-19 следует проводить с включением в протокол исследования бесконтрастной ASL-перфузии печени при поступлении в стационар и далее не ранее 15 дня после поступления, при отсутствии клинических показаний, требующих более раннего ее проведения.

#### Литература

- Vernon G. Baranova A. Younossi Z.M. Systematic review: the epidemiology and natural history of non-alcoholic fatty liver disease and non-alcoholic steatohepatitis in adults. *Aliment Pharmacol Ther.* 2011; 34: 274-285
- Martin Blachier, Henri Leleu, Markus Peck-Radosavljevic, Dominique-Charles Valla and Françoise Roudot-Thoraval The Burden of liver disease in Europe. A review of available epidemiological data. 2013
- Ascha M.S. Hanouneh I.A. Lopez R. Tamimi T.A. Feldstein A.F. Zein N.N. The incidence and risk factor of hepatocellular carcinoma in patients with nonalcoholic steatohepatitis. *Hepatology.* 2010; 51: 1972-1978
- Cadranel J. Good clinical practice guidelines for fine needle aspiration biopsy of the liver: past, present and future. *Gastroenterol. Clin. Biol.* 2002; 26: 823–824. PMID: 12434092
- Hope TA, Ohliger MA, Qayyum A: MR imaging of diffuse liver disease: from technique to diagnosis. *Radiol Clin North Am.* 2014, 52:709–724. 10.1016/j.rcl.2014.02.016
- Jiang H, Chen J, Gao R, Huang Z, Wu M, Song B. Liver fibrosis staging with diffusion-weighted imaging: a systematic review and meta-analysis. *Abdom Radiol (NY).* 2017 Feb;42(2):490-501. doi: 10.1007/s00261-016-0913-6. PMID: 27678393
- Ho ML. Arterial spin labeling: Clinical applications. *J Neuroradiol.* 2018 Sep;45(5):276-289. doi: 10.1016/j.neurad.2018.06.003. Epub 2018 Jul 27. PMID: 30016705
- Морозова Т.Г., Симакина Е.Н., Гельт Т.Д. Основные критерии ASL-перфузии печени при

вирусных гепатитах. Медицинская визуализация. 2021;25(1):73-79 [Morozova T.G., Simakina E.N., Gelt T.D. The main criteria for ASL-perfusion of the liver in viral hepatitis. Medical Visualization. 2021;25(1):73-79. (In Russ.)]. <https://doi.org/10.24835/1607-0763-932>

9. Труфанов Г.Е., Фокин В.А., Асатурян Е.Г., Ефимцев А.Ю., Шмедьк Н.Ю., Машченко И.А., Чегина Д.С., Алдатов Р.Х. Методика артериального спинового маркирования: клиническое применение. REJR 2019; 9(4):129-147. [Trufanov G.E., Fokin V.A., Asaturyan E.G., Efimtsev A.Yu., Shmedyk N.Yu., Mashchenko I.A., Chagina D.S., Aldatov R.Kh. Arterial spin labeling: clinical applications. REJR 2019; 9(4):129-147. (In Russ.)] DOI:10.21569/2222-7415-2019-9-4-129-147

10. Lee I.C., Huo T.I., Huang Y.H. Gastrointestinal and Liver Manifestations in Patients with COVID-19. *J. Chin. Med. Assoc.* 2020;

10.1097/JCMA.0000000000000319.

<https://doi.org/10.1097/JCMA.0000000000000319>

11. Винокуров А.С., Никифорова М.В., Оганесян А.А., Винокурова О.О., Юдин А.Л., Юматова Е.А. COVID-19. Поражение печени – особенности визуализации и возможные причины. Медицинская визуализация. 2020; 24 (3): 26–36. [Vinokurov A.S., Nikiforova M.V., Oganesyanyan A.A., Vinokurova O.O., Yudin A.L., Yumatova E.A. COVID-19. Liver damage – visualization features and possible causes. Medical Visualization. 2020; 24 (3): 26–36. (In Russ.)] <https://doi.org/10.24835/1607-0763-2020-3-26-36>

12. Gambino R, Cassader M, Pagano G. Meta-analysis: Natural history of non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD) and diagnostic accuracy of non-invasive tests for liver disease severity. *Annals of Medicine.* 2011; 43 (G): 617-649

УДК 612.395.6

**Шатова О.П.<sup>1\*</sup>, Зуйков С.А.<sup>2</sup>, Заболотнева А.А.<sup>1</sup>, Микин И.Е.<sup>3</sup>,  
Бриль Д.В.<sup>4</sup>, Шестопалов А.В.<sup>1,5</sup>, Румянцев С.А.<sup>1,5</sup>**

<sup>1</sup>Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н. И. Пирогова, кафедра биохимии и молекулярной биологии лечебного факультета, Россия, Москва, ул. Островитянова, 1

<sup>2</sup>ГОО ВПО «Донецкий национальный медицинский университет им. М. Горького» кафедра биологической химии, Донецкая Народная Республика, Донецк, пр. Ильича, 16

<sup>3</sup>Комиссия по БАД и здоровому питанию опоры России, Россия, 127473, г. Москва, 2-й Самотечный пер., д.7

<sup>4</sup>Наблюдательный совет международной ассоциации «Качество жизни», Россия, Москва, ул. Садовая-Самотёчная, д. 7 стр. 2

<sup>5</sup>Центр цифровой и трансляционной биомедицины ООО «Центр молекулярного здоровья», Россия, Москва, Нахимовский проспект, д. 32, стр.1

## БИОЭЛЕМЕНТЫ: РОЛЬ В РАЗВИТИИ БОЛЕЗНЕЙ ЦИВИЛИЗАЦИИ

**Для корреспонденции:** Шатова Ольга Петровна, доцент кафедры биохимии и молекулярной биологии лечебного факультета, РНИМУ им. Н. И. Пирогова, +7-966-065-33-62

**Shatova O.P.<sup>1\*</sup>, Zuikov S.A.<sup>2</sup>, Zabolotneva A.A.<sup>1</sup>, Mikin I.E.<sup>3</sup>,  
Bril D.V.<sup>4</sup>, Shestopalov A.V.<sup>1,5</sup>, Roumiantsev S. A.<sup>1,5</sup>**

<sup>1</sup>N. I. Pirogov Russian National Research Medical University, 1 Ostrovitianov str., Moscow, Russia

<sup>2</sup>Donetsk National Medical University named after M. Gorky, Department of Biological Chemistry, av. Ilyicha, 16, Donetsk, DPR

<sup>3</sup>The Commission for Nutritional Supplements and Healthy Nutrition of Opora Russia, 7, 2-oi Samotechnnyi per., Moscow, Russia

<sup>4</sup>Presidium of the Supervisory Board of International Association «Quality of Life», 7/2, Sadovaia-Samotechnnaia st., Moscow, Russia

<sup>5</sup>Center for digital and translational Biomedicine «Center for Molecular Health», Moscow, Nakhimovsky av., 32, building 1

**For correspondence:** Shatova O. P., Associate Professor of Biochemistry and Molecular Biology of the Medical Faculty, N. I. Pirogov RNRMU, +7-966-065-33-62

## BIOELEMENTS: ROLE IN THE DEVELOPMENT OF DISEASES OF CIVILIZATION

DOI: 10.31618/ESSA.2782-1994.2021.4.75.175

**Аннотация-** К современным болезням цивилизации относится ожирение, сахарный диабет или инсулинорезистентность, атеросклероз, нейродегенеративные и онкологические заболевания. Гораздо чаще современный человек делает выбор в пользу вкусной и калорийной пищи, которая не является эталонной по содержанию витаминов, аминокислот, жирных кислот и минералов. Трудно представить, что

такой хронический дефицит эссенциальных молекул может быть выгодным для эволюции человечества. Скорее наоборот, мы наблюдаем ряд метаболических сдвигов, в том числе и из-за дисмикрэлементозов, которые вне сомнения приводят к развитию различных заболеваний цивилизации. В данном обзоре мы представили ключевые функции микроэлементов и патологические состояния, связанные с их дефицитом.

**Resume.** The modern diseases of civilization include obesity, diabetes mellitus or insulin resistance, atherosclerosis, neurodegenerative and oncological diseases. Much more often, a modern person makes a choice in favor of tasty and high-calorie food, which is not standard in terms of the content of vitamins, amino acids, fatty acids and minerals. It is difficult to imagine that such a chronic deficiency of essential molecules could be beneficial for the evolution of humanity. Rather, on the contrary, we observe a number of metabolic changes, including those due to dysmicroelementosis, which undoubtedly lead to the development of various diseases of civilization. In this review, we presented the key functions of micronutrients and pathological conditions associated with their deficiency.

*Ключевые слова.* Микроэлементы, эссенциальные вещества, нейродегенеративные заболевания, рак, ожирение, сахарный диабет.

*Key words.* Microelements, essential substances, neurodegenerative diseases, cancer, obesity, diabetes mellitus

### Введение

В человеческом организме обнаружено наличие более 80 химических элементов. Достоверно установлена потребность в более чем 20 биоэлементах, которые являются структурными компонентами скелета и мягких тканей, а также факторами, регулирующие многие биохимические и физиологические функции (поддержка электролитного баланса, свёртывание крови, транспорт кислорода, участие в механизмах возбудимости, влияние на обменные процессы путём активации или ингибирования ферментов и др.). Количество биоэлементов, абсорбированных из пищи, как правило, зависит от метаболических потребностей организма и в ряде случаев от состава пищевых продуктов [1]. Для обеспечения достаточного количества этих элементов крайне важно, чтобы питание было разнообразным и сбалансированным.

По своему биологическому значению минеральные вещества можно разделить на: критически жизненно важные, на вещества с неустановленной биологической функцией для организма человека и токсичные. Встречающиеся в организме биоэлементы (минеральные вещества), необходимые для правильного функционирования организма, классифицируются на макро- и микроэлементы.

Макроэлементы – это такие элементы, концентрация которых в организме составляет более 0,01% (суточная потребность >100 мг). К ним относятся: натрий (Na), калий (K), кальций (Ca), фосфор (P), магний (Mg), сера (S), хлор (Cl).

Микроэлементы - элементы, концентрация которых в организме составляет менее 0,01%, у некоторых даже 0,00001% (суточная потребность <100 мг). К ним относятся: железо (Fe), цинк (Zn), марганец (Mn), медь (Cu), кобальт (Co), хром (Cr), молибден (Mo), селен (Se), йод (I), фтор (F) и другие [2].

Дефицит, избыток и дисбаланс микроэлементов в организме может приводить к нарушению обмена веществ и заболеваниям, имеющим общее название – микроэлементозы, которые могут, проявляется в виде развития

сердечно-сосудистых патологий, ожирения, сахарного диабета, атеросклероза, онкологических и других заболеваний [3,4]. Самой частой причиной микроэлементоза является: низкое содержание в окружающей среде микроэлементов; однообразное несбалансированное питание; неправильная кулинарная обработка пищи; применение специальных диет; лечение определенных заболеваний с помощью диализа [4,5] и др.

К эссенциальным биоэлементам с наиболее высокой потребностью для организма, выполняющим жизненно-важные метаболические и физиологические функции относятся Mg, Fe, Zn, Mn, Cu и Se [6].

### МАГНИЙ

Mg – второй по распространенности внутриклеточный катион после K и четвертый по распространенности катион в организме человека. Этот важный минерал необходим для широкого спектра физиологических и биохимических функций. Он является кофактором более чем 300 ферментативных реакций, большинство из которых протекает с участием АТФ, в том числе окислительное фосфорилирование, синтез ДНК и белка, нервно-мышечную возбудимость и регуляцию, секреции паратиреоидного гормона, синтеза глутатиона, обладает стабилизирующим действием для мембран, необходим для поддержания гомеостаза Ca, K и Na [7].

Рекомендованная суточная норма потребления Mg составляет 250-500 мг/сут (310–320 мг/сут для женщин и 400–420 мг/сут для мужчин). Референсный диапазон для сывороточного Mg составляет 0,54–0,67 ммоль/л. Уровень Mg в плазме ниже 0,5 ммоль/л способствует выраженной недостаточности Mg (гипомагниемии), угрожающей жизни пациента [7,8]. Таким образом, запасы Mg строго регулируются посредством сбалансированного взаимодействия между кишечной абсорбцией и почечной экскрецией при нормальных условиях. Почками выводится примерно 100 мг/сут Mg, тогда как потери с потом обычно невелики. Однако во время интенсивных физических упражнений эти потери могут значительно возрасти [9].

Mg широко распространен в продуктах растительного и животного происхождения, а также в напитках. Зеленые листовые овощи, такие как шпинат, бобовые, орехи, семена и цельнозерновые, являются хорошими источниками минерала [10].

Организмом обычно усваивается примерно от 30% до 40% потребляемого с пищей Mg. У людей абсорбция Mg начинается примерно через 1 час после перорального приема, достигает плато через 2-2,5 часа до 4-5 часов, а затем снижается. Механизм абсорбции Mg через энтероциты в кровотоке включает два механизма: трансцеллюлярный (активный путь) и параклеточный (пассивный) путь. Кишечная абсорбция происходит преимущественно в тонкой кишке – главным образом в дистальных отделах тощей кишки и подвздошной кишки через параклеточный путь. При физиологических концентрациях минерала в просвете доминирует активный, трансцеллюлярный процесс, тогда как при более высоких дозах значение приобретает пассивный, параклеточный путь (абсорбция происходит преимущественно в тонкой кишке – главным образом в дистальных отделах тощей кишки и подвздошной кишки) [10, 11].

Пути поглощения Mg имеют тонкий механизм регуляции, который реализуется группой различных белков и рецепторов, а перенос Mg через мембрану осуществляется с помощью белка  $\text{Na}^+/\text{Mg}^{2+}$ -антипорта. Движущей силой является  $\text{Na}^+$ -градиент, который устанавливается через  $\text{Na}^+/\text{K}^+$ -АТФазу. На биодоступность и эффективность всасывания в кишечнике Mg влияют различные эндогенные и экзогенные факторы, которые имеют большое значение для поступления этого минерала [11].

Например, к эндогенным факторам, способствующим абсорбции минерала относятся низкая концентрация Mg в клетке, а нарушающим – возраст, средние и высокие концентрации Mg, кишечная дисфункция (глутеновая болезнь, воспалительное заболевание кишечника, синдром короткой кишки). К экзогенным факторам, оказывающим положительное влияние относят – белки, фосфопептиды казеина, триглицериды со средней длиной цепи, насыщенные жирные кислоты, простые или неперевариваемые углеводы (например, олигосахариды, инулин, маннит и лактулоза), солублицированный Mg (например, шипучие таблетки), тогда как к факторам, оказывающим противоположный эффект – высокая однократная доза приема Mg, частично ферментируемые волокна (гемицеллюлоза), не ферментируемые волокна (целлюлоза и лигнин), триглицериды с длинной цепью жирных кислот, фитат, оксалат, фармакологические дозы Ca, P, Fe, Cu, Mn и очень высокие дозы Zn (например, из пищевых добавок) [12, 13].

Уровень транспорта Mg через клеточные мембраны колеблется в различных типах клеток: наиболее высокий определяют в сердце, печени и

почках, мышцах нижних конечностей, эритроцитах, головном мозге. Концентрация внутриклеточного Mg выше в быстро делящихся клетках, что свидетельствует о том, что клеточный транспорт Mg связан с метаболической активностью клетки.

Небольшие исследования показали, что Mg в формах аспартата, цитрата, лактата и хлорида хорошо всасывается и более биодоступен, чем оксид-Mg и сульфат-Mg [14, 15].

Известно, что Mg является кофактором более чем 300 ферментных систем, которые регулируют различные биохимические реакции в организме, включая синтез белка, функцию мышц и нервов, контроль уровня глюкозы в крови и регуляцию артериального давления. Таким образом, Mg участвует в большинстве биохимических и физиологических процессов в организме, таких как: распад гликогена (гликогенолиз), находясь в составе фермента гликогенфосфорилазы; синтезе глюкозы из веществ неуглеводной природы (глюконеогенез), в составе фосфоенолпируваткарбоксикиназы; синтезе глутамина, в составе глутаминсинтетазы; биосинтезе протеогликанов; синтезе пуриновых нуклеотидов, необходимых для образования ДНК и РНК; передаче нервного импульса, в составе ацетилхолинэстеразы; в пентозофосфатном пути окисления глюкозы (апоптомический распад глюкозы), в составе глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы; в дихотомическом окислении глюкозы (гликолиз), входя в состав большинства ферментов (гексокиназа, глюкозо-6-фосфатизомераза, фосфофруктокиназа, триозофосфатизомераза, фосфоглицераткиназа, фосфоглицератмутаза, енолаза, пируваткиназа), а так же выступает регулятором активности нескольких ферментов цитратного цикла (цикла Кребса), участвующих в энергетическом обмене и др.

Во взрослой популяции людей частота встречаемости дефицита магния достигает 46%. По данным исследователей США риск развития гипомagneмии составляет 2% во всей популяции, 10–20% - у госпитализированных пациентов, 50–60% - у пациентов отделений интенсивной терапии, 30–80% - у алкоголиков, 25% - у пациентов с сахарным диабетом, а по клиническим симптомам определяется у 72% пациентов. К причинам первичного дефицита магния и гипомagneмией относятся наследственные моно- и гетерогенные заболевания, для которых характерными являются нарушения всасывания в кишечнике, изменения транспорта, повышенное выведение, недостаточная абсорбция и реабсорбция в почечных канальцах магния, а также калия и других электролитов.

