

МИНИСТЕРСТВО НАУКИ И ВЫСШЕГО ОБРАЗОВАНИЯ РФ  
СИБИРСКОЕ ОТДЕЛЕНИЕ РОССИЙСКОЙ АКАДЕМИИ НАУК  
ФЕДЕРАЛЬНЫЙ ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКИЙ ЦЕНТР «ИНСТИТУТ ЦИТОЛОГИИ И  
ГЕНЕТИКИ СИБИРСКОГО ОТДЕЛЕНИЯ РОССИЙСКОЙ АКАДЕМИИ НАУК»  
НАУЧНО-ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКИЙ ИНСТИТУТ КЛИНИЧЕСКОЙ И  
ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЙ ЛИМФОЛОГИИ – ФИЛИАЛ ФЕДЕРАЛЬНОГО  
ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКОГО ЦЕНТРА ИНСТИТУТ ЦИТОЛОГИИ И ГЕНЕТИКИ  
СО РАН (НИИКЭЛ – ФИЛИАЛ ИЦиГ СО РАН)  
ФГБОУ ВО «НОВОСИБИРСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ  
УНИВЕРСИТЕТ» МИНЗДРАВА РОССИИ  
НОВОСИБИРСКИЙ НАЦИОНАЛЬНЫЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ  
ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ  
МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ НОВОСИБИРСКОЙ ОБЛАСТИ  
НАУЧНОЕ МЕДИЦИНСКОЕ ОБЩЕСТВО АНАТОМОВ, ГИСТОЛОГОВ  
И ЭМБРИОЛОГОВ

## **XIV**

МЕЖДУНАРОДНАЯ  
НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКАЯ  
КОНФЕРЕНЦИЯ

# **ЛИМФОЛОГИЯ: ОТ ФУНДАМЕНТАЛЬНЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ К МЕДИЦИНСКИМ ТЕХНОЛОГИЯМ**

Памяти академика Ю.И. Бородина

26-27 марта 2021  
Новосибирск

УДК 611.41/42  
Ф94

**Лимфология: от фундаментальных исследований к медицинским технологиям:** Материалы XIV международной научно-практической конференции памяти академика Ю.И. Бородина, 26-27 марта 2021г. – Новосибирск, 2021. – Т.2.– 245 с.

© НИИКЭЛ – филиал ИЦиГ СО РАН, 2021

ISBN 978-5-85979-322-8

© НГМУ, 2021

МОРФОФУНКЦИОНАЛЬНЫЕ ИЗМЕНЕНИЯ В СЕЛЕЗЕНКЕ  
ПРИ СИСТЕМАТИЧЕСКОМ ВОЗДЕЙСТВИИ  
ГИПЕРГРАВИТАЦИИ В ЭКСПЕРИМЕНТЕ

\*Мороз Г.А., Кривенцов М.А., Кутя С.А.

*ФГАОУ ВО «Крымский федеральный университет  
им. В.И. Вернадского», г. Симферополь, Россия*  
[moroz062@yandex.ru](mailto:moroz062@yandex.ru)

**Введение.** Одной из актуальных медико-биологических проблем является установление закономерностей адаптации организма к различным неблагоприятным факторам окружающей среды. В современных условиях особый интерес представляет изучение особенностей реактивности организма на гравитационные перегрузки, воздействующие на летчиков при выполнении высокоманевренных полетов [1, 2]. Выраженность защитных реакций организма на внешние воздействия во многом зависит от морфофункционального состояния периферических органов иммуногенеза и, в частности, селезенки, играющей важную роль в обеспечении естественной резистентности [3-5]. Однако на сегодняшний день в научной литературе практически отсутствуют данные об особенностях реактивности селезенки на систематическое воздействие гравитационных перегрузок значительных величин.

**Цель исследования** – изучить морфофункциональные изменения селезенки половозрелых крыс при повторяющемся гравитационном воздействии величиной 9 g.

**Материал и методы.** Изучали структуру селезенки у половозрелых крыс-самцов линии Вистар (200-220 г). Животные были разделены на три серии (по 12 крыс в каждой: 6 – контроль, 6 – эксперимент). Экспериментальных крыс ежедневно на протяжении 10, 30 и 45 дней подвергали воздействию поперечно-направленных гравитационных перегрузок величиной 9 g в виде следующих друг за другом трех “площадок” продолжительностью по 3 мин с двумя 30-ти сек перерывами между ними. Гипергравитация моделировалась путем вращения животных в контейнерах экспериментальной центрифуги Ц-2/500. Контрольные крысы не подвергались гравитационным перегрузкам. Животных выводили из опыта на следующий день после последнего сеанса гипергравитации путем

декапитации под эфирным наркозом. Эксперимент был выполнен с соблюдением биоэтических норм. Забор, фиксацию материала и изготовление парафиновых блоков выполняли согласно общепринятым методикам работы с лимфоидными органами. Готовили серийные поперечные срезы селезенки в области ворот толщиной 4-6 мкм. Для изучения структурных компонентов органа срезы окрашивали гематоксилином и эозином, по ван Гизону, азур П-эозином, ставили ШИК-реакцию с докраской ядер гематоксилином Караца и импрегнировали азотнокислым серебром по Футу. Для изучения ультраструктурных особенностей использовали трансмиссионную электронную микроскопию. Детали гистологического строения изучали с помощью цитоморфологического комплекса на базе микроскопа Olympus CX 31. В среде морфометрической программы ImageJ производили вычисления относительных площадей, средних площадей зон белой пульпы, а также подсчет в них клеточных популяций на площади 1000 мкм<sup>2</sup>. Количественные показатели обрабатывали с использованием методов вариационной статистики (критерий Стьюдента). Достоверными считали данные с погрешностью меньше 5% ( $p < 0,05$ ).

**Результаты и обсуждение.** Установлено, что при 10 дневном воздействии на фоне реактивных циркуляторных расстройств наблюдается уменьшение размеров лимфоидных структур с увеличением плотности клеточной популяции, прежде всего, за счет увеличения числа зрелых форм лимфоцитов. Доля клеток с признаками дегенеративных изменений возрастает. При этом повышается функциональная активность маргинальной зоны и герминативных центров лимфатических узелков, что является проявлением развивающихся компенсаторных процессов в лимфоидной ткани селезенки на повторяющееся стрессорное воздействие перегрузок. При увеличении повторяемости гипергравитационного воздействия до 30 сеансов в сосудистом русле селезенки преобладают компенсаторно-приспособительные изменения. Циркуляторные нарушения провоцируют кумуляцию гипоксического состояния органа, подтверждением чего является увеличение во всех структурах белой пульпы количества деструктивно измененных клеток и снижение плотности клеточной

популяции. При этом близкие к контрольным данным показатели микротопографии и перераспределения структурных компонентов белой пульпы в пользу лимфатических периартериальных влагалищ говорят о развитии стойких адаптационных процессов в селезенке на увеличение кратности систематического действия гипергравитации. У крыс зрелого возраста в селезенке происходит перераспределение структурных компонентов белой пульпы в пользу лимфатических периартериальных влагалищ. При этом плотность клеточной популяции снижается, возрастает относительное содержание клеток с признаками деструкции. При 45 дневном воздействии гравитационных перегрузок в селезенке крыс выявляются морфофункциональные признаки, свидетельствующие об угнетении лимфоидной ткани на фоне нарастающей гипоксии органа. Доля белой пульпы сокращается на 33,33% ( $p < 0,05$ ), сопровождаясь нарастающей делимфотизацией. Отмечается высокое содержание деструктивно измененных клеток во всех зонах белой пульпы. Уровень лимфоцитопоза значительно снижен по сравнению с контролем, о чем свидетельствует отсутствие в герминативных центрах клеток с картинами митозов и резкое уменьшение числа молодых (бластных) форм клеток. В целом, такие преобразования могут снижать резистентность иммунной системы крыс к неблагоприятным факторам окружающей среды.

**Выводы.** Систематическое воздействие гравитационных перегрузок значительных величин вызывает существенные изменения структурно-функциональной организации селезенки половозрелых крыс. Наряду с гемодинамическими изменениями, происходит структурная и функциональная перестройка лимфоидной ткани, характер и степень выраженности которой зависит от количества повторений перегрузок.

#### **Литература:**

1. Пономаренко В.А. Лекции: медико-психологические проблемы деятельности лётчика в высокоманевренном полёте. *Авиакосмическая и экологическая медицина*. 2001; 35(2): 22-26.
2. Хоменко М.Н., Бухтияров И.В., Малащук Л.С. Оценка переносимости перегрузок +Gz после моделирования 8-часового полета. *Авиакосмическая и экологическая медицина*. 2005; 39 (5): 31-36.

3. Григоренко Д.Е., Краснов И.Б., Сапин М.Р. Структурно-функциональная организация лимфоидной ткани селезенки после воздействия гипергравитации. *Морфология*. 2003; 123 (3): 60-64.
4. Мороз Г.А., Кривенцов М.А. Морфофункциональные особенности селезенки неполовозрелых крыс линии Вистар при повторяющемся гипергравитационном воздействии. *Вестник проблем биологии и медицины*. 2011; 2 (2): 188-191.
5. Cesta MF. Normal structure, function and histology of the spleen. *Toxicologic Pathology*. 2006; 34: 455-465.

**Ключевые слова:** морфология; селезенка; крыса; гипергравитация.

ЭФФЕКТИВНОСТЬ ТРЕТЬЕГО ЭТАПА РЕАБИЛИТАЦИИ  
У ПАЦИЕНТОВ ПОСЛЕ ПЕРЕНЕСЕННОЙ НОВОЙ  
КОРОНАВИРУСНОЙ ИНФЕКЦИИ COVID-19  
В УСЛОВИЯХ ФИЛИАЛА «САНАТОРИЙ «ЕЛЬЦОВКА»  
ФГБУ СКК «ПРИВОЛЖСКИЙ» МО РФ

Морозова М.С.

*Филиал «Санаторий «Ельцовка» ФГБУ «СКК Приволжский»  
МО РФ, г. Новосибирск Россия  
[morozovamms@mail.ru](mailto:morozovamms@mail.ru)*

**Введение.** Реабилитация больных после перенесенной коронавирусной инфекции является одной из актуальных и социально значимых тем на данный момент не только в нашей стране, но и во всем мире. По данным Всемирной Организации Здравоохранения по состоянию на март 2021 года всего подтвержденных случаев коронавирусной инфекции- 38.997.346. Коронавирус SARS-CoV-2 способен вызывать различные формы заболеваний – от легкой острой респираторной инфекции до тяжелого острого респираторного синдрома. Но наиболее распространенным проявлением нового заболевания является двусторонняя полисегментарная пневмония. В связи с высоким риском развития осложнений и частой инвалидностью у пациентов после перенесенной новой коронавирусной инфекции COVID-19,

необходима разработка и изучение эффективных методов реабилитации.

**Цель работы** – изучение лечебной эффективности комплексного подхода в реабилитации пациентов после перенесенной новой коронавирусной инфекции COVID-19.

**Материалы и методы.** Для реализации поставленной нами цели в условиях санатория были обследованы и получили комплексное лечение 46 пациентов в возрасте от 23 до 65 лет с диагнозом: состояние после перенесенной пневмонии, вызванной новой коронавирусной инфекцией COVID-19. На третий этап медицинской реабилитации поступали пациенты через 14 дней после стационарного лечения с подтвержденным случаем COVID-19. Продолжительность медицинской реабилитации составляла 21 день. По Шкале реабилитационной маршрутизации состояние пациентов было оценено на 1-3 балла. В комплексном лечении пациентов использовались следующие методы – воздействие низкоинтенсивным лазерным излучением, электрофорез с применением салфеток на основе природной подземной йодобромной воды, аэрозольтерапия, галотерапия, ванны хвойные, циркулярный душ, лечебный массаж, фитотерапия, дыхательная гимнастика, скандинавская ходьба. С целью контроля эффективности проводимого лечения пациентам при поступлении в санаторий и при выписке проводились: спирография, пульсоксиметрия, оценка выраженности одышки по шкале MRS, оценка интенсивности тревоги и депрессии по Госпитальной шкале тревоги и депрессии (HADS).

**Результаты и обсуждения.** По результатам проведенного исследования можно сказать, что комплексный подход в восстановлении пациентов после перенесенной новой коронавирусной инфекции COVID-19 на третьем этапе реабилитации помог улучшить вентиляционную функцию легких, бронхиальную проходимость, возросли показатели жизненной ёмкости легких, купировались остаточные явления перенесенной инфекции, улучшилось психоэмоциональное состояние. По данным спирографии наблюдалась положительная динамика с общим процентом улучшения до 17,0%. По данным пульсоксиметрии –

улучшение сатурации крови кислородом на 1,5%. По шкале одышки MRS – положительная динамика наблюдалась у 51,3% пациентов. По госпитальной шкале тревоги и депрессии (HADS) – улучшение показателей на 3-4 балла.

**Выводы.** Таким образом, при помощи комплексного подхода в реабилитации пациентов после перенесенной коронавирусной инфекции с использованием воздействия низкоинтенсивного лазерного излучения, электрофореза с применением салфеток на основе природной подземной йодобромной воды, аэрозольтерапии, галотерапии, гидротерапии (ванны хвойные, циркулярный душ), лечебного массажа, дыхательной гимнастики, скандинавской ходьбы, мы добились значительных результатов в виде улучшения общего самочувствия пациентов, купирования остаточных явлений инфекции, улучшения вентиляционной функции легких и бронхиальной проходимости, улучшения психоэмоционального состояния. Третий этап реабилитации является необходимым этапом в восстановлении организма после перенесенной коронавирусной инфекции.

#### **Литература:**

1. Медицинская реабилитация пациентов, перенесших COVID-19, в военных санаторно-курортных организациях Минобороны России. Методические рекомендации / под ред. Д.В. Тришкина. М. 2020; 63с.
2. Физиотерапия и реабилитация. Книга II / Под ред. В.М.Боголюбова. М.: Издательство БИНОМ. 2014; 312 с. ил.
3. Техника и методики физиотерапевтических процедур. Справочник. Под редакцией академика РАМН профессора В.М.Боголюбова. Пятое издание. М: Издательство БИНОМ. 2016. - <https://www.who.int/>.
4. Пономаренко Г.Н. Физические методы лечения: Справочник. – 4-е изд., переработанное и дополненное. Санкт-Петербург. 2011; 319 с.
5. Пономаренко Г.Н., Ковлен Д.В. Физическая и реабилитационная медицина. Клинические рекомендации, основанные на доказательствах: 3-е изд-е, переработанное и дополненное. //Г.Н.

Пономаренко, Д.В. Ковлен / Под ред. Акад. А.Н. Разумова. М.: Наука. 2020; 248 с. ISBN 978-5-02-040770-1.

6. Геннадий Пономаренко: реабилитация после коронавирусной инфекции. ON-LINE версия журнала «Санаторно-курортная отрасль». Дата публикации: 14.07.2020. <http://sko-online.ru/>.

**Ключевые слова:** реабилитация; коронавирусная инфекция; санаторий.

АПОПТОЗ И НЕКРОЗ МИОЦИТОВ ПРИ ПОСЛЕРОДОВОЙ  
ИНВОЛЮЦИИ МИОМЕТРИЯ МЫШЕЙ ПРИ ОСТРОМ ССL<sub>4</sub>-  
ИНДУЦИРОВАННОМ ГЕПАТОЗЕ И ЕГО КОРРЕКЦИИ  
ИММОБИЛИЗИРОВАННОЙ ГИАЛУРОНИДАЗОЙ

<sup>1</sup>Надеев А.П., <sup>1</sup>Поротникова Е.В., <sup>1</sup>Мадонов П.Г., <sup>2</sup>Бгатова Н.П.

<sup>1</sup>Новосибирский государственный медицинский университет,  
г. Новосибирск, Россия; <sup>2</sup>Научно-исследовательский институт  
клинической и экспериментальной лимфологии – филиал ФИЦ ИЦиГ  
СО РАН, г. Новосибирск, Россия  
[nadeevngma@mail.ru](mailto:nadeevngma@mail.ru)

**Введение.** Острые и хронические заболевания печени у беременных входят в нозологическую структуру материнской смертности [1]. Это обусловлено ростом заболеваемости вирусными гепатитами, особенно вирусным гепатитом В и С, приемом лекарственных препаратов, хроническим алкоголизмом, циррозом печени и др. Кроме того, нередко сама беременность может вызывать острое повреждение печени [2]. Эти патологические состояния и заболевания могут привести к прерыванию беременности, преждевременным родам и нарушению инволюции матки в послеродовом периоде, перинатальным потерям [3]. В настоящее время известны различные лекарственные препараты, обладающие гепатопротективным эффектом, однако, несмотря на это, продолжается активная работа по поиску и разработке новых перспективных лекарственных средств. Например, используют препараты, полученные путем фармакологической стимуляции эндогенных стволовых клеток организма [4]. К таким препаратам

относится иммобилизованная с помощью электронно-лучевого синтеза гиалуронидаза (ИГ).

**Цель работы** – изучить структурные проявления послеродовой инволюции миометрия мышей линии C57Bl/6 при коррекции ИГ острого CCL<sub>4</sub>-индуцированного во время беременности гепатоза.

**Материалы и методы.** Эксперимент выполнен на 100 самках мышей линии C57Bl/6, двухмесячного возраста, массой 20-22 г. Беременность у самок определяли со дня обнаружения во влагалище копулятивной пробки. Острый гепатоз индуцировали на 13-14 сутки беременности, внутрибрюшинным введением 50% раствора тетрахлорметана на оливковом масле, однократно, в дозировке 0,3 мл/кг [2]. Коррекцию острого гепатоза проводили на следующие сутки после введения тетрахлорметана (с 14-15 суток беременности) в течение 5 дней, однократным внутрибрюшинным введением препарата ИГ в дозировке 1 ЕД на мышь (всего 5 ЕД). разработанный ООО «Сантифик фьючер менеджмент» (г. Новосибирск) и НИИ фармакологии СО РАН (г. Томск). Мыши были разделены на 3 группы: 1-я группа – контрольная, мыши с физиологически развивающейся беременностью, забранные на 1-е и 10-е сутки после родов, 2-я группа – мыши с острым CCL<sub>4</sub>-индуцированным гепатозом, забранные на 1-е, 3-е, 5-е и 10-е сутки после родов; 3-я группа – мыши с острым CCL<sub>4</sub>-индуцированным гепатозом и коррекцией ИГ, забранные на 1-е, 3-е, 5-е и 10-е сутки после родов. Образцы матки окрашивали гематоксилином и эозином. При морфометрии подсчитывали объемную плотность (Vv) миоцитов в состоянии апоптоза, интерстициальных цитоплазматических конгломератов, являющихся морфологическим отражением процесса клазмацитоза и некротизированных миоцитов [5].

**Результаты и обсуждение.** На 1-е сутки послеродового периода объемная плотность (Vv) интерстициальных цитоплазматических конгломератов в 1-й контрольной группе составила  $2,35 \pm 0,23$ , во 2-й группе с острым CCL<sub>4</sub>-индуцированным гепатозом –  $1,35 \pm 0,2$  и 3-й группе с коррекцией ИГ –  $1,14 \pm 0,14$ . Объемная плотность (Vv) апоптотически измененных миоцитов на 1-е сутки во всех группах была примерно одинаковой: в 1-й контрольной группе

показатель составил  $0,32 \pm 0,05$ , в 2-й группе –  $0,36 \pm 0,06$ , а в 3-й группе (ИГ) –  $0,37 \pm 0,07$ . Показатель объемной плотности ( $V_v$ ) некротизированных миоцитов на 1-е сутки в 1-й контрольной группе составил  $0,32 \pm 0,06$ , во 2-й группе –  $0,32 \pm 0,07$ , а в 3-й группе (ИГ) –  $0,1 \pm 0,04$ . На 3-и сутки после родов в 2-й группе объемная плотность ( $V_v$ ) цитоплазматических конгломератов составила  $1,87 \pm 0,22$ , в то время как в 3-й группе (ИГ) этот показатель составил  $2,3 \pm 0,25$ . Показатель объемной плотности ( $V_v$ ) миоцитов в состоянии апоптоза в 2-й группе –  $0,22 \pm 0,05$ , в 3-й группе (ИГ) –  $0,38 \pm 0,07$ . Показатель объемной плотности ( $V_v$ ) некротизированных миоцитов в 2-й группе составил –  $0,04 \pm 0,02$ , в 3-й группе (ИГ) –  $0,01 \pm 0,01$ . На 5-е сутки после родов в 2-й группе объемная плотность ( $V_v$ ) цитоплазматических конгломератов составила  $3,2 \pm 0,24$ , в 3-й группе (ИГ) этот показатель составил  $3,7 \pm 0,33$ . Объемная плотность ( $V_v$ ) миоцитов в состоянии апоптоза в 2-й группе –  $0,43 \pm 0,06$ , в 3-й группе (ИГ) –  $0,38 \pm 0,07$ . Показатель объемной плотности ( $V_v$ ) некротизированных миоцитов в 2-й группе составил –  $0,12 \pm 0,03$ , в 3-й группе (ИГ) –  $0,03 \pm 0,02$ . На 10-е сутки послеродового периода объемная плотность ( $V_v$ ) интерстициальных цитоплазматических конгломератов в 1-й группе составила  $0,01 \pm 0,01$ , в 2-й группе с острым ССЛ<sub>4</sub>-индуцированным гепатозом –  $1,76 \pm 0,2$  и в 3-й группе с коррекцией иммобилизированной гиалуронидазой –  $0,48 \pm 0,08$ . Объемная плотность ( $V_v$ ) апоптотически измененных миоцитов на 10-е сутки в 1-й контрольной группе составила  $0,21 \pm 0,05$ , в 2-й группе –  $0,3 \pm 0,05$ , а в 3-ей группе (ИГ) –  $0,07 \pm 0,03$ . Показатель объемной плотности ( $V_v$ ) некротизированных миоцитов на 10-е сутки в 1-й контрольной группе составил  $0,01 \pm 0,01$ , во 2-й группе –  $0,05 \pm 0,03$ , а в 3-й группе (ИГ) –  $0,01 \pm 0,01$ .

### **Выводы:**

1) Преобладающим механизмом инволюции миометрия при коррекции ИГ в условиях острого токсического гепатоза на 1-5-е сутки послеродового периода явился клазмацитоз лейомиоцитов, в то же время апоптоз и некроз клеток были незначительны.

2) Послеродовая инволюция миометрия ИГ в условиях острого токсического гепатоза при коррекции острого гепатоза ИГ завершалась к 10-е суткам.

### Литература:

1. Надеев А.П., Жукова В.А. Патологическая анатомия акушерских заболеваний. – Новосибирск: Наука, 2018. – 212 с.
2. Ma K., D. Berger, N. Reau Liver diseases during pregnancy. *Clin. Liv. Dis.* 2019. (23)2:345-361.
3. Pimpin L, Cortez-Pinto H, Negro F. Burden of liver disease in Europe: epidemiology and analysis of risk factors to identify prevention policies. *J. Hepatol.* 2018. 69(3): 718-735.
4. Дыгай А.М., Жданов В.В., Зюзьков Г.Н. и др. Гепатопротекторные эффекты иммобилизованных препаратов гранулоцитарного колониестимулирующего фактора и гиалуронидазы и механизмы их развития. *Клет. техн. в биол. и мед.* 2012; (1): 14-18.
5. Шкурупий В.А. Миометрий при беременности и после родов: механизмы клеточных преобразований. - Новосибирск: Наука, 2012. – 147с.

**Ключевые слова:** миометрий; послеродовая инволюция; токсический гепатит, мышцы.

ПАМЯТИ ГОРДЕЯ МАКСИМОВИЧА ИОСИФОВА,  
ОСНОВАТЕЛЯ ОТЕЧЕСТВЕННОЙ ШКОЛЫ ЛИМФОЛОГОВ  
\*Насонова Н.А., Соколов Д.А., Кварацхелия А.Г., Карандеева А.М.  
ФГБОУ ВО «ВГМУ им. Н.Н. Бурденко» Минздрава России,  
г. Воронеж, Россия  
[nata.nasonova.79@mail.ru](mailto:nata.nasonova.79@mail.ru)

Развитие отечественной науки в 30-х годах XX века характеризовалось подъемом и дало начало многим, ранее не изученным, разделам и специальностям. Одним из наиболее ярких представителей отечественной школы морфологов того времени является Г.М. Иосифов, который внес огромный вклад в современные представления о строении и функции лимфатической системы человека и животных, а также разработал методы сохранения трупного материала. Научные труды Гордея Максимовича внесли огромный вклад в анатомию, как в науку, положили начало сравнительной анатомии лимфатической системы [1]. Профессор Г.М. Иосифов является основоположником

воронежской школы лимфологов, кроме этого, первым заведующим кафедрой анатомии человека, основателем анатомического музея медицинского факультета Воронежского университета. Гордей Максимович Иосифов родился 3 января 1870 года во Владикавказе в купеческой семье. В 1889 году обучался во Владикавказской классической гимназии, после окончания которой продолжил свое образование на медицинском факультете Харьковского университета, который закончил в 1894 году со степенью лекаря и званием уездного врача. В том же году Г.М. Иосифов был оставлен профессором М.А. Поповым на кафедре нормальной анатомии Харьковского университета помощником прозектора. 18 ноября 1899 Гордей Максимович в совете Харьковского университета защитил диссертацию на тему «К вопросу о нервах gl. thymus у человека» на соискание ученой степени доктора медицины. 14 декабря 1903 года Гордей Максимович был назначен приват-доцентом Харьковского университета. Пробную лекцию на звание приват-доцента Г.М. Иосифов посвящает общему обзору лимфатической системы человека. Еще в начале своей карьеры Г.М. Иосифов занимается инъецированием лимфатической системы животных и человека, в дальнейшем эта малоизученная область морфологии целиком овладевает его вниманием. В 1903 году увидела свет научная работа Г.М. Иосифова, посвященная сравнительной анатомии лимфатической системы под названием «К учению о лимфатической системе у головостика, лягушки и ящерицы». Данная работа была опубликована в «Известиях Академии наук» в Петербурге.

В 1904 году профессор Иосифов представил свою научную работу на тему «Начало грудного протока и его расширение», которую Бартельс в 1909 году назвал «первым планомерным статистическим исследованием в данной области». Гордеем Максимовичем был произведен анализ 40 препаратов грудного протока и образующих его коллекторов, инъецированных изобретенной автором работы тушь-желатиновой массой. Иосифов установил варианты слияния поясничных и кишечного лимфатических стволов, форму и положение млечной цистерны грудного протока, положив, таким образом, начало изучению

индивидуальной изменчивости лимфатической системы [2]. В 1904 году Г.М. Иосифов принимает участие в IX Пироговском съезде врачей в Петербурге, где демонстрирует свои препараты и докладывает о методах инъекций лимфатических сосудов. 15 сентября 1904 года Г.М. Иосифов уезжает в Европу, где в течение 11 месяцев работает в музеях и анатомических институтах различных городов, таких как Варшава, Мюнхен, Цюрих, Париж. В Павии Гордей Максимович, работая в анатомическом музее, познакомился с восковыми муляжами лимфатической системы человека. Из Швейцарии Иосифов уезжает в Италию, путешествуя по университетским городам этой страны. Научная работа «К учению о лимфатической системе у головастика, лягушки и ящерицы» была продолжена Гордеем Максимовичем во время командировки на русской морской биологической станции в Ветла Франко в Италии на морских рыбах. Интерес Гордея Максимовича к лимфатической системе вылился в доклад о лимфатических сосудах и органах движения лимфы у костистых рыб, который был представлен на заседании Парижского биологического общества и имел большой успех. Также Г.М. Иосифов изучал головные синусы – пассивные лимфатические сердца угря в сравнении с лимфатическими сердцами низших позвоночных животных. Гордеем Максимовичем были опубликованы работы «Значение расширения грудного протока для движения лимфы» и «Истечение лимфы в кровь у позвоночных» в журнале «Русский врач» в 1904 и 1905 годах. В данных научных трудах были изучены пассивные и активные механизмы оттока лимфы в венозное русло различных животных, было сделано предположение о механическом действии ритмически сокращающейся диафрагмы на проходящую между ножками диафрагмы млечную цистерну. Вторая работа освещала филогенез активных и пассивных механизмов оттока лимфы в кровь у позвоночных. По пути из Парижа профессор Г.М. Иосифов сделал остановку в Берлине, где продолжил свою работу в Анатомическом институте у профессора Вальдейера, что вылилось в научный труд «Имеет ли послед лимфатические сосуды?». Анализируя инъецированные плаценты животных и человека, Гордей Максимович доказал отсутствие лимфатических образований у последних.

10 февраля 1906 года Гордей Максимович становится экстраординарным, а 17 января 1911 года ординарным профессором на кафедре нормальной анатомии Томского университета, заведует которой до 1923 года. Параллельно с работами по консервации натуральных препаратов Иосифов продолжает исследование лимфатической системы. Впервые в мире им были инъецированы глубокие лимфатические сосуды конечностей. В 1914 году в Томске под авторством Гордея Максимовича выходит монография «Лимфатическая система человека с описанием аденоидов и органов движения лимфы». Данная научная работа была новаторской и удостоилась Премии имени П.А. Загорского от Военно-медицинской Академии, а в 1930 году была переведена на немецкий язык и переиздана в Германии [3].

В 1923 году Гордей Максимович Иосифов переезжает в Воронеж, где возглавил кафедру нормальной анатомии человека. В первую очередь в Воронеже Г.М. Иосифов принялся за изготовление препаратов для анатомического музея и организацию препаровочных работ студентов, после чего он продолжил свои научные исследования. В 1926-1927 годах Иосифов разработал методы исследования глубокой лимфатической системы конечностей, туловища, головы и шеи, занимался инъецированием глубоких лимфатических сосудов конечностей, применив для этого интерстициальную инъекцию массы Герота в синовиальные оболочки суставов, апоневрозы, надкостницы, мышцы подошвы и предплечья. 24 марта 1933 г. после тяжелой болезни Гордей Максимович Иосифов умер в г. Воронеже. По мнению советского лимфолога Д.А. Жданова, Г.М. Иосифов является основателем отечественной школы анатомов, осуществляющих изучение лимфатической системы [4]. Научная значимость работ Гордея Максимовича признана во всем мире, что дает основание считать его одним из самых ярких анатомов 20 века.

#### **Литература:**

1. Алексеева Н.Т. Первый русский профессор Московского университета / Н.Т. Алексеева, Д.Б. Никитюк, С.В. Ключкова, Е.М. Капура-Бреховских, И.С. Рог // Журнал анатомии и гистопатологии. 2018. Т. 7. № 2. С. 110-113.

2. Алексеева Н.Т., Соколов Д.А., Кварацхелия А.Г., Анохина Ж.А. Карандеева А.М. Кафедра нормальной анатомии: от истоков до наших дней; под ред. И. Э. Есауленко. Воронеж: ИПЦ «Научная книга», 2019. – 182 с.
3. Прокопьев Н.Я., Назмутдинова В.И., Насонов В.В. Выдающиеся анатомы и их вклад в мировую науку. Часть 10. Педагогика высшей школы. 2017. 2(8). С. 17-23.
4. Чаплыгина Е.В., Каплунова О.А., Кучиева М.Б., Крымшамхалова С.Д. Анатом, чье имя навсегда вписано в летопись ростовской анатомической школы. Журнал анатомии и гистопатологии. 2018; 7(4): 119к-120.

**Ключевые слова:** анатомия; лимфатическая система; обучение; морфология.

## ВЛИЯНИЕ СЕЛЕКТИВНОГО АГОНИСТА КАППА ОПИОИДНЫХ РЕЦЕПТОРОВ НА СОКРАТИТЕЛЬНУЮ АКТИВНОСТЬ БРЫЖЕЕЧНЫХ ЛИМФАТИЧЕСКИХ СОСУДОВ КРЫСЫ

\*Нечайкина О.В., Петунов С.Г.

*ФГУП «Научно-исследовательский институт гигиены, профпатологии и экологии человека» ФМБА России,  
Ленинградская область, Россия  
[olga2278@mail.ru](mailto:olga2278@mail.ru)*

**Введение.** Опиоидные пептиды (ОП, эндогенные опиаты) – группа нейропептидов, являющихся эндогенными агонистами опиоидных рецепторов (ОР) и обладающих широким спектром активности, в первую очередь – анальгезирующим действием. В состоянии физического и эмоционального покоя эндогенные опиаты определяются в плазме крови в относительно низких концентрациях [1]. Оперативные вмешательства, психоэмоциональное возбуждение, продолжительные физические нагрузки и другие стрессовые состояния сопровождаются повышением уровня опиоидных пептидов в крови и интерстиции за счет увеличения их секреции клетками передней доли гипофиза, кардиомиоцитами, клетками иммунной системы, локализованными, в том числе, в органах ЖКТ. Повышенный уровень ОП в периферической крови способствует

формированию эффектов нейро- и кардиопротекции, повышению устойчивости организма к действию стрессорных стимулов [1]. Наличие ОР в эндотелии и гладкомышечных клетках кровеносных сосудов является морфологической предпосылкой для обоснования вазодилатирующих эффектов опиоидных агонистов [2]. Абсорбция ОП из интерстициального пространства осуществляется главным образом в лимфатические капилляры, из которых по лимфатическим сосудам, посредством механизмов активного и пассивного транспорта, ОП перемещаются в системный кровоток. В современной литературе отсутствуют сведения об экспрессии ОР в лимфатических сосудах. Результаты экспериментальных исследований с применением агонистов и селективных антагонистов ОР свидетельствуют в пользу того, что вазоактивные реакции лимфатических сосудов могут быть опосредованы действием опиатов на специфические рецепторы. Обнаружено, что применение селективных агонистов  $\delta$ -ОР DPDPE и  $\mu$ -ОР DAMGO приводило к уменьшению производительности лимфатических сосудов, преимущественно за счет снижения амплитуды одиночных сокращений [3]. Сходный эффект выявлен при использовании эндогенного опиоида  $\beta$ -эндорфина, являющегося неселективным агонистом ОР [4]. Вместе с тем было показано, что  $\beta$ -эндорфин может способствовать увеличению производительности лимфатических сосудов при моделировании стрессорных воздействий [5]. Данный эффект может быть следствием активации сигнальных путей, опосредуемых активацией иного типа ОР.