Дефицит магния проявляется в виде симптомов: апатия, зуд, мышечные подергивания, судороги, тремор, атаксию или мышечную слабость, ларингоспазм, бронхоспазм, рвота, повышение тонуса матки, астения, расстройства психики (проявляющиеся беспокойством,

агрессивностью, страхами), заболевания желудочно-кишечного тракта, нарушение сердечного ритма [3,7,8].

### ЖЕЛЕЗО

Среди всех микроэлементов, Fe является одним из самых важных и востребованных нутриентов, занимая особое место среди эссенциальных биоэлементов по своему участию в жизненно важных метаболических и физиологических функциях, а также проявлению токсических свойств при накоплении в организме человека и животных способствуя развитию гемохроматоза.

Fe – это микроэлемент, уровень которого нужно постоянно поддерживать и регулярно восполнять. Стоит отметить, что ежедневные нормативы потребления железа существенно отличаются для людей разного пола, возраста и образа жизни. Рекомендованная суточная норма потребления железа для мужчин составляет 8-10 мг/сут, для женщин 15-20 мг/сут, для беременных 40-50 мг/сут и при лактации 30-40 мг/сут. Помимо периода беременности у женщин и кормления грудью, есть и другие определенные ситуации, когда суточные нормы Fe должны быть увеличены, к ним относятся – значительные физические нагрузки, обильные кровопотери из-за травм, операции, донорства крови, а также людям проживающим или работающим в высокогорных районах показано употребление минерала выше средне-рекомендуемой нормы [20,21].

Данный микроэлемент может быть представлен в разных формах, в зависимости от валентности. Наиболее распространено так называемое трехвалентное Fe ( $Fe^{3+}$ ), имеющее бурые оттенки, при этом двухвалентное Fe ( $Fe^{2+}$ ), как правило, светлого зеленого цвета, хорошо усваивается организмом, но вступив в контакт с воздухом, мгновенно окисляется, превращаясь в  $Fe^{3+}$ . В кислой среде желудка  $Fe^{3+}$  трансформируется обратно в  $Fe^{2+}$ , что и позволяет ему всасываться в кишечнике и восполнять ежедневные потребности организма.

Пул железа в организме не всегда постоянен, так как оно подвержено пространственно-временным изменениям (перемещается, перераспределяется и переходит из одной формы в другую), что также подтверждает исключительную роль транспортных процессов в поддержании гомеостаза и функционировании данного микроэлемента [22].

Системный гомеостаз железа требует наличия специальных механизмов для регулирования поступления и мобилизации железа из депо, чтобы противодействовать потере железа (1-2 мг/день) и компенсировать ежедневное производство 200 миллиардов новых эритроцитов [23].

Общая потеря железа у взрослого человека составляет 14 мкг/кг массы тела в день (включая кишечник, кожные покровы, мочевыводящие и дыхательные пути). Так же стоит обратить внимание, что значительные потери железа

происходят с потом, особенно это касается людей проживающих в жарком влажном климате [24].

Существует два типа диетического железа: гемовое железо и негемовое железо. В рационе человека основными источниками гемового железа являются Hb и Mg из мяса, птицы и рыбы, тогда как негемовое железо получают из злаков, бобовых, бобовых, фруктов и овощей. Для абсорбции железа должны присутствовать восстанавливающие вещества, удерживающие железо в форме  $Fe^{2+}$ , которые находятся в мясном рационе, птице и рыбе, способствует усвоению Fe. Небольшие органические кислоты, такие как лимонная кислота (цитрат) и аскорбиновая кислота (витамин C), также помогают поддерживать негемовое Fe в восстановленной и растворимой форме и могут значительно улучшить его абсорбцию. Другие продукты, например злаковые, бобовые, орехи, семена, зеленый чай, красное вино и другие напитки, содержат Fe-связывающие вещества (фитаты, дубильные вещества и полифенолы), что впоследствии препятствует абсорбции негемового Fe. Так же, высокие концентрации витамина E и цинка выступают как антагонисты Fe. Взаимно исключают усвоение друг друга Ca и Fe.

Большая часть железа в организме связана с гемоглобином (Hb). Плазменное железо, в основном, связано с белками трансферрином (Tf), ферритином (Ft), внутрисосудистым Hb. Транспорт железа в организме осуществляется Tf. В норме Tf насыщен железом примерно на 30%. Помимо Tf на сегодняшний день, так же выявлен ряд белков принимающих участие в транспорте железа: гепестин (hephaestin HP), гепсидин (hepcidin), дуоденальный цитохром b (dcytb), транспортер ионов двухвалентных металлов 1 (DMT1), митоферрин (mitoferrin), ферропортин или Fe-регуляторный белок 1 (ferroportin1, FPN1) и многие другие. Перечисленные белки обеспечивают не только транслокацию Fe через мембраны, поступление в клеточные органеллы и выведение из клеток, но и включение Fe в конкретные физиологические и биохимические процессы [25].

Это питательное эссенциальное вещество необходимо для деления, роста клеток, синтеза молекул ДНК и белка. Fe, участвует в процессах кроветворения, транспорте кислорода и процессах клеточного дыхания, входя в состав гемопротеинов таких как Hb, миоглобин (Mb), цитохромы (cyt) и другие гемсодержащие белки. Следовательно, за счет Fe в составе транспортных белков кислород ( $O_2$ ) поступает в клетки, где с его участием происходят практически все окислительные процессы в организме, в первую очередь тканевое дыхание (ТД). Ряд цитохромов такие как P-450 и b5 принимают участие в микросомальном окислении, необходимым для обезвреживания токсических веществ и ксенобиотиков (чужеродных веществ, в том числе лекарственных) в печени. Реакции микросомального окисления осуществляются несколькими ферментами, расположенными в гладком эндоплазматическом ретикулууме.



Соотношение разных изоформ цитохрома P-450 различается в силу генетических особенностей. Считается, что одни изоформы участвуют в биотрансформации ксенобиотиков, а другие необходимы для метаболизма эндогенных соединений, таких как стероидные гормоны, простагландины, жирные кислоты.

Многие ферменты, участвующие в метаболических процессах, также содержат Fe. К таким Fe-содержащим ферментам относятся: каталаза и пероксидаза, входящие в первичную и основную линию защиты от свободных радикалов (СР) – антиоксидантную защиту (АОЗ); селен-зависимая гемсодержащая пероксидаза, принимающая участие в синтезе гормонов щитовидной железы – тироксина (Т<sub>4</sub>) и трийодтиронина (Т<sub>3</sub>); пролил- и лизилгидроксилаза, участвующих в синтезе коллагена на этапе гидроксирования остатков аминокислот пролина и лизина в соединительной ткани; NO-синтаза (NOS), фермент, с помощью которого происходит синтез оксида азота (NO) – выступающего не только сильным вазодилатором и нейромедиатором, но и регулятором клеточного метаболизма; миелопероксидаза и НАДФН-оксидаза, принимающих участие в процессах генерации СР активированными нейтрофилами в очаге воспаления [16-19,26,27]. При этом, в астроцитах и клетках нейроглии Fe принимает участие в работе нейронов, а также поддержании баланса окислительно-восстановительных процессов в нервной ткани.

Рассматривая функции Fe, не стоит так же забывать, что благодаря своему окислительно-восстановительному потенциалу (как металла с переменной валентностью) Fe способно выступать не только как восстановитель, но и как окислитель, что характеризует высокую токсичность данного биоэлемента для организма, запуская цепные процессы СР окисления, которые могут повреждать клеточные органеллы и мембраны, а также отдельные молекулы – белки, нуклеиновые кислоты, липиды, способствуя развитию многих патологических процессов, в том числе онкологических [28].

В настоящее время дефицит Fe является одной из наиболее распространенных проблем со здоровьем, связанных с диетой, во всем мире; в тяжелой стадии это приводит к анемии, которая является серьезной проблемой общественного здравоохранения, от которой страдают до 2 миллиардов человек [29]. Кроме того недостаточное поступление Fe может нарушить синтез основных Fe-содержащих белков, необходимых для нормальной клеточной физиологии, и привести к ряду неблагоприятных последствий, таких как ишемическая болезнь сердца, инфаркт миокарда, анемии, атеросклероз, рак [30].

## ЦИНК

Zn является одним из самых распространенных минералов в организме (после Fe) и присутствует в каждой клетке. Zn является компонентом (кофактором) более чем ста ферментов, участвует во многих аспектах клеточного метаболизма, играет важную роль в иммунной функции, заживлении ран, синтезе ДНК, и деление клеток, синтезе белков. Zn также поддерживает нормальный рост и развитие организма во время беременности, детского и подросткового возраста и необходим для правильного обоняния и вкуса [31].

Поскольку организм не производит и не хранит Zn естественным образом, он считается важным питательным веществом, который необходимо получать с пищей или добавками ежедневно. Всего в организме человека содержится от 1,5 до 2,5 г Zn. Он представлен во всех органах, тканях, жидких средах и секретах организма. Около 90% Zn находится в скелетной мускулатуре и в костях. 95% связано с внутренними белками клеток и с белками клеточных мембран. В плазме представлено лишь 0,1% всего Zn, содержащегося в организме. Особенно богаты Zn ткани панкреатической железы, семенников, печени. Рекомендованная суточная норма потребления Zn составляет 10-15 мг/сут [32].

К группе продуктов, обеспечивающие наиболее биодоступный Zn относится красное мясо и птица, причем устрицы содержат больше цинка на порцию, чем любой другой продукт.

Так же богаты Zn: дрожжи, пшеничные, рисовые и ржаные отруби, зерна злаков и бобовых, какао, морепродукты (помимо устриц, крабы, тунец), корень имбиря, говядина, сушеный горох, индейка, лук-порей, сыр чеддер, швейцарский сыр, грибы, картофель, коровье молоко.

Механизм транспорта Zn сопряжен с переносом Fe и осуществляется с помощью DMT1 и FPN1. Интересно отметить, что клетки кишечника подвергаются воздействию очень высоких уровней Zn через секрецию поджелудочной железой, которая является одним из основных путей выведения Zn из организма. Следовательно, Zn, по-видимому, модулирует метаболизм Fe, возможно, регулируя уровни DMT1 и FPN1. Внутри энтероцитов внутриклеточные белки транспортеры цинка (ZnT1) и цинковые буферные белки, такие как металлотионеины или ZIP, влияют на транспорт и высвобождение цинка в кровотоки. Пищевой Zn и Zn, выделяемый с секретами поджелудочной железы, абсорбируются через ZIP4 на апикальной поверхности энтероцита и транспортируются в кровотоки через ZnT1. Zn в плазме, связанный с белком крови - альбумином (основная часть) или в свободной форме, поглощается периферическими тканями, такими как печень, костный мозг, яички, почки, кожа, сердце, скелетные мышцы и поджелудочная железа [33].

Во время всасывания в кишечнике существует очень тонкий баланс между Zn и Cu. Zn снижает количество Cu, усваиваемой организмом, потому что Cu, как и Fe, способно конкурировать с Zn за связывание с металлотионеином, который переносит Zn в клетки кишечника. Следовательно, чрезмерное содержание Cu в воде и пище, может привести к дефициту Zn [32].

Zn – это питательное вещество, которое содержится в клетках по всему телу, необходимое людям, чтобы оставаться здоровыми. На клеточном уровне биологические эффекты цинка реализуются за счет трех функций - каталитической, структурной и регуляторной.

Под каталитической функцией подразумевает тот факт, что Zn является кофактором более 100 различных ферментов, участвующим практически во всех метаболических процессах в организме, тем самым реализуя свои функции. Например, такими ферментами являются: фосфолипаза C (участие в передаче сигнала гормонов в клетку); щелочная фосфатаза (дефосфорилирование органических соединений матрикса кости, образование центров кристаллизации и формирования гидроксипапатитов); альдолаза и лактатдегидрогеназа (гликолиз, синтез глюкозы из лактата); алкогольдегидрогеназа (метаболизм этилового спирта в печени); супероксиддисмутаза I (фермент АОЗ); NO-синтаза; металлопротеиназы ЖКТ (карбоксипептидаза, аминопептидаза); эндонуклеаза (участие в процессах транскрипции и трансляции); ангиотензинпревращающий фермент (участие в образовании ангиотензина II);  $\delta$ -аминолевулинатдегидратаза (синтез гема); карбоангидраза (фермент, сопряженный с работой бикарбонатной буферной системы) и другие [16-19, 34].

Структурная функция Zn реализуется за счет того, что он является структурным компонентом различных белков, участвуя в их стабилизации и функционировании. К ним относятся белки, содержащие фрагменты, называемые «цинковые карманы» или «цинковые пальцы», в которых Zn связан с радикалами четырех аминокислот, формируя спиралевидную структуру, в результате чего происходит взаимодействие с ДНК. Такие белки участвуют в регуляции экспрессии генов. Большинство из них являются ядерными рецепторами стероидных гормонов (эстрогенов и андрогенов), витамина D<sub>3</sub>, витамина A и гормонов щитовидной железы, реализуя передачу гормонального сигнала в клетку, выполняя функцию активаторов транскрипции.

Регуляторная функция Zn реализуется в основном исходя из структурной, так как белки имеющие «цинковые пальцы» регулируют экспрессию генов, а так же осуществляют передачу сигналов в клетку. Кроме того, Zn индуцирует активность сигнального пути mTORC1, главного регулятора роста у млекопитающих, а так же принимает участие в «апоптозе» (запрограммированной гибели клеток), выступая

модулятором сигнальных путей (PKC, ERK, JAK/STAT, BMP/TGF- $\beta$ , NF- $\kappa$ B, cAMP-CREB, PI3K/Akt), влияя на высвобождение гормонов и передачу нервных импульсов [34,35]. Ряд важных гормонов организма являются Zn-зависимыми, к ним относятся инсулин, кортикотропин, соматотропин, гонадотропин.

Помимо того, что Zn является составной частью ферментов, он так же может выступать аллостерическим регулятором их активности, оказывая стимулирующее влияние на ферменты (например, кишечной и костной фосфатазы), либо ингибирующее (например, каспаз, протеинтирозинфосфатаз, фосфодиэстеразы).

Zn способствует нормальному метаболизму жирных кислот. Он необходим для превращения линолевой кислоты в гамма-линоленовую кислоту (GLA) и мобилизации дигомо-гамма-линоленовой кислоты для синтеза простагландинов ряда-1 (противовоспалительные простагландины), что характеризует важность цинка для метаболизма жирных кислот [36].

Тесная связь Zn с гормонами и ферментами объясняет его влияние на углеводный, жировой и белковый обмен веществ, на окислительно-восстановительные процессы, на синтетическую способность печени.

Дефицит Zn по-прежнему остается серьезной проблемой для общественного здравоохранения во всем мире. В развивающихся странах недостаток Zn считается ответственным за 4% глобальной заболеваемости и смертности детей раннего возраста. Причем, дефицит цинка постоянно наблюдается у пожилых людей даже в промышленно развитых странах. Дефицит Zn вызывает изменения иммунного ответа, которые, вероятно, способствуют повышенной восприимчивости к инфекциям, например, вызывающим диарею, особенно у детей. Исследования показывают, что дети из бедных семей, страдающих от недоедания, в Индии, Африке, Южной Америке и Юго-Восточной Азии после приема добавок Zn испытывают более короткие курсы инфекционной диареи (дети в этих исследованиях получали 4–40 мг Zn в день в форме ацетата Zn, глюконата Zn или сульфата Zn) [37].

Помимо этого, с дефицитом данного микроэлемента у человека связывают развитие тяжелой анемии, задержку роста, гипогонадизм, кожные аномалии, быстрое утомление и вялость, алопецию, нарушение вкуса, нарушение заживления ран, поражение кожи, потерю аппетита, хроническое воспаление, заболевание печени, дисфункции головного мозга, нейropsychологические изменения (такие как эмоциональная нестабильность, раздражительность и депрессия), мужское бесплодие и другие симптомы [34,35,37].

## МАРГАНЕЦ

В организме взрослого человека содержится около 12–20 мг Mn. В основном он находится в поджелудочной железе, печени, почках, гипофизе и костях. Концентрация Mn выше в тканях, богатых митохондриями. Рекомендованная суточная норма потребления марганца составляет 2-5 мг/сут (85, 86).

К продуктам с наиболее высоким содержанием Mn относятся пшеничные и овсяные отруби, кедровые и грецкие орехи, арахис, миндаль, рис, соя и другие. Однако, общий процент диетического Mn, усваиваемого с пищей, невелик, большинство исследований показывают, что люди поглощают <5%. На всасывание Mn влияет множество факторов, таких как – избыток углеводов в рационе, присутствие фитата, животного белка, содержание Mn в рационе и других минеральных элементов, особенно Fe.

Mn всасывается из кишечника либо за счет активного транспорта, либо за счет облегченной диффузии. Эти транспортные процессы имеют решающее значение для поддержания его гомеостаза. Хотя относительно недавно были идентифицированы несколько Mn-специфических экспортеров и регуляторных белков, которые играют важную роль в гомеостазе Mn, давно признано, что основной путь транспорта в энтероциты Mn происходит транспортерами Fe - DMT1 и FPN, так как Mn обладает химическими свойствами, сходными с Fe. Mn как Fe является металлом с переменной валентностью и может находиться в организме человека в двух состояниях - со степенью окисления 2+ (Mn<sup>2+</sup>) и степенью окисления 3+ (Mn<sup>3+</sup>). Поскольку Mn<sup>2+</sup> химически более стабилен в организме, чем Mn<sup>3+</sup>, следовательно, в составе большинства металлоферментов он находится в форме Mn<sup>2+</sup>. При этом после всасывания Mn<sup>2+</sup> может окисляться до Mn<sup>3+</sup> с помощью церулоплазмينا и транспортироваться, как и Fe с помощью системы Tf/TfR [39].

Небольшая часть Mn, взаимодействуя с рецепторами Zn транспортеров ZIP, может поглощаться и транспортироваться с помощью белков переносчиков Zn - Zrt/Irt-like protein (ZIP), что опосредует дополнительное поглощение Mn. Эти белки были первоначально обнаружены как переносчики Zn, однако исследования *in vitro* показали, что они также участвуют во внутриклеточном поглощении Mn [40].

Mn является важным минералом, выполняющим ключевую роль в поддержании здоровья человека – поддержание иммунной функции, регуляция уровня глюкозы в крови и на клеточном уровне, участие в энергетическом обмене, обмене аминокислот, холестерина, образовании костной и соединительной ткани, функционировании центральной нервной системы и репродуктивных функций, защите организма от СР, и так далее [38]. Практически все эти функции реализуются данным минералом в составе

различных Mn-содержащих ферментов организма: супероксиддисмутаза 2 (фермент АОЗ), пируваткарбоксилаза и фосфоенолпируваткарбоксикиназа (регуляторные ферменты, в составе которых помимо Mn находится и Mg, участвующие в глюконеогенезе), гуанилатциклаза (фермент, участвующий в передаче гормонального сигнала в клетку), аргиназа (фермент катализирующий реакцию расщепления аргинина с образованием орнитина и мочевины, участвующий в метаболическом процессе, называемом орнитинный цикл или синтез мочевины), глутаминсинтетаза (катализирует реакцию синтеза глутамина из аммиака и глутаминовой кислоты с использованием АТФ, является ключевой в утилизации и обезвреживании аммиака в мозге), гликогенфосфорилаза (данный фермент, участвует в процессе распада гликогена), гликозилтрансфераза и ксилозилтрансфераза (играющих важную роль в синтезе протеогликанов, следовательно, в формировании костей) и другие. Кроме того, Mn выступает активатором многих ферментов в организме (оксидоредуктаз, трансфераз, гидролаз, лиаз, изомераз и лигаз), участвует в синтезе интерферона и укрепляет иммунитет. Mn также играет роль в свертывании крови и гемостазе в комплексе с витамином К [41].

Следовательно, Mn помогает устранить половое бессилие, улучшить мышечные рефлексы, предотвратить остеопороз, способствовать нормализации белкового, углеводного и жирового обменов, а так же улучшить память и уменьшить нервную раздражительность.

Дефицит данного минерала является довольно распространенным явлением, что связано с неправильным и несбалансированным питанием, а также загрязненностью окружающей среды. В настоящее время имеются подтвержденные данные позволяющие предполагать, что дефицит Mn может вызывать деминерализацию костей, остеопороз и задержку роста у детей (нарушаются процессы окостенения во всем скелете, трубчатые кости утолщаются и укорачиваются, суставы деформируются); способствовать формированию кожной сыпи, депигментации волос, снижение массы тела, повышению уровня холестерина в сыворотке (гипохолестеринемия) и повышению активности щелочной фосфатазы у мужчин; способствовать изменению настроения и усилению предменструальной боли у женщин; нарушению репродуктивной функции у обоих полов, а так же приводить к различным формам анемии. Дефицит Mn может также нарушать липидный и углеводный обмен и вызывать нарушение толерантности к глюкозе. Так же, низкий уровень Mn в организме может способствовать интенсификации процессов СР окисления и как следствие – еще больше усугублять патогенез различных заболеваний [38,42].

## МЕДЬ

Cu – биологически активный микроэлемент, входящий в состав ряда ферментов, участвующий в процессах кроветворения, иммунных реакциях, обмене веществ. В организме находится в свободном и связанном белками (ферментами) состоянии. В организме человека содержание Cu составляет 100 – 150 мг. Cu обнаруживается во многих органах человека, в печени, мозге, особенно в стволе мозга, почках и других органах и тканях. Однако в печени взрослых людей содержится в среднем 35 мг Cu на 1 кг сухого веса, поэтому печень можно рассматривать как «депо» Cu в организме. В сыворотке 90-92% Cu связано с белком церулоплазмином и входит во фракцию  $\alpha_2$ -глобулинов. Свободной Cu в сыворотке меньше 10%. Нормальное содержание в сыворотке составляет 11-24 мкмоль/л.

Рекомендованная суточная норма потребления Cu составляет 1,5-2,0 мг/сут. Наиболее богатыми Cu продуктами считаются печень трески и говяжья, какао-порошок, макароны, крупы гречневая, овсяная и пшеничная, фундук, грецкие орехи и другие.

Основное место абсорбции Cu – двенадцатиперстная кишка, меньшая ее часть всасывается в желудке и тонкой кишке. Механизм всасывания Cu изучен еще не полностью, однако известно, что при низком содержании Cu в пище ее всасывание осуществляется активно, при высоком посредством пассивной диффузии. Поступлению Cu в эритроцит содействует Cu-транспортер и DMT1. Уже на этом этапе возможна конкуренция минералов за транспорт (Zn, Cu, Ca, Fe и т.д.). Zn в ионной форме самый основной конкурент с Cu за всасывание [43]. Выводится Cu из организма в основном с желчью через пищеварительный тракт (2500 мкг/день) и в меньшей степени с мочой (до 50 мкг/день). Правильный баланс между всасыванием и выведением определяет правильный гомеостаз Cu в организме. После всасывания Cu связывается с белками, которые транспортируют её в ткани, например в печень, где она связана с белком церулоплазмином. В сыворотке крови концентрация Cu удерживается на постоянном уровне примерно 90-95% связано с церулоплазмином, 3-5% с альбумином и транскупреином и в 1% с аминокислотами и пептидами с низкой молекулярной массой.

Альбумин транспортирует Cu во все клетки, тогда как функцией церулоплазмينا является захват и контроль Cu, чтобы не возросло количество ее свободной формы (ионизированной). В противном случае она будет накапливаться в клетках и нарушать их функции. Переизбыток Cu способен оказывать негативное воздействие на структуры мембран и белков клеток, стимулируя процессы СР окисления, способствуя усилению повреждения структур мембран и белков клеток. Соответственно, нарушения баланса между функциями альбумина и церулоплазмينا приводят

к серьезным, неблагоприятным метаболическим последствиям.

Практически все биологические функции Cu выполняет, входя в состав ряда ферментов, в качестве кофактора, или же выступая активатором для некоторых из них, тем самым принимая участие в обмене веществ и физиологических процессах. К таким белкам и ферментам относятся: церулоплазмин, цитохром-с-оксидаза (фермент, участвующий в процессе ТД), супероксиддисмутаза 1, моноаминоксидаза (фермент, участвующий в обезвреживании биогенных аминов, нейромедиаторов, для последующей деградации и выведения их из организма), лизилоксидаза (принимает участие в синтезе коллагена), дофамингидроксилаза (катализирующий превращение дофамина в норадреналин в нервной ткани и мозговом веществе надпочечников), тирозиназа (синтез меланина в пигментных клетках – меланоцитах), факторы свертывания крови (V и VIII факторы), лецитинхолестеринацилтрансфераза (участвует в образовании лизофосфатидилхолина и эфиров холестерина в составе липопротеинов (ЛП)) [16-19,44].

Таким образом, Cu необходима для процессов роста и размножения, пигментации, образования гемоглобина, энергообмена, инактивация биогенных аминов, синтезе нейромедиаторов, образования соединительной ткани и миелиновых оболочек, обмене липидов и ЛП, регуляции гемостаза и функционирования АОЗ организма.

Дефицит Cu развивается на фоне нарушения качества и количества поступающей пищи, различных диет, голодания, интенсивных физических нагрузок, длительном парентеральном питании, избыточное поступление Zn (БАДы, фиксаторы зубных протезов), нарушении всасывания Cu (резекция желудка, тонкой кишки), а также ряда заболеваний (неясная этиология). В организме недостаток Cu проявляется как: задержка роста, анемия, дерматозы, депигментация волос, частичное облысение, потеря аппетита, сильное исхудание, понижение уровня гемоглобина, атрофия сердечной мышцы, аневризмы, артрит, переломы костей (остеопороз), снижение активности иммунной системы, витилиго (обесцвечивание участков кожи в виде белых пятен) [44].

## СЕЛЕН

Se - это микроэлемент, который естественным образом присутствует во многих продуктах питания, а также доступен в качестве пищевой добавки. Se, необходимый для нормального обмена веществ, входит в состав более двух десятков Se - содержащих белков (селенопротеинов), которые играют решающую роль в репродукции, метаболизме гормонов щитовидной железы, синтезе ДНК и защите от окислительного повреждения, и инфекции [45].

В чистом виде Se встречается в природе редко, главным образом в виде примесей. Se существует в

двух формах: неорганической – селенит ( $\text{SeO}_3^{-2}$ ), селенид ( $\text{Se}^{2-}$ ), селенат ( $\text{SeO}_4^{-2}$ ) и Se, а также органической, где основными формами являются селенометионин (Semet) и селеноцистеин (Secys). Обе формы могут быть хорошими диетическими источниками Se. Большая часть Se находится в форме Semet в тканях животных и человека, где Se, может неспецифически связываться с аминокислотой метионином в белках организма. Скелетные мышцы являются основным местом хранения Se, составляя примерно от 28% до 46% от общего пула Se. Так же Se в больших количествах содержится в селезенке, печени и лимфатических узлах [46,47].

Пищевыми источниками Se являются бразильские орехи, морепродукты, мясные субпродукты, крупы и другие злаки, молочные продукты, пшеничные зародыши, отруби, лук, помидор, капуста, брокколи. Бразильские орехи содержат самую высокую концентрацию Se, например, 1 унция или от 6 до 8 орехов содержит около 544 мкг, поэтому употреблять такие продукты рекомендуют только несколько раз в неделю, чтобы избежать отравления Se [48].

Se достаточно хорошо усваивается. Таким образом, уровень Se в организме регулируется не абсорбцией, а экскрецией с мочой. Органические формы Se могут абсорбироваться немного лучше, чем неорганические формы, например, принятая доза Semet абсорбируется на 98%, тогда как  $\text{SeO}_3^{-2}$  на 84%. Наибольшее всасывание Semet и  $\text{SeO}_3^{-2}$  происходит в двенадцатиперстной кишке, затем в уменьшающихся количествах в тощей и подвздошной кишке, при этом в желудке абсорбция практически отсутствует.

Semet транспортируется против градиента концентрации, с помощью активного транспорта, который является общим с метионином, тогда как  $\text{SeO}_3^{-2}$  и Secys разделяют активную транспортную систему с другими аминокислотами, путем простой диффузии или посредством Na-зависимой транспортной системы.

Полноценная роль Se в организме еще мало изучена. Тем не менее, известно, что его присутствие в организме в первую очередь оказывает антиоксидантное действие, замедляя процессы старения и снижая риск развития состояний и заболеваний, ассоциированных со старением (нарушение когнитивных способностей, ишемической болезни сердца, злокачественных новообразований). Кроме того, Se помогает поддерживать юношескую эластичность кожи, способствует устранению и появлению перхоти, участвует в образовании гормонов щитовидной железы, синтезе ДНК, улучшает репродуктивные функции, повышает иммунный статус организма, облегчает симптомы бронхиальной астмы, ревматоидного артрита и др.

В отличие от серы, соединения Se, могут восстанавливаться и превращаться в организме в различные метаболиты. Некоторые, из них, как метилселенол, играют важную роль в

профилактике рака. Следовательно, функциональная роль Se обеспечивается видом его производных, которые принимают участие в различных метаболических системах.

Так же Se является важным компонентом Se-содержащих белков и ферментов (за последние годы которых было выявлено около 30), таких как глутатионпероксидаза и селенопротеин-P (представляющих собой семейство антиоксидантных ферментов, локализованных в цитоплазме, плазмалемме и в матриксе митохондрий, функцией которых является разрушение и инактивация перекиси водорода и других пероксидных радикалов), тиоредоксинредуктаза (фермент катализирующий реакцию восстановления окисленной формы белка тиоредоксина, с использованием НАДФН, участвуя в АОЗ клетки), дейодиназы (Se-содержащие ферменты, которые принимают участие в синтезе тиреоидных гормонов щитовидной железы) и др [18,19,47].

Как было сказано ранее, селен в больших количествах содержится в селезенке и лимфатических узлах, где участвует в стимуляции образования антител и активности хелперных T-клеток вместе с цитотоксическими T- и NK-клетками. Он также участвует в стимуляции миграции фагоцитарных клеток, способствуя фагоцитозу.

Была выдвинута гипотеза, что потребление селена в диапазоне 40-100 мкг/сут в первую очередь оказывает антиоксидантное и иммуноукрепляющее действие, тогда как потребление в диапазоне 200-500 мкг/сут обладает специфическими профилактическими свойствами против онкологических заболеваний. Однако поступление селена такой величины с пищей трудно обеспечить в большинстве стран мира, где содержание селена и его биодоступность из почв и пищи являются умеренными или низкими, поэтому может возникнуть необходимость в безопасных и эффективных добавках [49].

#### **Роль биоэлементов в развитии различных патологий**

##### *Биоэлементы и сердечно-сосудистые заболевания*

Несмотря на позитивную динамику, сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ) остаются одной из наиболее серьезных проблем здравоохранения РФ и других мировых стран. В последнее время большое внимание уделяется изучению роли дисэлементозов в развитии ССЗ, так как макро- и микроэлементы, входя в состав ферментов, гормонов и белков, определяют функционирование всей сердечно-сосудистой системы. Так же, дефицит микроэлементов с пищей часто встречается у людей с ССЗ. Причем, ССЗ, в том числе болезни сердца и кровеносных сосудов, являются основной причиной смерти, как мужчин, так и женщин во всем мире [50].

Микроэлементы являются необходимыми компонентами для нормального сердечного

метаболизма, а с их недостаточностью связывают развитие и прогрессирование сердечной недостаточности [51]. Литературные данные показывают, что среднее потребление эссенциальных биоэлементов, особенно Mg в Соединенных Штатах и других прогрессирующих странах значительно снизилось за последние несколько поколений. Десятилетние данные показывают, что 68% взрослого населения США потребляют меньше Mg, чем рекомендованная суточная норма. Роль Mg в поддержании здоровья сердца в первую очередь сосредоточена на его влиянии, на сердечный ритм и артериальное давление. При внутривенном введении он действует как профилактическое средство для предотвращения послеоперационной фибрилляции предсердий после кардиохирургии. Мета-анализ исследований, в которых изучались добавки Mg и артериальное давление, показал, что этот минерал оказывает небольшое, но клинически значимое влияние на снижение артериального давления [52].

Установлено, что низкие уровни Mg в сыворотке крови способствуют развитию гипертонии и более высокий риск ишемической болезни сердца (ИБС). Также имеются доказательства, что низкий уровень Mg может способствовать развитию атеросклероза или острого тромбоза [53]. Исследуя влияние различных Mg-содержащих добавок, было установлено, что оротат Mg может использоваться в качестве дополнительной терапии у пациентов с ССЗ и имеет положительный эффект, уменьшая симптомы, а также увеличивая выживаемость [53].

Помимо Mg сильным кардиопротекторным эффектом обладает Zn. Обнаружено, что ежедневное употребление добавки Zn обладает защитным действием, направленным против ИБС, а также ишемического повреждения желудка, почек, печени, мышц и нейронов. В данном обзоре описаны молекулярные механизмы, лежащие в основе защитных эффектов Zn против повреждений, связанные со стимуляцией экспрессии многих регуляторных ферментов, а так же низкомолекулярных антиоксидантов, регуляции проницаемости митохондрий, ядерных белков, апоптотических факторов и продуктов перекисного окисления [54].

Дефицит Fe, Mn, Se и Cu приводит к воспалению, окислительному стрессу и нарушению иммунной функции, тем самым способствуя развитию эндотелиальной дисфункции, аномальному росту и сужению сосудов, повышению их проницаемости, тромбозу и ИБС [55]. Тогда как применение добавок включающих биоэлементы Fe, Se, Cu, Mg, Zn в комплексе с L-карнитином, витаминами С и Е, может положительно влиять на сердечную функцию и качество жизни пациентов с ССЗ [54-56].

#### *Биоэлементы и атеросклероз*

Атеросклероз и эндотелиальная дисфункция являются взаимосвязанными заболеваниями. Недостаток описанных в статье биоэлементов,

особенно входящих в систему защиты от СР, способствует формированию ОС, что приводит к развитию атеросклероза, за счет окисления и модификации ЛП в зоне воспаления. Такие модифицированные ЛП теряют способность связываться с рецепторами апоБелков (апоВ-100-рецептором) и проникать в клетки-мишени и, в результате, накапливаются в крови и в интиме сосудов [50,54]. Основные механизмы воздействия биоэлементов – это: модулирование воспаления, подавление эндотелиальной дисфункции, ингибирование ОС и защита сосудистых клеток от апоптоза и кальцификации. Было выявлено, что атеросклеротические поражения и сердечно-сосудистая смертность выше у пожилых пациентов с низкими концентрациями Mg, Mn, Se и именно в этой группе пищевые добавки обладали кардиозащитным действием [50,57,58].