**Цель работы** – оценить сократительную активность брыжеечных лимфатических сосудов белой крысы при воздействии селективного агониста  $\kappa$ -опиоидных рецепторов – U-69593.

**Материалы и методы.** Объект исследования – изолированные кольцевые сегменты брыжеечного лимфатического протока белых крыс-самцов массой 250–300 г. Исследования на биообъектах выполняли с соблюдением правил биоэтики, утвержденных Европейской конвенцией о защите позвоночных животных, используемых для экспериментальных и других целей. После эвтаназии, проведенной методом цервикальной дислокации, животное помещали в препаративную ванночку, конечности

фикси́ровали для предотвращения сдвига при вскрытии брюшной полости. Далее извлекали часть брыжейки с лимфатическими сосудами и вырезали кольцевые сегменты лимфангионов длиной 1,5-2 мм, используя бинокулярный микроскоп ЛОМО МСП-1. Кольцевые сегменты помещали в рабочую камеру миографа Multi Wire Myograph System DMT 610M с проточным термостатируемым ( $37,0 \pm 0,2^\circ\text{C}$ ) раствором Кребса. После завершения нормализации и стабилизационного периода (30 минут) регистрировали исходный уровень спонтанной активности лимфатических сосудов. Регистрируемые параметры: частота, амплитуда фазных сокращений и уровень тонического напряжения. Для адекватной оценки эффективности сократительной активности использовали расчетный показатель минутной производительности, определяемый как площадь под кривой миограммы одиночных сокращений лимфатических сосудов и рассчитываемый с использованием программного обеспечения LabChart v.7. Используемый препарат – селективный агонист  $\kappa$ -ОР U-69593 производства Sigma Aldrich (США). Диапазон исследуемых концентраций –  $1 \times 10^{-11}$  –  $1 \times 10^{-8}$  М, был определен на основании данных о содержании эндогенных ОП в организме людей и экспериментальных животных [6]. Экспозиция препарата в каждой концентрации составляла 10 минут. При анализе результатов оценивали динамику параметров лимфатических сосудов в относительных единицах по сравнению с фоновыми значениями. Статистическую обработку данных проводили с помощью методов описательной и аналитической статистики с использованием программы GraphPad Prism 5.04. За критический уровень значимости принимался  $p=0,05$ . Для описания центральной тенденции использовалось значение среднего арифметического, в качестве меры рассеяния – величина стандартного отклонения. Нормальность распределения выборки оценивали с помощью критерия Колмогорова-Смирнова, существенность различия дисперсий – с помощью критерия Фишера. В случае нормального распределения и не существенных различий дисперсий отличия в выборках оценивали с помощью t-критерия Стьюдента. В случае отличия распределения от нормального и (или) наличия существенных различий дисперсий для оценки внутригрупповых

различий использовали Т-критерий Вилкоксона, для выявления межгрупповых различий применяли U-критерий Манна-Уитни для независимых выборок.

**Результаты и обсуждение.** Представлены показатели сократительной активности интактных изолированных сегментов лимфатических сосудов (n=20): частота сокращений –  $6,02 \pm 0,78$  мин<sup>-1</sup>, амплитуда сокращений –  $0,78 \pm 0,09$  мН, производительность –  $74,19 \pm 15,39$  мН\*мм, тонус –  $0,59 \pm 0,10$  мН. Поскольку параметры фазной лимфатической активности характеризовались существенной вариабельностью, при оценке влияния изучаемого вещества использовались относительные единицы. При воздействии агониста к-ОР U-69593 на лимфатические сосуды в диапазоне концентраций  $1 \times 10^{-10}$  –  $1 \times 10^{-8}$  М наблюдалось увеличение частоты сокращений на 11-13% по сравнению с фоновыми значениями ( $p \leq 0,05$ ). Увеличение амплитуды сокращений было менее значимым, максимальное значение составило 3% по отношению к фону при воздействии концентрации  $1 \times 10^{-8}$  М ( $p \leq 0,05$ ). В результате этих изменений, показатель минутной производительности также вырос с максимальным значением 20% при воздействии концентрации  $1 \times 10^{-9}$  М. Уровень тонического напряжения незначительно увеличился при воздействии концентраций  $1 \times 10^{-9}$  и  $1 \times 10^{-8}$  М, однако эти изменения не были статистически значимыми. Полученные данные представлены в таблице.

Таблица. Изменение параметров сократительной активности лимфатических сосудов под действием агониста к-ОР U-69593. Данные представлены в относительных единицах по отношению к фону, М±SE

U-69593, М	Частота сокращений	Амплитуда сокращений	Производительность	Тонус
$1 \times 10^{-11}$ , n=6	0,99±0,02	1,02±0,01	1,00±0,03	0,95±0,06
$1 \times 10^{-10}$ , n=6	1,12±0,04*	1,01±0,02	1,15±0,06*	0,99±0,07
$1 \times 10^{-9}$ , n=5	1,13±0,04*	1,01±0,02	1,20±0,09	1,05±0,07
$1 \times 10^{-8}$ , n=15	1,11±0,04*	1,03±0,01*	1,13±0,01	1,02±0,03

Примечание: \* – статистически значимые различия по сравнению с фоновыми значениями ( $p \leq 0,05$ ).

Рецепторы, не имеющие прямой связи с эффекторными белками и передающие информацию через G-белок, относятся к рецепторам,

сопряженным с G-белками (GPCR). Классическая рецепторная теория постулировала, что GPCR, существует в равновесии между неактивным и активным состояниями, и что после связывания, все агонисты одинаково способствуют последующему регулированию рецептора и сигнальных каскадов [7]. Классические ОР ( $\mu$ ,  $\delta$  и  $\kappa$ ) соединяются с ингибирующими G-белками, что приводит к закрытию потенциал зависимых кальциевых каналов, стимуляции оттока калия, ведущей к гиперполяризации и снижению продукции циклического аденозинмонофосфата (цАМФ) посредством ингибирования аденилатциклазы [8]. В целом, это приводит к снижению возбудимости клеток, и как следствие, сократимости гладкомышечных клеток. Однако, в нашем случае при воздействии U-69593 наблюдается стимулирующее влияние агониста  $\kappa$ -ОР, что не укладывается в общепринятые механизмы действия опиоидов. Многочисленные исследования оспаривают представленную выше теорию. Согласно современным представлениям, рецептор может существовать в нескольких состояниях, и агонисты могут инициировать выборочную конформацию белка, который, в свою очередь, участвует в определенной сигнализации и регуляторных реакциях рецепторов [9]. Доминирующий сигнальный путь после связывания с агонистом определяется соотношением активных конформаций рецептора, каждая из которых опосредует трансдукцию сигнала через определенный сигнальный каскад. Это соотношение зависит от времени нахождения GPCR в той или иной активной конформации, что, в свою очередь, определяется ее относительной стабильностью. Снижение стабильности одних активных конформаций приводит к повышению доли других, как следствие, вызывает перераспределение интенсивности сигнальных путей в клетке. В большинстве случаев лиганды ортостерического сайта GPCR стабилизируют не одну, а несколько активных конформаций, соотношение которых зависит от микроокружения рецептора, особенностей его структуры, а также доступности и функциональной активности нижележащих звеньев сигнальных каскадов [10].

**Выводы.** Агонист κ-ОР U-69593 обладает стимулирующим влиянием на брыжеечные лимфатические сосуды крысы. U-69593, вероятно, активирует фосфолипазный сигнальный путь, в результате чего повышается концентрация внутриклеточного кальция и активируется протеинкиназа С и, как следствие, повышается функциональная активность гладкомышечных клеток лимфатических сосудов.

### **Литература:**

1. Ozarda Pçöl Y, Ozyurt G, Kilicturgay S, Uncu G, Ulus IH. The decline in serum choline concentration in humans during and after surgery is associated with the elevation of cortisol, adrenocorticotrophic hormone, prolactin and beta-endorphin concentrations. *Neurosci Lett.* 2002; 324(1): 41-4. doi: 10.1016/s0304-3940(02)00171-4.
2. Saeed RW, Stefano GB, Murga JD, Short TW, Qi F, Bilfinger TV, Magazine HI. Expression of functional delta opioid receptors in vascular smooth muscle. *Int J Mol Med.* 2000; 6(6):673-7. doi: 10.3892/ijmm.6.6.673.
3. Нечайкина О.В., Петунов С.Г., Лаптев Д.С. Опиоидэргическая регуляция сократительной активности лимфатических сосудов. *Регионарное кровообращение и микроциркуляция.* 2020;19(3):57-63. <https://doi.org/10.24884/1682-6655-2020-19-3-57-63>.
4. Нечайкина О.В., Петунов С.Г., Радилов А.С. Влияние β-эндорфина на сократительную активность изолированных лимфатических сосудов крысы. *Регионарное кровообращение и микроциркуляция.* 2013;12(3):64-70. <https://doi.org/10.24884/1682-6655-2013-12-3-64-70>.
5. Петунов С.Г., Нечайкина О.В., Радилов А.С., Бобков Д.В., Рембовский В.Р. Реактивность лимфатических сосудов при действии бета-эндорфина на фоне физической нагрузки. *Материалы XXIII съезда Физиологического общества имени И.П. Павлова.* – Воронеж: Издательство «ИСТОКИ», 2017. С.918-920.
6. Hackler L, Zadina JE, Ge LJ, Kastin AJ. Isolation of Relatively Large Amounts of Endomorphin-1 and Endomorphin-2 From Human Brain

- Cortex. *Peptides*. 1997;18 (10):1635–1639. doi.org/10.1016/s0196-9781(97)00259-3.
7. Kenakin T. Principles: receptor theory in pharmacology. *Trends Pharmacol Sci*. 2004; 25(4): 186-92. doi: 10.1016/j.tips.2004.02.012.
  8. McDonald J, Lambert DG. Opioid receptors Continuing Education in Anaesthesia. *Critical Care & Pain*. 2005;5:22-25. doi: 10.1093/bjaceaccp/mki004.
  9. Kenakin T. Functional selectivity and biased receptor signaling. *J Pharmacol Exp Ther*. 2011; 336(2): 296-302. doi: 10.1124/jpet.110.173948.
  10. Бахтюков А.А., Шпаков А.О. Низкомолекулярные аллостерические регуляторы G-белок-сопряженных рецепторов полипептидных гормонов. *Рос. физиол. журн. им. И. М. Сеченова*. 2019; 105(3): 269-283. doi: 10.1134/S0869813919030014.

**Ключевые слова:** изолированные лимфатические сосуды; опиоидные рецепторы; агонисты опиоидных рецепторов.

## МОРФОЛОГИЯ, МЕХАНИЗМЫ РЕГУЛЯЦИИ И РОЛЬ ДРЕНАЖНЫХ СИСТЕМ ЦНС В МЕТАБОЛИЗМЕ ТКАНЕЙ МОЗГА

<sup>1,2</sup>Николенко В.Н., <sup>1</sup>Никитина А.Т., <sup>1\*</sup>Созонова Е.А., <sup>1</sup>Павлив М.П.,  
<sup>1,2</sup>Оганесян М.В., <sup>1,2</sup>Ризаева Н.А.

<sup>1</sup> ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет), кафедра анатомии человека, Москва, Россия; <sup>2</sup>Московский Государственный Университет им. М.В. Ломоносова, кафедра нормальной и топографической анатомии, г. Москва, Россия

[sozonova\\_katya@mail.ru](mailto:sozonova_katya@mail.ru)

**Введение.** В представленной работе были изучены различные данные научных статей о наличии, происхождении и функциях дренажных систем в центральной нервной системе (ЦНС). Ранее считалось, что в ЦНС отсутствует лимфатическая система, однако, по последним данным ученые смогли обнаружить дополнительные системы дренажа помимо имеющихся ранее. В частности, открытие менингеальной лимфатической системы в твёрдой мозговой оболочке

объяснило наличие добавочного пути выведения цереброспинальной и интерстициальной жидкости в кровоток. Роль дренажных систем ЦНС важна в поддержании гомеостаза головного мозга путем отвода макромолекул через нее в шейные лимфатические узлы, но многие механизмы патологии еще остаются неясными. Показано, что менингеальные лимфатические сосуды лишены гладких мышц и лимфатических клапанов [1], что позволяет предположить, что увеличение проницаемости лимфатического эндотелия может быть ведущим фактором церебрального лимфатического дренажа и клиренса.

**Цель работы** – придать прикладное значение полученной информации о работе дренажных систем ЦНС. Данные знания позволят вывести альтернативные способы лечения нейродегенеративных и нейрососудистых заболеваний на новый уровень.

**Материалы и методы.** Поиск данных осуществлялся в электронной базе данных Medline (PubMed), Scopus, Elibrary, Elsevier, eLIBRARY. Для поиска англоязычных статей использовались ключевые слова «glymphatic system», «blood-brain-barrier», «cerebrospinal fluid», «meningeal lymphatics», «aquaporin-4», «neurodegenerative diseases», «interstitial fluid». Для поиска русскоязычных статей были использованы следующие ключевые слова: «лимфатическая система», «менингеальные лимфатические сосуды», «цереброспинальная жидкость», «гемато-энцефалический барьер», «нейродегенеративные заболевания». Оценка релевантности оригинальных англоязычных источников была выполнена в несколько этапов: анализ заголовков, аннотаций и полнотекстовых статей. Сверх того, осуществлялся дополнительный разбор ссылок из найденных источников. Публикации об отдельных наблюдениях, а также работы, в которых были описаны предварительные результаты исследований или дублированы результаты, исключены из анализа.

**Результаты и обсуждение.** Глимфатическая система, гематоэнцефалический барьер (ГЭБ) и их роль в метаболизме ЦНС. Гематоэнцефалический барьер составляют эндотелиальные клетки, которые с одной стороны поддерживаются астроцитами и перицитами, а с другой – сосудами [1, 2]. Только липофильные

молекулы способны с помощью диффузии пройти через ГЭБ. Помимо этого существует активный транспорт при помощи белков-переносчиков. ГЭБ защищает мозг от ионных изменений, поддерживает оптимальное состояние межклеточной жидкости, так как компоненты крови, пересекшие ГЭБ, могут инициировать воспалительные реакции, нарушая деятельность нервной системы. Доказано, что благодаря особым белкам, аквапоринам-4, содержащимся на концах астроцитов, в норме происходит перераспределение жидкости при метаболизме глюкозы в нейронах [2-4]. Глимфатический (глиально-лимфатический) был обнаружен в 2012 году в мозге крыс [5, 6]. Он поддерживает ток СМЖ в мозг вдоль периваскулярных артериальных пространств и затем в интерстиций мозга благодаря аквапоринам-4. Дисфункция глимфатической системы может быть связана с притоком СМЖ, который зависит от артериальной пульсации.

*Анатомия менингеальных лимфатических сосудов.* Будучи похожей на периферические лимфатические сосуды, общая организация менингеальной лимфатической сосудистой сети имеет определенные особенности. Анатомическое строение сети сложно и определяется как периартериальный путь притока ЦСЖ и перивенозные клиренсные пути, которые функционально связаны с интерстициальным током, поддерживаемым астроцитарными каналами, аквапоринами-4 [1, 6, 7].

*Биомеханические факторы.* Экспериментально доказано важное значение для развития МЛС белка VEGF-C (фактор роста эндотелия сосудов С), тогда как VEGF-D (фактор роста эндотелия сосудов D), влияния не оказывает. VEGF-C, экспрессируемый гладкими миоцитами сосудов, располагается вдоль направления роста ЛС. Также были описаны многочисленные ко-рецепторы для VEGFR (рецептора фактора роста эндотелия сосудов) [8]. Они добавляют еще один уровень регулирования ингибитора экспрессии VEGFR путем его модуляции по времени и амплитуде. Так, препятствия взаимодействию VEGF-C с VEGFR3 (рецептором фактора роста эндотелия сосудов-3) ухудшают развитие ЛС, а удаление VEGFR3 вовсе блокирует их развитие; ингибирование его сигнализации

приводит к регрессии МЛС у взрослых мышей. Например, функция группы нейрофилинов – акцепторов семафорина-1 и 2, была определена ключевой в содействии VEGFR. Известно, что металлопротеиназы (ММП) регулируют ангиогенез. Меньше известно в контексте лимфангиогенеза, однако по некоторым данным, матричные металлопротеиназы-2 (ММП-2) участвуют в лимфогенезе как у мышей, так и у аквариумных рыб и управляют миграцией лимфатических эндотелиальных клеток в матрице коллагена 1-го типа путем действия, подобного интерстициальной коллагеназе [6-9]. Мембранная 1-матричная металлопротеиназа (МТ1-ММП), напротив, способна расщепить эндотелиальный рецептор-1 гиалуронана в лимфатическом сосуде (LYVE-1) на лимфатические эндотелиальные клетки и ингибировать опосредованные им лимфангиогенные реакции. Белок VEGF-C, необходимый для развития ЛС, был наиболее распространен среди гладких миоцитов сосудов гипофиза и эпифиза, благодаря чему эти железы являются наиболее васкуляризованными. Помимо способности индуцировать рост эндотелия ЛС, VEGF-C, как известно, стимулирует сократительную активность гладких миоцитов вокруг собирающихся ЛС, поэтому он также может увеличить отток ликвора.

*Заболевания, связанные с дисфункцией дренажных систем ЦНС.* У людей, больных деменцией, проницаемость ГЭБ повышена в результате накопления неправильно свернутых белков, которые не очищаются из-за аутофагии, деградации протеасом и глимфатической системы мозга. В условиях накопления тау-олигомеров и белковых амилоидных бляшек может происходить за несколько лет до начала данных болезней [7, 9]. Одна из самых частых причин деменции – это нарушения в капиллярах, мелких сосудах и микрокровоотечения.

Менингеальные лимфатические сосуды и глимфатическая система играют ведущую роль в процессе элиминации продуктов обмена посредством их транспорта из ЦНС по ИСЖ в венозное русло [1-6].

Итак, понимание работы глимфатической системы и МЛС может обеспечить контроль над оттоком СМЖ, патологических клеток и макромолекул при повреждениях спинного мозга,

рассеянном склерозе и сирингомиелии. Селективное выключение тока из МЛС с помощью различных средств должно обеспечить новое понимание их роли в норме и патологии [7, 9, 10]. Разработка направленного безопасного способа содействия терапевтической лимфатической дилатации и улучшению оттока жидкости, клеток и макромолекул из ЦНС может быть возможной, если, например, обеспечить пространственный и временной контроль доставки и протеолитическую активацию VEGF-C [9, 10].

Дальнейшие исследования должны быть направлены на определение того, может ли изменение функций МЛС использоваться в лечении и профилактики различных невропатологических состояний.

### **Литература:**

1. Louveau A, Benjamin A. Plog, Salli Antila, Kari Alitalo, Maiken Nedergaard, and Jonathan Kipnis (2017). Understanding the Functions and Relationships of the Glymphatic System and Meningeal Lymphatics. *Journal of Clinical Investigation*, 127, 3210-19. <http://doi.org/10.1038/nature16999>.
2. Николенко В.Н., Оганесян М.В., Яхно Н.Н., Орлов Е.А., Порубаева Э.Э., Попова Е.Ю. Глимфатическая система головного мозга: функциональная анатомия и клинические перспективы // Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. 2018. Т. 10. № 4. С. 94-100. <https://doi.org/10.14412/2074-2711-2018-4-94-100>.
3. Helene Benveniste, Hedok Lee, Nora D. Volkow. (2017) The Glymphatic Pathway: Waste Removal from the CNS via Cerebrospinal Fluid Transport. *Neuroscientist*, 23, 454–465. <http://doi.org/10.1177/1073858417691030>.
4. Nagelhus EA, Ottersen OP. (2013) Physiological roles of aquaporin-4 in brain. *Physiol Rev*, 93, 1543–62. Retrieved from <http://www.biomedsearch.com/nih/Physiological-roles-aquaporin-4-in/24137016.html>.
5. Dontscho Kerjaschki (2014) The Lymphatic Vasculature Revisited. *Journal of Clinical Investigation*, 124, 874–77. <http://doi.org/10.1172/JCI74854>.

6. Plog BA & Nedergaard M (2018). The Glymphatic System in Central Nervous System Health and Disease: Past, Present, and Future. *Annual review of pathology*, 13, 379–394.  
<http://doi.org/10.1146/annurev-pathol-051217-1110183>.
7. Nikolenko VN, Oganessian MV, Vovkogon AD, Sozonova EA, Kudryashova VA, Rizaeva NA, Cabezas R, Avila-Rodriguez M, Neganova ME, Mikhaleva LM, Bachurin SO, Somasundaram SG, Kirkland CE, Tarasov VV, Aliev G. Current understanding of central nervous system drainage systems: implications in the context of neurodegenerative diseases // *Current Neuropharmacology*. 2020. T.18. № 11. С.1054-1063.  
<https://doi.org/10.2174/1570159X17666191113103850>.
8. Jessen NA, Munk ASF, Lundgaard I, Nedergaard M. (2015) The glymphatic system: A beginner’s guide. *Neurochem Res*, 1–17. <http://doi.org/10.1007/s11064-015-1581-6>
9. Семячкина-Глушковская ОВ. Лимфатическая система в оболочках мозга: новые открытия в нейрофизиологии. *Сибирское Медицинское Обозрение*. 2017;6:39–50. [Semyachkina - Glushkovskaya O. Lymphatic system in brain tunics: new discoveries in neurophysiology. *Sibirskoye Meditsinskoye Obozreniye*. 2017;6:39-50 (In Russ.)].
10. Semyachkina-Glushkovskaya O, Postnov D, Lavrova A, Fedosov I, Borisova E, Nikolenko V, Penzel Th, Kurths J, and Valery Tuchin V. Biophotonic Strategies of Measurement and Stimulation of the Cranial and the Extracranial Lymphatic Drainage Function, *IEEE Journal of Selected Topics in Quantum Electronics*, vol. 27, no. 4, pp. 1-13, July-Aug. 2021, Art no. 7400313,  
<http://doi.org/10.1109/JSTQE.2020.3045834>.

**Ключевые слова:** лимфатическая система; гемато-энцефалический барьер; спинномозговая жидкость; менингеальные лимфатические сосуды; аквапорин-4; нейродегенеративные заболевания; интерстициальная жидкость.

# ЦЕЛЕСООБРАЗНОСТЬ УЧЁТА ПРИЗНАКОВ ДИСМОРФОГЕНЕЗА СОЕДИНИТЕЛЬНОЙ ТКАНИ ПРИ ПРОЕКТИРОВАНИИ ПРОГРАММЫ ЛФК ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ ПОСТТРАВМАТИЧЕСКОГО ЛИМФОСТАЗА НИЖНИХ КОНЕЧНОСТЕЙ

Николенко В.Н., \*Санькова М.В.

*ФГАОУ ВО Первый МГМУ имени И.М. Сеченова Министерства  
здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский  
Университет), г. Москва, Россия*  
[cankov@yandex.ru](mailto:cankov@yandex.ru)

**Введение.** Актуальность обращения к вопросу лечения вторичной формы хронической лимфовенозной недостаточности связана с ростом количества вновь выявленных пациентов. Одной из причин нарушения оттока жидкости по лимфатическим сосудам и возникновения отёка нижних конечностей в последнее время являются рецидивирующие травмы опорно-двигательного аппарата, которые сопровождаются повреждением лимфатических коллекторов [1]. Доказано, что такого рода структурно-функциональные повреждения, возникающие при привычной физической активности, обусловлены исходной несостоятельностью соединительной ткани [2, 3]. Клинические проявления такого рода диспластических изменений достаточно часто встречаются в популяции, достигая 85,4% [4]. Наличие сопутствующей соединительнотканной патологии существенно отягощает течение гемодинамических и трофических нарушений [5]. Главной задачей консервативной терапии является достижение максимально возможного уменьшения отёчного синдрома [6]. Среди немедикаментозных методов, направленных на улучшение функции лимфангионов, сохраняет свою значимость лечебная физкультура (ЛФК) и оптимальный двигательный режим [7]. Методы реабилитации с использованием упражнений позволяют корригировать лимфовенозную недостаточность и значимо улучшают работу мышечно-венозной помпы. В связи с этим представляется актуальным методы совершенствования и оптимизации программы ЛФК при данной патологии.

**Цель работы** – выявить характерные для мужчин и женщин признаки дисморфогенеза, требующие своевременного индиви-

дуального проектирования оздоровительно направленных двигательных нагрузок для улучшения результатов лечения лимфопаренхиматозного отека нижних конечностей.

**Материалы и методы.** Проведено полное клинико-инструментальное обследование 78 лиц с рецидивирующими структурно-функциональными нарушениями опорно-двигательного аппарата, представленными переломами, вывихами, подвывихами, растяжениями и разрывами связок. Из них мужчин было 33 (42,3%), женщин – 45 (57,7%), средний возраст  $35,07 \pm 5,64$  лет. Идентификация и регистрация признаки дисморфогенеза соединительнотканной дисплазии осуществлялась согласно разработанной на кафедре анатомии Сеченовского университета карте. Сравнительный анализ и ранжирование гендерных особенностей проводился с использованием компьютерного приложения Microsoft Excel 2010. Анализировались только достоверные данные.

**Результаты и обсуждение.** Многофакторное ранжирование выявленных признаков дисморфогенеза соединительной ткани в зависимости от пола позволило установить, что проектирование индивидуально составленной программы ЛФК требуется женщинам астенического типа телосложения, у которых присутствуют гипермобильность суставов, мягкие ушные раковины, тонкая прозрачная кожа, телеангиоэктазии, атрофические стрии и варикозное расширение вен. Особый дифференцированный подход к тренировочному процессу необходим мужчинам, имеющим исходные деформации грудной клетки, непропорционально длинные конечности, арахнодактилию, геморрой, плоскостопие в сочетании с вальгусной установкой стоп, диастаз прямых мышц живота и рецидивирующие грыжи брюшной стенки. Как у мужчин, так и у женщин диагностически значимым является выявление готического нёба, сколиоза, кифосколиоза, Х- и О-образных ног и «хруста» при движениях в височно-нижнечелюстного суставе. ЛФК у лиц с установленными признаками дисморфогенеза соединительной ткани должна включать изометрическую гимнастику, постепенное наращивание темпа физической нагрузки и обучение пациентов правильной биомеханической модели движения.

**Выводы.** Программы ЛФК для лечения посттравматического лимфостаза нижних конечностей должны проектироваться после скрининга признаков дисморфогенеза соединительной ткани. Выявление характерных патогномичных маркёров соединительно-тканной несостоятельности диктует необходимость своевременного индивидуального проектирования оздоровительно направленных тренировочных нагрузок и включения лечебно-профилактических мероприятий, направленных на укрепление соединительной ткани, в частности назначение курсов магниевой коррекции [8].

### **Литература:**

1. Дубровщик О.И., Мармыш, Г.Г., Красницкая, А.С., Жук, Д.А., Гузень, В.В. Хроническая лимфовенозная недостаточность и лимфедема нижних конечностей: причины, лечение, профилактика. В сборнике: Актуальные проблемы медицины. Материалы ежегодной итоговой научно-практической конференции. Ответственный редактор В.А. Снежицкий. 2018: С.263-267.
2. Николенко В.Н., Оганесян М.В., Вовкогон А.Д. и др. Морфологические маркеры структурно-функциональных нарушений опорно-двигательного аппарата, возникающих после физической нагрузки // Человек. Спорт. Медицина. 2019; 19 (3): 103-111. DOI: 10.14529/hsm190313
3. Morphological signs of connective tissue dysplasia as predictors of frequent post-exercise musculoskeletal disorders / VN Nikolenko, MV Oganesyanyan, AD Vovkogan et al. // BMC Musculoskelet Disord. 2020; 21(1): 660. doi: 10.1186/s12891-020-03698-0.
4. Коган Е.А., Николенко В.Н., Занозин А.С. и др. Синдром недифференцированной дисплазии соединительной ткани в сочетании с наследственными тромбофилиями как причина первичного женского бесплодия // Медицинский вестник Северного Кавказа. 2016; 11 (2): С. 323-326.
5. Мартынов А.И., Нечаева Г.И., Акатова Е.В. и др. Клинические рекомендации российского научного медицинского общества терапевтов по диагностике, лечению и реабилитации пациентов с дисплазиями соединительной ткани (первый пересмотр) // Медицинский вестник Северного Кавказа. 2018; 13 (1-2): 137-209.

6. Червякова А.Е. Принципы и эффективные методы комплексного лечения вторичного лимфостаза нижних конечностей // Вестник лимфологии. 2011; 1: 20-24.
7. Бадтиева В.А., Трухачева Н.В., Савин Э.А. Современные тенденции в лечении и профилактике лимфедемы нижних конечностей // Вопросы курортологии, физиотерапии и лечебной физической культуры. 2018; 95 (4): 54-61.
8. Kytko OV, Dydykina IS, Sankova MV et al. Pathogenetic aspects of magnesium deficiency in connective tissue dysplasia syndrome. Vopr Pitan. 2020; 89 (5): 35-43. doi: 10.24411/0042-8833-2020-10064. Epub 2020 Sep 20. PMID: 33211916.

**Ключевые слова:** лимфовенозная недостаточность; травмы опорно-двигательного аппарата; соединительнотканная патология; признаки дисморфогенеза; лечебная физкультура; дифференцированный подход.

## ФОТОДИНАМИЧЕСКАЯ ТЕРАПИЯ В ПОВЫШЕНИИ РАДИКАЛЬНОСТИ ХИРУРГИЧЕСКОГО ЛЕЧЕНИЯ БОЛЬНЫХ РАКОМ МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ В ПЕРВОЙ СТАДИИ

Никонов С.Д., Сидоров С.В., Глушков А.А., Бредихин Д.А.

*Новосибирский национальный исследовательский государственный университет, г. Новосибирск, Россия*

[sibnovomed@mail.ru](mailto:sibnovomed@mail.ru)

**Введение.** Рак молочной железы (РМЖ) является ведущей онкологической патологией среди женского населения. С 2008 года в России зарегистрировано снижение смертности от РМЖ с 30,08 до 27,90 на 100 тыс. населения, что является результатом улучшения скрининга, ранней диагностики и лечения заболевания на ранних стадиях. Хирургическое лечение РМЖ остаётся основным способом локального воздействия на это злокачественное заболевание. Наблюдается повсеместный неуклонный рост доли органосохраняющих радикальных резекций при РМЖ I – II стадий. При этом, вне зависимости от проводимой адъювантной терапии, в

пятилетних наблюдениях регистрируется тенденция к возникновению послеоперационных местных рецидивов в 3,6% и к развитию местных и отдалённых метастазов в 3,48%, случаев, что, возможно, связано с недостатками существующих методов интраоперационной антибластики в отношении микрометастазов. Международная практика совершенствования антибластики связана с интраоперационным применением одного из физических методов воздействия – лучевой терапии, применение которой не избавляет от риска развития местного рецидива в 4,5-5,1% случаев в отдалённые сроки после лечения РМЖ I-II стадий. Данный метод имеет ряд существенных недостатков, таких как постлучевой фиброз мягких тканей и легкого, брахиоплексит, лучевой пневмонит, которых лишена фотодинамическая терапия (ФДТ). В настоящее время большое количество статей и публикаций посвящено изучению результатов ФДТ более поздних стадий (III-IV) РМЖ. По оптимистичным данным клинических исследований эффективность лазерной ФДТ при IIB, IIIA, IIIB стадиях РМЖ составляет 63,6%, 50,0% и 36,4% соответственно при трехлетнем сроке наблюдения. Вместе с тем, применение интраоперационной ФДТ при лечении ранних стадий РМЖ практически не отражено в зарубежной и отечественной научной литературе. В данном исследовании впервые оценена значимость профилактической интраоперационной антибластики методом ФДТ для обеспечения максимально благоприятного прогноза на полное излечение от РМЖ I стадии в ближайшие 5 лет после операции.

**Цель работы** – на основании сравнительного исследования отдаленных результатов радикального хирургического лечения больных раком молочной железы I стадии (T1N0M0) оценить обоснованность интраоперационной ФДТ.