#### *Биоэлементы и диабет*

Выявлена связь между недостатком пищевых минералов и гликозилирование белков, в частности ЛП, что так же ускоряется при сахарном диабете или при других хронических гипергликемиях, способствуя поражению сосудов и как следствие возникновению ССЗ [50,54]. В мета-анализе, опубликованном в журнале *Diabetes Care*, были изучены эпидемиологические исследования с более чем 500000 участников, показав снижение риска диабета на 14% при увеличении ежедневного потребления Mg с пищей на каждые 100 мг. Одновременно в журналах *Magnesium Research* и *Diabetes and Metabolism*, опубликовали исследования, где указывалось на более низкую заболеваемость диабетом 2 типа среди людей, потребляющих высокий уровень Mg в рационе по сравнению с людьми, придерживающимися диеты с низким содержанием Mg. Так же в результате дальнейших исследований, авторы пришли к выводу, что пероральный прием Mg действительно улучшает гликемический статус у людей, имеющих предрасположенность к диабету, а так же рекомендован пожилым людям, входящим в группу риска. В данных исследованиях были доказаны антидиабетические свойства Mg, способного оказывать влияние на несколько ферментов отвечающих за метаболизм уровня глюкозы. Среди них – тирозинкиназа, фермент, который помогает активировать рецепторы инсулина, который, как предполагается, функционирует не на полную мощность при отсутствии достаточного количества Mg. Кроме того, дефицит Mg связан с увеличением провоспалительных цитокинов. Установлено, что взрослые, потреблявшие менее 50% рекомендованной суточной нормы Mg, имеют повышенный уровень С-реактивного белка – маркера воспаления – по сравнению с людьми, ежедневно употребляющими достаточное количество минерала. Вместе эти и другие метаболические нарушения, связанные с низким уровнем циркулирующего Mg, могут объяснить повышение инсулинорезистентности и риска диабета 2 типа, а также риска инсульта и ССЗ. В

свою очередь инсулинорезистентность вызывает воспаление, снижает уровень NO, вызывает эндотелиальную дисфункцию и сосудистые заболевания через путь митоген-активируемой протеинкиназы (МАРК), который является гипертензивным, воспалительным и проатерогенным путем. При этом, нарушение статуса Zn приводит к снижению содержания Zn в поджелудочной железе, что, в свою очередь, способствует развитию диабета, а также снижает всасывание Fe в кишечнике за счет снижения экспрессии DMT1 и FPN1 [51,55,59,60].

#### *Биоэлементы и рак*

Рак – вторая по частоте причина смерти во всем мире, и заболеваемость раком растет [61]. Например, в США, несмотря на широко распространенный скрининг онкологических заболеваний, рак толстой кишки является третьей по значимости причиной смерти от онкозаболеваний [62]. Высокая частота рецидивов и метастазов опухоли способствует ее высокой смертности. Было установлено, что дефицит Mg может способствовать инициации и прогрессированию рака. Mg регулирует проникновение внутриклеточного Ca из-за его большего размера в водной среде, таким образом, внеклеточный Mg является физиологическим антагонистом Ca-каналов, действуя в качестве своеобразных ворот, регулирующих метаболизм Ca. Повышение внутриклеточной концентрации Ca может активировать различные сигнальные пути, которые способствуют росту клеток, дедифференцировке, выживанию, ангиогенезу, миграции и инвазии, ОС и геномной нестабильности. Эти процессы, если они поддерживаются или не регулируются, могут привести к приобретению признаков рака [63].

В различных эпидемиологических исследованиях показана связь между дефицитом Mg с более высоким риском заболеваемости раком толстой кишки и более высокой смертностью. Кроме того, более высокие соотношения Ca на фоне сниженного Mg способствуют пролиферации клеток рака простаты. Аналогичным образом, обратная связь между общим потреблением Mg и смертностью от онкологических заболеваний была обнаружена у пожилых женщин с раком груди, и эта связь была сильнее среди женщин с высоким соотношением потребления Ca. В то время как большинство американцев не употребляют рекомендованную суточную норму Mg, добавки Ca широко распространены, особенно среди пожилых людей [64].

При этом Zn, Cu, Mn, Fe и Se являются минералами, входящими в систему АОЗ, входя в состав ферментов первой линии защиты от СР – СОД, каталазы и ГПО, и при их дефиците происходит нарушение функционирования данных ферментов и как следствие развитие ОС, что способствует формированию онкологических заболеваний, а также атеросклероза, сахарного

диабета, нейродегенеративных и других, ассоциированных с избытком СР заболеваний [65].

Таким образом, доказано, что недостаток минералов может оказывать существенное влияние на течение ИБС, приводя к инфаркту миокарда, преждевременному старению организма, диабету и канцерогенезу. При этом следует учитывать, что микроэлементы ощутимо влияют на функционирование про- и антиоксидантных систем.

Однако, несмотря на довольно значительное количество исследований по данной проблеме, ряд аспектов остается недостаточно исследованными, существует много противоречивых данных. Имеются доказательства и обратного эффекта некоторых минералов, например Fe, в развитии и прогрессировании ССЗ, атеросклероза и онкологических заболеваний, где Fe рассматривается как биомаркер и биомеханический фактор, влияющий на патогенез данных заболеваний. Избыточное поступление данного минерала в организм вызывает различные патологические механизмы, связанные со стимуляцией образования СР, которые способствуют развитию ОС – фактора риска развития различных патологий и преждевременного старения [50,66,67].

#### **Литература**

1. Скальный А.В. Микроэлементы: бодрость, здоровье, долголетие // . М.: Перо, 2018. 295 с. (Skalny A.V. [Trace elements: cheerfulness, health, longevity]. Moscow: Pero, 2018 [in Russ]).
2. Лысыков Ю.А. Роль и физиологические основы обмена макро- и микроэлементов в питании человека. Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. 2009. (2), 120-131.
3. Savarino, G., Corsello, A. & Corsello, G. Macronutrient balance and micronutrient amounts through growth and development. *Ital J Pediatr* 47, 109 (2021). <https://doi.org/10.1186/s13052-021-01061-0>.
4. Скальный А.В. Микроэлементозы человека (диагностика и лечение). Практическое руководство. М., 2001. 96 с. (Skalny A.V. [Human microelementoses (diagnostics and treatment)]. Moscow, 2001 [in Russ]).
5. Игамбердиева П.К. Исследование содержания химических элементов в лекарственных растениях Южной Ферганы и перспективы применения их при лечении заболеваний / П. К. Игамбердиева, Е. А. Данилова, Н. С. Осинская // Микроэлементы в медицине. – 2016. – Т. 17. – № 3. – С. 48-53. – DOI 10.19112/2413-6174-2016-17-3-48-53. (Igamberdieva P.K., Danilova E.A., Osinskaya N.S. [Study of chemical elements content in medical herbs from Southern Ferghana and possibilities of their usage in treatment of diseases]. *Trace Elements in Medicine (Moscow)*. 2016, 3: 48-53 [in Russ]).
6. Penuelas J., Fernández-Martínez M., Ciais P., et. all. The bioelements, the elementome, and the

biogeochemical niche. *Ecology*. 2019. Vol.100, Iss.5 e02652;1-15. DOI:10.1002/ecy.2652.

7. Трисветова Е.Л. Магний в клинической практике. Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии. 2012;8(4):545-553. <https://doi.org/10.20996/1819-6446-2012-8-4-258-261/>.

8. Fiorentini D, Cappadone C, Farruggia G, Prata C. Magnesium: Biochemistry, Nutrition, Detection, and Social Impact of Diseases Linked to Its Deficiency. *Nutrients*. 2021;13(4):1136. doi:10.3390/nu13041136

9. Dimke H., Hoenderop J.G., Bindels R.J. Molecular basis of epithelial Ca<sup>2+</sup> and Mg<sup>2+</sup> transport: Insights from the TRP channel family. *J. Physiol*. 2011;589:1535–1542.

10. Martens H, Leonhard-Marek S, Röntgen M, Stumpff F. Magnesium homeostasis in cattle: absorption and excretion. *Nutr Res Rev*. 2018 Jun;31(1):114-130. doi: 10.1017/S0954422417000257.

11. Tatarkova Z, de Baaij JHF, Grendar M, et al. Dietary Mg<sup>2+</sup> Intake and the Na<sup>+</sup>/Mg<sup>2+</sup> Exchanger SLC41A1 Influence Components of Mitochondrial Energetics in Murine Cardiomyocytes. *Int J Mol Sci*. 2020;21(21):8221. Published 2020 Nov 3. doi:10.3390/ijms21218221.

12. Schuchardt JP, Hahn A. Intestinal Absorption and Factors Influencing Bioavailability of Magnesium—An Update. *Curr Nutr Food Sci*. 2017;13(4):260-278. doi:10.2174/1573401313666170427162740.

13. Spencer H, Norris C, Williams D. Inhibitory effects of zinc on magnesium balance and magnesium absorption in man. *J Am Coll Nutr* 1994;13:479-84.

14. Ranade VV, Somberg JC. Bioavailability and pharmacokinetics of magnesium after administration of magnesium salts to humans. *Am J Ther* 2001;8:345-57.

15. Walker AF, Marakis G, Christie S, Byng M. Mg citrate found more bioavailable than other Mg preparations in a randomized, double-blind study. *Mag Res* 2003;16:183-91.

16. Капилевич Л.В., Дьякова Е.Ю., Кошельская Е.В. Биохимия человека: учебное пособие для вузов. - Люберцы: Юрайт, 2016. - 151 с.

17. Baynes J.W., Dominiczak M.H. *Medical Biochemistry* 5th Edition. Elsevier Limited. 2018. 712 p.

18. Nelson D, Cox M, Hoskins A. *Lehninger Principles Of Biochemistry*. New York: W. H. Freeman & Company; 2021. 1248 p.

19. Murray R, Bender D, Botham K, Kennelly P, Rodwell V, Weil P. *Harpers Illustrated Biochemistry 29Th Edition*. Blacklick: McGraw-Hill Publishing; 2012. 818 p.

20. Gao G, Li J, Zhang Y, Chang YZ. Cellular Iron Metabolism and Regulation. *Adv Exp Med Biol*. 2019;1173:21-32. doi: 10.1007/978-981-13-9589-5\_2.

21. Dev S, Babitt JL. Overview of iron metabolism in health and disease. *Hemodial Int*. 2017 Suppl 1(Suppl 1):S6-S20. doi: 10.1111/hdi.12542.

22. [Wang J. Regulation of cellular iron metabolism. / J. Wang , K. Pantopoulos // *Biochem J*. — 2011. — Vol. 434(3) — P. 365–381.].

23. [Balancing acts: molecular control of mammalian iron metabolism. Hentze MW, Muckenthaler MU, Andrews NC *Cell*. 2004 Apr 30; 117(3):285-97].

24. [Brune, M. 1986. Iron losses in sweat. *Am. J. Clin. Nutr.*, 43: 438-443.].

25. [Anderson GJ, Frazer DM. Current understanding of iron homeostasis. *Am J Clin Nutr*. 2017;106(Suppl 6):1559S-1566S. doi:10.3945/ajcn.117.155804].

26. [Славинский И. А., Скорикова Л. А. Железосодержащие ферменты нейтрофильных лейкоцитов у больных хроническим катаральным гингивитом в сочетании с железодефицитной анемией // *Кубанский научный медицинский вестник*. 2012. №4(133). 151-153.].

27. [Zhang Y, Murugesan P, Huang K, Cai H. NADPH oxidases and oxidase crosstalk in cardiovascular diseases: novel therapeutic targets. *Nat Rev Cardiol*. 2020 Mar;17(3):170-194. doi: 10.1038/s41569-019-0260-8]

28. [Peng Ji, Eric B Nonnecke, Nicole Doan, Bo Lönnerdal, Bie Tan, Excess Iron Enhances Purine Catabolism Through Activation of Xanthine Oxidase and Impairs Myelination in the Hippocampus of Nursing Piglets, *The Journal of Nutrition*, Volume 149, Issue 11, November 2019, Pages 1911–1919, doi:10.1093/jn/nxz166].

29. [WHO. Worldwide prevalence of anaemia 1993–2005. In: Bruno de Benoist EM, Egli Ines, Cogswell Mary, editors. WHO Global Database on Anaemia. Geneva, Switzerland: WHO; 2008.].

30. [Anderson GJ, Frazer DM. Current understanding of iron homeostasis. *Am J Clin Nutr*. 2017;106(Suppl 6):1559S-1566S. doi:10.3945/ajcn.117.155804].

31. Choi S, Hong DK, Choi BY, Suh SW. Zinc in the Brain: Friend or Foe?. *Int J Mol Sci*. 2020;21(23):8941. doi:10.3390/ijms21238941.

32. Kondaiah P, Yaduvanshi PS, Sharp PA, Pullakhandam R. Iron and Zinc Homeostasis and Interactions: Does Enteric Zinc Excretion Cross-Talk with Intestinal Iron Absorption?. *Nutrients*. 2019;11(8):1885. Published 2019 Aug 13. doi:10.3390/nu11081885.

33. Kambe T, Taylor KM, Fu D. Zinc transporters and their functional integration in mammalian cells. *J Biol Chem*. 2021;296:100320. doi:10.1016/j.jbc.2021.100320.

34. Michalczyk K, Cymbaluk-Płoska A. The Role of Zinc and Copper in Gynecological Malignancies. *Nutrients*. 2020;12(12):3732. Published 2020 Dec 3. doi:10.3390/nu12123732.

35. [Cassandri, M., Smirnov, A., Novelli, F. et al. Zinc-finger proteins in health and disease. *Cell Death Discov*. 3, 17071 (2017). <https://doi.org/10.1038/cddiscovery.2017.71>].

36. Horrobin DF, Cunnane SC. Interactions between zinc, essential fatty acids and prostaglandins:



relevance to acrodermatitis enteropathica, total parenteral nutrition, the glucagonoma syndrome, diabetes, anorexia nervosa and sickle cell anaemia. *Med Hypotheses*. 1980 Mar;6(3):277-96. doi: 10.1016/0306-9877(80)90125-5.

37. Black RE. Therapeutic and preventive effects of zinc on serious childhood infectious diseases in developing countries. *Am J Clin Nutr* 1998;68:47 6S-9S.

38. Li L, Yang X. The Essential Element Manganese, Oxidative Stress, and Metabolic Diseases: Links and Interactions. *Oxid Med Cell Longev*. 2018;2018:7580707. doi:10.1155/2018/7580707

39. Ye Q, Park JE, Gugnani K, Betharia S, Pino-Figueroa A, Kim J. Influence of iron metabolism on manganese transport and toxicity. *Metallomics*. 2017 Aug 16;9(8):1028-1046. doi: 10.1039/c7mt00079k.

40. K. Girijashanker, L. He, M. Soleimani, J. M. Reed, H. Li, Z. Liu, B. Wang, T. P. Dalton and D. W. Nebert, Slc39a14 gene encodes ZIP14, a metal/bicarbonate symporter: similarities to the ZIP8 transporter, *Mol. Pharmacol.*, 2008, 73, 1413–1423.

41. Aschner JL, Aschner M. Nutritional aspects of manganese homeostasis. *Mol Aspects Med* 2005;26:353-62.

42. K. J. Horning, S. W. Caito, K. G. Tipps, A. B. Bowman and M. Aschner, Manganese Is Essential for Neuronal Health, *Annu. Rev. Nutr.*, 2015, 35, 71–108.

43. Reeves P. G., DeMars L. C. Copper deficiency reduces iron absorption and biological half-life in male rats. *J. Nutr.* 2004; 134 (8): 1953–1957.

44. Gromadzka G, Tarnacka B, Flaga A, Adamczyk A. Copper Dyshomeostasis in Neurodegenerative Diseases-Therapeutic Implications. *Int J Mol Sci*. 2020;21(23):9259. doi:10.3390/ijms21239259.

45. Sunde RA. Selenium. In: Ross AC, Caballero B, Cousins RJ, Tucker KL, Ziegler TR, eds. *Modern Nutrition in Health and Disease*. 11th ed. Philadelphia, PA: Lippincott Williams & Wilkins; 2012:225-37.

46. Zhang J., Saad R., Taylor E.W., Rayman M.P. Selenium and selenoproteins in viral infection with potential relevance to COVID-19. *Redox Biol*. 2020; 37: 101715. doi: 10.1016/j.redox.2020.101715

47. Hossain A, Skalicky M, Brestic M, et al. Selenium Biofortification: Roles, Mechanisms, Responses and Prospects. *Molecules*. 2021;26(4):881. doi:10.3390/molecules26040881.

48. U.S. Department of Agriculture, Agricultural Research Service. *FoodData Central*, 2019.

49. Bügel S, Larsen EH, Sloth JJ, et al. Absorption, excretion, and retention of selenium from a high selenium yeast in men with a high intake of selenium. *Food Nutr Res*. 2008;52:10.3402/fnr.v52i0.1642. doi:10.3402/fnr.v52i0.1642.

50. Полонская Я.В., Каштанова Е.В. Роль микро- и макроэлементов в развитии атеросклеротической бляшки. *Российский кардиологический журнал*. 2019;(5):90-94. doi.org/10.15829/1560-4071-2019-5-90-94.