**Материалы и методы.** Ретроспективный анализ данных, взятых из историй болезни и амбулаторных карт 54 пациенток в возрасте от 38 до 80 лет, проживающих в г.Новосибирске и Новосибирской области, у которых по поводу рака молочной железы I стадии (T1N0M0) выполнялись операции в объёме радикальной мастэктомии по Маддэну (n=22) или радикальной секторальной

резекции (РСП) молочной железы (n=32). В основной группе всем пациенткам выполнена РСП (n=18) с интраоперационной ФДТ. В контрольную группу включены 36 пациенток, оперированных в объёме радикальной мастэктомии по Маддэну (n=22) или радикальной секторальной резекции РСП) молочной железы (n=14). Интраоперационная ФДТ осуществлялась после внутривенной фотосенсибилизации препаратом Радахлорин 0,35% в минимальной дозе 0,5 мг/кг мт (ООО «Радафарма») с помощью энергии лазера Лахта Милон с длиной волны излучения 662 нм (ООО «Квалитек»), подаваемой через кварцполимерный световод сечением 0,4 мм (ООО «Полироник», г. Москва) в полипозиционном дистантном и интерстициальном исполнении, соблюдая плотность световой дозы 10-22 Дж/см<sup>2</sup>. Первая фаза интерстициальной ФДТ предусматривала воздействие лазерной энергии на пути лимфооттока от медиальных квадрантов оперируемой молочной железы и на ретроостеральные лимфатические узлы путём чрезкожного проведения лазерных световодов в 3-4-5 межреберьях по парастеральной линии в направлении к ретроостеральной клетчатке. Вторая фаза ФДТ выполнялась после завершения основного этапа секторальной резекции с подмышечной лимфодиссекцией посредством полипозиционного дистантного лазерного облучения дна и стенок операционной раны с обязательной световой обработкой грудной стенки в проекции удалённой опухоли, подмышечного пространства и подключичных сосудов с окружающей клетчаткой. Этот этап завершался ушиванием и дренированием операционной раны. Эффективность и радикализм проводимого лечения оценивали по критериям продолжительности безрецидивного периода и пятилетней выживаемости пациенток в изучаемых группах путём сравнительного анализа полученных результатов с помощью онлайн-калькуляторов портала «Медицинская статистика», используя критерий Хи-квадрат Пирсона ( $\chi^2$ ) и критерий Фишера.

**Результаты и обсуждение.** В течение пяти лет у всех случаях с адьювантной интраоперационной ФДТ (n=18) регистрируется полное клиническое благополучие. Ни у одной из пациенток в основной группе не произошло рецидива заболевания.

Интраоперационная ФДТ может стать важным интраоперационным адьювантом для снижения риска рецидива вне зависимости от возраста пациенток. В пятилетнем наблюдении за 36 пациентками из контрольной группы выявлен один случай рецидива злокачественного заболевания с летальным исходом, что составило 2,8% от общего числа наблюдений в данной группе. Применяемые при хирургическом лечении РМЖ в I стадии заболевания радикальные секторальные резекции и радикальные мастэктомии по Маддэну обладают равной высокой эффективностью вне зависимости от возраста пациенток и иммуногистохимических вариантов опухоли, что свидетельствует в пользу радикальных органосохраняющих операций ввиду их меньшего объема и лучшего эстетического результата.

**Выводы.** Интраоперационная ФДТ при органосохраняющем хирургическом лечении РМЖ в I стадии заболевания (T1N0M0) способствует радикальности операций, демонстрируя в пятилетнем периоде наблюдения отсутствие локальных рецидивов, метастазирования и смертности.

#### **Литература:**

1. Уйманов В.А., Нечушкин М.И., Гладилина И.А., Триголосов А.В., Молодикова Н.Р., Черных М.В.. Отдаленный прогноз у пациенток с местным рецидивом рака молочной железы после органосохраняющего лечения // Опухоли женской репродуктивной системы. – 2009. – Т. 4. – № 3. – С. 5-10.
2. Рассказова Е.А., Пак Д.Д., Зикирходжаев А.Д., Аблицова Н.В. Рецидивы после радикальной подкожной мастэктомии // Онкология. Журнал им. П.А. Герцена.– 2014.– Т.2.– № 2. – С.21-23.
3. Филоненко Е.В., Срибемян Э.К., Иванова-Радкевич В.И. Возможности интраоперационной фотодинамической терапии в лечении местно-распространенного рака молочной железы // Biomedical photonics. – 2016. – Т. 5. – № 1. – С. 9-14.
4. Пак Д.Д., Филоненко Е.В., Сарибекян Э.К. Интраоперационная фотодинамическая терапия больных местнораспространенным раком молочной железы IIIb и IIIc стадий // Фотодинамическая терапия и фотодиагностика. – 2013. – Т. 2. – № 1. – С.25-30.

**Ключевые слова:** фотодинамическая терапия; рак молочной железы I стадии.

## ПРОФИЛАКТИКА РАЗВИТИЯ ВТОРИЧНОГО ЛИМФОСТАЗА У БОЛЬНЫХ РАКОМ МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

\*Пасов В.В., Тивкова Л.В.

*Медицинский радиологический научный центр им. А.Ф. Цыба –  
филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России,*

*г. Обнинск, Россия*

[pasov@mirc.obninsk.ru](mailto:pasov@mirc.obninsk.ru)

**Введение.** В течение многих десятилетий рак молочной железы (РМЖ) остается самой частой патологией в структуре онкологических заболеваний у женщин. Увеличение продолжительности жизни больных, перенесших радикальное лечение по поводу РМЖ, привело к необходимости оценивать эффективность лечения не только с учетом сроков дожития, но и придавать значение ее качеству. Самым частым осложнением комбинированного лечения рака молочной железы является вторичный лимфатический отек верхней конечности, который развивается в пределах 10-50% случаев и может привести к нарушению ее функции. Методом выбора при лечении лимфатического отека верхней конечности на стадии лимфедемы Па-в, наряду с комплексом физической противоотечной терапией является лимфовенозное шунтирование (ЛВШ), которое направлено на стабилизацию патологического процесса, а в некоторых случаях на полное разрешение лимфостаза. Учитывая, что у 25% больных ЛВШ не приводит к желаемым результатам (стабилизации клинических проявлений) и сопровождается дальнейшим ростом отека вследствие различных причин, возникла необходимость внедрения в практику превентивных мероприятий, направленных на снижение частоты его развития. В связи с этим поиск и разработка эффективных методов профилактики вторичных лимфостазов у больных РМЖ являются весьма актуальными. Таким образом, вторичный лимфостаз верхних конечностей остается типичным осложнением комбинированного лечения РМЖ, а его профилактика естественным стремлением каждого маммолога. То есть, профилактика развития вторичного лимфостаза верхних конечностей является неотъемлемой частью улучшения отдаленных результатов лечения рака молочной железы и непосредственно связана с повышением качества жизни женщин,

перенесших физическую и психоэмоциональную травму, связанную с комбинированным или радикальным лечением.

**Цель исследования** – оценить эффективность метода профилактики вторичного лимфостаза верхних конечностей у больных после комбинированного лечения рака молочной железы.

**Материалы и методы.** Все пациенты находились на стационарном лечении. По условиям протокола на госпитальном этапе всем больным наряду с клинико-лабораторными исследованиями до и после оперативного вмешательства выполнялись ангиосканирование сосудов верхних конечностей и лимфосцинтиграфия с использованием отечественного препарата «ТЕХНЕФИТ» для оценки адекватности венозного оттока по поверхностным венам конечности и уровня блока лимфооттока. В результате проведенного исследования для достижения поставленной цели были определены оптимальные сроки проведения лимфовенозного шунтирования (ЛВШ) на уровне блока лимфооттока, изучена длительность лимфореи после мастэктомии, а также частота развития лимфатического отека и рожистых воспалений с использованием ЛВШ и без него (контрольная группа). Отбор пациентов включал обязательный курс комбинированного лечения рака молочной железы (оперативное лечение с последующим облучением, которое в значительной степени повышает риск нарушения коллатерального лимфооттока в зоне полей облучения). В протокол клинической апробации не включались больные с компрессией подкожных вен рубцами, фиброзом подключично-подмышечной области, с посттромботической болезнью и гиперкоагуляцией, а также пациенты, у которых был сохранен адекватный коллатеральный лимфоотток из верхней конечности или сохранены функционирующие лимфоузлы.

*Дизайн исследования.* Пациенты после радикальной мастэктомии, комбинированного лечения рака молочной железы.

*Задачи:* 1) профилактика развития лимфостаза конечности, уменьшение лимфореи, профилактика рожистых воспалений, сокращение сроков реабилитации, улучшение качества жизни; 2) лимфовенозное шунтирование в локтевой ямке через 5 дней после оперативно вмешательства на молочной железе (планово, в условиях стационара); 3) применение в послеоперационном периоде низкомолекулярных антикоагулянтов под контролем показателей

коагулограммы для профилактики тромбоза анастомоза; 4) компрессионный трикотаж II типа, лимфодренирующий массаж, иглорефлексо-, лазеротерапия, бассейн, ЛФК, электростимуляция каждые 6 месяцев после операции; 5) оценка эффективности оперативного вмешательства каждые 3 месяца в течение 1 года, каждые 6 месяцев в течение 2 года и 1 раз через 3 года.

*Критерии:* данные лимфосцинтиграфии, ангиосканирования, контрольных измерений объема конечности, наличие рожистых воспалений, длительность лимфореи.

Для оценки функции поверхностных лимфатических коллекторов верхних конечностей применяли препарат,  $^{99m}\text{Tc}$ -технефит, который в настоящее время используется в диагностике сторожевых лимфоузлов. Препарат вводили внутривенно во второй межпальцевой промежуток. Активность радиоизотопа составляла 74-111МБк в объеме 0,2-0,3 мл. Исследование выполняли в два этапа. На первом этапе – в покое оценивали резорбтивную функцию лимфатических капилляров. Для этого одновременно с введением РФП проводили динамическое исследование со скоростью 1кадр в 1 минуту в течение 10 минут. Затем записывали серию статических кадров для оценки лимфатических коллекторов. Время на кадр - 2минуты. Далее пациенту предлагали выполнить физическую нагрузку в течение 35-45 минут (взмахи руками и т.д.) На втором этапе оценивали эффект физической нагрузки на лимфоток, записывали серию статических снимков по 2 минуты на кадр, визуализировали лимфоколлекторы. Через 2-2,5 часа после введения препарата оценивали состояние лимфатических узлов в зонах интереса.

**Результаты исследования.** В качестве группы (I) сравнения (58 больных без операции, у которых не было операции ЛВШ – исторический материал) вторичный лимфостаз верхней конечности на стороне операции у 29,3% развился в течение первого года после комбинированного лечения рака молочной железы. Причем подавляющее большинство из них заметили отек конечности в первый месяц после радикальных операций (88,2%). По всей видимости, такую ситуацию можно объяснить рубцеванием послеоперационной раны и прекращением лимфореи к этому времени. В результате прекращается лимфоистечение наружу и наступает полный блок лимфососудов рубцовыми тканями с

последующим нарушением оттока лимфы и развитием лимфостаза. В качестве самостоятельного исследования у 10 пациентов через 2-4 недели после радикальной мастэктомии была выполнена лимфосцинтиграфия для уточнения ранних изменений лимфотока в верхней конечности, связанных с оперативным вмешательством на доклинической стадии лимфостаза. В результате проведенного анализа выявлены однотипные отклонения со стороны лимфатических сосудов на стороне операции, которые укладывались в блок лимфооттока; незначительное расширение и нечеткость контуров, связанных с гиперплазией в верхних отделах плеча (то есть ниже уровня блока), а также умеренную экстравазацию РФП в дистальных отделах конечности на фоне гипертензии в лимфососудах. Вышеуказанные изменения встречаются уже через 2 недели после радикальной мастэктомии. В связи с этим профилактика лимфостаза и в частности лимфовенозное шунтирование должно проводиться на более ранних сроках. В рамках клинической апробации 20 больным на 5 сутки после радикальной мастэктомии выполняли лимфовенозное шунтирование с целью профилактики развития вторичного лимфостаза верхней конечности; профилактики образования послеоперационных сером и объемных лимфоцелле в подмышечной области; снижения интенсивности лимфореи в области послеоперационного рубца; профилактики рожистых воспалений и гнойных осложнений; улучшения условий для заживления послеоперационной раны, позволяющих сократить сроки формирования рубца; сохранения функции верхней конечности. Сроки оперативного вмешательства были выбраны не случайно и объясняются необходимостью скорейшего проведения послеоперационного облучения (учитывая данные гистологического исследования), а также наиболее оптимальными, то есть не осложненными условиями течения послеоперационного периода, связанного с мастэктомией. Кроме того, уменьшение лимфореи через операционную рану подразумевало снижение числа осложнений в будущем. Учитывая, что лимфостаз в первые недели после радикальных операций на молочной железе компенсируется за счет лимфореи, формирование новых путей оттока лимфы является профилактической мерой его развития после рубцевания раны. Следует также отметить, что

нарушение лимфотока в руке прослеживается сразу после операции, которое может привести к гипертензии в лимфатическом русле и изменениям в лимфангионе в достаточно короткие сроки. В связи с вышесказанным, временные рамки, ограниченные 5 сутками после радикальной мастэктомии, на наш взгляд, являются оптимальными. Предшествующая лимфовенозному шунтированию лимфосцинтиграфия верхних конечностей выявила проксимальный блок лимфооттока на уровне подмышечной ямки у 100% больных (всего проведено 40 исследований, то есть всем пациентам на до- и послеоперационном этапе), однако по указанным выше причинам у подавляющего большинства женщин использован доступ в локтевой ямке. Послеоперационные лимфосцинтиграммы (7-10 сутки после оперативного вмешательства) подтвердили функционирование лимфовенозных анастомозов в 100% случаях. В результате клинической апробации метода было установлено, что после профилактического лимфовенозного шунтирования на уровне локтевой ямки вторичный интермитирующий отек верхней конечности (I стадия) развился у 2 больных, и был связан, по всей видимости, с тромбозом лимфовенозного анастомоза через 4 и 6 месяцев после операции ЛВШ. Данная ситуация была обусловлена формированием фиброзных изменений кожи и подкожно-жировой клетчатки в подмышечной области с последующей гипертензией в поверхностных венах конечности и блоком лимфооттока в области анастомоза. Клиническая картина была подтверждена данными лимфосцинтиграфии и ангиосканирования. В одном наблюдении отек носил интермитирующий характер, однако с течением времени полностью купировался. В остальных наблюдениях отек отсутствовал. В течение первых 6 месяцев, за исключением указанных случаев, у пациентов исследуемой группы клиническая картина оставалась без изменений и отека верхней конечности не наблюдалось. То есть в указанные сроки вторичный лимфостаз верхней конечности развился только у 10% больных. В пределах второго полугодия прогрессирование отека не отмечено. Отдаленный эффект после ЛВШ остался без изменений. Учитывая, что сроки клинической апробации были рассчитаны на 24 месяца (по 10 оперативных вмешательств в год) временные рамки и период наблюдения, которые необходимы для оценки результатов

оперативного вмешательства были различными и варьировали от 4 до 26 месяцев. Одним из важных критериев успешного выполнения ЛВШ является длительность и интенсивность лимфореи, которые легко оценить визуально. В наших наблюдениях средние сроки раневого лимфоистечения после радикальной мастэктомии у большинства пациентов составили  $7 \pm 1,7$  дней и были почти в 2 раза короче по сравнению с историческим материалом. Таким образом, применение профилактического ЛВШ позволяет снизить частоту осложнений радикальной мастэктомии в ранние и отдаленные сроки после оперативного вмешательства и, следовательно, улучшить результаты комбинированного лечения рака молочной железы в целом. В частности, развитие вторичного лимфостаза верхних конечностей снижается в 3,5 раза, длительность лимфореи – в два, а рожистые воспаления могут быть исключены полностью.

**Выводы.** В заключение следует отметить, что с учетом незначительных по продолжительности сроков наблюдения за пациентами в послеоперационном периоде и ограниченного количества наблюдений в рамках данной клинической апробации делать какие-либо выводы и давать определенные практические рекомендации преждевременно. Фактически, в настоящее время предлагаемый метод профилактики развития вторичного лимфостаза конечностей у больных после комбинированного лечения рака молочной железы не может быть внедрен в широкую повседневную практику онкологических учреждений страны, которые имеют возможность проведения операций с использованием микрохирургической техники. С другой стороны, продолжение исследований в этом направлении на статистически достоверном клиническом материале в будущем позволит создать алгоритм отбора больных, которые нуждаются в данной манипуляции, а также разработать объективные критерии полученных результатов лечения. В отношении клинико-экономической оценки данного метода профилактики можно констатировать среднее снижение объема финансовых затрат на оказание медицинской помощи пациенту, которое обусловлено исключением реабилитационных мероприятий по поводу лимфостаза на постгоспитальном этапе.

**Ключевые слова:** рак молочной железы; радикальное лечение; профилактика вторичного лимфостаза; превентивное лимфовенозное шунтирование.

СОПОСТАВЛЕНИЕ ЭТИОЛОГИЧЕСКИХ ФАКТОРОВ  
И ПАТОМОРФОЛОГИЧЕСКИХ ИЗМЕНЕНИЙ  
ПРИ ПЕРИНАТАЛЬНЫХ ИНФЕКЦИЯХ

<sup>1</sup>Перова О.В., <sup>1,2\*</sup>Надеев, <sup>1,2</sup>Карпов М.А.

<sup>1</sup>Новосибирский государственный медицинский университет,  
г. Новосибирск, Россия; <sup>2</sup>ФИЦ трансляционной и фундаментальной  
медицины СО РАН, г. Новосибирск, Россия  
[nadeevngma@mail.ru](mailto:nadeevngma@mail.ru)

**Введение.** В настоящее время в Российской Федерации отмечается устойчивое снижение младенческой смертности: 2015 г. – 6,5; 2016 – 6,0; 2017 – 5,0; 2018 – 5,1; 2019 – 4,9. Несмотря на тенденцию к снижению младенческой смертности, инфекционные заболевания продолжают занимать значительную долю в структуре заболеваемости и летальности в перинатальный период [1, 2]. К перинатальным инфекционным заболеваниям относят внутриутробные инфекции ВУИ, неонатальный сепсис, пневмонии, вызываемые различными возбудителями, в том числе относящимися к группе TORCH-инфекции, приводящие к генерализованному поражению внутренних органов, характеризующихся поражением ЦНС и его анализаторов [1-4]. Ведущую роль среди причин неблагоприятных перинатальных исходов и патологии детского возраста у данного контингента детей занимают ВУИ [1-3]. Известно, что к ВУИ относят группу инфекционно-воспалительных заболеваний, возникающих в результате ante- или интранатального инфицирования плода, которые различны по этиологии, но сходны по клиническим проявлениям с поражением плаценты [5].

**Цель исследования** – изучить этиологию с использованием современных лабораторных и высокотехнологических методов исследования и сопоставить ее с патоморфологическими изменениями при перинатальных инфекционных заболеваниях.

**Материалы и методы.** Нами были проанализированы истории болезни и протоколы патологоанатомического вскрытия 22

новорожденных, умерших в перинатальном периоде, в 2017 году. Среди умерших новорожденных было 9 мальчиков (40,9%) и 13 девочек (59,1%). Доношенными новорожденными были 4 (18,18%), недоношенных – 18 (81,8%) умерших (среди них 13 (72,2%) – родились при сроке гестации 2-27 недель). Нозологическая структура была представлена генерализованными формами ВУИ – 16 случаев (72,7%), врожденной пневмонией – 5 случаев (22,7%) и неонатальным сепсисом – 1 случай. В 3-х случаях проявления инфекционных заболеваний сочетались с наличием врожденных пороков и аномалий развития (инфекционные эмбриофетопатии) (13,6%). Все случаи внутриутробного инфицирования характеризовались признаками инфекционного поражения плаценты (плацентит, виллузит, мембранит, фуникулит). В 14 случаях (63,6%) новорожденные умирали в первые трое суток после рождения. Для верификации возбудителя на аутопсийном материале использовали бактериологический (бактериологический посев), иммуногистохимический (ИГХ) и ПЦР методы. При использовании ИГХ метода применяли моноклональные антитела к токсоплазме, вирусам Herpes simplex 1 и 2 типа, краснухи, цитомегаловирусам (CMV), Эбштейн-Барр, микобактериям туберкулеза. Для ПЦР-диагностики использовали более широкую панель, которая, кроме упомянутых агентов, включала исследование на наличие генетического материала *Mycoplasma hominis*, вирусов гепатитов В и С, *C. albicans*.

**Результаты и их обсуждение.** В 5 случаях (22,7%) инфекционные заболевания имели характерные специфические морфологические проявления: Однако, в оставшихся 17 случаях (77,3%) патоморфологические изменения в органах имели «неспецифический» характер. Использование бактериологического метода при посевах из трупного материала позволило установить этиологию в 3 случаях (13,6%). Выявленные инфекционные агенты были представлены бактериальными возбудителями: в 1-м случае при неонатальном сепсисе был получен рост *Enterococcus faecalis*. По одному случаю в органах были обнаружены грибы рода *Candida*, *E.Coli*, проявившиеся генерализованными формами внутриутробной инфекции, реализовавшиеся в 1-е сутки после рождения, сочетавшиеся с проявлениями инфекционного поражения плаценты. В части наблюдений выявляли микст-инфекции, в частности,

сочетание ЦМВ и кандидоза. Тем не менее, использование только бактериологического метода определить этиологию инфекционного заболевания. В 80% случаев применение бактериологического посева давало отрицательный результат при наличии явных морфологических проявлений разных форм инфекций, что обусловлено, вероятно, их вирусной или внутриклеточной бактериальной этиологией, либо в связи с применением антибиотикотерапии. Использование дополнительно метода ПЦР-диагностики позволило верифицировать этиологию в 6 случаях инфекционных заболеваний. Так, среди инфекционных агентов были выявлены Мус. hominis, CMV, Herpes simplex 1 и 2 типов. Однако в 3 случаях ПЦР-метод в сочетании с использованием бактериологического исследования не дал положительного результата при наличии явных морфологических проявлений. Дополнительное применение ИГХ исследования позволило установить наличие в тканях и органах CMV, Herpes simplex 1 и 2 типа. Таким образом, из 22 летальных случаев удалось установить этиологию инфекционных заболеваний в 14 случаях (63,6%). При патоморфологическом исследовании при генерализованных формах ВУИ и раннем неонатальном сепсисе были выявлены изменения во внутренних органах характерные для TORCH-инфекции: интерстициальные пневмония, продуктивно-некротический гепатит, интерстициальный миокардит, эрозивно-продуктивный энтероколит, продуктивно-некротический и гранулематозный менингоэнцефалит, с наличием признаков акцидентальной инволюции тимуса II-V степени. Таким образом, инфекционные заболевания и новорожденных представлены преимущественно альтеративно-продуктивным воспалением. Внутриутробный характер поражения подтверждался также инфекционным анамнезом в течение беременности у женщин и инфекционным поражением плаценты.

#### **Выводы:**

1) Основными возбудителями инфекционных заболеваний перинатального периода явились возбудители TORCH-комплекса (63,6%), что обусловлено целенаправленным исследованием на выявление возбудителей данной группы.

2) При патоморфологическом исследовании генерализованных форм ВУИ и раннем неонатальном сепсисе во всех наблюдениях были отмечены изменения внутренних органов с развитием

пневмонии, гепатита, миокардита, энтероколитов, менингоэнцефалита альтеративно-продуктивного характера, с наличием признаков акцидентальной инволюции тимуса II-V степени.

### **Литература;**

1. Надеев А.А., Шкурупий В.А., Маринкин И.О. Печень и плацента в пери- и постнатальный периоды при патологии: Клинико-экспериментальное исследование. – Новосибирск: Наука, 2014. – 244 с.
2. Надеев А.П., Карпов М.А., Абышев А.А., Клочин и др. Этиологическая и патоморфологическая характеристика врожденной пневмонии. *Journal of Siberian Medical Sciences*. 2020; (3): 52-63.
3. Надеев А.П., Карпов М.А., Абышев А.А., Овсянко Е.В. Патоморфологическая и этиологическая характеристика инфекционного поражения печени и желудочно-кишечного тракта у новорожденных. *Эксперим. клин. гастроэнтерология*. 2020; 182 (10) : 65-70. doi: 10.31146/1682-8658-ecg-182-10-65-70.
4. Ткаченко А.К., Романова О.Н., Марочкина Е.М. К понятию «внутриутробное инфицирование и внутриутробная инфекция». *Журнал Гродненского государственного медицинского университета*. 2017; (1): 103-109.
5. Camacho-Gonzalez A, Spearman PW, Stoll BJ. Neonatal infectious diseases: evaluation of neonatal sepsis. *Pediatric clinics of North America*. 2013; 60 (2): 367-389.

**Ключевые слова:** перинатальные инфекции; этиология; энцефалит; морфология.

## ЛИМФОТРОПНАЯ ТЕРАПИЯ НЕЙРОПАТИЧЕСКОЙ БОЛИ ПРИ ОСТЕОХОНДРОЗЕ

Песин Я.М.

*Киргизско-Российский Славянский университет*

*г. Бишкек, Киргизская Республика*

[pesin49@yandex.ru](mailto:pesin49@yandex.ru)

**Введение.** Боль в спине является одной из самых частых жалоб у пациентов трудоспособного возраста, обращающихся к врачу-неврологу, в амбулаторной сети и стационаре. У более 50% больных

причина болей в спине – остеохондроз позвоночника [1]. Признаком остеохондроза является разрушение межпозвонкового диска, которое должно быть подтверждено рентгенологическим или магниторезонансным томографическим исследованиями [2]. Одна из ведущих причин разрушения диска – нарушение питания. Дегенеративный процесс в позвонково-двигательных сегментах начинается в пульпозном ядре и фиброзном кольце, когда количество воды в них значительно снижается. В норме количество воды в диске в зависимости от возраста колеблется от 65% до 90% [3]. При вертеброгенной патологии болевой синдром нередко приобретает затянувшееся течение, что связано с раздражением или компрессией нервных корешков, а также с вовлечением в патологический процесс мышц, поддерживающих позвоночник при всех двигательных актах, включая сохранение тела в вертикальном положении [4]. Микроциркуляторное русло межпозвонкового сегмента представлено кровеносными капиллярами, исходящими из передней продольной связки, которые внедряются в наружные отделы фиброзного кольца, образуя слепо заканчивающиеся каналы. Каналы фиброзного кольца соединены с каналами пульпозного ядра. Таким образом, посредством каналов осуществляется обмен и транспорт синтезированных в хондроцитах протеогликанов и коллагена. Тканевая жидкость из интерстиция хондроцитов через каналы пульпозного ядра и каналы фиброзного кольца дренируется в лимфатические сосуды наружных отделов фиброзного кольца, далее лимфа перемещается в лимфатические сосуды и в микроскопические лимфатические узелки, расположенные в поверхностном слое передней продольной связки. Лимфатические сосуды и микроскопические лимфатические узелки передней продольной связки позвоночника анастомозируют с лимфатическими сосудами мышц, сухожилий, связками и суставами позвоночника и впадают в регионарные лимфоузлы, залегающие вблизи межпозвонковых отверстий [5]. Дальнейший ток лимфы из лимфоузлов, залегающих вблизи межпозвонковых отверстий не изучен.

**Материалы и методы.** Изучая магниторезонансные томограммы больных с вертеброгенной нейропатической болью, мы

обратили внимание, что поперечные размеры спинного мозга выше и ниже грыжевого выпячивания не одинаковы. Для более полного понимания этого процесса у 23 больных с вертеброгенной нейропатической болью при магниторезонансном томографическом исследовании позвоночника были проведены замеры: поперечные размеры спинного мозга выше и ниже межпозвонковой грыжи, и размер участка межпозвонковой грыжи, проникшей в спинномозговой канал. Из 23 обследованных больных у 5 человек грыжа была локализована в шейном отделе, у 4-х – в грудном отделе, и у 14-ти больных грыжи были локализованы в поясничном и крестцовом отделах позвоночного столба.

**Результаты собственных исследований.** Анализ математических данных показал, что чем больше размер грыжевого выпячивания, тем больше размер поперечного сечения спинного мозга выше грыжи. Поперечный размер спинного мозга на уровне и ниже грыжевого выпячивания у всех обследованных больных был меньше размера поперечного сечения спинного мозга, расположенного над грыжей. Межпозвонковая грыжа, выступающая в спинномозговой канал, становится механическим препятствием на пути перемещения ликвора в спинальном отсеке спинномозгового канала. В сложившейся ситуации спинной мозг подвергается прессингу двумя силами: 1) давление грыжи на спинной мозг, который смещается в дорзальную часть спинномозгового канала по направлению к дуге позвонка и 2) давление ликвора (не сжимаемая жидкость), которая циркулирует в дорзальной части спинномозгового канала, между спинным мозгом и дугой позвонка. В зоне поврежденного грыжей позвоночного сегмента нарушаются кровообращение спинного мозга, дренаж тканевой жидкости из интерстиция нейронов и аксоплазматический ток по аксонам. В интерстиции нейронов и прелимфатических путях появляется застой межклеточной жидкости. Для облечения и устранения нейропатической боли при остеохондрозе больным наряду с этиопатогенетической терапией в комплексное лечение была включена лимфотропная терапия [6]. При проведении лимфотропной терапии мы строго придерживались двух правил: 1) перед

проведением стимуляции оттока ликвора больному необходимо осуществить стимуляцию секреции спинномозговой жидкости; 2) у млекопитающих и человека лимфообразование и лимфоотток увеличиваются после приема пищи. Невыполнение этих правил при недостатке спинномозговой жидкости приводит к сморщиванию нейронов. Поэтому лимфотропную терапию следует проводить только после приема больным пищи и предварительной стимуляции секреции спинномозговой жидкости физиологическим раствором или раствором Рингера-Лактат. В состав смеси, используемой для лимфотропной терапии, были включены – лидаза 15 условных единиц, гидрокортизон 25 мг и физиологический раствор 4 мл. Лекарственная смесь вводилась в межкостистые промежутки на глубину 0,5 см. Места вкола иглы соответствовали точкам максимальной болезненности межкостистых промежутков. В процессе лечения больных с нейропатической болью, мы столкнулись с неожиданным терапевтическим эффектом. У отдельных больных через 20-60 минут после проведения первого сеанса непрямой лимфостимуляции появлялись фасцикулярные подергивания в зонах, где у них локализовалась нейропатическая боль. При этом степень выраженности нейропатической боли в зоне иннервации периферического нерва у больных уменьшилась уже через 3-5 минут после проведенной процедуры. Повторного возобновления нейропатической боли у больных не наблюдалось. Больные свободно ходили по палате. После дополнительного введения физиологического раствора фасцикулярные подергивания у больных прекратились.

**Обсуждение и выводы.** Появление у больных фасцикуляций после проведенного сеанса лимфотропной терапии мы объяснили быстрым выведением избыточного количества ацетилхолина, накопившегося в нейронах и периаксиальных пространствах аксонов. Избыток ацетилхолина по прелимфатическим путям вместе с тканевой жидкостью проник в мышечную ткань, что привело к перевозбуждению мышечных волокон и появлению фасцикулярных подергиваний. Выявленный факт, бесспорно, доказывает, что, включая лимфотропную терапию в комплекс рекомендуемых схем

лечения нейропатической боли, можно восстановить аксоплазматический ток химического электричества. *Наряду с этим сделан вывод, что стремительный сброс тканевой жидкости из интерстиция нейронов в лимфатическое русло может стать причиной резкого снижения внутричерепного давления.* В норме аксоны периферических нервов не чувствительны к механическим раздражениям. При повреждении аксона, спинального корешка или периферического нерва фенотип структур, организующих ноцицептивную систему, изменяется. Это приводит к тому, что даже легкое растяжение аксона или периферического нерва активизирует нервное волокно. Повышенная возбудимость нервного волокна становится причиной появления у больных пароксизмальной нейропатической боли. У больных появляются специфические признаки нейропатической боли – аллодиния, дизестезия и снижение болевой и температурной чувствительности в зонах локализации нейропатической боли [7, 8]. В зоне компрессии спинного мозга аксоплазматический ток, наиболее вероятно, замедляется либо прекращается. Одновременно с этим может появиться отек-набухание нейронов и отходящих от них аксонов. Жидкость, накапливающаяся в периаксиальных пространствах аксонов, оказывает дополнительное давление на осевой цилиндр нейрона и на его миелиновую оболочку, которая разрушается, и скорость проведения нервного импульса снижается. Демиелинизация нервного волокна приводит к появлению у больных эктопических и эфаптических очагов. При эктопическом типе аксональный ток начинает перемещаться в афферентном направлении, при эфаптическом очаге – в горизонтальном направлении между соседними аксонами. Появившееся дополнительное давление на осевой цилиндр также, наиболее вероятно, будет оказывать отрицательное влияние на функцию нейрона. В отдельных нейронах или в группе нейронов появляется диссонанс по времени смены деполяризации и реполяризации. Эти нейроны приобретают не характерную для них функцию генератора патологического возбуждения, предопределяя появление и сохранение нейро-патической боли. В этих случаях порог болевого возбуждения на раздражение будет значительно повышен. Не

востребованные для биофизических процессов импульсы химического электричества, вероятно, и следует рассматривать, как дополнительные раздражители рецепторов ноцицептивной системы. Нарушение аксонального тока в спинальных корешках усугубляет течение нейропатии [9]. Учитывая, что организм работает по унифицированной схеме, дальнейшее развитие процесса, вероятно, можно рассматривать, исходя из знаний о механизмах, регулирующих водный гомеостаз лимфоликворным барьером. Нарушение лимфатического дренажа сопровождается снижением секреции тканевой жидкости, увеличением кровенаполнения в венозной системе, повышением вязкости тканевой жидкости и снижением её текучести, так же, как это происходит при нарушении кровообращения в головном мозге. Поэтому патофизиологический подход к тактике лечения нейропатической боли был изменен. До введения лимфостимулирующей смеси всем больным проводилась стимуляция секреции тканевой жидкости физиологическим раствором, в котором растворялись лекарства, улучшающие метаболизм нейронов (мексидол, актовегин, трентал, роноцит, глиатилин, церебролизин), новокаин 0,5% в дозе от 1 мл до 3 мл. С целью восстановления и сохранения баланса между электролитами – калий, натрий, кальций, магний – больным вводились раствор Рингера-Лактат и панангин. Внутривенные инфузии лекарств проводились по следующей схеме. В первый день вводились 0,5% раствор новокаина, растворенного в 100 мл физиологического раствора и Рингера-Лактат – 200 мл. На следующие сутки вводились препараты, улучшающие метаболизм нейронов и глиальной ткани, растворенные в 200 мл физиологического раствора и панангин, котрый растворялся в 100 мл физиологического раствора. Согласно указанной схеме лечения, больному ежедневно парантерально вводилось по 300 мл жидкости. Наряду с этим, больным предписывалось дополнительно выпивать 2 литра воды в сутки, включая жидкую пищу. Состав лимфостимулирующей смеси был также изменен. Терапевтическая доза лидазы сокращена до 5 условных единиц в сутки, вне зависимости от степени выраженности болевого синдрома. Лечебная доза гидрокортизона осталась прежней, 10-25 мг. Физиологический

раствор, используемый для растворения в нем лидазы и гидрокортизона, был заменен на новокаин. Использовался 0,25% – 0,5% раствор новокаина, 2-4 мл на один сеанс не прямой лимфостимуляции. Всем больным предварительно проводилась проба на переносимость новокаина. Первые 2 сеанса лимфотропной терапии выполнялась через день. С 3-х суток лечения лимфотропная терапия проводилась ежедневно. Внутримышечно больным вводились витамины В-6 и В-12, подкожно вводился гепарин 2500- 5000 тысяч единиц. Курс лечения больных колебался в пределах 10-12 дней. Перед сном всем больным прописывали прием фенобарбитала в дозе 0,01 – 0,03 – 0,5 или 1,0 грамм, в зависимости от психологического статуса больного и связанного с ним восприятия нейропатической боли. Фенобарбитал больные принимали и в амбулаторных условиях до 1 года, но уже в составе лекарственной прописи, в которую, наряду с индивидуальной дозой фенобарбитала – 0,05-0,03 г, были включены: никотиновая кислота – 0,015 г, метионин – 0,02 г, витамин В-6 – 0,02 г, сорбит или глюкоза – 0,1-0,2 г. Трудоспособность у больных восстанавливалась в зависимости от выраженности болевого синдрома в течение 7-12 дней. При амбулаторном лечении больным, предписывались обязательные регулярные занятия лечебной физкультурой, с постепенно нарастающей физической нагрузкой. Причина возобновления болевого синдрома – перегрузка мышц спины однообразной физической нагрузкой. При выраженном обострении нейропатической боли в спине курс лимфотропной терапии проводился вновь, в большинстве же случаев возобновление занятий лечебной физкультурой в течение 5-7 дней устраняло болевой синдром. Применив лимфотропную терапию для лечения больных с нейропатической болью при остеохондрозе, нам удалось восстановить и сохранять аксональный ток, за счет стимуляции секреции тканевой воды, поступающей из интерстиция нейронов головного и спинного мозга в периаксиальные пространства с последующим постепенным, малыми порциями, отведением её в лимфатическое русло нервной системы. Но ответить на вопрос, какие патофизиологические механизмы и какие анатомические образования обеспечивают процесс поступления воды и отведение её из

поврежденного при остеохондрозе лимфатического региона позвоночно-двигательного сегмента в лимфатические узлы, залегающие в межпозвонковом отверстии, неизвестно. Можно предположить, что если питание диска обеспечивает диффузия, то, возможно, и механизмы дренажа тканевой жидкости из разрушенных пульпозного ядра и фиброзного кольца также обеспечивает диффузия. Возможно, в поврежденный диск вода только поступает, но не оттекает, а накапливается в диске, частично сохраняя его эластические свойства.

### **Литература:**

1. Дривотинов Б.В. Неврологические проявления остеохондроза позвоночника / Б.В. Дривотинов, В.Г. Логинов // Учебно-методическое пособие.– Минск: БГМУ, 2011.- 111 с.
2. Попелянский Я.Ю. Ортопедическая неврология (вертеброневрология) / руководство для врачей, 3-е издание, переработанное и дополненное. Москва, «МЕДпресс-информ» – 2003. – 670 с.
3. Жарнов А.М. Биомеханические процессы в позвоночно-двигательном сегменте шейного отдела позвоночника при его движении. / А.М. Жарнов, О.А. Жарнова // Российский журнал биомеханики. 2014. Т. 18, № 1: 105-118.
4. Радченко В.А. Межпозвонковый диск: дегенерация, этапы формирования грыжи / В.А. Радченко В.А. Пионтковский В.К. Костерин С.Б., Дедух Н.В. // Ортопедия, травматология и протезирование. 2017. № 4: 99-106.
5. Зайдман А.М., Бородин Ю.И. Морфогенез межпозвонкового остеохондроза // Международный журнал прикладных и фундаментальных исследований. 2015. Ч. 4. № 11: 523–526.
6. Песин Я.М. Клиническая лимфология для невролога. / Я.М. Песин, Ю.И. Бородин, Н.К. Оморов, Б.М. Доронин / Актуальные вопросы неврологии. Медрегиональная научно-практическая конференция, с международным участием. Новосибирск–Томск 25-26 мая. – 2011, 14 – 23 с.
7. Кукушкин М.Л, Решетняк В.К. Неврогенные болевые синдромы: механизмы развития и принципы патогенетической терапии. //

- Дизрегуляционная патология нервной системы. / Под ред. Гусева Е.И., Крыжановского Г.Н. М., МИА, 2009, 396-422.
8. Подчуфарова Е.В. Боль в спине: руководство. / Е.В. Подчуфарова, Н.Н. Яхно // Серия "Библиотека врача-специалиста. Источник KingMed.info" –2013, 368 с.
  9. Крыжановский Г.Н. Общая патофизиология нервной системы. – М.: Медицина, 1997, 350 с.

**Ключевые слова:** остеохондроз; нейропатическая боль; лимфотропная терапия; лимфатический регион позвоночно-двигательного сегмента.

### АЛГОРИТМ ДИАГНОСТИКИ ЛИМФАТИЧЕСКОЙ И ЛИМФОВЕНОЗНОЙ МАЛЬФОРМАЦИЙ ГОЛОВЫ И ШЕИ У ДЕТЕЙ

<sup>1,2\*</sup>Петухов А.В., <sup>1</sup>Комелягин Д.Ю., <sup>1</sup>Яматина С.В., <sup>1</sup>Дубин С.А.,  
<sup>1</sup>Шолохова Н.А., <sup>1</sup>Ольхова Е.Б., <sup>1,2</sup>Владимиров Ф.И., <sup>1</sup>Благих О.Е.,  
<sup>1</sup>Громова Т.Н., <sup>1,2</sup>Стрига Е.В.

*<sup>1</sup>Детская городская клиническая больница святого Владимира,  
г. Москва, Россия; <sup>2</sup>Московский государственный медико-  
стоматологический университет им. А.И. Евдокимова,  
г. Москва, Россия  
[1xo@cmfsurgery.ru](mailto:1xo@cmfsurgery.ru)*

**Введение.** Пороки развития лимфатических и венозных сосудов по сравнению с остальными отделами человеческого тела наиболее часто встречаются в областях и пространствах головы и шеи (Гольберт З.В., 1965; Дурнов Л.А., 1984). Лимфатические и лимфовенозные мальформации (ранее называвшиеся лимфангиомами и лимфгемангиомами) в зависимости от локализации имеют разные формы: отличается размер кист, их количество, расположение, взаимодействие с окружающими тканями и органами (Петухов А.В., 2019). По классификации сосудистых аномалий ISSVA (2018) данные образования делятся на крупнокистозные, мелкокистозные, смешанные мальформации; по классификации А.П. Малинина (1974) на обширные и малораспространённые, диффузные и ограниченные. Тактика лечения детей с такими пороками развития может быть различной: классический хирургический метод (полное или

частичное удаление патологических тканей), пункционно-склерозирующий метод, лазерная хирургия, комбинация данных хирургических методов. Выбор тактики хирургического лечения зависит от поставленного диагноза. Постановка диагноза, во-первых, является констатацией выявленной формы и типа роста образования, например: обширная диффузная смешанная лимфовенозная мальформация или малораспространённая ограниченная мелкокистозная лимфатическая мальформация; во-вторых, является определением функциональных нарушений, связанных с формой и типом роста образования, например: синдром обструктивного апноэ во сне средней степени тяжести. Для установления диагноза хирургу необходимо ответить на следующие вопросы: пороком каких сосудов – лимфатических или лимфатических и венозных – является образование? сколько кист в образовании? какова топография мальформации? какие размеры она имеет? какие функциональные нарушения образование вызывает у больного? К методам, которые выявляют патологические ткани, относятся УЗИ, МРТ, КТ, фиброларингоскопия. Наибольшее количество работ посвящено УЗИ или МРТ патологических тканей головы и шеи (Надточий А.Г., 1993; Костадинова В.Н., 2003; Агапов В.С., 2008). Несмотря на современные возможности диагностики, известно, что после хирургического вмешательства у детей с лимфатическими и лимфовенозными мальформациями, особенно при обширной диффузной форме, существует высокий риск развития следующих осложнений: септический шок, гнилостно-некротическая флегмона тканей дна полости рта, вторичная декомпенсированная кровящая глаукома, длительно незаживающие раны, лимфорей и лимфостаз, повторные воспалительные процессы, краевой некроз кожного лоскута, синдром Горнера, повреждение лицевого, подъязычного, возвратного гортанного, блуждающего нервов, повреждение внутренней яремной вены, протока околоушной слюнной железы, глотки (Комелягин Д.Ю., 2018; Komelyagin D.Y., 2018). В каждом конкретном случае причина развития осложнения может быть не установлена, однако можно предположить, что, во-первых, ряд причин лежит в недооценённости сложности патологии, во-вторых, в тактике и технике хирургии и анестезиологии, в-третьих, в послеоперационном уходе. Учитывая высокую опасность указанных

осложнений для пациента, вплоть до угрозы жизни ребёнка, хирургу, занимающемуся лечением детей с лимфатическими и лимфовенозными мальформациями, перед операцией необходимо поставить верный диагноз, так как неправильный диагноз приведёт к ошибочной тактике лечения и тяжёлым осложнениям. Для этого необходимо выявить и отобрать из большого пула методов диагностики необходимые в данном конкретном случае. Работ, посвящённых теме комплексной диагностики детей с лимфатическими и лимфовенозными мальформациями, имеется скудное количество (Комелягин Д.Ю., 2018; Петухов А.В., 2018).

**Цель работы** – обосновать целесообразность разработанного алгоритма диагностики лимфатических и лимфовенозных мальформаций головы и шеи у детей.

**Материал и методы.** С 2011 по 2020 годы в отделении челюстно-лицевой хирургии ДГКБ св. Владимира проведено лечение 119 детей с лимфатическими и лимфовенозными мальформациями головы и шеи в возрасте от 0 до 18 лет. Патологические ткани в областях и пространствах головы локализовались у 17 пациентов, шеи – у 72 больных, головы и шеи – 30 детей. Классический хирургический метод был применён у 31 больного со смешанными формами мальформаций, пункционно-склерозирующий метод у 88 детей с крупнокистозными и смешанными формами мальформаций, 19 детей с мелкокистозной формой мальформаций полости рта и глотки было пролечено с помощью лазерной хирургии, комбинация указанных методов - у 25 пациентов со смешанной формой мальформаций. Подготовка к оперативному вмешательству проводилась по общепринятым в хирургии правилам и включала в себя общие анализы мочи и крови, анализы крови на группу, резус фактор, фенотип, гемосиндром, биохимический анализ крови, ЭКГ. Дополнительные методы диагностики, которые выполнялись у всех больных, были следующие: УЗИ, МРТ, фиброларингоскопия, УЗДГ сосудов головы и шеи и ТКДГ сосудов головного мозга, исследование свёртывающей системы крови. У 72 детей с обширными формами лимфатической или лимфовенозной мальформации была проведена МРТ с внутривенным введением контрастных препаратов на основе гадотеровой кислоты или гадобутрола (0,1 ммоль/кг; 0,2 мл/кг). КТ костей лицевого и мозгового отделов черепа была выполнена у 35

детей, у которых большие объёмы патологических тканей локализовались у той или иной кости черепа. Анализ данных МРТ и КТ проводился в программе RadiAnt DICOM Viewer (Medixant). Полисомнография (аппарат СОНАТА) была проведена 60 больным, у которых по данным МРТ определялось одностороннее или двустороннее поражение клетчаточных пространств шеи и основания черепа крупными или крупными и мелкими кистами. В ходе исследования пациентов применялись следующие аппараты: УЗИ – Toshiba Aplio MX и MyLab™ClassC, МРТ – Toshiba Atlas (1,5 Тесла), фиброларингоскопия - видеосистема Olympus EVIS EXERA II серии 180 с гибким фиброларингоскопом Olympus, УЗДГ и ТКДГ – аппаратный комплекс "Ангиодик-К". Свёртывающая система крови изучалась по данным коагулограммы, тромбо-эластограммы и тромбодинамики на аппаратах ACL Elite Pro и Top, TEG 5000, T-2 соответственно. МРТ, КТ и фиброларингоскопия проводились без общей анестезии и под ингаляционным наркозом. Показаниями к проведению общей анестезии были следующие: возраст пациента от 0 до 6 лет, лабильное психоэмоциональное состояние ребёнка вне зависимости от возраста, тяжёлое состояние пациента, связанное с невозможностью самостоятельного дыхания (дети на искусственной вентиляции лёгких). По данным УЗИ проводился расчёт площади патологических тканей до и после лечения (через 1, 3, 6, 12 месяцев). За фигуру, которая наиболее точно совпадала с контурами патологических тканей, был взят эллипс и формула его площади:  $S=\pi \times a \times b$ , где  $\pi=3,14$ ; а и b – малая и большая полуоси (радиусы) эллипса. Площадь образования измерялась в  $\text{см}^2$ . В ряде случаев – при полной визуализации тканей мальформации – проводилось непосредственное измерение площади кист мальформации в программе ультразвукового аппарата. По данным МРТ определялся объём патологических тканей до и после лечения (через 6 месяцев). За основу для данного расчёта была взята фигура эллипсоида и формула её объёма. Границы этой фигуры наиболее точно очерчивали контуры патологических тканей. Формула объёма эллипсоида следующая:  $V=4/3 \times \pi \times a \times b \times c$ , где  $\pi=3,14$ ; а, b и c – полуоси эллипсов в трёх взаимно перпендикулярных плоскостях. По УЗДГ и ТКДГ оценивались средняя линейная скорость кровотока и коэффициент асимметрии линейной скорости кровотока с правой и левой сторон

головы и шеи на следующих сосудах: внутренняя яремная вена, общая сонная артерия, внутренняя сонная артерия, позвоночная артерия, глазничная артерия, средняя мозговая артерия, задняя мозговая артерия, вена Розенталя, прямой синус. Для анализа гемодинамики по сонным артериям, яремной вене использовался датчик 4 МГц CW, глазничной артерии – 8 МГц CW. Транскраниально оценивались мозговые и позвоночная артерии, вена Розенталя и прямой синус с применением датчика 2 МГц PW. По коагулограмме оценивались следующие параметры: протромбин по Квику, активированное частичное тромбиновое время, фибриноген, растворимый фибрин-мономерный комплекс; по тромбоэластограмме: момент времени, в который начал формироваться сгусток, максимальная прочность тромбоцитарно-фибриновой сети, плотность сгустка; по тромбодинамике: скорость нарастания сгустка, плотность сгустка, размер сгустка. Диагностика лимфатических и лимфовенозных мальформаций головы и шеи у детей включала консультации следующих специалистов: торакального хирурга – при выявлении распространения патологических тканей в область грудной клетки; ортодонта – при наличии патологии зубных рядов челюстей; офтальмолога – при наличии патологических тканей в орбитальной области; оториноларинголога - при наличии тканей мальформации в области глотки. Цитологическое исследование пунктата было проведено 88 пациентам, пролеченным пункционно-склерозирующим методом. У всех больных, которым было проведено классическое хирургическое удаление патологических тканей, выполнялось патогистологическое исследование с целью верификации диагноза.

**Результаты и обсуждение.** По данным УЗИ и МРТ было выявлено, что из 119 больных у 45 детей была лимфатическая мальформация, а у 74 пациентов – лимфовенозная мальформация. Критериями постановки предварительного диагноза лимфовенозная мальформация по УЗИ являлись: выявление 2-х типов кист в образовании – одних с однородным жидкостным содержимым, других с большим количеством дисперсной взвеси; по данным МРТ: при получении в режиме T2 (взвешенное изображение) 2-х разных сигналов от жидкостей, находящихся в одной кисте и четко разделённых друг от друга (лимфы и крови). Эти диагнозы

подтвердились данными цитологического исследования пунктата (наличие в кистах жидкостей с разным клеточным составом) и патогистологического исследования удалённых тканей (в одном случае наличие порочных лимфатических сосудов, в другом - и лимфатических, и венозных сосудов). МРТ с внутривенным введением контрастного препарата показала топографию смещённых кистами ярёмных вен и сонных артерий, частое увеличение диаметра наружной ярёмной вены на стороне поражения. Выявить накопление контрастного вещества в кистах, что подтвердило приток крови в образование, не удалось: после контрастирования становились только более чётко видимыми оболочки кист мальформаций, как лимфатической, так и лимфовенозной. Расчёт площади и объёма патологических тканей позволил получить следующие результаты. Во-первых, размеры отдельной кисты и всего образования до операции, например: наибольшая площадь патологических тканей крупнокистозной формы мальформаций была  $79 \text{ см}^2$ , наименьшая –  $1 \text{ см}^2$ , при смешанной форме мальформаций –  $81 \text{ см}^2$  и  $3 \text{ см}^2$  соответственно; максимальный объём крупнокистозной формы мальформации был  $262 \text{ см}^3$ , а минимальный –  $3 \text{ см}^3$ , при смешанной форме мальформаций –  $284 \text{ см}^3$  и  $11 \text{ см}^3$  соответственно. Во-вторых, позволил установить один из критериев оценки результатов хирургического лечения, а именно: % уменьшения площади и объёма патологических тканей до и после операции. В-третьих, при смешанных формах мальформаций дал возможность определять преобладание крупно- или мелкокистозного компонентов в образовании. Это в свою очередь дало ответ на вопрос: когда при смешанных формах лимфатической или лимфовенозной мальформации применять пункционно-склерозирующий метод, а когда – классический хирургический метод. В-четвёртых, позволил оценивать эффективность пункционно-склерозирующего метода по степени уменьшения площади и объёма образования. В-пятых, предоставил возможность завершать лечение больного даже при сохранении патологических тканей (менее 30% от первоначальной площади и объёма) и отсутствии функциональных и косметических нарушений. УЗИ тканей мальформации позволило оценивать изменение последних в период наблюдения после пункционно-склерозирующего метода лечения. Проведение УЗИ не исключало

проведение МРТ, поскольку данные последней давали более полные – одновременно трёхмерные и статичные – данные по образованию. По фиброларингоскопии у 19 пациентов были зафиксированы мелкие кисты на слизистой оболочке глотки. При наличии крупных кист в окологлоточном пространстве у 41 пациента определялось выбухание стенки глотки с сужением просвета последней на 1/3 диаметра. При двустороннем поражении пространств шеи у 11 пациентов было выявлено сужение просвета глотки и гортани от 1/3 до 2/3 диаметра: кисты лимфатической или лимфовенозной мальформации перекрывали вход в гортань. Просвет глотки был полностью перекрыт кистами у 2 больных. По КТ у 11 детей с двусторонним поражением тканей головы и шеи определялись деформации костей лица: сужение альвеолярных отростков верхних челюстей и альвеолярной части нижней челюсти, значительное увеличение ветви и тела нижней челюсти с одной из сторон, вдавленная и развёрнутая кнаружи форма последних, вертикальная резцовая дизокклюзия. У 5 пациентов определялась деформация костей свода и основания черепа в виде асимметрии свода черепа за счёт уплощения лобной, теменной, затылочной костей, увеличения нижнечелюстной ямки. Анализ данных УЗДГ сосудов головы и шеи и ТКДГ сосудов головного мозга показал, что нарушения гемодинамики в виде венозной дисгемии были зафиксированы при наличии обширных форм патологических тканей в областях и пространствах шеи (31 больной). Нарушения кровотока по артериям шеи выявлено не было ни у одного пролеченного больного. Тромбоэластограмма и тромбодинамика зарегистрировали гипокоагуляционный и гиперкоагуляционный синдромы у больных, при этом параметры коагулограммы не изменялись или менялись незначительно. Нормокоагуляция была зафиксирована у 18 детей, гипокоагуляция – у 19 больных, гиперкоагуляция – у 82 больных. Полисомнография графически регистрировала вид дыхания у ребёнка во время сна и объективно позволяла оценить степень функциональных нарушений. Синдром обструктивного апноэ во сне был выявлен у 10 пациентов с обширным двусторонним поражением тканей шеи (крупнокистозная и смешанные формы мальформаций): у 8 пациентов – средней степени тяжести, у 2 больных – лёгкой степени тяжести.

**Выводы.** В результате проведённой работы был выработан алгоритм дополнительной диагностики лимфатических и лимфовенозных мальформаций головы и шеи у детей, который включал: УЗИ + расчёт площади патологических тканей, МРТ + расчёт объёма патологических тканей, МРТ с внутривенным введением контрастного препарата (по показаниям), КТ (по показаниям), фиброларингоскопия, полисомнография (по показаниям), исследование свёртывающей системы крови (коагулограмма, тромбоэластограмма, тромбодинамика), УЗИ сосудов головы и шеи, ТКДГ сосудов головного мозга, консультации смежных специалистов (торакального хирурга, ортодонта, офтальмолога, оториноларинголога по показаниям). Представленный алгоритм диагностики порока развития лимфатических и венозных сосудов помог установить правильный диагноз, выбрать оптимальную тактику хирургического лечения больного – классическое хирургическое лечение, пункционно-склерозирующий метод, лазерную хирургию или комбинацию указанных методов. На основании данных, полученных от проведённых обследований, пациентам с лимфатическими и лимфовенозными мальформациями головы и шеи были сформулированы показания к лечению: жизнеугрожающие функциональные, нежизнеугрожающие функциональные, косметические. Диагностическая информация позволила составить прогноз заболевания и индивидуальный план лечения больного: количество операций, их последовательность, длительность лечения, риск развития осложнений, длительность реабилитации. В послеоперационном периоде обследования помогли объективно оценить полученные результаты лечения данной группы детей.

#### **Литература:**

1. Агапов В.С., Гришкина И.И., Дробышев А.Ю., Мазур Л.Г. Магнитно-резонансная томография у пациентов с обширными кистозными лимфангиомами. Материалы научно-практической конференции «Технология XX века в стоматологии и челюстно-лицевой хирургии». 2008. С. 12-13.
2. Гольберт З.В., Лавникова Г.А. Опухоли и кисты средостения. М.: Медицина. 1965. 272 с.
3. Дурнов Л.В. Злокачественные опухоли у детей раннего возраста. М. 1984. С. 241-244.

4. Комелягин Д.Ю., Петухов А.В., Яматина С.В., Дубин С.А., Владимиров Ф.И., Хаспекров Д.В., Громова Т.Н., Иванов А.В., Стрига Е.В., Строгонов И.А., Фокин Е.И., Топольницкий О.З., Вафина Х.Я., Пасечников А.В. Опыт лечения детей с обширными лимфатическими и лимфовенозными мальформациями в области головы и шеи. Лимфология: от фундаментальных исследований к медицинским технологиям. Материалы XIII международной научно-практической конференции памяти академика Ю.И. Бородина, 20-21 ноября 2018 г. 2018. С. 47-48.
5. Костадинова В.Н. Клинико-эхографическая диагностика лимфангиом лица и шеи у детей: дисс. ... канд. мед. наук: 14.00.35 / Костадинова Валентина Николаевна.- М.: РМАПО.- 2003.- 141 с.
6. Малинин, А. П. Лечение подкожных лимфангиом у детей: дис. ... канд. мед. наук : 14.00.35 / Малинин Анатолий Павлович. - Ленинград, 1974. - 212 с.
7. Надточий А.Г., Фролова А.И., Матюнин В.В. Эхографическая диагностика лимфангиом челюстно-лицевой области у детей. Стоматология. 1993. 4: 75–78.
8. Петухов А.В., Комелягин Д.Ю., Топольницкий О.З., Яматина С.В. Опыт лечения детей с лимфатическими и лимфовенозными мальформациями головы и шеи с применением метода пункционной склерозирующей терапии. Российская стоматология. Матер. 15-го Всеросс. стоматологического форума и выставки Дентал-Ревю 2018, 12-14.02.18 (Часть 4). 2018; 11 (4): 55-57.
9. Петухов А.В., Комелягин Д.Ю., Яматина С.В., Дубин С.А., Владимиров Ф.И., Громова Т.Н., Благих О.Е., Стрига Е.В. Встречаемость форм лимфатических и лимфовенозных мальформаций в областях головы и шеи у детей. Трансляционная медицина. Приложение 2. Тезисы научно-практической конференции «II Санкт-Петербургский лимфологический форум. Лимфология XXI века: новые подходы и актуальные исследования» 10-11 октября 2019 года. 2019. - С. 40.
10. Komelyagin DY, Petukhov AV, Khaspekrov DV, Ivanov AV, Yamatina SV, Strogonov IA, Dubin SA, Dergachenko AV, Vladimirov FI, Striga EV, Fokin EI, Vafina HY, Pasechnikov AV, Topolnitsky OZ, Gromova TN. Complications of surgical treatment of children

with an extensive mixed form of lymphovenous malformations in the head, neck, and mediastinum regions. Матер. 22 междунар. конф. Международного общества по изучению сосудистых аномалий (ISSVA). 2018. - P. 144.

**Ключевые слова:** лимфатическая мальформация; лимфенозная мальформация; лимфангиома; лимфгемангиома; ультразвуковое исследование; магнитно-резонансная томография; тромбозоэластография; тромбодинамика; гиперкоагуляционный синдром; дети.

## ПЕРСПЕКТИВЫ БИОПСИИ СИГНАЛЬНОГО ЛИМФАТИЧЕСКОГО УЗЛА С ИСПОЛЬЗОВАНИЕМ ФЛУОРЕСЦЕНТНОЙ ЛИМФОГРАФИИ ПРИ РАКЕ МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ С КЛИНИЧЕСКИМ N0

<sup>1\*</sup>Портной С.М., <sup>2</sup>Кузнецов А.В., <sup>3</sup>Шакирова Н.М., <sup>4</sup>Соловьёва А.С.

<sup>1</sup>ООО «Фрау Клиник и Ко», г. Москва, Россия; <sup>2</sup>Международный центр онкологии на базе МЕДСИ в Боткинском проезде, г. Москва, Россия;

<sup>3</sup>ФГБУ «РОНЦ им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, г. Москва, Россия;

<sup>4</sup>Израильский медицинский центр «Меланома Юнит», г. Москва, Россия

[sportnoj@yahoo.com](mailto:sportnoj@yahoo.com)

**Введение.** Биопсия сигнального лимфатического узла (СЛУ) при раке молочной железы (РМЖ) с cN0 является стандартной операцией в странах с развитой медициной и интенсивно осваиваемой онкологами Российской Федерации. Безопасность биопсии СЛУ была доказана в рандомизированных исследованиях, ставших фундаментальными для этого раздела онкомамологии [1-4], а также в метаанализе рандомизированных исследований [5]. Ограничение объёма вмешательства на подмышечных лимфатических узлах биопсией СЛУ узла привело к резкому снижению частоты осложнений, связанных с подмышечной лимфаденоэктомией и, прежде всего, частоты лимфостаза верхней конечности [6]. К новым технологиям поиска СЛУ относится технология флуоресцентной лимфографии с использованием зелёного индоцианина. Зелёный индоцианин обладает способностью к флуоресценции. Пик поглощаемого излучения имеет длину волны

около 780 нм, испускаемое излучение (в инфракрасном спектре) имеет длину волны около 830 нм. Флуоресценция проникает через ткани толщиной не более 10 мм. Флуоресцентная лимфография не уступает радионуклидной технологии по частоте нахождения СЛУ (94-99,6%), однако адекватность первой почти не оценена по показателю частоты ложноотрицательных заключений [7, 8].

**Цель работы** – представить диагностические возможности биопсии сигнального лимфатического узла с использованием флуоресцентной лимфографии при раке молочной железы с cN0.

**Материалы и методы.** Было оперировано 99 больных со 100 случаями рака молочной железы cT1-4N0M0 (T1 – 43, T2 – 55, T3 – 1, T4 – 1). Во всех случаях диагноз инфильтративного рака был подтверждён гистологически. 12 больных получали предоперационную химиотерапию, 8 – предоперационную гормонотерапию. Подмышечный этап операции состоял из биопсии СЛУ с использованием флуоресцентной лимфографии и лимфаденэктомии I–II или I–II–III уровней. Прибор Photodynamic Eye C9830 (Hamamatsu Photonics К.К) использовался для генерации возбуждающего инфракрасного излучения и регистрации ответной флуоресценции. Флуоресцентное изображение передавалось на экран компьютера. Биопсия СЛУ производилась под наркозом как первый этап операции. Зелёный индоцианин в виде водного раствора (5 мг/мл) в объёме 2 мл вводился внутривожно и подкожно по наружному краю ареолы молочной железы или над опухолью. Через 2-5 минут можно было видеть флуоресцентное изображение лимфатического пути, идущего к подмышечной области. Изображение на экране компьютера было видно в режиме реального времени, что позволяло зарисовывать на коже пациентки изображение лимфатического протока. Изображение лимфатического узла через не рассечённые ткани удавалось увидеть менее, чем в 10%. Место «обрыва» лимфатического протока, видимого сквозь кожу, являлось ориентиром для поиска сигнального лимфатического узла в глубине тканей подмышечной области. Для этого было необходимо рассечение, как минимум, кожи, подкожной клетчатки и поверхностной фасции. Технической ошибкой, допущенной дважды, являлась попытка проследить ход флуоресцирующего лимфатического протока в ране. Повреждение протока приводило к излиянию зелёного индоцианина из протока в рану и

беспорядочному прокрашиванию тканей. Флуоресцирующий участок тканей в таких случаях был ошибочно принят за СЛУ, и при гистологическом исследовании в этих 2 случаях лимфатический узел не был обнаружен. Для исключения подобной ошибки, нужно было представить локализацию лимфатического узла, в который впадает лимфатический проток, и оперативный доступ к этому СЛУ осуществлять со стороны противоположной впадению лимфатического протока в СЛУ. После удаления СЛУ контролировалась его флуоресценция, в ране контролировалось наличие или отсутствие дополнительных лимфатических узлов как с помощью поиска флуоресценции, так и пальпаторно. И флуоресцирующие и пальпируемые лимфатические узлы расценивались как сигнальные и отправлялись на срочное гистологическое исследование по замороженным срезам с окраской гематоксилином и эозином. На собственно биопсию СЛУ уходило 15-30 минут и ещё такое же время на гистологическое исследование.

**Результаты.** Флуоресцирующий через кожу лимфатический проток был виден во всех 100 случаях, а флуоресцирующий лимфатический узел, – менее, чем в 10%. Обычно последний становился виден в ране после рассечения кожи, подкожной клетчатки, поверхностной и собственной фасций. СЛУ был найден в 98 случаях (98 %). Среднее количество лимфатических узлов, удалённых как сигнальные,  $=1,9 \pm 0,1$  (1-7 узлов). Среднее количество лимфатических узлов, удалённых при лимфаденэктомии,  $=10,5 \pm 0,5$  (5-26 узлов). В 28 случаях из 98 (28,6%) были обнаружены метастазы в лимфатических узлах. У больных с N+ метастатическое поражение других лимфатических узлов кроме сигнальных присутствовало только в 35,7%. По данным интраоперационного гистологического исследования ложноотрицательный результат наблюдался в 3 случаях из 28, по данным планового гистологического исследования – в 1 случае из 28 (3,6%). Чувствительность составила 96,4%, специфичность – 100%, точность – 99,0% (97 правильных заключений из 98). Не наблюдалось аллергических реакций или других побочных эффектов и осложнений при введении индоцианина зелёного.