51. Cascino TM, Hummel SL. Nutrient Deficiencies in Heart Failure: A Micro Problem With Macro Effects? *J Am Heart Assoc*. 2018;7(17):e010447. doi: 10.1161/JAHA.118.010447.

52. Tone C. Supplement Spotlight: Magnesium Intake. *Today's Dietitian*. 2016. Vol. 18, No. 12, P. 18.

53. Jensen SK, Yates B, Lyden E, Krogstrand KS, Hanson C. Dietary Micronutrient Intake of Participants in a "Partners Together in Health" Cardiac Rehabilitation Intervention. *J Cardiopulm Rehabil Prev*. 2018;38(6):388-393. doi:10.1097/HCR.0000000000000331.

54. Gaulden JK, Appel SJ, Kilcawley V (2018) Micronutrients in Congestive Heart Failure: An Integrative Review. *Int Arch Nurs Health Care* 4:095. doi.org/10.23937/2469-5823/1510095.

55. Sciatti E, Lombardi C, Ravera A, et al. Nutritional Deficiency in Patients with Heart Failure. *Nutrients*. 2016;8(7):442. Published 2016 Jul 22. doi:10.3390/nu8070442

56. Akbari G. Role of Zinc Supplementation on Ischemia/Reperfusion Injury in Various Organs. *Biol Trace Elem Res* **196**, 1–9 (2020). <https://doi.org/10.1007/s12011-019-01892-3>.

57. Houston M. The role of noninvasive cardiovascular testing, applied clinical nutrition and nutritional supplements in the prevention and treatment of coronary heart disease. *Ther Adv Cardiovasc Dis*. 2018;12(3):85-108. doi:10.1177/1753944717743920.

58. Liu H, Xu H, Huang K. Selenium in the prevention of atherosclerosis and its underlying mechanisms. *Metallomics*. 2017;9 (1):21-37. doi:10.1039/c6mt00195e.

59. Antonino Catalano, Federica Bellone, Diego Chilà, Saverio Loddo, Nunziata Morabito, Giorgio Basile, Salvatore Benvenega, Francesco Corica. Rates of hypomagnesemia and hypermagnesemia in medical settings. *Magnesium Research*. 2021;34(1):1-8. doi:10.1684/mrh.2021.0478

60. Hitesh Verma, Rajeev Garg. Evaluation of synergistic combination comprising magnesium orotate, menaquinone-7, and cholecalciferol for management of type 2 diabetes and dyslipidemia. *Magnesium Research*. 2020;33(4):88-105. doi:10.1684/mrh.2020.0472.

61. Global, regional, and national life expectancy, all-cause mortality, and cause-specific mortality for 249 causes of death, 1980-2015: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2015. *Lancet*. 2016;388:1459-1544. GBD 2015 Mortality, Causes of Death Collaborators.

62. Siegel R.L., Miller K.D., Jemal A. Cancer statistics, 2020. *CA Cancer J Clin*. 2020;70:7-30.

63. Gopal Kumar, Prodyot K. Chatterjee, Swati Madankumar, Syed F. Mehdi, Xiangying Xue, Christine N. Metz. Magnesium deficiency with high calcium-to-magnesium ratio promotes a metastatic phenotype in the CT26 colon cancer cell line. *Magnesium Research*. 2020;33(3):68-85. doi:10.1684/mrh.2020.0470

64. Bailey R.L., Dodd K.W., Goldman J.A. Estimation of total usual calcium and vitamin D intakes in the United States. *J Nutr.* 2010;140:817-822.

65. Choi D.G., Venkatesan J., Shim M.S. Selective Anticancer Therapy Using Pro-Oxidant Drug-Loaded Chitosan-Fucoidan Nanoparticles. *Int J Mol Sci.* 2019;20(13):3220. Doi:10.3390/ijms20133220.

66. [Колиева Д.О., Неелова О.В. Биологическая роль железа и его обнаружение в

фармацевтических препаратах // Успехи современного естествознания. – 2011. – № 11. – С. 100-100].

67. Ji J, Zhou Y, Hao S, et al. Low expression of ferroxidases is implicated in the iron retention in human atherosclerotic plaques *Biochemical and biophysical research communications.* 2015;464 (4):1134-8. doi:10.1016/j.bbrc.2015.07.091.

УДК 612:17

**Shutov A.B.**

*Sochi state university, Russian Federation, Sochi city, the teacher*

**Matskanjuk A.A.**

*Sochi state university, Russian Federation, Sochi city,*

*cand.tech.sci., the senior lecturer of faculty of information technologies*

### **ANTAGONISM IN SYSTEM REGULATION ARTERIAL PRESSURE And ITS CHANGE after THERAPY NICERGOLINE**

**Шутов Анатолий Борисович**

*Сочинский государственный университет, Российская Федерация, г.Сочи, преподаватель*

**Мацканюк Алексей Алексеевич**

*Сочинский государственный университет, Российская Федерация, г.Сочи,*

*канд. тех. наук, доцент кафедры информационных технологий*

### **АНТАГОНИЗМ В СИСТЕМНОЙ РЕГУЛЯЦИИ АРТЕРИАЛЬНОГО ДАВЛЕНИЯ И ЕГО ИЗМЕНЕНИЕ ПОСЛЕ ТЕРАПИИ НИЦЕРГОЛИНОМ**

DOI: [10.31618/ESSA.2782-1994.2021.4.75.172](https://doi.org/10.31618/ESSA.2782-1994.2021.4.75.172)

**Abstract.** By the method of fractional trends, when analyzing the dynamic series of blood pressure (АД), an antagonism between the cardiac output block (CB) and the peripheral vascular resistance block (СПС) was revealed in the patient, after 12 weeks of nicergoline therapy, at the 1-3 hierarchical level of systemic regulation. At the subordinate 4-6 levels of the hierarchy, the phenomenon of antagonism was also revealed. When regulating systolic (САД) and diastolic (ДАД) blood pressure, this method revealed that nicergoline has a greater effect on the regulation of ДАД.

**Аннотация.** Методом долеговых тенденций, при анализе динамического ряда артериального давления (АД), у пациента, после 12 недельной терапии ницерголином, на 1–3 иерархическом уровне системной регуляции был выявлен антагонизм между блоком сердечного выброса (СВ) и блоком сопротивления периферических сосудов (СПС). На соподчиненных 4-6 уровнях иерархии, так же было выявлено явление антагонизма. При регуляции систолического (САД) и диастолического (ДАД) артериального давления данным методом было выявлено, что ницерголин оказывает большее влияние на регуляцию ДАД.

**Keywords:** *arterial hypertension, atherosclerosis, cognitive impairment, nicergoline, system hierarchy of management, antagonism, shared tendency, cumulative total of variability, nicergoline.*

**Ключевые слова:** *артериальная гипертензия, атеросклероз, когнитивные нарушения, ницерголин, системная иерархия управления, антагонизм, долеговая тенденция, накопительная вариабельность.*

Физиологическая значимость различных звеньев в регуляции артериального давления (АД) изучена весьма слабо. В общем плане считается, что прессорные системы обладают более сильным эффектом и большими функциональными резервами, чем депрессорные. Взаимодействия гормонов в регуляции гемодинамики также изучены мало. В настоящее время представления о регуляции АД в большей степени имеет качественный характер, а многочисленные

попытки создания количественных математических моделей пока не привели к достаточно успешным результатам [3,8].

В биологических исследованиях для анализа причинно-следственных отношений между признаком и воздействующим фактором применяется дисперсионный анализ. Дисперсионный анализ характеризуется строгой логичностью и последовательностью вычислительных операций. Правильное

применение дисперсионного анализа предполагает, прежде всего, нормальное или близкое к нормальному распределению частот вариационного ряда в совокупности групп, объединенных в дисперсионный комплекс. При этом важно, чтобы дисперсии выборочных групп были одинаковыми или не очень различались [5].

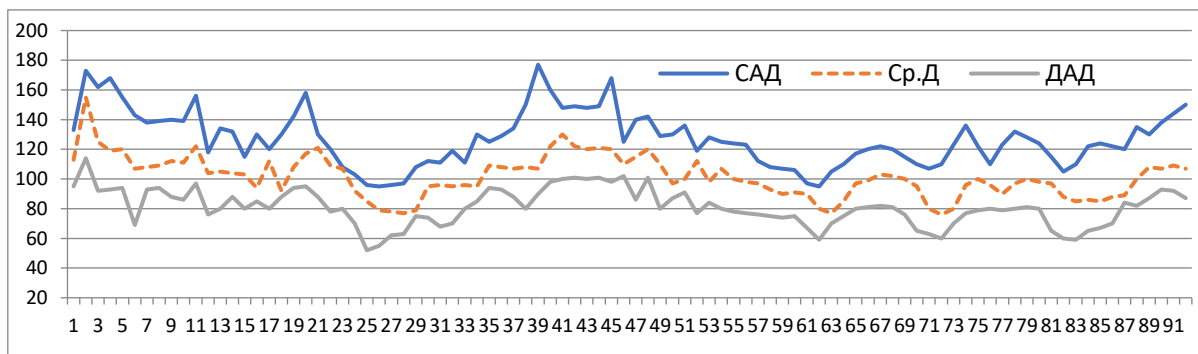
Корреляционный анализ между системными физиологическими показателями, величины которого зависят от внутренних и внешних факторов, предполагает изучение статистических зависимостей в виде геометрического места точек в системе прямоугольных координат [Лакин Г.Ф., с.143]. Однако, установление самого факта направления и формы связи в межсистемных регуляциях не является решающим. Внутрисистемными характеристиками взаимодействия являются, прежде всего, балансовые характеристики адаптивных реакций на воздействие того или иного фактора. И, как мы считаем, более правильным в межсистемных механизмах регуляции следует рассматривать триггерные взаимодействия, которые основаны на тенденции накопительных свойств, имеющих как положительную, так и отрицательную активность [9,13].

Каждый соподчиненный регулятор АД в иерархической схеме комплекса различных звеньев находится под воздействием других регуляторов [4,8]. Поэтому, воспользоваться дисперсионным

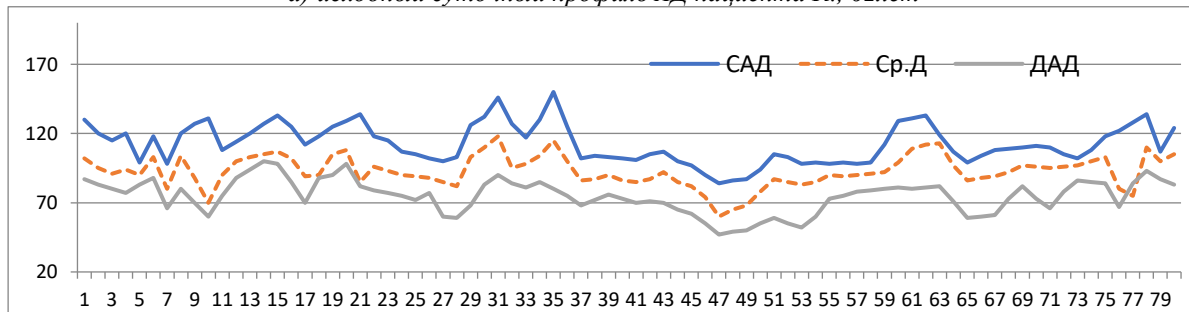
анализом для выявления внутри системных влияний между регуляторами АД не представляется возможным, поскольку статистическая вариабельность в динамических рядах САД и ДАД не имеет нормального распределения. И, как для всех физиологических систем организма, регуляция динамики АД (Рис.1 а) и б)), отражает разнонаправленную тенденцию, которая связана с тенденцией гармоник, отражающих внешние и внутренние факторные взаимодействия [10].

Не представляется так же в оценках внутрисистемных регуляций воспользоваться непараметрическими критериями (т-критерий Уайта, w-критерий Вилкоксона, критерий Фридмана) [5]. Эти критерии основаны на принципе ранжирования членов сравниваемых групп, а сам принцип перегруппировки, в итоге, приводит к разрушению рефлексорных накопительных тенденций триггерного механизма регуляции [13].

Клинический пример изменения динамики артериального давления у пациента [6], имеющего сочетание артериальной гипертонии с сахарным диабетом, избыточным весом, когнитивными нарушениями и заболеваниями периферических артерий атеросклеротического генеза представлен двумя вариантами суточного мониторингирования артериального давления (Рис.1,а) и б)).



а) исходный суточный профиль АД пациента К., 62лет



б) показатели САД К., 62 лет, на фоне 12 недель терапии ницерголином

Рис.1 Потенциал ницерголина в условиях нарушения центрального и периферического кровообращения (клинический пример) [6].

На графике (Рис.1 б)) продемонстрирована способность ницерголина улучшать когнитивное функционирование [3,6] и оказывать благоприятное влияние на периферическое

кровообращение, что находит свое отражение в уменьшении показателей динамики систолического (САД) и диастолического (ДАД) артериального давления [2,6].

В схеме регуляции АД (Рис.2) данный препарат оказывает вазоактивные эффекты как альфа-адреноблокатор адренорецепторов, способствуя интенсификации кровотока по коллатералям, и, кроме того, реализует альфа-2-адреноблокирующее действие на тромбоцитах, способствуя перераспределению внутриклеточных запасов  $Ca^{2+}$  от их перимембранных областей в депо, тем самым подавляя агрегацию [2,11,12].

На Рис.2 иерархия регуляции АД представлена блоком сердечного выброса (СВ) и блоком

сопротивления периферических сосудов (СПС). На блок СВ влияет частота сердечных сокращений (ЧСС) и центры регуляции сердечного выброса (СВ). Регуляция ЧСС достаточно подробно описана двухконтурной моделью Р.М. Баевского,1976. Величина СВ, в свою очередь, зависит от силы сократимости миокарда (СМ) и функционального состояния центров регуляции венозного возврата (ВВ).

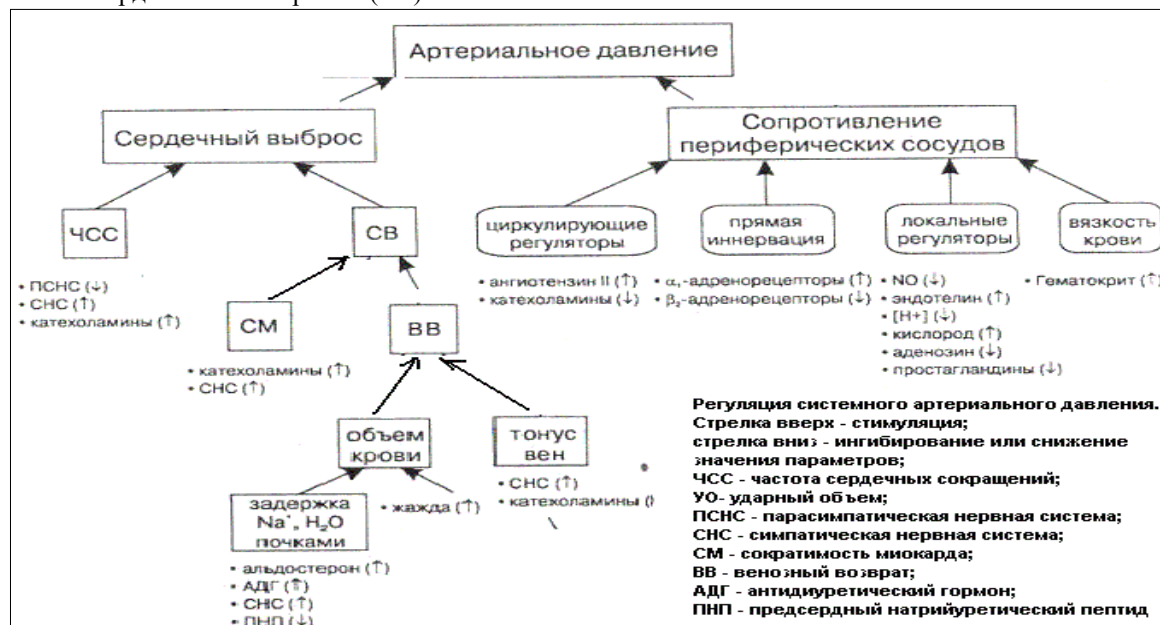


Рис.2 Иерархическая схема регуляции системного артериального давления.

Блок регуляции СПС зависит от состояния микроциркуляторного русла, включающего способность биотранспорта веществ через клеточные мембраны, состояния тонуса артериол и венул, а также влияния гуморальных регуляторов [7].

Оценка типа гемодинамики зависит так же состояния системных механизмов регуляции, обеспечивающих изменение быстрых, медленных и сверхмедленных уровней регуляции АД. На перестройку регуляции АД могут оказывать влияние эмоции, факторы внешней среды, физические нагрузки, и внутренние биоритмы человека [3].

В данной статье приводится пример анализа изменений накопительной варибельности в динамике АД при терапии ницерголином. Используемый методом долевых тенденций поэтапно выявляется на каждом уровне динамической иерархии ролевая соподчиненность структурных компонент в схеме регуляции [9,10,13].

**Методы исследования.** Разложение варибельности в динамике ряда АД на составляющие гармонические компоненты определяется методом долевых тенденций (ДТ). Последовательные вычисления показателей ДТ приведены в схеме.