**Обсуждение.** Общепринятая в настоящее время технология поиска СЛУ основана на радионуклидной маркировке лимфатических узлов с использованием радиофармпрепаратов, включающих  $^{99m}\text{Tc}$ . Большинство методических вопросов

отработано при исследованиях с использованием радионуклидной методики. Показано, что место введения лимфотропного препарата: перитуморальное, подкожное над опухолью, периареолярное, внутрикожное в ареолу, субареолярное не имеют значения, любое из них позволяет осуществить успешный поиск СЛУ. Мультицентричность опухоли, предшествующая эксцизионная биопсия опухоли не мешают выполнению биопсии СЛУ [9]. Адекватность технологии поиска подтверждается высокой частотой обнаружения СЛУ (>90%) и низкой частотой ложноотрицательных заключений (<10%). Частота ложноотрицательных заключений является главной характеристикой метода, она демонстрирует, с какой частотой метастатически поражённые лимфатические узлы остаются не удалёнными у пациентов, которым выполняется только биопсия СЛУ. В классических исследованиях по поиску сигнального лимфатического узла с использованием радиофармпрепаратов частота ложноотрицательных заключений составляла 8,8 – 22,9% [1-4]. Флуоресцентная лимфография является относительно новой технологией. Первая публикация по применению индоцианина зелёного для поиска СЛУ без использования эффекта флуоресценции относится к 1999 году [10]. Успешное обнаружение СЛУ было получено только в 74% из 172 больных РМЖ. Первое использование зелёного индоцианина, основанное на флуоресцентной навигации, также было сделано японскими авторами Kitai T., Inomoto T., Miwa M., Shikayama T. в 2005 году. СЛУ был обнаружен в 94% [8]. По мнению Ballardini V. et al, флуоресцентный метод с индоцианином позволяет находить сигнальный лимфатический узел в 99,6%. Флуоресцентная лимфография с индоцианином зелёным позволяет легко идентифицировать СЛУ с частотой не ниже, чем при использовании радиоактивных препаратов и может использоваться как самостоятельный метод [7]. Флуоресцентная лимфография не уступает радионуклидной технологии по частоте нахождения СЛУ (94-99,6%) или превосходит её [7, 8], однако характеристика флуоресцентной технологии не полна из-за недостатка сведений по показателю частоты ложноотрицательных заключений. В нашем исследовании частота нахождения СЛУ у больных с сN0 и частота ложноотрицательных ответов оказались на высоком уровне, - 98% и 3,6% соответственно.

**Выводы.** Флуоресцентный метод поиска СЛУ при РМЖ имеет свои технологические особенности: в большинстве случаев СЛУ не визуализируется через кожу, его нужно искать в ране, ориентируясь на ход лимфатического протока. Выполнение метода поиска от введения препарата до получения СЛУ занимает 15-30 минут. У больных с cN0 метод по своим диагностическим характеристикам идеален, может применяться в самостоятельном варианте, вероятно, скоро вытеснит радионуклидный метод. Очевидным преимуществом флуоресцентного метода является отсутствие лучевой нагрузки на пациента и персонал.

### **Литература:**

1. Veronesi U, Paganelli G, Viale G et al. A Randomized Comparison of Sentinel-Node Biopsy with Routine Axillary Dissection in Breast Cancer. //N Engl J Med. 2003.-349.-546-553.
2. Zavagno G, De Salvo GL, Scalco G, et al. A randomized clinical trial on sentinel lymph node biopsy versus axillary lymph node dissection in breast cancer: results of the Sentinella/GIVOM trial. //Ann Surg. 2008.-247.-207-213.
3. Canavese G, Catturich A, Vecchio C et al. Sentinel node biopsy compared with complete axillary dissection for staging early breast cancer with clinically negative lymph nodes: results of randomized trial. //Ann. Oncol. 2009.-20.-1001–1007.
4. Krag DN, Anderson SJ, Julian TB et al. Sentinel-lymph-node resection compared with conventional axillary-lymph-node dissection in clinically node-negative patients with breast cancer: overall survival findings from the NSABP B-32 randomised phase 3 trial. //Lancet Oncol. 2010.-11.-927–933.
5. Petrelli F, Lonati V, Barni S. Axillary dissection compared to sentinel node biopsy for the treatment of pathologically node-negative breast cancer: a meta-analysis of four randomized trials with long-term follow up. //Oncol Rev. 2012.-6.-e20.
6. Wang Z, Wu LC, Chen JQ. Sentinel lymph node biopsy compared with axillary lymph node dissection in early breast cancer: a meta-analysis. //Breast Cancer Res Treat. 2011.-129.-675–689.
7. Ballardini B, Santoro L, Sangalli C et al. The indocyanine green method is equivalent to the <sup>99m</sup>Tc-labeled radiotracer method for identifying the sentinel node in breast cancer: a concordance and validation study. //Eur. J. Surg. Oncol. 2013.-39.-1332-1336.

8. Kitai T, Inomoto T, Miwa M, Shikayama T. Fluorescence navigation with indocyanine green for detecting sentinel lymph nodes in breast cancer. //Breast Cancer. 2005.-12.-211–215.
9. Giammarile F, Alazraki N, Aarsvold JN et al. The EANM and SNMMI practice guideline for lymphoscintigraphy and sentinel node localization in breast cancer. // Eur J Nucl Med Mol Imaging. 2013.-40.-1932-1947.
10. Motomura K, Inaji H, Komoike Y, et al. Sentinel node biopsy guided by indocyanine green dye in breast cancer patients. // Jpn J Clin Oncol. 1999.-29.-604-607.

**Ключевые слова:** рак молочной железы; биопсия сигнального лимфатического узла; флуоресцентная лимфография; индоцианин зеленый.

**Дополнительная информация:** Авторы благодарят профессоров G.C. Wishart и J.R. Benson за обучение технологии биопсии СЛУ с использованием флуоресцентной лимфографии.

**ПОСТМАСТЭКТОМИЧЕСКИЙ СИНДРОМ.  
ОБЩИЙ ВЗГЛЯД НА ПРОБЛЕМУ ХИРУРГА, НЕВРОЛОГА  
И ВРАЧА ЛУЧЕВОЙ ДИАГНОСТИКИ**

Поспелова М.Л., Фионик О.В., \*Буккиева Т.А., Алексеева Т.М.,  
Ефимцев А.Ю., Левчук А.Г.

*Национальный медицинский исследовательский центр  
им. В.А. Алмазова, г. Санкт-Петербург, Россия  
[tanya-book25@mail.ru](mailto:tanya-book25@mail.ru)*

**Введение.** Постмастэктомический синдром (ПМЭС) – это симптомокомплекс нарушений, возникающий, по разным данным, у 25-90% пациенток в позднем послеоперационном периоде после тотальной мастэктомии. Современная концепция постмастэктомического синдрома определяет его как совокупность нарушений со стороны лимфатической, сердечно-сосудистой, опорно-двигательной и нервной системы, патогенез которых обусловлен местными фиброзно-рубцовыми и атрофическими изменениями тканей на стороне оперативного лечения, нарушением лимфоциркуляции, а также изменениями со стороны периферической и центральной нервной системы, которые оказывают влияние на функциональное

состояние головного мозга и значимо снижают качество жизни пациенток. Проблема психоневрологических нарушений при постмастэктомическом синдроме и роли современных методов нейровизуализации в их оценке и прогнозе на текущий момент остается мало изученной. Современные методики МРТ (функциональная и диффузионно-тензорная МРТ) являются перспективным способом объективной оценки наличия у пациенток структурных и функциональных изменений головного мозга, обусловленных комплексом психоневрологических нарушений при постмастэктомическом синдроме.

**Цель работы** – провести комплексное изучение роли цереброваскулярных, периферических неврологических и психоэмоциональных расстройств в формировании клинических проявлений постмастэктомического синдрома для разработки мультидисциплинарного алгоритма лечебно-реабилитационных мероприятий.

**Материалы и методы.** Обследовано 38 пациенток (в возрасте от 32 до 50 лет) в различные сроки после радикального лечения рака молочной железы с ПМЭС. Проводилась оценка жалоб (на увеличение в объеме руки, нарушение чувствительности и боли в руке, ограничение подвижности в плечевом суставе, головокружение, шаткость при ходьбе, шум в ушах, головные боли, боли в шейном, грудном отделах позвоночника, нарушение зрения, сна, эпизоды потери сознания), неврологического статуса, психоэмоционального состояния (тревожность, депрессивные переживания, плаксивость, асоциальность, снижение памяти) и качества жизни (SF-36). Для оценки структурно-функциональных изменений головного мозга выполнялись современные методики МР-нейровизуализации: функциональная МРТ в состоянии покоя (фМРТп) и диффузионно-тензорная МРТ (ДТИ) (Magnetom Trio A Tim 3,0 T, SIEMENS). Выполнялась непрямая лимфосцинтиграфия с использованием радиофармпрепарата «Технефит 99mTc» для определения путей лимфооттока на совмещенной системе ПЭТ/КТ (“Discovery 710”, General Elektrik).

**Результаты.** У всех пациенток отмечались те или иные клинические проявления ПМЭС: отек верхней конечности на стороне оперативного лечения (n=36, 95%), нарушения чувствительности верхней конечности (n=20, 53%), парестезии

(n=19, 50%), мышечная слабость (n=31, 82%), ограничение движения в плечевом суставе (n=20, 53%), болевой синдром в верхней конечности (n=19, 50%) и надплечье (n=18, 47%), головные боли (n=28, 74%), головокружения (n=17, 45%). При выполнении функциональных проб положительная проба Адсона была выявлена у 27 пациенток (71%). У 34 из 38 пациенток (89%) отмечалось снижение силы кисти на стороне оперативного лечения при выполнении кистевой динамометрии. При проведении анкетирования пациенток с использованием шкалы депрессии Zung у 20 пациенток были выявлены признаки депрессии (53%), по данным шкалы тревоги Спилбергера-Ханина, у 21 пациенток (55%) была выявлена высокая ситуативная тревожность, у 25 (66%) – высокая личностная тревожность. По результатам опросника качества жизни SF-36 отмечалось снижение показателя общего физического благополучия у 32 пациенток (84%), показателя общего душевного благополучия у 30 пациенток (79%). По данным ЛСГ верхних конечностей у 28 пациенток (74%) с ПМЭС отмечается увеличение количества визуализируемых вставочных лимфатических узлов на предплечье и плече, у 6 пациенток (16%) определяются расширенные коллатерали на предплечье, у 4 пациенток (10%) отмечено диффузное распространение РВП. По результатам статистического анализа, у всех 38 пациенток были выявлены изменения функциональной коннективности головного мозга ( $p < 0,001$ ). У 29 пациенток отмечалось значимое снижение функциональной коннективности между основными звеньями сети пассивного режима работы мозга (Default mode network) – медиальной префронтальной корой и гиппокампом, мозжечком, субкаллезной корой, корой средней височной извилины. У 16 пациенток отмечалась более низкая фракционная анизотропия (ФА) проводящих путей белого вещества, преимущественно в инфратенториальных отделах, особенно в мозжечковых путях (10 пациентов – на стороне операции, 6 – двусторонние).

**Выводы.** В настоящее время реабилитационные мероприятия полностью не удовлетворяют пациента и врача, так как, в основном они направлены на коррекцию отёчного компонента постмастэктомического синдрома и не учитывают психо-эмоциональное состояние пациенток, изменения центральной (цереброваскулярные нарушения) и периферической

(скаленус-синдром и другие синдромы верхней апертуры) нервной системы. Применение современных методик нейровизуализации, таких как фМРТп и ДТИ, у пациенток после радикального лечения рака молочной железы способствует выявлению структурных и функциональных изменений головного мозга, обусловленных комплексом психоневрологических нарушений. Значительное снижение качества жизни обуславливает необходимость комплексного мультидисциплинарного реабилитационного подхода к этой категории пациенток.

### **Литература:**

1. Vilholm OJ, Cold S, Rasmussen L, Sindrup SH. The postmastectomy pain syndrome: an epidemiological study on the prevalence of chronic pain after surgery for breast cancer. *British journal of cancer*. 2008; 99(4):604-610. doi: 10.1038/sj.bjc.6604534
2. ТишакOVA В.Э., Филоненко Е.В., Чиссов В.И., Ефименко Н.А., Урлова А.Н. Физические методы реабилитации онкологических больных после комбинированного лечения рака молочной железы. *Biomedical Photonics*. 2017; 6(1):28-37. doi: 10.24931/2413-9432-2017-6-1-28-37.
3. Обманов И.В., Ярыгин М.Л., Шмырев В.И., Ярыгин Л.М. Неврологические нарушения у больных раком молочной железы после хирургического лечения. *Журнал неврологии и психиатрии им. С. С. Корсакова*. 2015; doi: 115(8):42-44. 10.17116/jnevro20151158142-44.
4. Fakhari S, Atashkhoei S, Pourfathi H, Farzin H, Bilehjani E. Postmastectomy Pain Syndrome. *International Journal of Women's Health and Reproduction Sciences*. 2017; 5(1):18–23. doi: 10.15296/ijwhr.2017.04.
5. Beyaz SG, Ergöneç JŞ, Ergöneç T, Sönmez ÖU, Erkorkmaz Ü, Altıntoprak F. Postmastectomy Pain: A Cross-sectional Study of Prevalence, Pain Characteristics, and Effects on Quality of Life. *Chin Med J (Engl)*. 2016;129(1):66-71. doi: 10.4103/0366-6999.172589.
6. Шихкеримов Р.К., Савин А.А., Вельшер Л.З., Стаханов М.Л., Стулин И.Д. [и др.]. Патология плечевого сосудисто-нервного пучка в клинических проявлениях постмастэкто-мического синдрома. *Вестник Национального медико-*

- хирургического Центра им. Н. И. Пирогова. 2011;6(4):86-90. doi: 616.833.34:618.19-089.87.
7. Hosseini SM, Kesler SR. Multivariate pattern analysis of fMRI in breast cancer survivors and healthy women. J Int Neuropsychol Soc. 2014; 20(4):391–401. doi: 10.1017/S1355617713001173
  8. Gawrysiak MJ, Carvalho JP, Rogers BP, Nicholas CR, Dougherty JH, Hopko DR. Neural Changes following Behavioral Activation for a Depressed Breast Cancer Patient: A Functional MRI Case Study. Case Rep Psychiatry. 2012; 2012:152916. doi: 10.1155/2012/152916.

**Ключевые слова:** постмастэктомический синдром; нейровизуализация; коннективность головного мозга.

**Дополнительная информация:** Работа поддержана грантом Министерством науки и высшего образования РФ 075-15-2020-901 на создание и развитие научных центров международного уровня.

## АНАЛИЗ СТРУКТУРЫ КОМПОЗИТНЫХ ГЕНЕТИЧЕСКИХ МАРКЕРОВ ПРИ ПЕРВИЧНОЙ ЛИМФЕДЕМЕ

\*Прокофьев В.Ф., Шевченко А.В., Коненков В.И., Нимаев В.В.

*Научно-исследовательский институт клинической  
и экспериментальной лимфологии – филиал ФИЦ ИЦиГ СО РАН,  
г. Новосибирск, Россия  
[vprok@ngs.ru](mailto:vprok@ngs.ru)*

**Введение.** Известно, что лимфедема – хроническое прогрессирующее заболевание лимфатической системы, в основе патогенеза которого лежит появление хронического высоко-белкового отека, длительное существование которого вызывает хроническое продуктивное воспаление. В связи с тем, что лимфедема прогрессирующее заболевание, которое при отсутствии адекватной терапии может привести к полной инвалидизации больного, значение ее ранней диагностики и лечения трудно переоценить [1]. Если причиной вторичной лимфедемы является паразитарная инфекция лимфатических сосудов (филяриоз), лучевая терапия или оперативное удаление молочной железы, то причины возникновения первичной лимфедемы (ПЛ) до сих пор не известны,

хотя общепризнано, что определенное значение в ее развитии играют генетические факторы [2]. Особое внимание привлекают гены, молекулярные продукты которых участвуют в процессах ремоделирования кровеносных и лимфатических сосудистых сетей. Поскольку регуляторные регионы гена, кодирующего VEGF-A, как и регуляторные регионы генов MMP, полиморфны, возможно, что различный уровень их экспрессии может быть ассоциирован с развитием отеков, свойственных первичной лимфедеме.

В связи с этим, **целью работы** было проведение комплексного биоинформационного анализа полиморфных участков указанных генов цитокиновой сети для выявления связи между особенностями структуры ансамблей генов ремоделирования соединительной ткани и ангиогенеза с развитием данного заболевания.

**Материалы и методы.** Под наблюдением находились 72 человека (55 женщин и 17 мужчин) в возрасте от 18 до 81 года (Me=45 лет (30; 61) европеоидного происхождения с верифицированным диагнозом первичной лимфедемы конечностей, который был установлен на основании данных анамнеза, клинического осмотра после исключения всех причин, способствующих развитию вторичной формы заболевания. У 7 пациентов диагноз подтвержден с помощью лимфосцинтиграфии нижних конечностей, по данным которой выявлены нарушения лимфодренажной функции нижних конечностей, у одного пациента – данными контрастной лимфографии в анамнезе. У большинства пациентов наблюдалось поражение одной конечности (52 пациента), тогда как двустороннее поражение отмечено у 30 пациентов. Наследственный характер заболевания наблюдался у 6 пациентов. В качестве наиболее частого триггерного фактора, способствующего появлению первых клинических признаков заболевания, выступала травма, рожистое воспаление и беременность. Считается, что перечисленные состояния способствуют возникновению лимфедемы вследствие недостаточности функционального резерва лимфатического региона вследствие неполноценного развития лимфатического русла. В качестве контрольной группы выступали 526 здоровых жителей г. Новосибирска (153 мужчины, 373 женщины), сопоставимые по возрасту с выборкой больных лимфедемой ( $p=0,711$  по критерию Манна–Уитни). Медиана по

возрасту составила 48 лет (40; 54). Генотипирование полиморфизмов промоторного региона генов VEGF -2578 (rs699947), MMP3-1171 (rs3025058), MMP9 -1562 (rs3918242) осуществляли методом рестриктазного анализа продуктов амплификации (ПДРФ-анализ), с использованием специфичных праймеров [3, 4] и эндонуклеаз рестрикции Bgl II, TthI, SphI соответственно (СибЭнзим, г. Новосибирск). Электрофорез проводили в 2,5% агарозном геле. SNP полиморфизм регуляторных регионов генов VEGF +936 (rs 3025039) и MMP2 -1306 (rs 2438650) анализировали с помощью Real-Time ПЦР с использованием коммерческих тест-систем методом TaqMan зондов (Синтол, Россия) на амплификаторе «ДТ-96» (ДНК-Технология) согласно инструкции фирмы-производителя. При статистическом анализе результатов генетических исследований рассчитывали частоту встречаемости аллелей, генотипов и их комбинаций, отношение шансов (OR) с его 95%-й доверительным интервалом и специфичность генетических маркеров (Sp). Частоты генотипов анализировались на соответствие закону Харди-Вайнберга [5]. Достоверность различий частот распределения изучаемых признаков в альтернативных группах определяли по двустороннему варианту точного метода Фишера для четырехпольных таблиц [6]. Для анализа данных также использовали U-тест Манна-Уитни и критерий  $\chi^2$  по Пирсону. Описание количественных переменных представлено в виде медианы (Me) и интерквартильного размаха (интервал между 25-м и 75-м процентилями). Проверку гипотезы о нормальном распределении количественных параметров проводили с использованием критерия Шапиро-Уилка и критерия Колмогорова-Смирнова с поправкой Лиллиефорса. Статистическая обработка проводилась с помощью специализированного пакета прикладных программ IBM SPSS Statistics 23 (США) и пакета оригинальных программ объемной обработки биоинформации, включая многокомпонентный генетический анализ, на основе методов комбинаторики в теории вероятности. Критический уровень значимости при проверке статистических гипотез принимали равным 0,05. Визуализацию попарных ген-генных взаимодействий в группах с наличием и отсутствием ПЛ в виде интерактивной биологической сети осуществляли в программе Cytoscape v. 3.7.2 [7]. Интерпретация результатов визуализации осуществлялась на

основе общих глобальных и локальных топологических свойств биологических сетей [8].

**Результаты и обсуждение.** Проведены исследования особенностей распределения и структуры 592 комплексных генотипов (полилокусных комбинаций) 5 полиморфных позиций генов фактора роста эндотелия сосудов и генов матриксных металлопротеиназ, которые были выявлены при проведении сравнительного генетического анализа больных ПЛ и здоровых лиц. Из этого общего числа разнонаправленных полилокусных комбинаций, статистически значимыми ( $p < 0,05$ ) оказались 15 высокоспецифичных комбинаций полиморфизмов, составляющих генные цепи разной размерности, позитивно ассоциированных с развитием ПЛ. Доминирующими последовательностями в комбинациях, формирующих предрасположенность к развитию первичной лимфедемы, оказались следующие высокоспецифичные генетические паттерны (генные цепи разной размерности):

[*VEGF-2578:VEGF+936: CA-CC*] (OR=1,70,  $p=0,0457$ ,  $Sp=64,24$ );  
[*VEGF+936:MMP2-1306: CC-CC*] (OR=1,95,  $p=0,0121$ ,  $Sp=59,60$ );  
[*VEGF+936:MMP9-1562: TT-CT*] (OR=7,48,  $p=0,0379$ ,  $Sp=99,42$ );  
[*MMP2-1306:MMP9-1562: CC-CC*] (OR=1,75,  $p=0,0338$ ,  $Sp=62,38$ );  
[*MMP3-1171:MMP9-1562: 55-CC*] (OR=2,51,  $p=0,0488$ ,  $Sp=89,77$ );  
[*VEGF-2578:VEGF+936:MMP2-1306: CA-CC-CC*] (OR=2,31,  $p=0,0051$ ,  
 $Sp=79,38$ ); [*VEGF-2578:VEGF+936:MMP9-1562: CA-CC-CC*] (OR=1,82,  
 $p=0,0399$ ,  $Sp=75,22$ ); [*VEGF-2578:VEGF+936:MMP9-1562: CA-TT-CT*]  
(OR=14,37,  $p=0,0303$ ,  $Sp=100,00$ ); [*VEGF-2578:MMP2-1306:MMP9-1562: CA-CC-CC*]  
(OR=1,81,  $p=0,0453$ ,  $Sp=78,36$ ); [*VEGF+936:MMP2-1306:MMP9-1562: CC-CC-CC*]  
(OR=2,21,  $p=0,0055$ ,  $Sp=74,49$ ); [*VEGF+936:MMP3-1171:MMP9-1562: CC-55-CC*]  
(OR=3,60,  $p=0,0104$ ,  $Sp=93,18$ ); [*VEGF-2578:VEGF+936:MMP2-1306:MMP3-1171: CA-CC-CC-66*]  
(OR=6,69,  $p=0,0127$ ,  $Sp=97,65$ ); [*VEGF-2578:VEGF+936:MMP2-1306:MMP9-1562: CA-CC-CC-CC*]  
(OR=2,81,  $p=0,0013$ ,  $Sp=86,46$ ); [*VEGF-2578:VEGF+936:MMP2-1306:MMP9-1562: CA-TT-CC-CT*]  
(OR=12,21,  $p=0,0396$ ,  $Sp=100,00$ ); [*VEGF-2578:VEGF+936:MMP2-1306:MMP3-1171:MMP9-1562: CA-CC-CC-66-CC*]  
(OR=5,19,  $p=0,0445$ ,  $Sp=97,65$ ).

Данные блоки генов представлены различными комбинациями высоко- и низкопродуцирующими генотипами. Один из этих блоков – *VEGF-2578 CA / VEGF+936 CC* – объединяет две позиции регуляторных локусов, одна из которых расположена в промоторном регионе, а другая в 3' фланкирующем регионе гена. Еще восемь комплексных генотипов включают комбинацию двух полиморфных сайтов гена *VEGF*, причем *VEGF-2578* везде представлена только в гетерозиготном варианте, а *VEGF+936* как *CC*, так и *TT* гомозиготой, в зависимости от включенного в комплекс генотипа матричной металлопротеиназы. В четырех комплексных генотипах *VEGF* представлен исключительно полиморфной позицией фланкирующего региона гена, два генотипа представлены комплексом генов матричных металлопротеиназ. В шести комплексах представлен гомозиготный генотип *MMP2-1306 CC*, частота которого повышена у пациентов с ПЛ. Полученные нами данные согласуются с результатами других исследователей, которые показали, что уровень *MMP-2 mRNA* выше у пациентов с нарушениями лимфотока конечностей относительно пациентов без таковых нарушений, а блокировка или экспериментальное снижение активности данного гена приводят к снижению лимфангиогенеза [9, 10]. Повышение частот генотипов, ассоциированных с более высоким уровнем продукции гена *MMP2* в других полиморфных сайтах, было выявлено при обследовании пациентов с развитием лимфедемы. Авторы предполагают, что увеличенное количество *MMP-2* может изменять и реконструировать экстрацеллюлярную матрицу вокруг сосудов и тем самым способствовать развитию патологии. Выявленные нами позитивно ассоциированные с ПЛ комплексы как с наличием *MMP2 -1306 CC* генотипа, так и без него, указывают на сложные генетические сетевые взаимодействия, реализуемые в предрасположенности к болезни, даже при отсутствии однонуклеотидных ассоциаций. Поскольку гены, включенные в комплексный анализ, отражают сетевые взаимодействия их продуктов, подобный подход может являться важным звеном раннего прогноза развития нарушений лимфотока конечностей. Для подтверждения этого мы провели, на основе биоинформационной платформы Cytoscape, компьютерное моделирование сетевых взаимодействий генотипов цитокинов различной природы, вовлеченных в регуляцию процессов воспаления,

ангиогенеза, деструкции и ремоделирования соединительной ткани, участвующие в формировании предрасположенности к развитию ПЛ. Анализ структуры, полученной с помощью данной биоинформационной платформы, ассоциативной генной сети, позволил нам выделить главные гены и главные межгенные взаимодействия, которые вносят наибольший вклад в развитие первичной лимфедемы. На наш взгляд, в качестве таких главных генов могут выступать 4 полиморфизма: *MMP2-1306CC* (23,1%), *MMP9-1562CC* (15,4%), *VEGF+936CC* (15,4%) и *VEGF-2578CA* (11,5%). Эти гены формируют основные узлы в генной сети, поскольку имеют наибольшее количество взаимодействий с другими генами. Эти полиморфизмы формируют главные межгенные взаимодействия: [*VEGF+936CC:MMP2-1306CC*] (20,0%,  $p=0,0121$ ), [*VEGF-2578CA:VEGF+936CC*] (20,0%,  $p=0,0457$ ), [*MMP2-1306CC:MMP9-1562CC*] (13,3%,  $p=0,0338$ ), [*VEGF-2578CA:VEGF+936TT*] (6,7%,  $p=0,0396$ ), на долю которых приходится 60% от всех взаимодействий в генной сети. Такая структурно-функциональная организация генной сети при первичной лимфедеме не способна, с одной стороны, обеспечить взаимную саморегуляцию промоторной активности генов регуляторов ангиогенеза, ремоделирования экстрацеллюлярного матрикса и интенсивности иммунного воспаления, а с другой стороны – создать активный регуляторный контур для обеспечения оптимального уровня продукции цитокинов, факторов роста и матриксных металлопротеиназ, которые играют ключевую роль в нормальном функционировании единой «цитокиновой сети».

### **Выводы:**

1) Сравнительный анализ структуры генетических композитов, проведенный в данном исследовании, позволил установить важное значение не столько отдельных полиморфизмов матриксных металлопротеиназ и фактора роста эндотелия сосудов, сколько их определенных композиций в патогенезе развития первичной лимфедемы конечностей, влияющих на процессы ремоделирования структуры внеклеточного матрикса, развитие фиброза и хронического воспаления

2) Построение генных сетей транскрипционной регуляции и их топологический анализ позволяет строить и изучать структурно-функциональную организацию ген-генных взаимодействий

применительно к исследованию патогенеза первичной лимфедемы для разработки в последующем подходов к персонифицированной профилактике и терапии.

### **Литература:**

1. Мышенцев П.Н., Сушков С.А., Каторкин С.Е., Демидов С.И. Диагностика лимфедемы конечностей. *Флебология*. 2017; 11(4): 228-237. doi: 10.17116/flebo2017114228-236.
2. Повещенко А.Ф., Нимаев В.В., Любарский М.С., Коненков В.И. Медицинские и генетические аспекты лимфедемы. *Медицинская генетика*. 2010; 9(9): 3-9.
3. Nagy JA, Vasile E, Feng D, Sundberg C, Brown LF, Detmar MJ, Lawitts JA, Benjamin L, Tan X, Manseau EJ, Dvorak AM, Dvorak HF. Vascular permeability factor/vascular endothelial growth factor induces lymphangiogenesis as well as angiogenesis. *J. Exp. Med.* 2002; 196(11): 1497-1506. doi: 10.1084/jem.20021244.
4. Okamoto K, Mimura K, Murawak Y, Yuasa I. Association of functional gene polymorphisms of matrix metalloproteinase MMP-1, MMP-3 and MMP-9 with the progression of chronic liver disease. *J. Gastroenterol. Hepatol.* 2005; 20(7): 1102-1108. doi: 10.1111/j.1440-1746.2005.03860.x.
5. Вейр Б. Анализ генетических данных. Дискретные генетические признаки. Пер. с англ. М.: Мир; 1995. 400 с.
6. Гланц С. Медико-биологическая статистика. Пер. с англ. М.: Практика, 1998. 459 с.
7. Shannon P, Markiel A, Ozier O, Baliga NS, Wang JT, Ramage D, Amin N, Schwikowski B, Ideker T. Cytoscape: a software environment for integrated models of biomolecular interaction networks. *Genome Res.* 2003; 13(11): 2498-2504. doi: 10.1101/gr.1239303.
8. Csermely P, Korcsmáros T, Kiss HJ, London G, Nussinov R. Structure and dynamics of molecular networks: a novel paradigm of drug discovery: a comprehensive review. *Pharmacol. Ther.* 2013; 138(3): 333-408. doi: 10.1016/j.pharmthera.2013.01.016.
9. Couto RA, Kulungowski AM, Chawla AS, Fishman SJ, Greene AK. Expression of angiogenic and vasculogenic factors in human lymphedematous tissue. *Lymphat. Res. Biol.*, 2011, V. 9, no. 3, pp. 143-149.

10. Detry B, Erpicum C, Paupert J, Blacher S, Maillard C, Bruyere F, Pendeville H, Remacle T, Lambert V, Balsat C, Ormenese S, Lamaye F, Janssens E, Moons L, Cataldo D, Kridelka F, Carmeliet P, Thiry M, Foidart J-M, Struman I, Noe A. Matrix metalloproteinase-2 governs lymphatic vessel formation as an interstitial collagenase. *Blood*, 2012, V. 119, no. 21, p. 5048-5056.

**Ключевые слова:** первичная лимфедема; гены матричных металлопротеиназ; ген фактора роста эндотелия сосудов; генная сеть.

ПРЕПОДАВАНИЕ ВОПРОСОВ ЛИМФОЛОГИИ В СТРУКТУРЕ  
ПОСЛЕДИПЛОМНОГО ОБРАЗОВАНИЯ В ПЕРМСКОМ  
ГОСУДАРСТВЕННОМ МЕДИЦИНСКОМ УНИВЕРСИТЕТЕ

Пшеничникова И.М.

*ГБОУ ВО Пермский государственный медицинский университет  
им. академика Е.А. Вагнера Минздрава России, кафедра  
фтизиопульмонологии, г. Пермь, Россия*

[im\\_p@rambler.ru](mailto:im_p@rambler.ru)

Клиническая лимфология отсутствует в номенклатуре медицинских специальностей. Однако этот формальный факт не помешал лимфологическим знаниям улучшать качество лечения при многих заболеваниях в клинической практике. Лимфологические методы лечения получили признание на основании положительного опыта их применения раньше, чем были фундаментально обоснованы. Именно клиническая результативной эндолимфатической терапии легла в основу востребованности обучения лимфологическим методам лечения. Лимфотропная терапия является врачебным методом лечения, так как требует от специалиста знаний о строении и функции лимфатической системы, о фармакокинетике лекарств исходя из их взаимодействия с лимфатической системой, предполагает способность к самостоятельному синтезу индивидуальных схем лимфотропного лечения и выполнению манипуляций собственноручно. Обучение врачей вопросам клинической лимфологии давно и успешно проводится в Новосибирском НИИ клинической лимфологии и

экспериментальной медицины, на кафедре клинической лимфологии РУДН (Москва). В Пермском крае среди врачей разных специальностей так же есть спрос на приобретение знаний и навыков клинической лимфологии. Был большой опыт организации обучения врачей на кафедре нормальной анатомии с курсом клинической лимфологии Пермской государственной медицинской академии, однако после реорганизации кафедры занятия были прекращены. Поэтому нами была разработана программа тематического цикла повышения квалификации врачей «Непрямая эндолимфатическая терапия во фтизиатрии и пульмонологии» и включена в план факультета последипломного образования врачей ПГМУ. Цикл является внебюджетным, открывается по мере формирования групп. Группы обучающихся врачей малочисленны, не более 5 человек, поэтому обучение производится практически индивидуально. На цикле преподают врачи и научные работники с большим опытом применения лимфотропной терапии и преподавания этого мультидисциплинарного предмета. Исходя из специальности курсанта перечень изучаемых вопросов, как правило, значительно расширяется. Преподавание вопросов лимфологического лечения заболеваний лёгких в рамках последипломного образования ПГМУ началось в 2006 году. Программа обучения рассчитана на 72 часа, включает в себя лекции, практические занятия и самостоятельную подготовку, завершается итоговым зачетом. Учебный план цикла «Непрямая эндолимфатическая терапия во фтизиатрии и пульмонологии» включает в себя темы: 1) История развития клинической лимфологии; 2) Функциональная анатомия лимфатической системы. Теория лимфатического региона; 3) Система микроциркуляции. Интерстиций: морфология и физиология. Интерстициальная проводимость. Лимфа, лимфодинамика в норме и при патологии; 4) Клиническая лимфология. Лимфокоррекция. Принципы лимфотропной терапии. Зоны доступа; 5) Нормативные документы по организации НЭЛТ; 6) Функциональная морфология иммунной системы. Лимфотропная иммунокоррекция; 7) Лимфатический регион лёгких. Роль лимфатической системы в патогенезе туберкулеза и постБЦЖ вакцинного процесса. Фундаментальное клиническое обоснование

лимфотропной терапии при туберкулёзе и неспецифических заболеваниях легких; 8) Классификация зон-доступов при ЛТТ. Методы НЭЛТ при заболеваниях легких. История и опыт применения НЭЛТ при туберкулезе и НЗЛ; 9) Лимфатические регионы верхних дыхательных путей, кожи, лица, шеи, глаз. Обоснование применения ЛТТ при заболеваниях ВДП; 10) Лимфатический регион органов малого таза. Обоснование лимфотропной терапии при заболеваниях ЖПО. Методы ЛТТ при заболеваниях ЖПО. ЛТТ при туберкулёзном аднексите и эндометрите; 11) Лимфатический регион ЦНС. Участие лимфатической системы в обмене ликвора. Обоснование ЛТТ при неврологических заболеваниях. Опыт применения ЛТТ при неврологических заболеваниях; 12) Обоснование и опыт применения ЛТТ в хирургии, урологии; 13) Лимфологические методы в лечении туберкулёза внелегочных локализаций; 14) Эндоэкологическая реабилитация при туберкулёзе и неспецифических заболеваниях лёгких; 15) Практические занятия по отработке навыков проведения ЛТТ.

В результате освоения программы должны быть усовершенствованы следующие универсальные и профессиональные компетенции.

Универсальные компетенции:

- а) готовность к абстрактному мышлению, анализу, синтезу (УК-1);
- б) готовность к участию в педагогической деятельности по программам среднего и высшего медицинского образования или среднего и высшего фармацевтического образования, а также по дополнительным профессиональным программам (УК-3).

Профессиональные компетенции:

- а) в профилактической деятельности: готовность к осуществлению комплекса мероприятий, направленных на сохранение и укрепление здоровья и включающих в себя формирование здорового образа жизни, предупреждение возникновения и (или) распространения заболеваний, их раннюю диагностику, выявление причин и условий их возникновения и развития, а также направленных на устранение вредного влияния на здоровье человека факторов среды его обитания (ПК-1); готовность к применению социально-гигиенических методик сбора и медико-

- статистического анализа информации о показателях здоровья взрослых и подростков (ПК-4);
- б) в диагностической деятельности: готовность к определению у пациентов патологических состояний, симптомов, синдромов заболеваний, нозологических форм в соответствии с Международной статистической классификацией болезней и проблем, связанных со здоровьем (ПК-5);
- в) в лечебной деятельности: готовность к ведению и лечению пациентов, нуждающихся в оказании терапевтической медицинской помощи (ПК-6); готовность к применению природных лечебных факторов, лекарственной, немедикаментозной терапии и других методов у пациентов, нуждающихся в медицинской реабилитации и санаторно-курортном лечении (ПК-8); готовность к формированию у населения, пациентов и членов их семей мотивации, направленной на сохранение и укрепление своего здоровья и здоровья окружающих (ПК-9).

Слушатель в результате освоения учебной программы цикла повышения квалификации «Непрямая эндолимфатическая терапия во фтизиатрии и пульмонологии» в соответствии с совершенствуемыми компетенциями должен:

*Знать:* 1) строение и функции лимфатических регионов верхних дыхательных путей и лёгких; 2) участие лимфатической системы в патогенезе и сааногенезе при специфических и неспецифических заболеваниях лёгких и верхних дыхательных путей; 3) участие лимфатической системы в фармакокинетике и фармакодинамике лекарственных средств.

*Уметь:* 1) составить схему непрямой эндолимфатической терапии при воспалительных, дегенеративных, травматических, онкологических заболеваниях верхних дыхательных путей; 2) составить схему непрямой эндолимфатической терапии при воспалительных, дегенеративных, травматических, онкологических заболеваниях лёгких.

*Владеть:* 1) навыками проведения НЭЛТ при заболеваниях ВДП; 2) навыками проведения НЭЛТ при туберкулёзе и неспецифических заболеваниях лёгких.

Во время обучения на цикле слушатели задают много вопросов и получают на них ответы, осваивают практические навыки ЛТТ в условиях клиники, затем самостоятельно организуют и проводят ЛТТ на своем рабочем месте. Мы сохраняем возможность консультирования врачей и обсуждения деталей ЛТТ индивидуально и после окончания обучения. Фтизиатрия сама по себе является мультидисциплинарным предметом, в рамках этой специальности можно изучать подходы к лимфологическому лечению заболеваний разных органов. Вместе с тем, есть некоторые трудности в преподавании. Так, трудно однозначно ответить на вопрос о применении препаратов лимфотропно без указания на эту возможность в инструкции (терапия off-label), объяснить почему производители лекарственных средств игнорируют изучение распределения лекарства в лимфатическом русле, каково формальное место лимфологических технологий в клинической практике. Усилиями ученых-лимфологов лимфологические методы лечения постепенно включаются в клинические рекомендации, что упрощает их применения на сегодняшний день. Таким образом, комплекс тем лекций и практических занятий на цикле повышения квалификации врачей «Непрямая эндолимфатическая терапия во фтизиатрии и пульмонологии» позволяет сформировать у врачей Пермского края знания, умения, практические навыки по применению лимфологических методов лечения туберкулёза и неспецифических заболеваний лёгких и других органов в своей клинической практике, расширить сообщество компетентных и эффективных специалистов.

#### **Литература:**

1. Горяева Н.А. Лимфотропная терапия как технология лимфатического доступа. Фундаментальная и клиническая лимфология – практическому здравоохранению: сб. материалов научно-практич. конф, Пермь, 2001, 40-44.
2. Левин Ю.М. Патогенетическая терапия. Устранение архаизмов. Новые принципы и методы. Москва, 2014.
3. Пеленёва И.М., Горяева Н.А., Бурухина Л.В. Эндолимфатическая терапия при туберкулёзе и неспецифических заболеваниях лёгких. Методические рекомендации, Пермь, 2009.

4. Руководство по клинической лимфологии. Под ред. Ю.И. Бородина. М.: ООО «Медицинское информационное агентство», 2010, 208 с.

**Ключевые слова:** лимфотропная терапия; повышение квалификации врачей.

## ХАРАКТЕРИСТИКА ИНТЕРСТИЦИЯ ЗОН ЛИМФОТРОПНОГО ВВЕДЕНИЯ ДЛЯ ЛИМФАТИЧЕСКОГО РЕГИОНА ЛЁГКИХ

Пшеничникова И.М.

*ГБОУ ВО Пермский государственный медицинский университет*

*им. академика Е.А. Вагнера Минздрава России, кафедра*

*фтизиопульмонологии, г. Пермь, Россия*

[im\\_p@rambler.ru](mailto:im_p@rambler.ru)

Согласно концепции лимфатического региона, разработанной академиком Ю.И. Бородиным, каждый орган или анатомическая область тела имеют свой лимфатический регион, осуществляющий тканевой (лимфатический) дренаж. Лимфатический регион включает в себя: пути интерстициального транспорта, пути лимфотранспорта (лимфатические капилляры, посткапилляры и сосуды), региональные лимфатические узлы. Лимфатический регион рассматривается как межсистемная морфо-функциональная единица, обеспечивающая дренаж межклеточного пространства. Лимфатический регион может граничить (I тип) и не граничить (II тип) с окружающей средой. Регион органов дыхания является пограничным лимфатическим регионом I типа [1]. При проведении не прямой эндолимфатической (лимфотропной) терапии при заболеваниях органов дыхания необходимо обеспечить морфофункциональное взаимодействие между несколькими лимфатическими регионами, как минимум, двумя. Так, при введении в подкожную клетчатку растворы лекарственных средств из лимфатического региона кожи транспортируются в лимфатический регион лёгких. Скорость транспорта зависит от многих факторов, среди них есть как морфологические, так и функциональные. К морфологическим относят: совокупность несосудистых (интерстициальных) путей транспорта, выраженность

капиллярного и сосудистого лимфатического русла, количество лимфатических узлов на пути следования лимфы, расстояние от места введения до органа мишени, достаточное количество анастомозов между лимфатическими сетями, отсутствие морфологического блока путей лимфотранспорта (воспаление, фиброз, опухоль, отек и т.д.). К функциональным относят: состояние активного функционирования интерстиция как зон введения, так и органа мишени, сохранение и стимуляция пропульсионной активности лимфангионов на всех уровнях транспорта лимфы, в том числе на уровне лимфатических узлов, которая зависит от физико-химических свойств лимфы, модифицированной введенным раствором лекарства, а также от воздействия внешних факторов, таких как температура, механическое или электромагнитное воздействие, изменяющих движущие силы лимфообращения [5]. Следовательно, чтобы увеличить количество вещества и скорость его поступления к пораженным лёгким при лимфотропном введении целесообразно учитывать морфофункциональные характеристики зон введения, а также эндогенные и экзогенные факторы, модифицирующие лимфообразование и лимфообращение. Для санации лимфатического региона лёгких при региональной лимфотропной терапии используются несколько доступов, чаще других это за грудинная клетчатка и подмышечная впадина, реже – межреберные промежутки, межкостистые промежутки, окологрудинная зона [2, 6]. Кожные покровы обслуживаются несколькими лимфатическими регионами, все они являются регионами I типа. Известно, что лимфатическая система собственно кожи и подкожной клетчатки имеет упорядоченное сегментарное строение и функционирование. Лимфа собирается от участков кожи площадью от 1,5 до 3,5 см<sup>2</sup> (субсегмент) в соответствующий отводящий сосуд, от поверхности площадью от 20 до 90 см<sup>2</sup> (сегмент) лимфа отводится к 2-3 группам лимфатических узлов по единому для нескольких субсегментов коллектору. В норме он достаточно автономен, при нарушении лимфодренажа открываются коллатерали между сегментами [3, 4]. Интерстициальный компонент лимфатического региона кожи представлен коллагеновыми и эластическими волокнами разных типов и архитектоники в

зависимости от топографии участка кожи; межфибрилярное вещество состоит из протеогликанов и кислых гликозаминогликанов, соотношение которых различно в зависимости от топики участка кожи [7]. Подкожная клетчатка при этом состоит, в основном, из соединительной ткани, среди волокон которой располагаются жировые клетки, которые группируются в жировые дольки, мастоциты, гистиоциты, располагаются межволоконистые пространства, кровеносные сосуды и лимфатическая сосудистая сеть. Интерстициальный компонент покровных тканей является пока недостаточно изученным объектом, особенно в отношении клинического применения.

**Целью** настоящего исследования явилось сравнительное количественное изучение особенностей строения интерстиция зон лимфотропного введения, используемых при лимфотропной терапии лёгочных заболеваний.

**Материалы и методы.** Объектом исследования явились 15 крыс-самцов, белых, нелинейные, 3 мес., 160-180 г, интактные. У экспериментальных животных проводилось гистологическое и морфометрическое исследование клетчатки зон лимфотропного введения. 1) Гистологическому исследованию подвергались кусочки подкожной клетчатки *из подмышечной области, окологрудинной зоны (ниже ключицы), спины над остистыми отростками позвонков на уровне лопаток и позадимечевидного пространства.* Производилась стандартизация кусочков по месту забора и массе. Материал фиксировали в 10% растворе нейтрального формалина в течение 48 ч с последующей заливкой в парафин. Срезы с тканей окрашивали гематоксилином и эозином для выявления общей гистологической картины и по Ван Гизон - для выявления волоконистых структур тканей. Из части образцов подкожной клетчатки готовили замороженные срезы и окрашивали суданом III для характеристики жировой ткани. Далее препараты просматривались под световым микроскопом МБД-1 при увеличении  $\times 100$  и  $\times 400$ . 2) Морфометрическое исследование проводилось с помощью цифровой фотосъемка препаратов на морфометрическом комплексе «Leica DMLB», оснащённом видеокамерой JVC TK-C1380 color video. Фиксировалось

видеоизображение не менее 10 полей с каждого среза при увеличении  $\times 400$ . Обработка цифрового изображения производилась с помощью программного продукта UTHSCSA «Image Tool» Version 2.0 Alpha 3. Изучались средняя ширина пучков соединительно-тканых волокон (СВ), средняя площадь и относительная площадь межволоконистых щелей (в расчете на площадь среза), средняя площадь жировых клеток. Вычислялась средняя ширина всех пучков СВ, расположенных в плоскости среза. Для средних величин в счёт включалось максимально возможное количество жировых клеток и тканевых щелей (пространств между СВ без эндотелиальной выстилки) в поле зрения. Для вычисления относительной площади тканевых щелей (ОПТЩ) определяли общую площадь щелей на срезе (в кадре, имеющем площадь  $4,5 \text{ мм}^2$ ), затем высчитывали среднее арифметическое общих площадей, выражали в % и получали ОПТЩ. Полученные количественные данные подвергались статистической обработке с применением критерия Стьюдента (t), различия показателей считались достоверными при  $p < 0,05$ .

**Результаты и обсуждение.** Клетчатка *подмышечной впадины* крыс имела мелкие жировые дольки, разделенные узкими прослойками рыхлой соединительной ткани, которая одинаково выявлялась как при окраске по Ван Гизон, так и гематоксилином и эозином. В некоторых образцах определялись нервные волокна, группы артерий и вен мелкого калибра; дифференцировались отдельные элементы лимфатического русла. Отмечались скопления лимфоцитов и макрофагов, одиночные плазмоциты и эозинофилы. На некоторых срезах макрофаги имели признаки фагоцитарной активности. В нескольких препаратах определялись концевые отделы потовых и сальных желез. В препаратах клетчатки *окологрудинной зоны* обнаруживались мелкие жировые дольки, разделенные прослойками соединительной ткани. Ширина прослоек соединительно-тканых, выявленная при окраске по Ван Гизон соответствовала размерам, найденным при окрашивании гематоксилином и эозином. Окрашивание суданом III внутриклеточного жира подтверждало наличие адипоцитов в препаратах. Встречались также скопления лимфоцитов и макрофагов с преимущественным расположением фагоцитирующих макрофагов

вокруг сосудов. Определялись эозинофилы, гистиоциты и отдельные плазматические клетки. В подкожной клетчатке *спины* крыс, также определялись мелкие дольки жировой ткани, разделенные прослойками соединительнотканых волокон. Лимфатические сосуды в препаратах четко не дифференцировались. В клетчатке имелись скопления клеток лимфоидного ряда и макрофагов, отдельные эозинофилы и плазмоциты. В клетчатке, расположенной *за мечевидным отростком грудины*, отмечено наличие рыхлой соединительной ткани, включающей участки жировых клеток, волокна соединительной ткани там располагались более рыхло, чем в других исследованных зонах. Определялись сосуды артериального и венозного типов с достаточно широкими просветами. Выявлялись тонкостенные зияющие лимфатические сосуды. Среди волокон определялись скопления лимфоцитов и макрофагов с примесью эозинофилов и плазмоцитов. Ряд макрофагов – с признаками фагоцитарной активности. Таким образом, клетчатка зон лимфотропного введения в разных частях тела отличалась по выраженности, плотности, направленности пучков коллагеновых волокон, количеству и величине тканевых щелей, а также количеством и величиной жировых клеток. Так, жировая ткань была более выражена в подмышечной впадине и представлена более крупными адипоцитами. Наибольшее количество тканевых щелей обнаружено в клетчатке позадимечевидной и окологрудинной зон. Необходимо отметить, что в исследуемых нами тканях типичные лимфатические капилляры встречались не часто (1-2 на срез). Диаметр их колебался от 90 до 300 мкм. Для объективизации морфологической характеристики проведено морфометрическое исследование интерстиция изучаемых областей. Полагаем, что показатель средней ширины пучков характеризует выраженность волокнистого компонента соединительной ткани, его однородность. Показатели средней и относительной площадей тканевых щелей отражают наличие несосудистых путей микроциркуляции. Показатели средней и относительной площадей жировых клеток, вероятно, свидетельствуют о гидрофобности тканей подкожной жировой клетчатки. По морфометрическим данным, наибольшая ширина пучков соединительнотканых волокон наблюдалась в

окологрудинной ( $0,202 \pm 0,014$  мм) и подмышечной ( $0,193 \pm 0,032$  мм) областях, а наименьшая - под кожей спины ( $0,068 \pm 0,006$  м) ( $p < 0,05$ , t). Наибольшая площадь щелей определялась в позадимечевидной зоне ( $0,110 \pm 0,004$  мм) ( $p < 0,05$ , t), остальные зоны по площадям тканевых щелей друг от друга достоверно не отличались (от  $0,016 \pm 0,004$  до  $0,027 \pm 0,007$  мм). Относительная площадь щелей оказалась выше в окологрудинной зоне ( $2,62 \pm 0,64\%$ ), а меньше – в подмышечной области ( $1,02 \pm 0,56\%$ ). Средняя площадь жировых клеток в подмышечной области была существенно большей ( $0,145 \pm 0,013$  мм<sup>2</sup>) ( $p < 0,05$ , t); другие точки по этому критерию были одинаковыми (от  $0,050 \pm 0,004$  мм<sup>2</sup> до  $0,067 \pm 0,008$  мм<sup>2</sup>). Максимальная относительная площадь жировых клеток имела в области спины, а минимальная – в окологрудинной зоне. Следовательно, подкожная клетчатка подмышечной области крысы характеризовалась массивностью расположения пучков коллагеновых волокон, умеренно выраженными тканевыми щелями и крупными жировыми клетками. Подкожная клетчатка окологрудинной зоны также обладала массивностью волокнистых структур, средней величиной тканевых щелей, более мелкими и редко расположенными жировыми клетками, чем в предыдущей зоне. Подкожная клетчатка спины имела пучки коллагеновых волокон небольшой толщины, средних размеров тканевые щели и жировые клетки. Площадь, занимаемая жировыми клетками в тканях значительная, однако кровоснабжение было наименее выражено. Клетчатка позадимечевидного пространства крысы характеризовалась умеренными размерами фибриллярных образований, наиболее крупными тканевыми щелями с высокой относительной плотностью этих образований в тканях и высокой насыщенностью жировыми клетками, имеющими средние размеры. Таким образом, обнаружены существенные различия в строении интерстиция лимфотропных точек и получено количественное подтверждение качественным критериям его состояния в эксперименте. Эффективность применения той или иной зоны доступа при лимфотропном лечении и самого лечения в целом будет зависеть от следующих факторов: 1) выраженность волокнистого компонента соединительной ткани, тканевых щелей, определяющих создание депо лекарственного

раствора и всасывание из него преимущественно в кровеносное или в лимфатическое русло; 2) выраженность жировой ткани; 3) количество и протяженность лимфатических сосудов; 4) количество лимфатических узлов и их уровней, наличие коллатеральных лимфатических сосудов; 5) функциональная активность лимфангионов, определяющая скорость и направление движения лимфы; 6) наличие блока лимфооттока (воспаление тканей, тромбоз лимфатических сосудов, фиброз, травма и т.д.); 7) возможность достижения ретроградного тока лимфы; 8) выраженность лимфососудистого компонента в органе-мишени; 9) расстояние от места лимфотропного введения препарата до органа-мишени. «Войти» в лёгкое препарат может только через ворота, по лимфатическим сосудам, через прикорневую клетчатку, посредством кровеносного русла, для преодоления плевральной щели нет морфологических структур. Чем дальше отстоят они друг от друга, тем больше выход лекарственного вещества из лимфатического русла в ткани и кровь. В частности, при туберкулёзе, помимо этого, важно достичь высоких концентраций АБП в легочной ткани за непродолжительный период времени.

**Выводы.** На основании результатов морфометрического исследования сформулирована классификация зон лимфатического доступа по порядку выбора (эффективности) при региональной лимфотропной терапии. Наибольшая активность: верхняя грудная (яремная впадина) и позадичечевидная, т.к. хорошо выражены тканевые щели. Лучшая возможность санации регионарных (прикорневых) лимфатических узлов. Наименьшее расстояние до легочной ткани. Умеренная активность: окологрудная и спина (межкостистые промежутки), т.к. небольшое расстояние от места введения препарата до легочной ткани, хорошие характеристики по показателям депонирования растворов в интерстиции. Наименьшая активность: подмышечная область, т.к. большое расстояние от места введения препарата до ворот лёгких, отсутствует возможность санации регионарных лимфатических узлов лёгких, недостаточно представлены волокнистые структуры и тканевые щели, выражена жировая ткань.

### **Литература:**

1. Бородин Ю.И. Концепция лимфатического региона. Тез. докл. II съезда лимфологов России, СПб, 2005, 34-35.
2. Левин Ю.М., Казначеев В.П., Джугостран В.Я. и др. От общеклинической лимфологии к эндоэкологической медицине. Тез. докл. II съезда лимфологов России, СПб, 2005, 180-182.
3. Журавлев В.И. Алгоритм соподчиненности измерительных точек лимфатической системы с учетом ее фрагментарного строения и последовательность путей оттока лимфы. Гомеопатия и электропунктура, 1995, 1, 31-42.
4. Луцевич Э.В., Чепеленко Г.В. Сегментарная теория лимфатической системы. Врач, 1994, 10, 34-37.
5. Пшеничникова И.М., Кононова М.Л. Набухание подкожного интерстиция под воздействием изониазида и различных уровней рН растворов. Медико-фармацевтический журнал Пульс. 2020, 22 (10-12), 23-26. DOI: 10.26787/nydha-2686-6838-2020-22-12-23-26.
6. Пшеничникова-Пеленёва И.М., Цгоева Е.А. Лимфотропная сурфактант-протективная терапия у больных туберкулезом лёгких. Смоленский медицинский альманах. 2016, 4, 74-77.
7. Чернух А.М., Александров П.И. Микроциркуляция. - 2-е изд. - М.: Медицина, 1984, 429 с.

**Ключевые слова:** лимфатический регион; интерстиций; кожа; морфометрия; лимфотропная терапия.

## **ИЗУЧЕНИЕ ЛИМФОИДНЫХ ОБРАЗОВАНИЙ ТОНКОЙ КИШКИ ПРИ ОСТРОМ ВОЗДЕЙСТВИИ БИХРОМАТА НАТРИЯ**

**Рахманов С.Б.**

*НАО «Западно-Казахстанский медицинский университет  
им. Марата Оспанова», г. Актобе, Республикаи Казахстан  
[s\\_s\\_sb@bk.ru](mailto:s_s_sb@bk.ru)*

**Введение.** Развитие организма, состояние его внутренней среды напрямую зависят от внешних факторов окружающей среды. Учитывая, что вредные вещества из внешней среды попадают в организм в основном через пищеварительный тракт, он занимает большое место в организме, в механизме адаптации лимфоидные

структуры и лимфатическое русло вдоль тонкой кишки внутри органов иммунной системы являются первичными защитными воротами. Пищеварительный тракт человека, как и у всех позвоночных построен по принципу канала, двигаясь по которому пищевые вещества расщепляются, по мнению ряда исследователей, поскольку пищеварительные органы являются звеньями, связывающими организм с внешней средой, они рассматриваются как составная часть внешней экзо-экологической среды [1, 2]. Кроме того, учитывая важность структур иммунной системы в пищеварительном тракте для обеспечения внутренней стабильности в организме человека, изучение изменений, происходящих в этих анатомических структурах, является актуальным в результате воздействия на организм химических соединений, поступающих извне [3].

**Цель работы** – изучение морфологических изменений в лимфоидных образованиях тонкого кишечника при остром воздействии бихромата натрия.

**Материалы и методы.** Экспериментальное исследование проведено на 46 белых беспородных крысах массой 250-350 г мышах-самцах (Лаборатория Научно-практического центра Западно-Казахстанского Государственного медицинского университета им. Марата Оспанова, г. Актобе, Казахстан), которые содержались в лаборатории со свободным доступом к воде и пище, в условиях постоянной  $t^{\circ}$  (21-22 $^{\circ}$ C), с соблюдением светового режима (12/12). Дизайн исследования: сравнительное контролируемое исследование. Подопытные животные были разделены на 2 группы: контрольную, группу при воздействии бихромата натрия. Бихромат натрия 75 мг/кг ( $Na_2Cr_2O_7$ ) в течение 7 дней вводили per os. Гистологические исследования проведены окрашиванием препаратов гематоксилин-эозином по ван-Гизону. Также проведено морфостереометрическое исследование микроанатомической организации и клеточного состава лимфоидных образований тонкого кишечника. Данные анализировались с помощью программного обеспечения MedCalc (MedCalc Software, Mariakerke, Бельгия). Т-критерий применялся к параметрам морфометрического анализа. Тест Манна-Уитни для независимых образцов использовался для проверки

различий в количестве клеток в срезах тканей между контрольной и популяцией экспонированных животных. Различия считались статистически значимыми при  $p < 0,05$ .

**Результаты и обсуждение.** При остром воздействии бихромата натрия в лимфоидных бляшках тонкой кишки белых крыс выявляются реактивные и компенсаторно-приспособительные изменения: увеличение числа и объема лимфоидных бляшек во всех отделах кишки (в экспериментальных группах –  $8,9 \pm 0,2$  / в контроле –  $6,2 \pm 0,06$ ); увеличение удельной площади лимфоидных узелков, особенно узелков со светлыми центрами (в экспериментальных группах  $49,6 \pm 4,88\%$  / в контроле  $29,5 \pm 1,98\%$ ); достоверное уменьшение объема межузелковой зоны (в экспериментальных группах  $20,6 \pm 1,01\%$  / в контроле  $26,9 \pm 1,67\%$ ); нарушение рециркуляции малых лимфоцитов. При воздействии хрома происходит достоверное увеличение количество малых лимфоцитов, наблюдается выраженная плазмоцитарная реакция. Выраженное токсическое действие бихромата натрия приводит и к резкому увеличению в бляшках количество дегенерирующих клеток, на что лимфоидная ткань отвечает выраженной макрофагальной реакцией. При остром отравлении бихроматом натрия достоверно увеличивается количество лимфоидных бляшек и его площадь микроанатомических структур вдоль тонкой кишки, что соответствует результатам Кошелева И.И., Никитенко О.В. [4] Увеличение количества и объема светлых и несветлых центров лимфоидных узелков, увеличение малых лимфоцитов, плазмоцитов и макрофагов, а также изменения в недифференцированных клетках свидетельствуют о повышении активности В- и Т-зон в лимфоидных бляшек при остром отравлении бихроматом натрия. Увеличение количество макрофагов, можно объяснить насчет дегенерированных клеток. Описанные изменения стенки тонкой кишки свидетельствуют о местном иммунологическом ответе лимфоидных бляшек [5].

**Выводы.** Таким образом, активное проявление клеточной трансформации при острой хромовой интоксикации является основным звеном развития иммунологической реакции лимфоидной бляшки.

### **Литература:**

1. Бородин Ю.И. Внутренняя среда организма и регионарный лимфатический дренаж. Хирургия, морфология, лимфология. 2009; 11(6): 8-11.
2. Коненков В.И. Защитные функции лимфатической системы Хирургия, морфология, лимфология. 2007; 4(7): 15-17.
3. Карашова Г.И., Жумагазиева М.С., Хайдарова Д.К., Комплексная оценка загрязнения воздушной среды г. Актобе тяжелыми металлами. Медицинский журнал Западного Казахстана. 2011; 1 (29): 144-146.
4. Кошелева И.И., Никитенко О.В. Структурные преобразования лимфатического региона подвздошной кишки под влиянием токсических доз селена. Морфология. Материалы международной гистологической конференции. 2008; 3 (3): 58.
5. Гусейнова С.Т., Гусейнов Т.С. Иммунологические аспекты желудочно-кишечного тракта. Успехи современного естествознания. Российская Академия Естествознания. 2008; 5: 79-81.

**Ключевые слова:** лимфоидные образования; лимфоидные узелки; экзоэкология; бихромат натрия.

### **МОРФОЛОГИЧЕСКИЕ ИЗМЕНЕНИЯ ФУНКЦИОНАЛЬНЫХ ЗОН РЕГИОНАРНЫХ ЛИМФАТИЧЕСКИХ УЗЛОВ ПЕЧЕНИ ПРИ ХРОНИЧЕСКОМ ДЕЙСТВИИ ТЕТРАБОРАТА НАТРИЯ**

Рахманов С.Б., Умбетов Т.Ж., Бердалинова А.К.

*НАО «Западно-Казахстанский медицинский университет им. Марата Оспанова», г. Актобе, Республика Казахстан*  
[s s sb@bk.ru](mailto:s_sb@bk.ru)

**Введение.** Одним из главных органов-мишеней ксенобиотикам является печень, расположенная на границе абсорбции и системной циркуляции веществ и ответственна за их метаболизм и элиминацию. В этих условиях особую значимость приобретает лимфатическая система, выполняющая иммунную и дренажно-детоксикационную функции [1]. Лимфатические узлы, являясь вторичными лимфоидными органами, стратегически

располагаясь по всему телу, выполняют функцию для улавливания и блокады чужеродных антигенов из периферических тканей, создавая адаптивный иммунный ответ. Они являются идеальным местом для изучения клеточных взаимодействий иммунной системы и характеризуются непостоянством клеточного состава паренхимы [2]. Согласно концепции Ю.И.Бородина о лимфатическом регионе [3], дренируемый орган и регионарные лимфатические узлы представляют собой единую функциональную гомеостатическую систему. Если печень осуществляет детоксикационную функцию на уровне организма, то регионарные лимфатические узлы обеспечивают лимфдетоксикацию самого органа. Поэтому, современные взгляды на сущность морфофункции печени требует ее оценки с позиций комплекса показателей, в частности отражающих реакции регионарных лимфатических узлов.

**Цель работы** – изучение структурной организации регионарных лимфатических узлов печени при хроническом действии тетрабората натрия.

**Материалы и методы.** Эксперимент выполнялся на 20 белых, беспородных крысах-самцах (10 – контрольные, 10 – экспериментальные). Экспериментальным животным в течение 2-х месяцев внутрибрюшинно в дозе 150 мг/кг (1/30 ЛД<sub>50</sub>) в физиологическом растворе вводился тетраборат натрия в объеме 1-2 мл. Контрольным животным в те же сроки вводили внутрибрюшинно 1-2 мл физиологического раствора. Выведение животных из эксперимента осуществляли методом декапитации. После гистологической проводки срезы регионарных лимфатических узлов печени окрашивали гематоксилин-эозином и азур II эозином. В лимфатических узлах печени определяли площади капсулы, краевого синуса, коркового плато, паракортикальной зоны, лимфоидных узелков с центрами размножения, лимфоидных узелков без центров размножения, мякотных тяжей, мозговых синусов. Статистическую обработку данных проводили с использованием пакета программы «STATISTICA 10».

**Результаты и обсуждение.** В результате исследования было установлено, что при хронической интоксикации организма тетраборатом натрия происходит достоверное увеличение общей

площади печеночного лимфатического узла до 3,475 (3,470-3,480) мм<sup>2</sup> (в контроле 2,835 (2,735-2,840) мм<sup>2</sup>), Со стороны паренхимы наблюдается достоверное уменьшение площади коркового плато до 0,805 (0,801-0,809) мм<sup>2</sup> (в норме 1,047 (1,045-1,049) мм<sup>2</sup>). Резко возрастает площадь паракортикальной зоны, увеличиваясь почти в 2,4 раза. Уменьшается площадь лимфоидных узелков без центра размножения в 1,27 раза. Соответственно снижается их количество на 30%. Более 2-х раз возрастает площадь лимфоидных узелков с центрами размножения, при увеличении их численности в 1,34 раза. В 1,63 раза возрастает площадь мякотных тяжей. Площади краевого и мозговых синусов достоверно уменьшались, составляя 0,085 (0,083-0,087) мм<sup>2</sup> и 0,655 (0,654-0,656) мм<sup>2</sup>, в контроле соответственно 0,099 (0,092-0,106) мм<sup>2</sup> и 0,401 (0,399-0,402) мм<sup>2</sup>. Со стороны стромальных элементов (капсула, трабекулы) лимфатического узла отмечались их утолщение в 2,13 раза. Наши данные показывают перестройку микроструктуры регионарного лимфатического узла печени на токсическое действие тетрабората натрия. Это утверждают данные Junt Tobias, что микроанатомия вторичных лимфоидных органов определяет способность организма реагировать на ксенобиотики за счет изменения микроструктуры [4]. Обобщая результаты исследования регионарных лимфатических узлов печени надо отметить, что 2-месячной интоксикации организма крысы происходит достоверное увеличение общей площади лимфатического узла. При этом площади одних структурных образований достоверно увеличивались (капсулы, паракортикальная зона, лимфоидные узелки с центрами размножения, мякотные тяжи), а площади других структурных образований достоверно уменьшались (краевой синус, корковые плато, лимфоидные узелки без центров размножения, мозговые синусы).