Схема последовательных вычислений:

$$\Delta_{\pm} = C_{i+1} - C_i. \text{ Выделение амплитуд (1)}$$

$$V_i = (p_i + p_{i+1}) + \pi / \text{Arc} \cos \alpha. \text{ Доля прироста (2)}$$

$$B_y = B_i - h_{st}. \text{ Выбор стандарта (3)}$$

$$ДУУ_{ij} = B_y + B_{y+1}. \text{ Доля условного участия (4)}$$

$$ДУА_{ij} = ДУУ_{ij} / n - 1 \text{ Доля условной активности (5)}$$

$$КЕ = ДУУ * ДУА. \text{ Кумулятивная емкость (6)}$$

$$РДС = 1 / [\sqrt{\sum (ДУУ_i - ДУУ_j)^2 / n - 1}].$$

$$\text{Резерв динамического сопряжения (7)}$$

$$B_x = \sqrt{(B_{\pm} - OP_{um})^2}. \text{ Выбор тенденции гармоник (8)}$$

$$НВ_x = B_x + B_{x+1}. \text{ Накопительная варибельность (9)}$$

$$ДСА = [(НВ_i + НВ_j) / НВ_j] - [(НВ_i + НВ_j) / НВ_i].$$

$$\text{Диапазон системных антагонистов (ДСА) (10)}$$

$$P = \lim m/n. \text{ Вероятность исхода (11)}$$

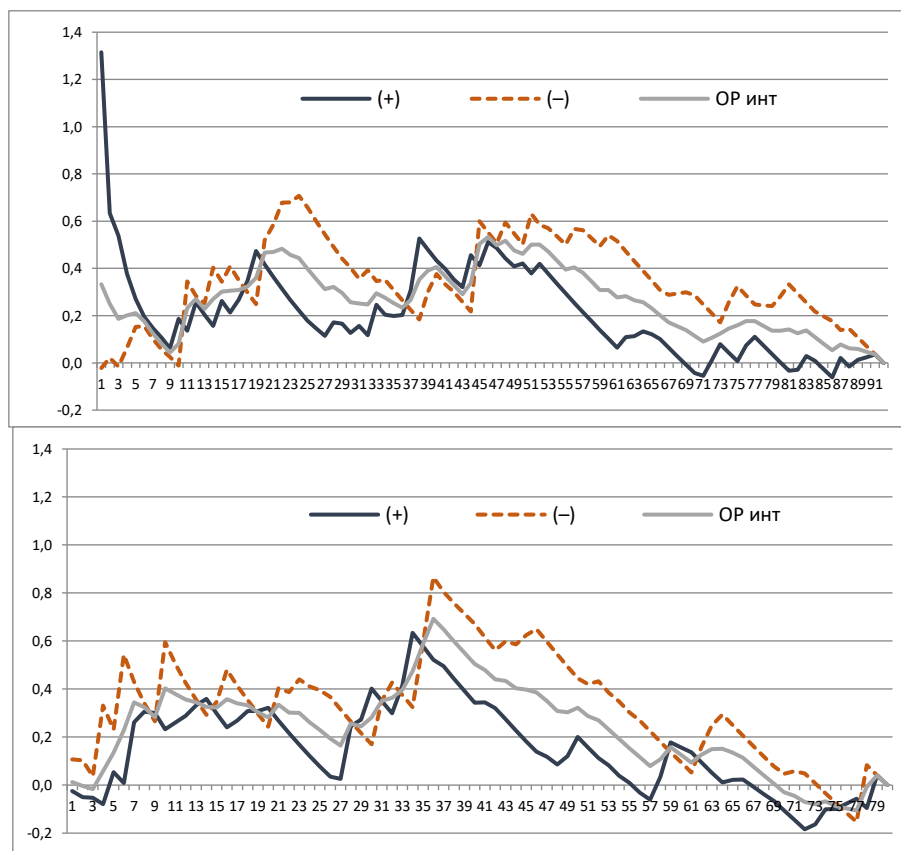
На первом этапе в динамике АД, между предыдущим и последующим показателями определяется амплитуда (формула-1).

Последовательные амплитуды, имеющие знак (+), формируются в отдельный динамический ряд. В системной регуляции АД этот ряд будет характеризовать влияние факторов, которые способствуют повышению АД. Выделенные амплитудные значения, имеющие знак (-), характеризуют в динамике ряда факторы, которые уменьшают АД.

Выделенные показатели амплитуд помещаются в систему растущих прямоугольных треугольников. Острый угол одной из сторон ( $B_i$ ) прямоугольника представляет для выделенной амплитуды долю факторного влияния (формула-2), а противоположный острый угол представляет равномерную долю динамического стандарта ( $h_{st}$ ). Данный подход тригонометрического разделения

представляет своеобразные ножницы и дает возможность разрезать вариабельность на две части. В итоге одна часть будет отражать изменчивость положительных влияний, а другая – отрицательных влияний (Рис.3).

В дальнейшем удаление доли стандарта (формула-3) дает горизонтальное представление долевой вариабельности в Декартовой системе координат, для выбранного ряда положительных, и ряда отрицательных амплитуд (Рис.3). Как мы видим, выделенные ряды положительных и отрицательных амплитуд для САД на графике имеют неравнозначное отношение к ряду гармоники, из которой они были выделены (Рис.3, ОРинт).



а) Исходное САД б) САД после терапии нифедипином  
Рис.3 Долевая вариабельность на 2-м и 3-м уровне динамической иерархии.

Визуально в динамике на графике а) и б) мы не можем выявить признаки положительного влияния нифедипина. И только дальнейшие вычисления показателей ДТ по схеме дают возможность

выявить антагонизм в системной регуляции АД. Из амплитуд в динамике данных рядов в дальнейшем выделяются 4-6 уровни динамической иерархии (Рис.4).

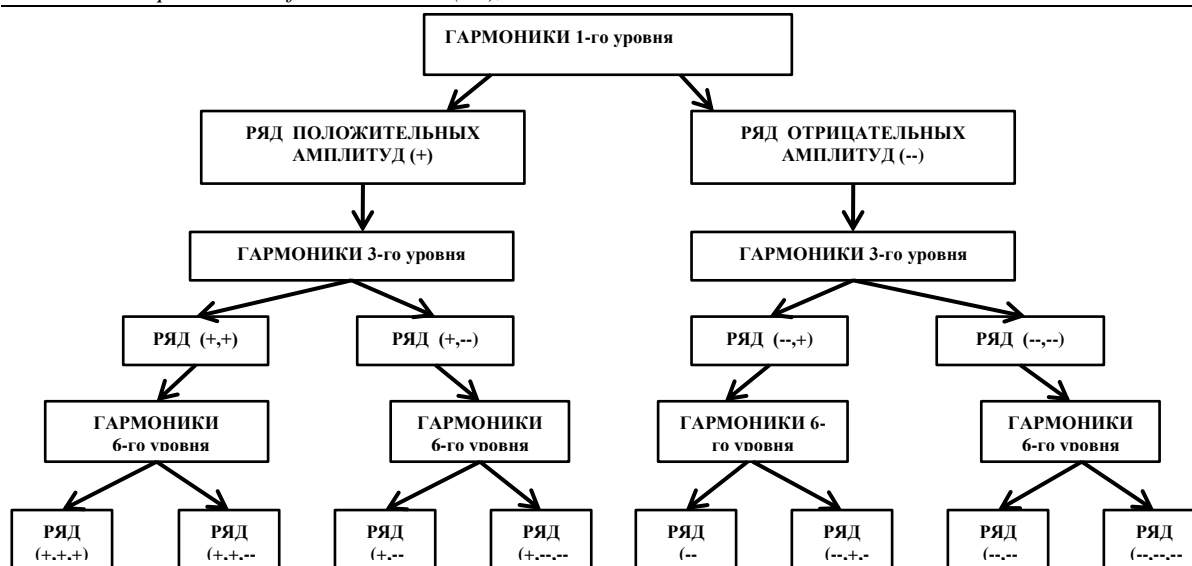
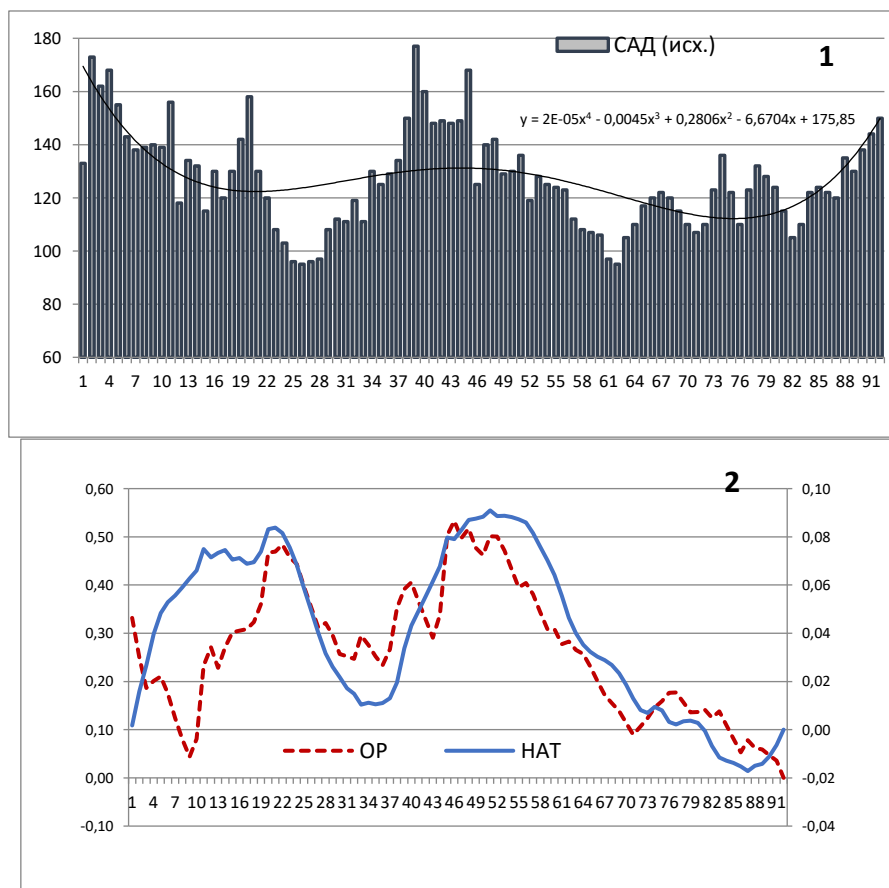


Рис.4 Схема выделения многоуровневой иерархии

**Результаты исследований и их обсуждение.**  
 В схеме регуляции артериального давления (АД) были выделены два основных контура, между которыми существует взаимовлияния антагонистического характера (Рис.5, №4). Соподчиненные центры, входящие в контуры СВ и СПС (Рис.2) составляют сумму регулирующих влияний каждого контура. Участие этих контуров и их центров на регуляцию систолического (САД) и диастолического (ДАД) давления будет рассмотрено ниже.

На гистограмме графика № 1 (Рис.5) представлено изменение динамики САД за сутки. Этот график №1 имеет величины измеренных натуральных показателей САД, которые представляют 1-й уровень иерархии. Как мы видим (Рис.5, №2) долевые тенденции (формула-2,3) между амплитудами гармоник (ОР) и величинами САД (НАТ) различаются, хотя и имеют некоторую условную корреляцию (1-й, НАТ и 2-й, ОР - уровни динамической иерархии).



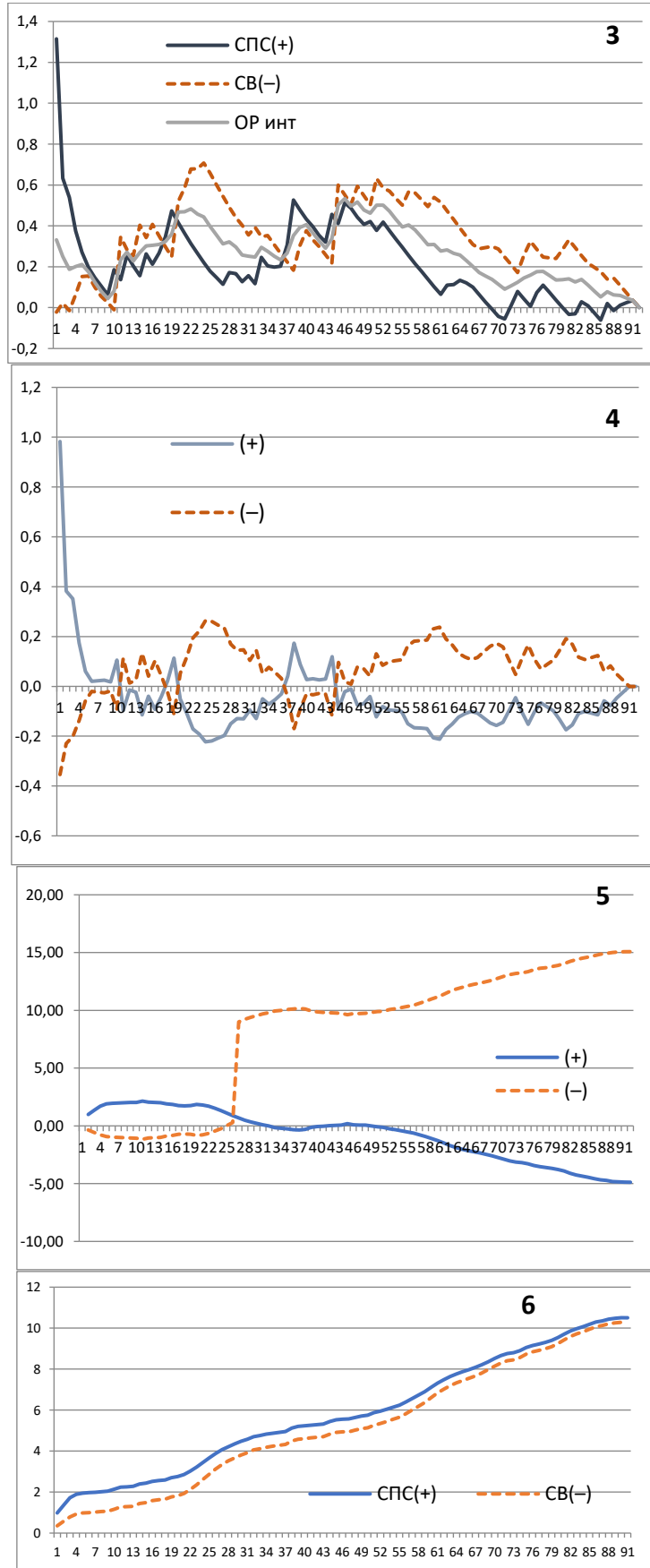


Рис. 5 Факторные влияния, исходящие из контуров СПС(+) и СВ(-) в регуляции САД (исходные данные СМАД).

Из гармоник (2-й уровень, ОР) в отдельные ряды были выделены положительные СПС (+) и отрицательные СВ (-) амплитуды (Рис.5, №3).

Благоприятное влияние ницерголина на периферическое кровообращение приводит к снижению СВ (Табл.1), а в динамике АД данное снижение будет связано с уменьшением амплитуды между показателями и будет иметь знак (-).

На графике (Рис.5, №4) из динамики рядов СПС(+) И СВ(-) удалена тенденция гармоник (формула-8) и мы видим, что динамика отрицательных амплитуд находится выше

изолинии ряда (ОР<sub>инт</sub>), а динамика положительных амплитуд – ниже. Данный график (Рис.5, №4) раскрывает в тенденциях свойство взаимозаменяемости положительной и отрицательной активности. Величина этой активности (формула-6) определяется показателем  $ke_2$  (Табл.1). В дальнейшем выявление факторных влияний (Рис.5, №6) определяется разницей между верхним и нижним диапазонами накопительной вариабельности (формула-10).

Из таблицы 1 мы видим, что под действием ницерголина произошло

Таблица 1

**Системная регуляция артериального давления на фоне действия ницерголина на 1–3 уровне динамической иерархии**

блок регуляции	Долевые тенденции	ИСХОДНОЕ		ПОСЛЕ ЛЕЧЕНИЯ	
		САД	ДАД	САД	ДАД
спс	ке1 +	4,15	7,46	1,88	0,70
св	ке1 –	10,5	16,0	8,52	4,30
спс	ке2 +	-0,26	-0,37	-0,52	-0,35
св	ке2 –	2,50	1,83	2,42	2,32
	Н и ОР	0,076	0,054	0,086	0,128
СПС и СВ	(+) и (-)	0,183	0,141	0,121	0,151
спс	ОР и (+)	0,429	0,299	0,256	0,318
св	ОР и (-)	0,309	0,266	0,228	0,288
спс	Р+	<b>0,51</b>	<b>0,50</b>	0,48	0,48
св	Р-	0,49	0,50	<b>0,52</b>	<b>0,52</b>
спс	нв+	<b>1,98</b>	<b>1,98</b>	2,08	2,06
св	нв-	2,02	2,02	<b>1,93</b>	<b>1,94</b>
св+ спс	$\Sigma_{нв}$	20,8	16,29	16,07	13,57
нв+–нв6	ДСА	0,04	0,04	<b>0,15</b>	<b>0,12</b>

**Примечание.** Проявление антагонизма в регуляции АД: между блоками СПС (+) и СВ (-).

увеличение диапазона накопительной вариабельности (НВ) между блоком СПС и СВ. Если до лечения показатели ДСА для САД и для ДАД составляли (0,04 и 0,04), соответственно, то после лечения показатели ДСА увеличились до (0,15 и 0,12). Так же следует отметить, что после лечения произошел переход активности положительного диапазона блока СПС НВ+ (САД 1,98 и ДАД 1,98), к отрицательному диапазону блока СВ НВ- (1,93 и 1,94). Следует отметить, что знак (-) характеризует влияния на уменьшение амплитуды АД как для САД, так и для ДАД. Действие ницерголина, как мы видим, существенно повлияло на уменьшение вариабельности ( $\Sigma_{нв}$ ) в динамике АД: исходное было 20,8 и 16,29, а после лечения уменьшилось; 16,07 и 13,57.