**Выводы.** В целом, вышеописанные процессы показывают перестройку функциональных зон лимфатического узла в виде достоверного увеличения Т-зависимых (паракортикальная), В-зависимых (лимфоидные узелки с центрами размножения) и мякотных тяжей. Остальные структурные образования достоверно уменьшались.

### **Литература:**

1. Ищенко И.Ю., Мичурина С.В. Регионарные лимфатические узлы печени крыс при эпифизэктомии. Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. 2014; 6(157): 671-676.
2. Lion HL, Myers JT, Barkauskas DS. Intravital imaging of the mouse popliteal lymph node. Journal of vistralized experiments. 2012; 5(60): 684-687.
3. Бородин Ю.И. Лимфология в Сибири: теория, клиника, профилактика. Бюллетень СО РАМН. 1996; 2: 30-37.
4. Junt T. From follows function: ymphoid tissue microarchitecture in antimicrobial immune defence. Nature reviews immunology. 2008; 8(10): 764-775.

**Ключевые слова:** лимфатический узел; ксенобиотик; тетраборат натрия; лимфоидные узелки.

### **ГИГИЕНИЧЕСКИЕ СРЕДСТВА НА ОСНОВЕ МОДИФИЦИРОВАННЫХ СОРБЕНТОВ ДЛЯ НАРУЖНОГО ПРИМЕНЕНИЯ**

\*Рачковская Л.Н., Лыков А.П., Повещенко О.В., Свечникова Н.Н., Рачковский Э.Э., Муллагалиев А.А., Королев М.А., Летягин А.Ю.

*Научно-исследовательский институт клинической  
и экспериментальной лимфологии – филиал ФИЦ ИЦиГ СО РАН,  
г. Новосибирск, Россия; ООО Фармацевтическая компания  
«Санат», Новосибирск, Россия  
[noolit@niikel.ru](mailto:noolit@niikel.ru)*

**Введение.** Известно, что сорбенты широко используются в медицине и в быту. Современная медицина направлена не на введение все новых и новых лекарственных средств в организм, а на выведение токсических агентов из организма. Известно, что применение сорбционных методов детоксикации при лечении практически любого заболевания приводит к значительному сокращению сроков лечения [1]. Широкое распространение получили сорбционные технологии: экстракорпоральные – перфузия крови, лимфы через колонки с сорбентами (гемосорбция, лимфосорбция); энтеральные – прием сорбентов внутрь (энтеросорбция);

аппликационные – наложение повязок с сорбентами на раневую поверхность (вульнеросорбция). Сорбенты для медицинского применения нетоксичны, хорошо стандартизированы, с известной пористой структурой и химическим составом. Клинический эффект связан с фиксацией токсических агентов на развитой поверхности гранулированных сорбентов (с размером частиц 0,1-1 мм) и выведением их из организма. Без выведения токсических продуктов все методики лечения либо слабо эффективны, либо вообще не эффективны. Это направление важно и для целей гигиенического и косметологического применения путем воздействия на кожу. Известно также и то, что в этих целях тоже используют сорбенты – это крахмал, тальк, которые наряду с достоинствами имеют и свои недостатки. Например, крахмал может быть хорошей питательной средой для бактерий, а тальк инициировать онкозаболевания. Показано, что модификация сорбентов активными веществами усиливает их саногенный эффект [2]. Так, модифицированные серебром сорбенты приобретают антибактериальный эффект, литием – положительно влияют на психоэмоциональную сферу, снижают депрессию, снимают агрессию [3]. Представляется полезным исследование влияния модифицированных сорбентов, как косметических и гигиенических средств, на здоровую кожу и с небольшими повреждениями кожного покрова практически здоровых людей.

**Цель работы** – исследование физико-химических и биологических свойств тонкодисперсного сорбента с размером частиц 0,04 мм на основе термоактивированного гидроксида алюминия и полидиметилсилоксана, модифицированного соединениями серебра и лития.

**Материалы и методы.** Использовали сорбент  $Al_2O_3-nH_2O-Li-Ag@ПДМС$ , полученный на основе кислородсодержащего соединения алюминия: термоактивированного гидроксида алюминия ( $Al_2O_3-nH_2O$ , где  $n=0,2-0,5$ ) и полидиметилсилоксана (ПДМС) с микродозами серебра и лития. Для получения сорбента использовали пористый порошок термоактивированного гидроксида алюминия ( $Al_2O_3-nH_2O$ ) с размерами частиц 0,04 мм, с величиной удельной поверхности до  $100\text{ м}^2/\text{г}$  (АО «Катализатор», Новосибирск, Россия) и кремнийорганический полимер полидиметилсилоксан

(ПДМС), как связующий компонент с гидрофобными свойствами. Использованный полимер – водная эмульсия полидиметилсилоксана  $(\text{CH}_3)_3\text{-Si-O-(Si(CH}_3)_2\text{-O)}_n\text{-Si(CH}_3)_2\text{-O-Si(CH}_3)_3$  (ООО «Пента», Новосибирск, Россия) с молекулярной массой 18000-19000 и диаметром частиц до 60 мкм. В качестве источника лития применяли четырехводный лития цитрат (ЗАО «АлтайФарм», Новосибирск). В качестве источника кластерного серебра использовали «Арговит-С» в виде водного раствора (НПФ «Вектор-Вита»). Пористую структуру образцов сорбентов оценивали стандартно – по величине удельной поверхности (S), по объему пор, определяемых из экспериментальных изотерм сорбции азота [4]. Содержание лития и серебра в сорбенте (по 0,001%) определяли методом атомно-эмиссионной спектроскопии с индуктивно-связанной плазмой [5]. Адсорбционную активность образцов оценивали по отношению сорбции красителя метиленового голубого ( $\lambda=664\text{nm}$ ) на спектрофотометре (ApeIPD-303UV, Япония). Исследования биологических свойств сорбента, модифицированного серебром и литием, связаны с оценкой его влияния на функции дермальных фибробластов (ДФС) человека и мезенхимных стволовых клеток костного мозга (МСК). ДФС получали из кожи человека, а МСК- из мононуклеарных клеток костного мозга человека [6]. Исследовали влияние модифицированного сорбента на пролиферацию клеток, внутриклеточную активность миелопероксидазы, миграцию, колониеобразующую активность (КОЕ), продукцию оксида азота (NO) и апоптоз. Статистическую обработку данных проводили с использованием программы Statistica 10, данные представлены в виде средней и стандартного отклонения ( $M \pm SD$ ), статистическую значимость различий определяли по U-критерию Манна-Уитни и принимали при значении  $p \leq 0,05$ .

**Результаты и обсуждение.** Модифицированный сорбент  $\text{Al}_2\text{O}_3\text{-nH}_2\text{O-Li-Ag@ПДМС}$  получали иммобилизацией четырехводного цитрата лития и кластерного серебра путем их физической адсорбции на поверхности гидрофильно-гидрофобного пористого сорбента  $\text{Al}_2\text{O}_3\text{-nH}_2\text{O@ПДМС}$  при комнатной температуре с последующей низкотемпературной сушкой (часть работ выполнена в ООО ФК «Санат»). Свойства сорбентов исследовали при помощи современных физико-химических и биологических методов.

Модифицированный сорбент  $\text{Al}_2\text{O}_3\text{-nH}_2\text{O-Li-Ag@ПДМС}$  – это тонкодисперсный порошок белого цвета, без запаха, с развитой пористой структурой и размером частиц 0,04 мм, содержащий в своем составе микродозы серебра и лития. Для сравнения физико-химических свойств использовали сорбент без модификаторов  $\text{Al}_2\text{O}_3\text{-nH}_2\text{O@ПДМС}$ . Для сорбентов определяли текстурные параметры, которые приведены в таблице 1. Из таблицы видно, что модифицированный сорбент и сорбент без модифицирующих добавок не отличаются по параметрам пористой структуры – по величине удельной поверхности и объему пор, что свидетельствует о равномерности распределения соединения лития и серебра на поверхности. Сорбционная активность в отношении красителя метиленового голубого у модифицированного сорбента в 1,5 раза превышает активность сорбента без модификатора.

Таблица 1. Физико-химические свойства исследованных тонкодисперсных сорбентов

Сорбент	Размер частиц, мм	Суд., м <sup>2</sup> /г	V <sub>Σпор</sub> , см <sup>3</sup> /г	Сорбция МГ, мг/г	Цвет
$\text{Al}_2\text{O}_3\text{-nH}_2\text{O-Li-Ag@ПДМС}$	0,04	98,5	0,20	4,9	Белый
$\text{Al}_2\text{O}_3\text{-nH}_2\text{O@ПДМС}$	0,04	98,8	0,20	3,2	Белый

Примечание: Суд. – величина удельной поверхности; V<sub>пор</sub> – объем пор; МГ – величина адсорбции красителя метиленового голубого

Известно, что ДФС играют важную роль в репарации повреждений кожи, а МСК модулируют местную среду в поврежденных тканях, активируют эндогенные клетки-предшественники и секретируют различные биологически активные факторы. Кроме того, МСК способны дифференцироваться в кератоциты, эпителиальные клетки и эндотелиальные клетки кожи [7, 8]. Функциональная активность МСК, ДФС зависит от микроокружения, антимикробных препаратов. Соли серебра являются одним из антимикробных средств. Соли лития оказывают не только стабилизирующее действие на психо-эмоциональные реакции человека, но и противоопухолевое действие, активацию фагоцитоза. В таблице 2 приведены результаты исследования влияния модифицированного сорбента на

функциональную активность ДФС и МСК костного мозга человека. Из таблицы 2 видно, что модифицированный сорбент несколько снижает пролиферативный потенциал клеток и активность миелопероксидазы в дермальных фибробластах (на 7-8%), а также повышает апоптоз дермальных фибробластов. Из данных таблицы следует, что модифицированный сорбент не оказывает неблагоприятного воздействия на функциональную активность мезенхимных стволовых клеток костного мозга человека, способствует увеличению пролиферации клеток. Отдельные эксперименты показали, что ионы серебра и лития не оказывают никакого влияния на пролиферацию МСК, но влияют на активность миелопероксидазы, продукцию оксида азота, миграцию и апоптоз [6].

Таблица 2. Влияние сорбента на основе термоактивированного гидроксида алюминия и полидиметилсилоксана, модифицированного микродозами серебра и лития на функции дермальных фибробластов и мезенхимных стволовых клеток костного мозга человека *in vitro*

Параметры	Пролиферация	Миграция	КОЕ	МПО	NO	Апоптоз
Дермальные фибробласты человека						
Контроль	0,64±0,01	7±3	25±3	0,47±0,02	19,44±0,59	70±20
Al <sub>2</sub> O <sub>3</sub> -nH <sub>2</sub> O-Li-Ag@ПДМС	0,59±0,01*	12±3	22±4	0,44±0,01*	19,41±1,09	120±20*
Мезенхимные стволовые клетки костного мозга человека						
Контроль	0.67±0.01	55,2±16,9	17±3	0.44±0.01	20,6±0.4	80±20
Al <sub>2</sub> O <sub>3</sub> -nH <sub>2</sub> O-Li-Ag@ ПДМС	0.69±0.02*	41,4±16,9	17±4	0.44±0.01	20,9±0.21	100±20

Примечание. КОЕ – колониеобразующая единица; МПО – активность миелопероксидазы; NO – окись азота; p<0.05 \*сравнение с контролем

Можно полагать, что структура самой матрицы (сорбента) – термоактивированного гидроксида алюминия вносит существенный вклад в биологические свойства модифицированного сорбента. Следует отметить, что модифицированный микродозами лития и серебра сорбент показал себя эффективным гигиеническим средством при наружном применении при повреждениях кожных покровов [9]. Иллюстрацией к выше приведенным данным является

наблюдение за пациенткой, получавшей гигиеническое средство – сорбент с микродозами серебра и лития («Телохранитель») в качестве местного воздействия на поврежденную кожу.

Пациентка В. 70 лет, получала лечение в связи с липоидным некробиозом в стадии образования глубоких язвенных дефектов кожи. Общее лечение – антибиотиками, ферментными препаратами. Местно проводили обработку дезинфицирующими растворами. Рубцевания язвенных дефектов длительное время не происходило. Отсутствие эффекта терапии заключалась не только в тяжести течения болезни, но и в сложности ухода за обширными дефектами кожи. Некротические массы и плотные фиброзные наслоения затрудняли очищение язвенной поверхности и заживления, сопровождалась неприятными ощущениями, запахом. Наружно применили гигиеническое средство на основе пористого тонкодисперсного сорбента с микродозами серебра и лития, который наносили на поверхность язв после обработки 1% раствором перекиси водорода, подсушивания салфетками 1 раз в день. В процессе применения пористого сорбента с микродозами серебра и лития резкий запах исчез через 2 дня, количество отделяемого уменьшилось через 4 дня, а спустя 14 дней от начала местного применения гигиенического средства – сорбента с микродозами серебра и лития появились грануляции, которые были расположены «сеткой». Местно применяли гигиеническое средство на основе пористого сорбента с микродозами серебра и лития у 7 пациентов с пустулезными высыпаниями при обыкновенных угрях в сочетании с жирной себореей в качестве ухаживающего средства после водных процедур. Наносили гигиеническое средство на 3 часа перед применением противовоспалительных кремов. Во всех случаях отмечено уменьшение жирности кожи и резкое побледнение эритемы в очагах воспаления кожи. Следует заметить, что эффективность местного применения тонкодисперсного сорбента с размером частиц 0,04 мм на основе термоактивированного гидроксида алюминия и полидиметилсилоксана, модифицированного соединениями серебра и лития может свидетельствовать о большой роли прелимфатиков эпидермиса кожи, выявленных при 3D моделировании экспрессии маркера LYVE-1 в эпидермисе кожи [10].

### **Выводы:**

1) Исследованы физико-химические свойства тонкодисперсного сорбента на основе термоактивированного гидроксида алюминия и полидиметилсилоксана, модифицированных микродозами соединений серебра и лития.

2) Исследовано влияние модифицированного сорбента на функции дермальных фибробластов (ДФС) человека и мезенхимных стволовых клеток костного мозга (МСК) *IN VITRO*.

3) Модифицированный сорбент снижает на 7-8% пролиферативный потенциал клеток и активность миелопероксидазы в дермальных фибробластах и повышает апоптоз дермальных фибробластов по сравнению с контролем.

4) Модифицированный сорбент не оказывает неблагоприятного воздействия на функциональную активность мезенхимных стволовых клеток костного мозга человека, способствует увеличению пролиферации клеток.

5) Местное применение гигиенического средства («Телохранилитель») на основе пористого сорбента с микродозами серебра и лития в режиме фоновой терапии язвенно-некротических поражений кожи обеспечило отсутствие болезненности и неприятных ощущений во время лечения, эффективно для профилактики воспалительных процессов кожи, угревой сыпи, жирной себореи.

### **Литература:**

1. Коненков В.И., Бородин Ю.И., Любарский М.С. *Лимфология /Лимфология / под ред. Бородина Ю.И., Коненкова В.И., Любарского. Новосибирск: Изд. «Манускрипт». 2012:1094.*
2. Рачковская Л.Н., Лetyгин А.Ю., Бурмистров В.А., Королев М.А., Гельфонд Н.Е., Бородин Ю.И., Коненков В.И. Модифицированные сорбенты для практического здравоохранения. *Сибирский научный медицинский журнал*. 2015; 35 (2): 47-54.
3. Коненков В.И., Рачковская Л.Н., Лetyгин А.Ю., Суслов Н.И., Шурлыгина А.В., Робинсон М.В., Королев М.А., Котлярова А.А., Попова Т.В., Рачковский Э.Э., Поветьева Т.Н., Шилова И.В., Нестерова Ю.В., Афанасьева О.Г., Кульпин П.В. Влияние нового лекарственного средства на основе комплекса лития цитрата,

- полиметилсилоксана и оксида алюминия на адаптацию животных к физическим нагрузкам, социальную адаптацию и агрессивное поведение. *Бюллетень экспериментальной биологии и медицины*. 2019; 82 (1): 3-7.
4. Грег С., Синг К. Адсорбция, удельная поверхность, пористость. Москва: Мир. 1984: 310.
  5. Томпсон М., Уолш Д.Н. Руководство по спектрометрическому анализу с индуктивно-связанной плазмой. М.: Недра. 1988: 288.
  6. Lykov and Philippova A. "Human Dermal Fibroblasts and Bone-Marrow Mesenchymal Stem Cells properties under Silver and Lithium Condition," 2020 Cognitive Sciences, Genomics and Bioinformatics (CSGB), Novosibirsk, Russia. 2020:139-142. doi: 10.1109/CSGB51356.2020.9214731.
  7. Nuschke. Activity of mesenchymal stem cells in therapies for chronic skin wound healing. *Organogenesis*. 2014; 10: 29-37.
  8. Ricciardi M, Malpeli, Bifari F, Bassi G, Pacelli L, NwaboKamdje A, Chilosi M, Krampera M. Comparison G of epithelial differentiation and immune regulatory properties of mesenchymal stromal cells from human lung and bone marrow. *PLoSOne*.2012; 7(5). doi: 10.1371/journal.pone.0035639.
  9. Шперлинг Н.В., Свечникова Н.Н., Шперлинг И.А., Королев М.А., Рачковская Л.Н., Котлярова А.А., Попова Т.В., Летягин А.Ю. Опыт применения гигиенического средства на основе модифицированных сорбентов при эрозивных и язвенно-некротических поражениях кожи. *Вестник медицинского института "РЕАВИЗ": Реабилитация, Врач и Здоровье*.2020; (2): 153-163.
  10. Michurina SV, Svechnikova NN, Ishchenko IYu, Arkhipov SA, Letyagin AYu, Konenkov VI, Solovieva AO. Laser 3D-modeling of the image of the LYVE-1 marker expression in skin lymphatic vessels and prelymphatics in patients with urticariapigmentosa. 2020 Cognitive Sciences, Genomics and Bioinformatics (CSGB). Novosibirsk, Russia. 2020: 164-169. doi: 10.1109/CSGB51356.2020.9214779.

**Ключевые слова:** модифицированные сорбенты; серебро; литий; гигиена; косметология; санирование.

ЯДЕРНЫЙ ХРОМАТИН ЛИМФОЦИТОВ КРОВИ И ЛИМФОИДНЫХ  
ОРГАНОВ У ИНТАКТНЫХ ЖИВОТНЫХ ПРИ ДЕЙСТВИИ  
СИТАГЛИПТИНА – ИНГИБИТОРА ДИПЕПТИДИЛПЕПТИДАЗЫ 1V

\*Робинсон М.В., Рачковская Л.Н., Шурлыгина А.В.

*НИИ клинической и экспериментальной лимфологии» – филиал  
ИЦИГ СОРАН, г. Новосибирск, Россия  
[mil777@ngs.ru](mailto:mil777@ngs.ru)*

**Введение.** В настоящее время глиптины (вилдаглиптин, саксаглиптин, ситаглиптин) – ингибиторы дипептидилпептидазы 1V (DP1V) – широко используются в качестве антидиабетических лекарств [1-3]. Основная функция сериновой протеазы DP1V заключается в быстрой инактивации олигопептидов в разных тканях и органах путем отделения двух аминокислот от N-окончания [4, 10]. Дипептидилпептидаза 1V (DP1V) проявляет и другие виды активности, кроме протеолитической, включая T-клеточную активацию и пролиферацию, участие в процессах миграции и апоптоза как CD26 рецептор на поверхности иммунокомпетентных клеток [5]. При применении глиптинов в качестве лекарств наблюдаются их побочные действия. Так, при использовании ингибиторов DP1V сообщалось о продлении действия других пептидных гормонов, нейропептидов и цитокинов (хемокинов) и их взаимодействии с DP1V-ингибированными протеазами. Отмечены также нейрогенное воспаление, увеличение количества аллергических и воспалительных реакций, опухолей у больных и в эксперименте на животных [1-3]. Отмечается недостаточно изученное влияние ингибиторов на иммунную систему [1, 6]. Понятна значимость изучения ДНК в иммунокомпетентных клетках у интактных организмов, при развитии патологических процессов и их коррекции. Распознавание T-клетками антигена или митогена, B-клеточный гуморальный ответ и другие реакции иммунной системы приводят к пролиферации иммунокомпетентных клеток, изучение которой имеет большое значение для понимания как физиологических процессов иммунной, лимфатической и кроветворной систем, так и для понимания патогенеза и лечения различных заболеваний [6]. Учитывая вышесказанное, мы поставили

цель - изучить влияние ситаглиптина на содержание ДНК и структуру хроматина лимфоцитов у интактных животных.

**Материал и методы.** Объектом исследования были мыши линии СВА, самцы, в возрасте 2-3 месяца. Животные были получены из вивария ФГБНУ «НИИКИ». Содержание животных осуществляли в соответствии с правилами, принятыми Европейской конвенцией по защите животных, используемых для экспериментальных целей (Страсбург, 1986). Животные были разделены на следующие группы: 1) контроль; 2) получавшие ситаглиптин (Mark Sharp and Dum Нидерланды) перорально 100 мг на 70 кг в течение 14 дней. В каждой группе было по 11 мышей. Животных декапитировали через 14 дней введения ситаглиптина. Содержание ДНК и структуру ядерного хроматина определяли в мазках крови и лимфоидных органов, окрашенных по Фельгену, методом оптико-структурного машинного анализа (ОСМА) с использованием отечественного анализатора микроструктур (сканирующий световой микроскоп «Люмам ПМ-11», соединенный с компьютером «IBM PC») по специально разработанным в институте НИИКЭЛ программам. Определяли 8 параметров: периметр и площадь эу- и гетерохроматина, общую площадь хроматина (площадь ядра), интегральную оптическую плотность эу- и гетерохроматина, интегральную оптическую площадь всего хроматина (отражающую общее количество ДНК в ядре) [6]. Определение антителообразующих клеток (АОК) проводили по методу [7]. Выявление (АОК) проводили на следующий день после последнего введения ситаглиптина через 14 дней после начала эксперимента. Животных иммунизировали эритроцитами барана ( $10^8$ ), на 4-й день в специальной камере определяли количество АОК. Статистическую обработку полученных результатов проводили с помощью пакета программ «Статистика-7». Определяли среднее арифметическое и стандартную ошибку среднего. Достоверность различий оценивали по непараметрическому критерию Вилкоксона-Манна-Уитни при  $p < 0,05$ .

**Результаты.** При введении ситаглиптина в течение 14 дней изменялась структура хроматина в лимфоцитах тимуса, лимфатического узла, крови. В тимусе при введении ситаглиптина

уменьшается интегральная оптическая плотность эухроматина и увеличивается интегральная оптическая плотность гетерохроматина. Площадь ядра и общее содержание ДНК остается неизменным. В лимфатическом узле уменьшается площадь, занимаемая эу- и гетерохроматином. Уменьшается также общая площадь ядра. Общее содержание ДНК остается неизменным. Больше всего изменений происходит в лимфоцитах крови. Ситаглиптин повышает площадь и интегральную оптическую плотность эухроматина и снижает площадь и плотность гетерохроматина. Площадь ядра и содержание в нем ДНК не меняется. Изменения состояния хроматина лимфоцитов крови и лимфоидных органов сопровождались снижением гуморального иммунного ответа на Т-зависимый антиген.

**Обсуждение.** Таким образом, ситаглиптин оказывает влияние на изменение организации ядерного хроматина, по-разному действуя на активный и неактивный его компоненты. В литературе не нашлось сведений об изменении хроматина и состоянии ДНК в лимфоцитах после воздействия ситаглиптина. Имеются работы об изменении хроматина в лимфоидных клетках при диабете, т.е. при состоянии приложения действия ингибитора. Так, деконденсация хроматина была выше в «наивных» Т клетках мышей с гипергликемией [9]. Трансмиссионная электронная микроскопия выявила сморщивание и разрушение лимфоцитов, конденсацию хроматина у больных диабетом 2 типа по сравнению со здоровыми [10]. Имеется лишь единственная работа о влиянии ингибитора ситаглиптина на теломеры и теломеразу у больных с вновь диагностируемым диабетом 2 типа [11]. Как оказалось, в последние годы появились убедительные доказательства важности участия теломер, концевых участков хромосом, где ДНК вместе со специфически связывающимися с теломерами ДНК повторами образует нуклеопротеидный комплекс – структурный теломерный гетерохроматин, – в патогенезе диабета 2 типа [11]. Длина теломеры лейкоцитов у больных диабетом 2 типа короче, чем у контроля. Она значительно удлиняется после воздействия ситаглиптина ингибитора дипептидилпептидазы 1V. Введение ситаглиптина оказывает угнетающее влияние на гуморальный иммунный ответ. Известно, что иммунный ответ – это каскад молекулярных и клеточных реакций организма в ответ на попадание антигена.

Гуморальный иммунный ответ обеспечивается взаимодействием трех основных типов иммунных клеток, зависит от индуктивного микроокружения. Следует отметить, что ситаглиптин воздействовал и на параметры иммунной системы интактных животных. По сравнению с контролем ингибитор увеличивал массу и клеточность тимуса, снижал массу и клеточность селезенки, увеличивал процент CD4+клеток в тимусе и селезенке [8]. Известно, что субпопуляции лимфоидных клеток отличаются по количеству хроматина с неодинаковой функциональной активностью [6]. Возможно, что ситаглиптин, действуя на иммунный ответ, влияет прямо на ядерный аппарат лимфоцитов, и/или изменяет соотношение их субпопуляций.

**Выводы.** Таким образом, ситаглиптин оказывает влияние на лимфоциты крови и лимфоидных органов, видоизменяя структуру ядерного хроматина, которая, вероятно, связана с функциональным состоянием и субпопуляционным составом иммунокомпетентных клеток.

#### **Литература:**

1. Трунина Е.Н., Петунина Н.А., Чорбинская С.А. Ингибиторы дипептидилпептидазы-4 в лечении сахарного диабета 2 типа. Возможности кардиопротекции. *Кардиология*. 2011; 2:59–64.
2. Kirby M, Yu D.M, O'Connor S, Gorrell M.D. The role of glyptins in diabetes treatment. *Clin Sci (Lond)*. 2009. 118; 1: 31-41. doi: 10.1042/CS20090047.
3. Willemen MJ, Mantel-Teeuwisse AK, Straus SM, Meyboom RH, Egberts TC Inhibitors of DPIP in diabetes care. *Diabetes Care*. 2011; 34(2): 369-374. doi: 10.2337/dc10-1771.
4. Matteucci E, Giampietro O. The role of DPIP in oncology and pathology. *Curr Med Chem*. 2009; 16(23): 2943-2951. doi: 10.2174/092986709788803114.
5. Aytac U, Dang NH. The role of DPIP in lymphocytes in normal and pathological conditions. *Curr Drug Targets Immune Endocr Metabol Disord*. 2004; 4(1):11-18. DOI: 10.2174/1568008043340035.
6. Робинсон М.В., Белан И.Б., Козырь Н.Л., Матвеева Н.М., Оптико-структурный машинный анализ ДНК лимфоцитов в норме и патологии. Новосибирск, 2002.

7. Cunningham AJ. Self tolerance maintained by active suppressor mechanisms. *Transpl. Rev.* 1976. 31: 23-43. doi: 10.1111/j.1600-065x.1976.tb01451.x.
  8. Робинсон М.В., Мельникова Е.В., Труфакин В.А. Влияние ингибитора DPiV – ситаглиптина - на иммунные параметры лимфоцитов у интактных животных и животных с экспериментальным аутоиммунным процессом. *Бюллетень экспериментальной биологии и медицины.* 2014; 158(7):74-78.
  9. Xu H, Chen Y, Li Y, Xia F. Chromatin decondensation in naïve T cells in hyperglycaemia mice. *Chin Med J (Engl).* 2014; 127(2): 213-217.
  10. Tang ZH, Fang Z, Zhou LJ. TEM. Transmission Electron Microscopy in diabetes mice *Genet.* 2013; 92(3): 677-694.
  11. Xu H, Chen Y, Li Y, Xia F. Qi Nan W, Ling Z, Bing C. The influence of the telomere-;telomerase system on diabetes mellitus and its vascular complications. *Chin Med J (Engl).* 2014; 127(2): 213-217
- Ключевые слова:** ситаглиптин; лимфоцит; ДНК; хроматин.

ОСОБЕННОСТИ МИКРОАНАТОМИЧЕСКОЙ ОРГАНИЗАЦИИ  
И КЛЕТОЧНОГО СОСТАВА ЦЕНТРАЛЬНЫХ И ПЕРИФЕРИЧЕСКИХ  
ЛИМФОИДНЫХ ОРГАНОВ В ПОСТНАТАЛЬНОМ ОНТОГЕНЕЗЕ  
Савельева Л.В.

*Сибирский государственный медицинский университет,  
г. Томск, Россия  
[lasavele@yandex.ru](mailto:lasavele@yandex.ru)*

**Ведение.** На сегодняшний день в литературе достаточно много данных о возрастных особенностях строения центрального органа иммунной системы – тимуса и периферических органов иммунной системы – селезенки, лимфатических узлов. Но в основном приводятся данные, полученные при исследовании данных органов у животных половозрелого и стареющего возраста. Интенсивное же развитие тимуса, селезенки, лимфатических узлов происходит в первые 3 месяца жизни (Медведева М.П., 1968; Агафанов В.И., Дыгай А.М., 1981; Пасюк А.А., 2006). Существующая функциональная связь между тимусом, селезенкой и лимфатическими узлами диктует

необходимость комплексного исследования особенностей микроанатомической организации и клеточного состава данных органов, происходящих в процессе постнатального онтогенеза, что требует дальнейшего изучения и представляет интерес для экспериментальных и клинических исследований.

**Цель работы** – исследовать микроанатомическую организацию и клеточный состав тимуса и Т-зависимых зон селезенки, лимфатических узлов разной функциональной специализации: висцеральных (задних медиастинальных, брыжеечных) и соматических (подколенных) лимфатических узлов белых крыс разных возрастных групп, отражающих основные этапы постнатального онтогенеза: 1,5 месяца (1 г) – инфантильных; 2,5 месяцев (2 г) – ювенильных; 3,5 месяцев (3 г) – половозрелых.

**Материал и методы.** Для экспериментов использовали белых крыс-самцов Вистар, 1,5 месячных (10), 2,5 месячных (10), 3,5 месячных (10). Крыс декапитировали под эфирным наркозом. Лимфоидные органы подвергали обычным методам гистологической обработки. Парафиновые срезы (10 мкм) окрашивали гематоксилином, азуром и эозином. С помощью методов морфометрии определяли площади, клеточный состав всех структурных компонентов тимуса, Т-зависимых зон селезенки, лимфатических узлов. Статистическую обработку проводили с использованием критерия Стьюдента.