В модели регуляции АД (Рис.6) основными являются блок сердечного выброса (СВ (+)) и блок сопротивления периферических сосудов (СПС(-)).

Как показали результаты исследования вариабельности (Табл.1 см. ДСА) регуляторы блока СПС и СВ являются системными антагонистами. Долевое участие этих блоков в регуляции АД под влиянием препарата ницерголина оказалось неравнозначным (см. ке2+ и ке2-). В результате разделения ряда динамики на положительные и отрицательные амплитуды, методом долевых тенденций была определена активность блока СПС и активность блока СВ (Табл.1).

Ухудшение функционирования периферического кровообращения (ПКР) приводит к увеличению АД, поэтому, амплитуды увеличения (Рис.6), полученные при СМАД, относят к блоку СПС(+). Улучшение функционирования ПКР уменьшает нагрузку на сердце и, в результате, АД снижается, поэтому, амплитуды уменьшения относят к блоку СВ(-).



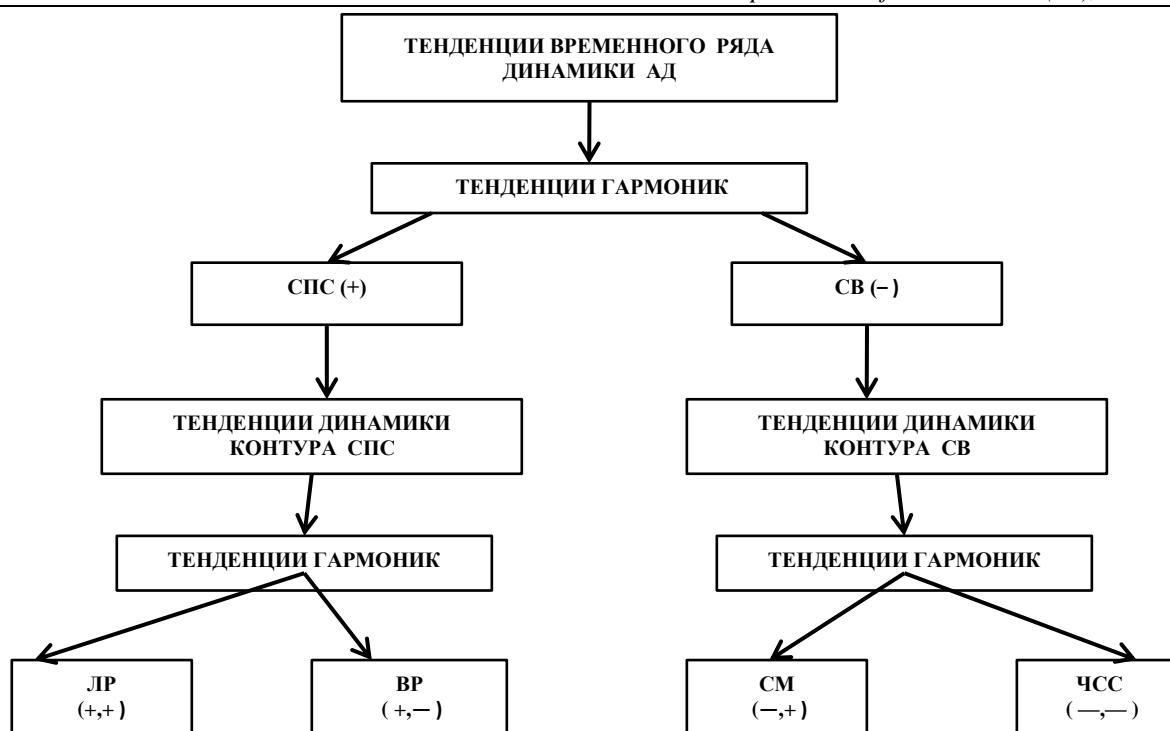


Рис.6 Выделенная иерархия тенденций в регуляции АД

В выявлении роли регулирующих факторных влияний на 4-6 уровнях динамической иерархии (+,+; +,- и -,+; -, -) в блоке СПС для нас наибольший интерес представляет центр прямой иннервации, поскольку он является главной «мишенью» воздействия при лечении ницерголином (см.схему на Рис.2).

Большое количество регулирующих факторов состояния периферических сосудов в блоке СПС можно разделить на две части (Рис.2), в одну группу войдут внутренние регуляторы (ВР), а в другую – локальные регуляторы (ЛР). Группа ВР и группа ЛР содержат так же регуляторы (Рис.6), в которых проявляет антагонизм в стимуляции повышения или понижения величины АД.

Из таблицы 2 мы видим, что диапазон между системными антагонистами (формула-10) ЛВ и ВР после лечения ницерголином увеличился (Табл.2,САД,ДСА,СПС(+)) с 0,13 до 0,28. Интересен и тот факт, что отрицательная активность ЛР (САД,КЕ 2(+),СПС(+)) -15,2) после лечения ницерголином перешла к регуляторам ВР

(САД,КЕ 2(-),СПС(+)) -1,62). Произошло так же увеличение показателя накопительной вариабельности в динамике нижнего диапазона (САД,НВ(-),СПС(+)) с 2,06 до 2,15), а в динамике верхнего диапазона, наоборот, произошло уменьшение (САД,НВ(+),СПС(+)) с 1,94 до 1,87). Такая же тенденция в динамике этих показателей произошла и при регуляции ДАД: ДСА до лечения 0,13, после лечения 0,21.

Следует отметить, что активность регуляторов сердечного выброса (СВ(-)) преобладает над активностью регуляторов сопротивления периферических сосудов (СПС(+)) как для показателей САД так и для показателей ДАД: ДСА 0,46; 0,34; 0,22; 0,25.

Уменьшение активности в блоке СВ (-) показателя ДСА после лечения с 0,46 до 0,34 при регуляции САД, говорит о положительном влиянии блока СПС(+)) на блок СВ(-). А вот активность в регуляции ДАД по показателю ДСА повысилась и в блоке СПС(+)) (0,13 и 0,21) и в блоке (СВ(-)) с 0,22 до 0,25.

**Системная регуляция артериального давления на фоне действия  
ницерголина на 4 – 6 уровне динамической иерархии**

долевые тенденции и	сад								дад							
	исходное				после лечение				исходное				после лечение			
	спс(+)	СВ(-)	спс(+)	СВ(-)	спс(+)	СВ(-)	спс(+)	СВ(-)	спс(+)	СВ(-)	спс(+)	СВ(-)	спс(+)	СВ(-)		
<b>КЕ 1(+)</b>	ЛР	5,52	СМ	39,1	ЛР	8,18	СМ	32,9	ЛР	23,6	СМ	106,8	ЛР	4,76	СМ	18,5
<b>КЕ 1(-)</b>	ВР	97,3	ЧС	0,34	ВР	0,01	ЧС	2,64	ВР	24,1	ЧС	10,0	ВР	0,12	ЧС	0,27
<b>КЕ 2(+)</b>	Лр	-15,2	СМ	9,96	Лр	2,18	СМ	5,01	Лр	-0,01	СМ	14,3	Лр	1,01	СМ	4,06
<b>КЕ 2(-)</b>	ВР	2,40	ЧС	-0,81	ВР	<b>-1,62</b>	ЧС	-3,51	ВР	0,15	ЧС	-0,61	ВР	<b>-0,70</b>	ЧС	-3,12
<b>Н / ОР</b> (+) / (-)		0,070 0,017		0,054 0,029		0,144 0,052		0,072 0,039		0,059 0,159		0,031 0,020		0,125 0,067		0,137 0,040
<b>ОР / (+)</b>	ЛР	0,033	СМ	0,050	ЛР	0,096	СМ	0,070	ЛР	0,324	СМ	0,037	ЛР	0,124	СМ	0,074
<b>ОР / (-)</b>	ВР	0,033	ЧС	0,068	ВР	0,116	ЧС	0,086	ВР	0,308	ЧС	0,043	ВР	0,148	ЧС	0,085
<b>нв (+)</b>	Лр	1,94	СМ	1,80	Лр	1,87	СМ	1,84	Лр	2,07	СМ	1,90	Лр	1,90	СМ	1,88
<b>нв (-)</b>	ВР	2,06	ЧС	2,26	ВР	<b>2,15</b>	ЧС	2,19	ВР	1,94	ЧС	2,11	ВР	<b>2,11</b>	ЧС	2,13
<b>ΣНВ</b>		72,6		54,1		28,6		37,6		22,8		68,4		25,1		35,7
<b>ДСА</b>		0,13		0,46		<b>0,28</b>		0,34		0,13		0,22		<b>0,21</b>		0,25
<b>Р (+)</b>	Лр	0,52	СМ	0,56	Лр	0,53	СМ	0,54	Лр	0,48	СМ	0,53	Лр	0,53	СМ	0,53
<b>Р (-)</b>	ВР	0,48	ЧС	0,44	ВР	0,47	ЧС	0,46	ВР	0,52	ЧС	0,47	ВР	0,47	ЧС	0,47

**Примечание.** Проявление антагонизма в регуляции АД: между блоками СПС (+) и СВ (-); между ЛВ и ВР; между СМ и ЧСС.

Следует особо отметить, что показатель ДСА отражает баланс в регуляции между парами антагонистов: локальные (ЛР) и внутренние (ВР) регуляции периферического кровообращения в блоке СПС, сокращение миокарда (СМ) и частота сердечных сокращений (ЧС) в регуляции центрального кровообращения блока СВ.

Изменение соотношений в этих парах под действием препарата приводит к раскачиванию диапазона антагонистов (ДСА) в САД и ДАД. Так, если сложить показатели ДСА до и после лечения для САД ( $13+48=59$ -до и  $28+34=62$ -после), а для ДАД ( $35$ -до и  $46$ -после), то оказывается, что разница для ДАД составит  $-11$ , а для САД  $-3$ . Следовательно, в регуляции центрального кровообращения ницерголин оказывает большее влияние на регуляцию Диастолического АД.

**Выводы:** 1) В динамическом ряде АД, полученного при суточном мониторинге, у пациента, имеющего артериальную гипертензию, сахарный диабет, избыточный вес и заболевание периферических артерий атеросклеротического генеза, были выделены иерархические уровни динамических гармоник. После 12 недельной терапии ницерголином, на 1–3 иерархическом уровне в системной регуляции АД, вычисленные показатели долевых тенденции позволили выявить антагонизм между блоком сердечного выброса (СВ) и блоком сопротивления периферических сосудов (СПС), который проявился в смене ролевой активности и увеличении диапазона адаптивной динамики между блоками (Табл.1).

2) В соподчиненных уровнях динамической иерархии (4-6), в гармониках так же было выявлено явление антагонизма (Табл.2). После терапии

ницерголином в регуляции систолического АД в подуровнях локальных и внутренних регуляторов, относящихся к блоку СПС, показатель ЛР увеличился ( $1,94 \rightarrow 1,87$ ), а показатель ВР уменьшился ( $2,06 \rightarrow 2,15$ ), что говорит о большей роли локальных регуляторов в блоке СПС. В блоке СВ после терапии большая роль в регуляции перешла к подуровню ЧС ( $2,26 \rightarrow 2,15$ ). Как до, так и после терапии, в регуляции САД в показателях ДСА мы так же наблюдаем антагонизм между блоками СПС(+) и СВ(-), ( $0,13/0,46 \rightarrow 0,28/0,34$ ).

3) При регуляции ДАД в подуровнях так же наблюдается антагонизм (Табл.2). При сравнении показателей диапазона ДСА в блоках СПС(+) и СВ(-) при регуляции САД ( $\Sigma 0,62$ (после)- $\Sigma 0,59$ (до) = диапазон **0,03**) и ДАД ( $\Sigma 0,46$ (после)- $\Sigma 0,35$ (до) = диапазон **0,11**) выясняется, что ницерголин оказывает большее влияние на ДАД.

4) Данный подход тригонометрического разделения в методе долевых тенденций представляет своеобразные ножницы, которые дают возможность «разрезать» динамическую вариабельность на две части. Одна часть будет отражать изменчивость положительных влияний, а другая – отрицательных. В тенденциях частей так же раскрывается свойство взаимозаменяемости положительной и отрицательной активности, которая представляет на графиках циклы с взаимозаменяемой тенденцией.

В целом, по результатам исследования динамики АД можно сказать, что состояние больного улучшилось. Данными подтверждается смещение балансов в реакциях верхних и нижних диапазонов (НВ+ и НВ-). Но, говорить о том, насколько улучшилось состояние здоровья в целом

мы не можем, поскольку не знаем смещений балансов в адаптивных реакциях других систем.

### Библиографический список

1. Баевский Р.М. Кибернетический анализ процессов управления сердечным ритмом // Актуальные проблемы физиологии и патологии кровообращения. М.: Медицина, 1976. С. 161-175.

2. Бокерия Л. А., Покровский А. В., Акчурин Р. С. и др. Национальные рекомендации по диагностике и лечению заболеваний артерий нижних конечностей. Москва, 2019, 89 с. [Bockeria L. A., Pokrovsky A. V., Akchurin R. S. et al. National guidelines for the diagnosis and treatment of diseases of the arteries of the lower extremities. Moscow, 2019, 89 p. (In Russ.)].

3. Бойцов С.А. Изучение патогенеза гипертонической болезни продолжается. // Тер.архив - 2006 №9. - С. 5-12.

4. Еремина О.В. Когнитивные нарушения у больных артериальной гипертензией. Дисс... канд. мед. наук. 2007: 150.

5. Лакин Г.Ф. Биометрия. – М.: Высш. Школа, 1980. – С. 113 - 253.

6. Остроумова О.Д., Кочетков А.и., Остроумова Т.М., Клепикова Т.М. Потенциал нитерголина в условиях полиморбидности и когнитивных нарушений (клинический пример). // Медицинский алфавит 2020 № 19, с.11-19.

7. Чернух А.М., Александров П.Н., Алексеев О.В. Микроциркуляция. – М.: Медицина, 1975 – 456 с.

8. Шалыгин Л.Д. Современные представления о механизмах регуляции артериального давления. Вестник Национального

медико-хирургического Центра им. Н. И. Пирогова. 2015, т.10, №2. С.109-115.

9. Шутов А.Б. Роль центров центрального и автономного контуров в управлении сердечным ритмом в ортостатической пробе. // Российский кардиологический журнал. 2021;26(S6): 22-й КОНГРЕСС Российского общества холтеровского мониторирования и неинвазивной электрофизиологии (РОХМиНЕ)... . Сборник тезисов, дополнительный выпуск (28-29 апреля, online), С.12.

10. Шутов А.Б. Анализ иерархического комплекса адаптивных регуляций сердечного ритма при выполнении ортостатической пробы. // Международный журнал гуманитарных и естественных наук, «Медицинские науки», 2021. № 7 (58) С. 176 – 184. DOI:10.24412/2500-1000-2021-7-176-184

11. Winblad B, Fioravanti M, Dolezal T, Logina I, Milanov IG, Popescu DC, Solomon A. Therapeutic use of nicergoline. Clin Drug Investig. 2008; 28 (9): 52-533. <https://doi.org/10.2165/00044011-200828090-00001>.

12. Cascone A, Liverta C, Pollini C. Studio controllato con nicergolina versus placebo nei disturbi da insufficienza vascolare cerebrale e periferica negli anziani

[Controlled study with nicergoline and placebo in cerebral and peripheral vascular insufficiency in the aged]. Minerva Cardioangiol. 1978; 26 (1-2): 95-100.

13. Shutov A.B., Matskanjuk A.A., Korney C.V. Value of memory variability in definition of influences of the centers of the vegetative nervous system on reregulation intimate rhythm in functional tests. //American Scientific Journal. "MEDICINE".2021. № (49), Vol.1 С.32-42.

## ХИМИЧЕСКИЕ НАУКИ

УДК 666.1:666.266.6

ГРНТИ: 61.35

*Shakhgildyan G.Yu.**PhD. In chemical sciences, assistant professor,  
Mendeleev University of Chemical Technology of Russia*

### HIGH-TEMPERATURE CONSOLIDATION AS A STRUCTURE CONTROL METHOD OF THE NANOPOROUS GLASSES

*Шахгильдян Георгий Юрьевич**Кандидат химических наук, доцент кафедры  
химической технологии стекла и ситаллов,**Российский химико-технологический университет им. Д.И. Менделеева*

### ВЫСОКОТЕМПЕРАТУРНАЯ КОНСОЛИДАЦИЯ КАК СПОСОБ УПРАВЛЕНИЯ СТРУКТУРОЙ НАНОПРИСТЫХ СТЕКОЛ

DOI: 10.31618/ESSA.2782-1994.2021.4.75.178

**Abstract.** Nanoporous glass is a matrix for composite optical materials, in which, by impregnating various activators, it is possible to initiate the appearance of properties that are uncharacteristic for the composite materials. In this case, the main parameter of the structure of nanoporous glass is porosity, which can be controlled by the method of high-temperature consolidation. In this work, we have studied the effect of temperature consolidation on the structure of porous glass.

**Аннотация.** Нанопористое стекло – матрица для композиционных оптических материалов, в которой путем импрегнирования различных активаторов возможно инициировать появление нехарактерных для композиционных материалов свойств. При этом основной параметр структуры нанопористого стекла – пористость, можно контролировать методом высокотемпературной консолидации. В данной работе мы изучили влияние температурной консолидации на структуру пористого стекла.

*Key words: porous glass, nanoporous glass, structure, consolidation, electron microscopy*

*Ключевые слова: пористое стекло, нанопористое стекло, структура, консолидация, электронная микроскопия*

Нанопористые стекла (НПС) – это продукты химической обработки фазово-разделенных щелочборосиликатных стекол: под действием неорганических кислот происходит селективное вытравливание химически нестойкой натриево-боратной фазы, что приводит к формированию сквозных наноканалов, заполненных глобулами вторичного кремнезема. Диаметр таких каналов может достигать 7-10 нм, а при дальнейшей обработке щелочными растворами увеличиваться до 100-400 нм. Важной особенностью НПС является возможность получения пор с узким распределением по размерам [1,2]. Благодаря наличию сквозной открытой пористости и возможности тонкой настройки размеров пор НПС представляют большой интерес для применений в области биотехнологических исследований, хроматографии, катализе, при создании сенсорных устройств и биоматериалов [3, 4].

Для получения НПС используют стеклообразующие системы, в которых возможно протекание процесса ликвации – фазового разделения изначально однородной жидкости на две жидкие фазы, имеющие четкую границы раздела. Ликвирувавшие стекла образуются в момент затвердевания метастабильной фазы, состоящей из двух взаимопроникающих фаз. К примеру, для натриевоборосиликатных стекол,

такими фазами являются натриевоборатная и кремнеземная. В общем случае, в зависимости от параметров термообработки, ликвация может приводить к формированию структуры двух типов: замкнутой (капельной) или непрерывной (каркасной). Для получения НПС необходимо формирование в исходном стекле непрерывной двухкаркасной структуры. На параметры будущих пор влияет состав исходного стекла, условия термообработки. С увеличением температуры вязкость стекла уменьшается, и поэтому возрастает скорость ликвации.

Этому способствует спинодальный механизм фазового разделения. Он характеризуется отрицательной производной свободной энергии Гиббса по составу. Если вторая производная положительна, то распад идет по бинадальному механизму, и образуется капельная структура, не позволяющая получать пористые стекла.

Для стекол натриевоборосиликатной системы, лежащих в пределах спинодальной области, подход от высоких температур приводит к капельной фазовой структуре, а от низких – к двухкаркасной. При медленном охлаждении преимущественно образуется капельная структура. При кислотном травлении ликвирувавших натриевоборосиликатных стекол параллельно происходит ряд процессов способствующих

образованию пор и препятствующих этому: диффузия продуктов травления и компонентов травильного раствора; растворение натриевообратной фазы; диффузия ионов  $\text{Na}^+$  и  $\text{H}^+$ ; образование золя и геля; зарядка поверхности и капиллярные явления. Все эти процессы зависят от состава, структуры термообработанного стекла и условий травления.

Необходимость создания новых люминесцентных и лазерных сред, а также сред для лазерной записи, создает новый запрос на НПС. Импрегнация НПС растворами, содержащими редкоземельные или переходные металлы, позволяет создавать наноконкомпозиты, содержащие заданную концентрацию ионов металлов. Последующая консолидация этих композитов при температуре схлопывания пор НПС приводит к получению прозрачного монолитного стекла, содержащего необходимое количество ионов-активаторов, однородного распределенных в объеме материала [5]. Лазерное формирование двулучепреломляющих микрообъектов в НПС позволяет значительно повысить скорость записи данных, открывая пути для создания новых носителей информации [5-7].

Другое перспективно направление применение НПС – подложки для спектроскопии гигантского комбинационного рассеяния (ГКР), принцип их действия основан на усилении амплитуды электромагнитного поля вблизи искривленных и наноструктурированных поверхностей благородных металлов. Усиление поля наблюдается на острых краях металлической поверхности, на отдельных либо агрегированных металлических наночастицах, на наноструктурированных металлических поверхностях. Согласно сложившемуся представлению об электромагнитном механизме ГКР, усиление обусловлено плазмонным откликом металлической наноструктуры и локализовано в ее приповерхностной зоне [9, 10].

На сегодняшний день исследуются подложки с использованием благородных металлов в форме наночастиц, островковых пленок и др., которые внедряются в различные матрицы-подложки –

полимеры, керамику, кристаллы, стекла, бумагу [10]. Помимо эффективности усиления сигнала ГКР важным требованием для ГКР-подложек является возможность их многократного использования и невысокая стоимость производства. Исследования показывают, что нанопористые материалы могут стать удобной матрицей для формирования в них металлических наночастиц с целью создания недорогих и многоразовых ГКР-подложек [11-13]. В этой связи, в данной работе мы синтезировали НПС с наночастицами золота и изучили их структуру.

Образцы НПС были получены травлением образцов стекла марки ДВ-1 в растворе  $\text{H}_2\text{SO}_4$  в ультразвуковой ванне в течение суток при постоянной температуре  $80^\circ\text{C}$ . По истечению этого времени образцы были просушены на воздухе и обработаны в лабораторной печи при температурах в диапазоне  $500-1000^\circ\text{C}$  в течение 3 ч для исследования влияния процесса высокотемпературной консолидации на структуру стекла.

Структура стекла исследовалась методом сканирующей электронной микроскопии (СЭМ) с использованием электронного микроскопа VEGA3, Tescan, а также методом спектроскопии комбинационного рассеяния (КР) с использованием зондовой НаноЛаборатории ИНТЕГРА Спектра, НТ-МДТ, при возбуждении на длине волны 488 нм.

На рис.1 приведены изображения с СЭМ, демонстрирующие изменение пористой структуры стекла с увеличением температуры обработки. Анализ изображений показал, что средний размер пор в образце НПС после термообработки при  $500^\circ\text{C}$  составил  $78 \pm 5$  нм. При увеличении температуры обработки до  $750^\circ\text{C}$  средний размер пор уменьшился до  $50 \pm 5$  нм. Дальнейшее увеличение температуры обработки привело к практически полной консолидации пор, на снимке видны фрагменты пор размером 10-20 нм. Необходимо отметить, что средний размер пор в образце НПС до термообработки был равен  $80 \pm 5$  нм.

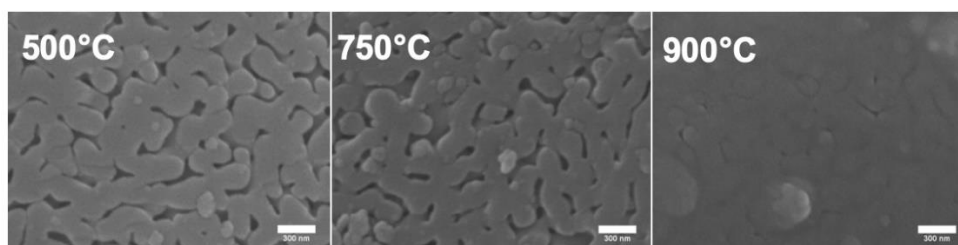


Рис. 1. Изображения СЭМ образцов стекла после температурной обработки при  $500$ ,  $750$  и  $900^\circ\text{C}$ . С в течение 3 ч. Масштаб 300 нм

На спектрах КР (рис. 2) видно, что с увеличением температуры обработки образцов ПС выше  $750^\circ\text{C}$  происходит поверхностная кристаллизация образцов. Дальнейшее повышение температуры ведет к формированию на

поверхности кристаллов кристобалита, что связано с перекристаллизацией силикатной фазы НПС. Наличие кристаллической фазы может негативно влиять на работу ГКР-подложек, в то же время, желательно использовать подложки с

максимальной температурной обработкой, в силу больших размеров наночастиц золота, формируемы в порах. Поэтому для дальнейшей работы по

изучению возможности усиления сигнала аналита был выбран образец НПС после обработки при 750°C.

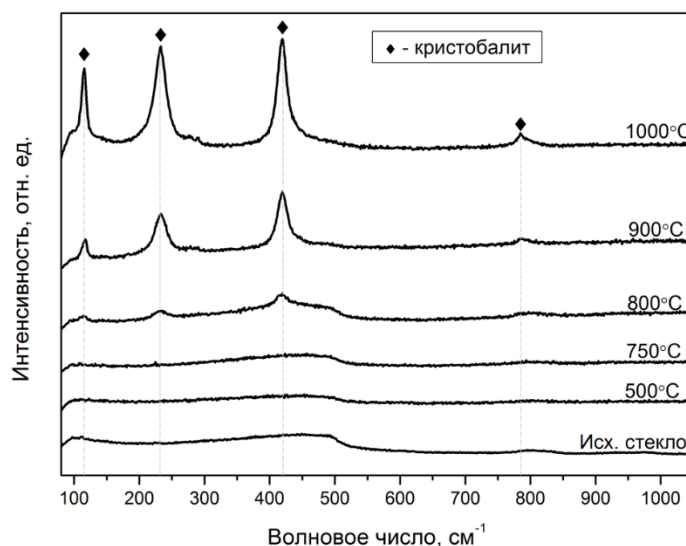


Рис. 2. Спектры комбинационного рассеяния света образцов НПС, после обработки при различных температурах в течение 3 ч

Таким образом, в данной работе методом кислотного травления была получена серия образцов нанопористых стекол и изучено влияние высокотемпературной консолидации на структуру материала. Исследование структуры методом СЭМ показало, что при повышении температуры консолидации с 500 до 900 град. С происходит снижение среднего размера пор с 80 до 15 нм. Это говорит о том, что, варьируя температуру обработки, можно тонко настраивать пористость материала. Результаты анализа образцов методом спектроскопии КР показали, что при консолидации стекла при температурах более 900 град. С на поверхности начинают формироваться кристаллические фазы кристобалита.

Работа выполнена при поддержке Гранта Президента РФ для молодых ученых кандидатов наук №МК-1194.2020.3.

#### Список литературы:

1. Levitz P. et al. Porous Vycor glass: The microstructure as probed by electron microscopy, direct energy transfer, small-angle scattering, and molecular adsorption // *The Journal of chemical physics*. – 1991. – Т. 95. – №. 8. – С. 6151-6161.
2. Komandin G. A. et al. Effect of moisture adsorption on the broadband dielectric response of SiO<sub>2</sub>-based nanoporous glass // *Journal of Applied Physics*. – 2019. – Т. 126. – №. 22. – С. 224303.
3. Mazilu C. et al. Nanoporous glass in Na<sub>2</sub>O-B<sub>2</sub>O<sub>3</sub>-SiO<sub>2</sub> oxidic system, for potential biomedical applications // *Journal of optoelectronics and advanced materials*. – 2007. – Т. 9. – №. 7. – С. 2036-2040.
4. Shakhgil'dyan G. Y. et al. Nanoporous glass with controlled pore size for high-efficiency synthesis

of oligonucleotides // *Glass and Ceramics*. – 2019. – Т. 75. – №. 9-10. – С. 377-382.

5. Xia J. et al. Rare-earth doped silica microchip laser fabricated by sintering nanoporous glass // *Optics letters*. – 2005. – Т. 30. – №. 1. – С. 47-49.

6. Fedotov S. S. et al. 3-bit writing of information in nanoporous glass by a single sub-micro second burst of femtosecond pulses // *Optics letters*. – 2018. – Т. 43. – №. 4. – С. 851-854.

7. Lipatiev A. S. et al. Multilevel data writing in nanoporous glass by a few femtosecond laser pulses // *Applied Optics*. – 2018. – Т. 57. – №. 4. – С. 978-982.

8. Fedotov S. S. et al. Laser-induced cavities with a controllable shape in nanoporous glass // *Optics Letters*. – 2020. – Т. 45. – №. 19. – С. 5424-5427.

9. Barbillon G. Latest Novelties on Plasmonic and Non-Plasmonic Nanomaterials for SERS Sensing // *Nanomaterials*. – 2020. – Т. 10. – №. 6. – С. 1200.

10. Sharma B. et al. SERS: Materials, applications, and the future // *Materials today*. – 2012. – Т. 15. – №. 1-2. – С. 16-25.

11. Pan Z. et al. Surface-enhanced Raman probing of biomolecules using Ag-coated porous glass-ceramic substrates // *Journal of Raman Spectroscopy*. – 2005. – Т. 36. – №. 11. – С. 1082-1087.

12. de Barros Santos E., Sigoli F. A., Mazali I. O. Metallic Cu nanoparticles dispersed into porous glass: A simple green chemistry approach to prepare SERS substrates // *Materials Letters*. – 2013. – Т. 108. – С. 172-175.

13. Zou W. et al. Porous alumina aerogel with tunable pore structure for facile, ultrasensitive, and reproducible SERS platform // *Journal of Raman Spectroscopy*. – 2019. – Т. 50. – №. 10. – С. 1429-1437.

#11(75), 2021 часть 4  
Восточно Европейский научный журнал  
(Санкт-Петербург, Россия)  
Журнал зарегистрирован и издается в России  
В журнале публикуются статьи по всем  
научным направлениям.  
Журнал издается на русском, английском и  
польском языках.

Статьи принимаются до 30 числа каждого  
месяца.  
Периодичность: 12 номеров в год.  
Формат - А4, цветная печать  
Все статьи рецензируются  
Бесплатный доступ к электронной версии  
журнала.

Редакционная коллегия

Главный редактор - Адам Барчук

Миколай Вишневецки

Шимон Анджеевский

Доминик Маковски

Павел Левандовски

Ученый совет

Адам Новицки (Варшавский университет)

Михал Адамчик (Институт  
международных отношений)

Питер Коэн (Принстонский университет)

Матеуш Яблоньски (Краковский  
технологический университет имени  
Тадеуша Костюшко)

Петр Михалак (Варшавский университет)

Ежи Чарнецкий (Ягеллонский университет)

Колуб Френнен (Тюбингенский  
университет)

Бартош Высоцкий (Институт  
международных отношений)

Патрик О'Коннелл (Париж IV Сорбонна)

Мацей Качмарчик (Варшавский  
университет)

#11(75), 2021 part 4  
Eastern European Scientific Journal  
(St. Petersburg, Russia)  
The journal is registered and published in Russia  
The journal publishes articles on all scientific  
areas.  
The journal is published in Russian, English  
and Polish.

Articles are accepted till the 30th day of each  
month.  
Periodicity: 12 issues per year.  
Format - A4, color printing  
All articles are reviewed  
Free access to the electronic version of journal

Editorial

Editor-in-chief - Adam Barczuk

Mikolaj Wisniewski

Szymon Andrzejewski

Dominik Makowski

Pawel Lewandowski

Scientific council

Adam Nowicki (University of Warsaw)

Michal Adamczyk (Institute of International  
Relations)

Peter Cohan (Princeton University)

Mateusz Jablonski (Tadeusz Kosciuszko  
Cracow University of Technology)

Piotr Michalak (University of Warsaw)

Jerzy Czarnecki (Jagiellonian University)

Kolub Frennen (University of Tübingen)

Bartosz Wysocki (Institute of International  
Relations)

Patrick O'Connell (Paris IV Sorbonne)

Maciej Kaczmarczyk (University of Warsaw)

**Давид Ковалик (Краковский технологический университет им. Тадеуша Костюшко)**

**Питер Кларквуд (Университетский колледж Лондона)**

**Игорь Дзедзич (Польская академия наук)**

**Александр Клиmek (Польская академия наук)**

**Александр Роговский (Ягеллонский университет)**

**Кехан Шрайнер (Еврейский университет)**

**Бартош Мазуркевич (Краковский технологический университет им. Тадеуша Костюшко)**

**Энтони Маверик (Университет Бар-Илан)**

**Миколай Жуковский (Варшавский университет)**

**Матеуш Маршалек (Ягеллонский университет)**

**Шимон Матысяк (Польская академия наук)**

**Михал Невядомский (Институт международных отношений)**

**Главный редактор - Адам Барчук**

1000 экземпляров.

Отпечатано в ООО «Логика+»

198320, Санкт-Петербург,

Город Красное Село,

ул. Геологическая,

д. 44, к. 1, литера А

«Восточно Европейский Научный Журнал»

Электронная почта: [info@eesa-journal.com](mailto:info@eesa-journal.com),

<https://eesa-journal.com/>

**Dawid Kowalik (Kracow University of Technology named Tadeusz Kościuszko)**

**Peter Clarkwood (University College London)**

**Igor Dziedzic (Polish Academy of Sciences)**

**Alexander Klimek (Polish Academy of Sciences)**

**Alexander Rogowski (Jagiellonian University)**

**Kehan Schreiner (Hebrew University)**

**Bartosz Mazurkiewicz (Tadeusz Kościuszko Cracow University of Technology)**

**Anthony Maverick (Bar-Ilan University)**

**Mikołaj Żukowski (University of Warsaw)**

**Mateusz Marszałek (Jagiellonian University)**

**Szymon Matysiak (Polish Academy of Sciences)**

**Michał Niewiadomski (Institute of International Relations)**

**Editor in chief - Adam Barczuk**

1000 copies.

Printed by Logika + LLC

198320, Region: St. Petersburg,

Locality: Krasnoe Selo Town,

Geologicheskaya 44 Street,

Building 1, Litera A

"East European Scientific Journal"

Email: [info@eesa-journal.com](mailto:info@eesa-journal.com),

<https://eesa-journal.com/>