**Результаты и обсуждение.** Масса тимуса к половозрелому возрасту увеличивается и уменьшается массовый индекс (мг/100 г массы тела). Общая площадь сечения, площадь мозгового, коркового вещества возрастает достоверно у крыс 2 группы. У крыс 3 группы площади данных структур уменьшаются до значений крыс 1 группы. В субкапсулярной зоне, корковом веществе тимуса крыс общее число клеток достоверно снижается к половозрелому возрасту за счет такой же динамики количества малых лимфоцитов, юных плазматических клеток. Количество средних лимфоцитов, эпителиоретикулоцитов, малодифференцированных клеток имеет к этому тенденцию. Во внутренней зоне коркового вещества тимуса у крыс 3 группы отмечается уменьшение общей численности клеток, юных плазматических клеток, увеличение содержания средних, малых лимфоцитов. Появляются единичные клетки с фигурами митозов у

крыс 2 группы. В мозговом веществе тимуса у крыс 3 группы уменьшается общее число клеток за счет снижения количества малых лимфоцитов. Что касается средних лимфоцитов, то их число достоверно возрастает. У крыс 2 группы снижается количество юных плазматических клеток, а у крыс 3 группы их не удалось обнаружить. Общая площадь сечения задних медиастинальных лимфатических узлов крыс всех групп достоверно не изменятся. У крыс 1 группы Т-зависимая паракортикальная зона занимает наибольшую часть общей площади среза ( $16,2 \pm 1,06$  у.ед.) достоверно возрастая у крыс 2 и 3 групп. Здесь повышается численная плотность клеток, уменьшается количество малодифференцированных, ретикулярных клеток. Общая площадь сечения брыжеечных лимфатических узлов у крыс 2 группы уменьшается по сравнению с крысами 1 группы и возрастает у крыс 3 группы, достоверно превышая показатели крыс 1,2 групп. Площадь паракортикальной зоны занимает наибольшую часть общей площади среза ( $27,5 \pm 2,8$  у.ед.) у крыс 1 группы, достоверно возрастая к половозрелому возрасту. Здесь повышается численная плотность клеток, количество малых лимфоцитов и уменьшается число малодифференцированных, юных плазматических, ретикулярных клеток. Общая площадь сечения подколенных лимфатических узлов у крыс 2 группы возрастает по сравнению с крысами 1 группы, а у крыс 3 группы – уменьшается до значений крыс 1 группы. Наибольшую часть общей площади среза у крыс 1 группы занимает площадь паракортикальной зоны ( $6,0 \pm 0,22$  у.ед.). У крыс 2 группы площадь паракортикальной зоны увеличивается, а у крыс 3 группы площадь паракортикальной зоны уменьшается по отношению к крысам 1 и 2 групп. В паракортикальной зоне у крыс 3 группы уменьшается численная плотность клеток, количество малых лимфоцитов, увеличивается число средних лимфоцитов. По мере взросления снижается число юных плазматических, ретикулярных клеток, общая площадь сечения, площадь периартериальных лимфоидных муфт (ПАЛМ) достоверно уменьшается у крыс 2 группы по сравнению с крысами 1 группы и возрастает у крыс 3 группы. Площадь белой пульпы по мере взросления уменьшается, площадь красной пульпы – увеличивается. У крыс 2, 3 группы в периартериальной муфте повышается численная плотность клеток за

счет увеличения количества малых, средних лимфоцитов. Отмечается уменьшение содержания малодифференцированных клеток, юных плазматических, ретикулярных клеток.

**Выводы.** Общая площадь сечения тимуса, коркового, мозгового вещества достигает наибольших величин у крыс 2 группы. В тимусе к половозрелому возрасту уменьшается общая численность клеток, малых лимфоцитов и увеличивается количество средних лимфоцитов. В селезенке, висцеральных лимфатических узлах отмечаются качественно однонаправленные изменения. То есть к половозрелому возрасту Т-зависимые зоны достигают наибольшего развития. В соматических лимфатических узлах Т-зависимые зоны наибольшего развития достигают к ювенильному возрасту. По мере взросления в тимусе и Т-зависимых зонах селезенки, висцеральных лимфатических узлов уменьшается количество малодифференцированных клеток. У половозрелых крыс численная плотность клеток, количество малых лимфоцитов в Т-зависимых зонах висцеральных лимфатических узлов увеличивается, а в соматических лимфатических узлах уменьшается. То есть в центральных и периферических лимфоидных органах к половозрелому возрасту крыс снижаются пролиферативные процессы, динамика клеточного состава свидетельствует о повышении защитных реакций неспецифического иммунитета. Разнонаправленные изменения висцеральных и соматических лимфатических узлов, очевидно, обусловлено их регионарными особенностями.

#### **Литература:**

1. Антенатальное и раннее постнатальное развитие органов иммуногенеза / Долгова М.А., Марцинкевич Л.Д., Батютю Т.Д. и др. // Архив анатомии, гистологии и эмбриологии.-1982.-Т.82.-№ 2.-С.73-83.
2. Гелашвили О.А. Вариант периодизации биологически сходных стадий онтогенеза человека и крысы // Саратовский научно-медицинский журнал, 2008. – Т.4. – №22. – С.125-126.
3. Краюшкин А.И., Александрова Л.И. Структурная организованность волокон стромы лимфатического узла в постнатальном онтогенезе // Морфология.-1996.-т.109.-№ 2.-С.62.

4. Лебединская О.В., Горская Ю.Ф., Шуклина Е.Ю. и др. Анализ изменений количества стромальных клеток-предшественников в тимусе и селезенке животных различных возрастных групп Морфология. -2005. Т.127.-N3.-С.41-44.
5. Пасюк А.А. Вилочковая железа белой крысы в постнатальном онтогенезе // Медицинский журнал. – 2006. – № 1. – С.- 71-73. [Pasyuk AA. Thymus of white rat in postnatal ontogenesis. Meditsinskiy zhurnal. 2006;(1):71-73. (In Russ.)

**Ключевые слова:** лимфоидные органы; постнатальный онтогенез; морфометрия.

## НОВЫЙ ПОДХОД К ЛЕЧЕНИЮ ПОРТА-ЛИМФАТИЧЕСКОЙ ГИПЕРТЕНЗИИ ПРИ КРОВОТЕЧЕНИЯХ ИЗ ВАРИКОЗНЫХ ВЕН ПИЩЕВОДА И КАРДИИ ЖЕЛУДКА

Саидходжаева Д.Г.

*Андижанский государственный медицинский институт,*

*г. Андижан, Республика Узбекистан*

[hva-kaf@umail.uz](mailto:hva-kaf@umail.uz)

**Введение.** Синдром портальной гипертензии (ПГ) развивается при нарушении кровотока на различных уровнях системы воротной вены и является одним из наиболее частых осложнений цирроза печени (ЦП), что приводит к более тяжелому течению вследствие развития кровотечений, асцита, печеночной энцефалопатии и гепаторенального синдрома (ГРС). Несмотря на прогресс в подходах к лечению и диагностике данной патологии, после кровотечения из варикозно-расширенных вен пищевода (ВРВП) и кардии желудка смертность от рецидива кровотечения составляет 10-20%. При этом необходимо учитывать повышение давления и в лимфатической системе, что имеет немаловажное значение в лечении данной патологии [1, 2].

**Цель работы** – представление нового подхода к лечению порта-лимфатической гипертензии при кровотечениях из варикозных вен пищевода и кардии желудка.

**Материалы и методы.** Выявлена достоверная прямая зависимость между развитием СПГ (синдрома портальной

гипертензии) при циррозе и компенсаторными изменениями лимфатического русла печени – (расширение пространства Диссе, гиперплазии подпеченочного коллектора, увеличение лимфооттока и давления в грудном лимфатическом протоке) с постепенной морфологической дегенерацией и функциональной недостаточностью ГЛП. В результате изучения этого нами предложена лимфостимуляция с последующим введением гепатопротекторов в комплексе лечения ПГ путем введения «лимфотропно» через круглую связку печени препаратов. *Методика:* отступая от пупка 2 см, вводили иглу в круглую связку печени. С последующим введением лимфостимулятора (лазикс, лидаза или фуросемид в разведении) затем через 3 минуты гепатопротекторы, при необходимости антибиотики, иммуномодулятор. Курс лечения составляет от 5 до 7-10 дней, причем один раз в сутки проводилась данная процедура в зависимости от тяжести состояния больного. Продолжительность курса лечения удлинялась до 10 раз в сутки. Причем все препараты разводились теплым раствором 0,25-0,5% новокаина. Если больной оперирован в конце операции оставлялась нипельная трубка в круглой связке печени для введения лимфостимуляторов. Данная методика нами проведена у 26 пациентов: 8 женщин, 18 мужчин, класс Б составлял 19 больных, класс же составлял 7 пациентов. Результаты исследования показали уменьшение асцита, улучшение состояния больных, быстрое появление перистальтики кишечника у оперированных больных, уменьшение размеров печени при надпеченочном блоке, улучшение микроциркуляции, уменьшение давления как в портальной, так и в лимфатическом русле, уменьшение койко-дней в стационаре.

**Выводы.** Таким образом, в развитии осложнений при портальной гипертензии (ПГ) определенное место занимают и изменения, происходящие в лимфатическом русле (повышение давления, усиление лимфооттока, нарушение микроциркуляций в печени, расширение пространства Диссе). Коррекция лимфатического дренажа, тем более введение необходимых препаратов в лимфатическое русло через круглую связку печени, приводит к улучшению состояния больного, не умаляя достоинств традиционного метода [3].

### **Литература:**

1. Лимфатическая терапия в хирургии. Под ред. С.У. Джумабаева. - Ташкент. – Ибн Сино. –1991. – 240 с.
2. Справочник по клинической лимфологии. Под ред. С.У. Джумабаева, В.А.Хакимов. –Ташкент. -Ибн Сино. -1999. - 325 с.
3. Regional Lymphatic Therapy. Edited by Jumabaev S.U., Khakimov V.A. PIEAS. -Nilore. - 1998. - 314 p.

**Ключевые слова:** портальная гипертензия; лимфатическая система; круглая связка печени.

### ПРИНЦИПЫ РЕГИОНАЛЬНОГО ЛИМФАТИЧЕСКОГО ВОЗДЕЙСТВИЯ

<sup>1</sup>Саидходжаева Д.Г., <sup>2</sup>Хакимов В.А., <sup>1</sup>Джумабаев Э.С.,  
<sup>1</sup>Пакирдинов А.С., <sup>1</sup>Курбанов Х.А., <sup>1</sup>Суюнов Д.М., <sup>1</sup>Китьян С.А.  
<sup>2</sup>*Андижанский государственный медицинский институт,  
г. Андижан, Республика Узбекистан;* <sup>2</sup>*Центр развития  
профессиональной квалификации медицинских работников,  
г. Ташкент, Республика Узбекистан*  
[hva-kaf@umail.uz](mailto:hva-kaf@umail.uz)

**Введение.** При разработке и обосновании лечебного воздействия лимфатическую систему встал вопрос: всегда ли необходимо воздействовать на всю систему с целью лечения той или иной патологии? Учёт патогенеза заболеваний и механизмы миграции болезнетворных агентов, а также обширности вовлечения в патологический процесс лимфатических сосудов и микроциркуляторного русла показывают, что далеко не всегда требуется лимфатическая терапия общего влияния. Нет нужды при заболеваниях одного органа, стимулировать лимфатические сосуды всех других органов и системы [1-3].

**Цель работы** – обоснование необходимости селективного воздействия на патологический процесс через лимфатическую систему.

**Материалы и методы.** Селективное воздействие оправдано и при консервативном лечении многих заболеваний. Целесообразность регионального воздействия на лимфатическую

систему вытекает из многих позиций механизмов развития патологических процессов. При гнойно-септическом заболевании, первично поражается один орган и в патологическом процессе участвуют лимфатические сосуды только этого органа или региона. Изменения же в других соседних и более отдаленных органах носят компенсаторно-приспособительный характер, поддаваясь обратному развитию при нормализации лимфообращения органа, подверженного воспалению. Так, при остром аппендиците наряду с нарушением лимфообращения в самом червеобразном отростке вовлекаются с патологический процесс лимфатические сосуды слепой и терминального отдела подвздошной кишки, лимфа которых может содержать микроорганизмы и токсины. При этом микробное загрязнение лимфы может распространяться в пределах лимфатических коллекторов илеоцекального угла с вовлечением в патологический процесс по ходу физиологического лимфотока, в пределах нескольких, быть может многих десятков лимфатических узлов, но не всех лимфатических узлов организма человека. В этих условиях при антибиотикотерапии необосновано добиваться проникновения и кумулирования препарата в лимфатических узлах всех органов. При стимуляции дренажной функции лимфатических сосудов в борьбе с микроциркуляторными расстройствами и отеком сохраняется также принцип. Заболевания воспалительного или иного характера вначале своего развития имеют распространение в основном в пределах одного органа, позже несколько соседних органов одной анатомической области (региона).

**Выводы.** Региональная лимфатическая терапия рассчитана оказывать прямое воздействие на один или несколько органов расположенных в одной анатомической области, имеющих единый источник кровоснабжения и общее направление отведения основной массы лимфы.

#### **Литература:**

1. Джумабаев С.У., Хакимов В.А., Джумабаев Э.С. О классификации лимфатической терапии. - Тез. докл. научн. конф. "Проблемы экспериментальной и клинической лимфологии", Новосибирск, 1994, с.43.

2. Справочник по клинической лимфологии. Под ред. С.У. Джумабаева, В.А.Хакимов. –Ташкент. -Ибн Сино. -1999. -325 с.
3. Regional Lymphatic Therapy. Edited by Jumabaev S.U., Khakimov V.A. PIEAS. -Nilore. - 1998. -314 p.

**Ключевые слова:** лимфатическая система; региональное лимфатическое воздействие; селективное воздействие; патологический процесс.

## ВЫЯВЛЕНИЕ ГЕНОВ, АССОЦИИРОВАННЫХ ОДНОВРЕМЕННО С ОЖИРЕНИЕМ И ЛИМФЕДЕМОЙ, С ПОМОЩЬЮ СИСТЕМЫ ANDSYSTEM

<sup>1,2\*</sup> Сайк О.В., <sup>2</sup>Деменков П.С., <sup>2</sup>Иванисенко В.А., <sup>1</sup>Нимаев В.В.

<sup>1</sup>*Научно-исследовательский институт клинической и экспериментальной лимфологии – филиал ФИЦ ИЦиГ СО РАН, г. Новосибирск, Россия;* <sup>2</sup>*ФИЦ ИЦиГ СО РАН, г. Новосибирск, Россия*  
[saik@bionet.nsc.ru](mailto:saik@bionet.nsc.ru)

**Введение.** Тяжелые формы ожирения часто сопровождаются вторичной лимфедемой [1]. Современные исследования дают основания предполагать, что, наряду с другими факторами, генетические особенности человека играют важную роль в формировании предрасположенности к развитию вторичной лимфедемы при ожирении [2, 3]. Выявление генов, ассоциированных одновременно с ожирением и лимфедемой, и последующая экспериментальная идентификация генетических вариантов в них позволит приблизиться к решению задачи поиска генетических маркеров риска лимфедемы при ожирении.

**Цель работы** – с помощью биоинформатических подходов, связанных с анализом молекулярно-генетических сетей, реконструированных системой ANDSystem [4], провести поиск генов, вовлеченных как в патогенез ожирения, так и лимфедемы.

**Материалы и методы.** Список из 69 генов, ассоциированных с лимфедемой, был взят из статьи [5]. Он был дополнительно расширен 18 генами, найденными с помощью новой версии ANDSystem [6]. Список из 1728 генов, ассоциированных с

ожирением был также сформирован в ANDSystem. Построение и анализ генных сетей проводились системой ANDSystem.

**Результаты и обсуждение.** В ходе работы было выявлено 87 генов, ассоциированных с лимфедемой. Из них одновременно ассоциированными и с ожирением оказались 32 гена: интерлейкины *IL1A*, *IL13*, *IL4* и *IL6*; цитокин *TNF*; факторы роста *FGF2*, *HGF*, *VEGFA*, *VEGFC*; гормоны *ADIPOQ*, *ADM*, *GHI*, *LEP*, *NPPB*; киназы *AKT1*, *CDK5*, *FLT4*; прото-онкоген *CBL*; фибронектин *FNI* и другие гены (*CXCL8*, *FOXC2*, *GJA1*, *HSPA2*, *HMGB1*, *NOD2*, *PTEN*, *PROX1*, *PTPN11*, *SOS1*, *TLR2*, *TSC1*, *TSC2*). Ассоциативная генная сеть включала 784 взаимодействия между этими 32 генами/белками. Согласно показателю центральности по посредничеству (betweenness centrality) ключевые позиции в этой генной сети занимают гены *IL6*, *TNF*, *VEGF*, *IL8* и *LEP*. Данные гены могут рассматриваться, как кандидаты для первоочередного генетического тестирования.

**Выводы.** Были выявлены 32 гена, ассоциированных одновременно с ожирением и лимфедемой, среди которых гены *IL6*, *TNF*, *VEGF*, *IL8* и *LEP* являются ключевыми участниками генных сетей. Требуется дальнейшая экспериментальная проверка роли выявленных генов в развитии лимфедемы при ожирении.

#### **Литература:**

1. Sudduth C.L., Greene A.K. Current Overview of Obesity-Induced Lymphedema. *Advances in Wound Care*. 2021. doi: 10.1089/wound.2020.1337.
2. Fu M.R., Conley Y.P., Axelrod D., Guth A.A., Yu G., Fletcher J., Zagzag D. Precision assessment of heterogeneity of lymphedema phenotype, genotypes and risk prediction. *The breast*. 2016; 29:231-40. doi: 10.1016/j.breast.2016.06.023.
3. Vettori A., Paolacci S., Maltese P.E., Herbst K.L., Cestari M., Michelini S., Michelini S., Samaja M., Bertelli M. Genetic Determinants of the Effects of Training on Muscle and Adipose Tissue Homeostasis in Obesity Associated with Lymphedema. *Lymphatic Research and Biology*. 2020. doi: 10.1089/lrb.2020.0057.
4. Ivanisenko V.A., Saik O.V., Ivanisenko N.V., Tiys E.S., Ivanisenko T.V., Demenkov P.S., Kolchanov N.A. ANDSystem: an Associative

- Network Discovery System for automated literature mining in the field of biology. *BMC systems biology*. 2015; 9(2):1-0. doi: 10.1186/1752-0509-9-S2-S2.
5. Saik O.V., Nimaev V.V., Usmonov D.B., Demenkov P.S., Ivanisenko T.V., Lavrik I.N., Ivanisenko V.A. Prioritization of genes involved in endothelial cell apoptosis by their implication in lymphedema using an analysis of associative gene networks with ANDSystem. *BMC medical genomics*. 2019; 12(2):117-31. doi: 10.1186/s12920-019-0492-9.
  6. Ivanisenko V.A., Demenkov P.S., Ivanisenko T.V., Mishchenko E.L., Saik O.V. A new version of the ANDSystem tool for automatic extraction of knowledge from scientific publications with expanded functionality for reconstruction of associative gene networks by considering tissue-specific gene expression. *BMC bioinformatics*. 2019;20(1):5-15. doi:10.1186/s12859-018-2567-6.

**Ключевые слова:** лимфедема; ожирение; генные сети; генетическая предрасположенность; ANDSystem.

## СТЕРЕОТАКСИЧЕСКАЯ ГИПОФРАКЦИОННАЯ ЛУЧЕВАЯ ТЕРАПИЯ ОЛИГОМЕТАСТАЗОВ ЗАБРЮШИННЫХ ЛИМФАТИЧЕСКИХ УЗЛОВ

\*Самойлова Е.А., Пашковская О.А., Красильников С.Э.  
ФГБУ НМИЦ им. ак. Е.Н. Мешалкина, г. Новосибирск, Россия  
[e\\_samoylova@meshalkin.ru](mailto:e_samoylova@meshalkin.ru)

**Введение.** Лимфогенный путь метастазирования является одним из основных путей прогрессирования злокачественных опухолей. Стереотаксическая гипофракционная лучевая терапия является неинвазивным методом лечения для пациентов с нерезектабельным метастатическим поражением лимфатических узлов или при тяжелой сопутствующей патологии, позволяет подвести радикальную дозу ионизирующего излучения без серьезных токсических осложнений. Метод направлен на повышение локального контроля и способствует увеличению общей выживаемости и повышению качества жизни. В работе проводится сравнение локального контроля и токсических осложнений трех

групп пациентов с метастатически пораженными лимфатическими узлами – предписанная разовая очаговая доза 4 Гр за 10 фракций, 5 Гр за 5 фракций и 6,5 Гр за 5 фракций.

**Цель работы** – оценка безопасности и эффективности стереотаксической гипофракционной лучевой терапии у пациентов с олигометастазами в забрюшинные лимфатические узлы при применении трех режимов фракционирования.

**Материалы и методы.** Тридцати пяти пациентам, среди которых было 32 женщины, с нерезектабельным метастатическим поражением лимфатических узлов была проведена стереотаксическая гипофракционная лучевая терапия. Средний возраст пациентов составил 62 года. Все пациенты первоначально получили специальное лечение по поводу злокачественных заболеваний органов малого таза. Было выделено три группы пациентов. Пациент относился к той или иной группе в зависимости от выполнения толерантностей критических органов. Использовались следующие ограничения критических органов –  $D_{0,1\text{см}^3}$  (спинной мозг) <18 Гр,  $V_{15\text{Гр}}$  (почка) <35%,  $V_{36\text{Гр}}$  (двенадцатиперстная кишка) <1%,  $V_{36\text{ Гр}}$  (желудок, тонкий кишечник) <3%,  $V_{15\text{Гр}}$  (печень) <3%,  $V_{23\text{Гр}}$  (ворота почки) <33%. Первая группа (15 пациентов) – предписанная суммарная доза составила 40 Гр на область РТВ за 10 фракций ( $BED_{10}=56$  Гр). Вторая группа (5 пациентов) – 25 Гр за 5 фракций ( $BED_{10}=37,5$  Гр). Третья группа (15 пациентов) – 32,5 Гр за 5 фракций ( $BED_{10}=53,62$  Гр). Всем пациентам проводилось топометрическое КТ сканирование, при необходимости использовались данные МРТ и ПЭТ КТ. GTV определялся по фактическому макроскопическому объему на КТ снимках. Для получения РТВ использовался отступ 3-7 мм в зависимости от локальной подвижности. Подвижность оценивалась в зависимости от положения очага при максимальном вдохе и выдохе. Для 4 пациентов использовалась система задержки дыхания АВС, глубина вдоха подбирались индивидуально перед топометрическим КТ сканированием. Средний объем GTV составил  $45,3\text{ см}^3$  (диапазон  $10,8-180,7\text{ см}^3$ ), РТВ –  $93,6\text{ см}^3$  (диапазон  $19,9-226,2\text{ см}^3$ ). Для всех пациентов применялась методика ротационного объемно-модулированного облучения (VMAT). Токсичность оценивалась по шкале

СТСАЕ, версия 4.0 (Common Terminology Criteria for Adverse Events). Эффективность показателя локального контроля анализировалась по данным радиологических и рентгенологических исследований (МСКТ, МРТ, ПЭТ КТ).

**Результаты.** Из 35 пациентов для 31 был проведен анализ со средним сроком наблюдения 3 года, 4 пациента были исключены из анализа в виду отсутствия данных. После проведенного лечения у 27 пациентов (87,1%) была достигнута стойкая стабилизация заболевания, у 3 пациентов (9,7%) были выявлены отдаленные метастазы в другие органы, у 1 пациента (3,2%) – признаки продолженного роста. Средний объем РТВ у пациентов с местным прогрессированием составил 168,7 см<sup>3</sup>. У 3 пациентов с BED<sub>10</sub>=37,5 Гр было местное (1 пациент) и отдаленное (2 пациента) прогрессирование. У 26 пациентов (83,9%) не было отмечено никаких нежелательных токсических эффектов. Пять пациентов (16,1%) имели токсичность степени 1 (тошнота, общая слабость). Токсичности выше 1 степени отмечено не было.

**Выводы.** Стереотаксическая гипофракционная лучевая терапия является безопасным и эффективным методом лечения у пациентов с олигометастазами в забрюшинные лимфатические узлы. Режим фракционирования - 25 Гр за 5 фракций (BED<sub>10</sub>=37,5 Гр) – показал худший локальный контроль среди исследуемых режимов. Не было выявлено статистически значимых зависимостей большей суммарной очаговой дозы, токсических явлений и объема облучения.

#### **Литература:**

1. Loi M, Frelinghuysen M, Klass ND, Oomen-De Hoop E, Granton PV, Aerts J, Verhoef C, Nuyttens J. Locoregional control and survival after lymph node SBRT in oligometastatic disease. Clin Exp Metastasis. 2018 Oct;35(7):625-633. doi: 10.1007/s10585-018-9922-x.
2. Taylor A, Rockall AG, Reznek RH, et al. Mapping pelvic lymph nodes: guidelines for delineation in intensity-modulated radiotherapy. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2005;63:1604-1612.
3. Otake S, Goto T. Stereotactic Radiotherapy for Oligometastasis. Cancers (Basel). 2019 Jan 23;11(2):133. doi: 10.3390/cancers11020133.

4. Barrios, CJ, LaCouture T, Patel A, Goldsmith B, Asbell, et al.: Radiosurgery for Patients with Oligometastasis to Retroperitoneal Lymph Nodes. Austin J Radiation Oncology & Cancer 2015.

**Ключевые слова:** гипофракционирование; лучевая терапия; олигометастазы; забрюшинные лимфатические узлы; неинвазивный метод.

## ИНТРАМУРАЛЬНЫЕ ЛИМФАТИЧЕСКИЕ БАССЕЙНЫ ЭПИ-, МИО- И ЭНДОКАРДА

<sup>1\*</sup> Сатыбалдиев М.А., <sup>1</sup> Абаева Т.С., <sup>2</sup> Ергешева А.М., <sup>1</sup> Осмонов А.К.  
<sup>1</sup> Кыргызская Государственная Медицинская Академия им. И.К. Ахунбаева, г. Бишкек, Кыргызстан; <sup>2</sup> Ошский Государственный Университет, г. Ош, Кыргызстан  
[Osmonovaitbek2000@mail.ru](mailto:Osmonovaitbek2000@mail.ru)

**Введение.** Изучение продвижения лимфы, а также роли в этом отдельных структурно-функциональных единиц, привело к теории моторной функции лимфангионов. Соответственно, лимфотток в организме прямо пропорционально зависит от активности лимфатических сосудов и, следовательно – лимфангионов. Роль лимфангиона можно сравнить с ролью сердца [1-5]. При патологических процессах как ИБС (ишемическая болезнь сердца), где также затрагивается лимфатическая система. Недостаточный кровоток влечет к гибели миоцитов и поступлению излишней жидкости в интерстициальное пространство. Подобно лимфидеме кожи отек сердца может спровоцировать фиброз. Есть и проблемы связанные с кардиохирургическими операциями: в большинстве кардиохирургических операций происходит повреждение лимфатической составляющей сердца, влекущий за собой возникновение острого или хронического отека. В конце хотелось бы добавить сведения о сложности исследования лимфангионов и лимфатической системы сердца в целом. Благодаря анатомическим особенностям лимфатических сосудов, а именно малому диаметру и отсутствию окрашенных клеток-эритроцитов, являющихся причиной прозрачности (в отличие от вен и артерий), лимфатические сосуды трудно изучить, и в то же время легко

повредить и не заметить. Все это может привести к сложностям, а иногда и к полной остановке исследования. Малое количество как зарубежных, так и СНГ специалистов, исследовавших лимфангионы сердца, говорит о сравнительной недавности появления интереса к данным структурам. Это также является интригующим и требующим более глубокого изучения фактором проблемы лимфангионов [3-7].

**Цель работы** – изучение строения внутриорганых и внеорганых лимфатических сосудов сердца.

**Материал и методы.** Для решения поставленных задач исследованы препараты сердца, взятые от 15 трупов людей обоих полов, умерших от несчастных случаев и травм. По возможности брали препараты, в которых меньше подэпикардального жира, что облегчало работу при последующем изучении. Инъекционной методикой выявлены лимфатические капилляры, сосуды левого и правого желудочков, а также предсердий. Изучена конструкция стенки, проведена морфометрия субэпикардальных лимфангионов сердца. При исследовании архитектоники лимфангионов сердца человека были использованы комплексные методы морфологических исследований. В качестве цветной инъекционной массы применяли преимущественно видоизмененную массу Герота. Синяя инъекционная масса Герота хорошо проникает в лимфатические капилляры и лимфатические сосуды. Она довольно легко достигает регионарных лимфатических узлов, не диффундирует из лимфатического сосуда в окружающую ткань и, в то же время, хорошо контрастирует на окружающем фоне, что очень ценно для препарирования и микрофотографирования сосудов.

**Результаты исследования.** Лимфатическое русло сердца состоит из лимфатических капилляров эндокарда, миокарда и эпикарда, лимфатических посткапилляров, внутриорганых и внеорганых лимфатических сосудов, впадающих в регионарные лимфатические узлы. Главным коллектором, принимающим лимфу из эндокарда и миокарда, является лимфатическое русло эпикарда, состоящее из лимфатических капилляров, посткапилляров и сосудов. Во внеорганых лимфангионах количество миоцитов в мышечной манжетке всегда больше, чем в стеке клапанного синуса. Миоциты

находятся в тесных взаимоотношениях с коллагеновыми и эластическими волокнами. Соединительно-тканые волокна играют существенную роль в моторной функции лимфангиона. Эластические волокна лимфангиона у новорожденных детей и лиц зрелого возраста тонкие. У престарелых и пожилых людей эластические волокна стенки лимфангиона подвергаются глубоким изменениям: они местами утолщаются, фрагментируются и распадаются. У пожилых и престарелых людей в стенке клапанного синуса лимфангиона часто образуются варикозные выпячивания. Коллагенизация и частичная атрофия миоцитов стенок лимфангиона у престарелых людей, очевидно, понижают моторную функцию лимфангиона в этом возрасте.

**Выводы.** В старческом возрасте происходят значительные изменения формы, калибра и строения стенки лимфангионов интраорганного и экстраорганного сосуда левого лимфатического коллектора сердца. В этой возрастной группе отмечаются «бухтообразные» и «грибовидные» выпячивания лимфангионов интраорганного и экстраорганного сосуда. Выпячивания чаще всего обнаруживаются в стенке клапанного синуса лимфангионов экстраорганного сосуда. Калибр лимфангионов интраорганного и экстраорганного сосуда варьируется в широких пределах. Уменьшается количество миоцитов в стенке лимфангионов интраорганного сосуда. Параллельно с редукцией (атрофией) миоцитов в этом возрасте происходят коллагенизация стенки лимфангионов – увеличение количества коллагеновых волокон.

#### **Литература:**

1. Сатыбалдиев М.А. О лимфангионах сердца человека в старческом возрасте // Архитектоника лимфангионов сердца – Бишкек: «Вестник-КГМА», 2013. - Вып.3. с. 69-70.
2. Столяров В.В. Морфологическая характеристика субэпикардальных лимфангионов, проводящей системы и мышцы сердца в возрастном аспекте и при инфаркте миокарда//Структурно-функциональная организация лимфатических сосудов сердца – Новосибирск: РАМН Сибирское отд., 2005.-с.182.
3. Mislin H. The lymphangion // Lymphangiology / Ed. By M.Földiet. J.R.Casley-Smith. – Stuttgart: N.Y., 1983.- P.165-175.

4. Бактыбекова М.Б., Алымкулов А.Е., Абаева Т.С. Структуры лимфангионов грудного протока – Бишкек: «Вестник КРСУ», 2018. Том 18 №6. с. 156-157.
5. Abaeva TS, Satybalдиеv MA, Alymkulov AT, Ergesheva AM. Morphology of intermural lymph vessels of the human heart-Bishkek: Heart, Vessels and Transplantation 2019;3:173-176.
6. Алымкулов А.Т., Сатыбалдиев М.А. О лимфангионах сердца человека. - Бишкек: «Вестник МУК», 2018 -Вып.3. с. 39-43.
7. Huang L-H, Lavine KJ, Randolph GJ. Cardiac Lymphatic Vessels, Transport, and Healing of the Infarcted Heart – Washington University School of Medicine: 2017, V. 2, № 4, p. 477-482.

ИССЛЕДОВАНИЕ МОРФОЛОГИИ ЛИМФАТИЧЕСКОЙ  
СИСТЕМЫ КОЖИ С ИСПОЛЬЗОВАНИЕМ ОЦЕНКИ  
ЭКСПРЕССИИ МОЛЛЕКУЛЯРНОГО МАРКЕРА ЭНДОТЕЛИЯ  
ЛИМФАТИЧЕСКИХ СОСУДОВ КОЖИ LYVE-1

Свечникова Н.Н., Мичурина С.В., Летягин А.Ю., Ищенко И.Ю.,  
Архипов С.А., Соловьева А.О., Коненков В.И.

*Научно-исследовательский институт клинической  
и экспериментальной лимфологии – филиал ФИЦ ИЦиГ СО РАН,  
г. Новосибирск, Россия  
[n.svechnikova@ngs.ru](mailto:n.svechnikova@ngs.ru)*

**Актуальность работы.** В патогенезе дерматозов, сопровождающихся усилением экссудативных процессов в эпидермисе и дерме, существенная роль принадлежит лимфатической системе [4]. До настоящего времени морфологические особенности лимфатической системы кожи отражены в единичных работах. Однако имеющиеся сведения о строении и функции лимфатической системы человека позволяют дерматологам и косметологам рассматривать особенности патогенеза и морфологических изменений эпидермиса и дермы при патологии с позиции функции и морфологии лимфатической системы. В России строение лимфатической системы кожи впервые описано Ждановым Д.А. в 1952 году [2], показавшем, что лимфатическая система кожи начинается в свободных межклеточных пространствах шиповатого слоя эпидермиса, а

истинные лимфатические сосуды находятся в сосочковом слое, откуда они связываются с подсосочковой и подкожной лимфатической сетью. Несколько позже лимфатические сосуды кожи определяли с помощью электронной микроскопии [1]. Позднее были изложены морфофункциональные основы лимфатической системы, ее прелимфатиков, капиллярных и сосудистых сетей; описаны строение и функции лимфоидных органов и лимфоидных клеток, соединительной ткани, тканевой жидкости и лимфы, даны представления о лимфокоррекции, лимфопротекции и лимфостимуляции [3]. Концепция о лимфатическом регионе, предложенная академиком Ю.И. Бородиным для использования в практике преодоления эндо- и экзотоксикоза [3, 8], отражает и принципы строения лимфатической системы кожи. При этом исследователи часто упускают из виду лимфатическую систему эпидермиса, представляющую собой небольшие щелевидные структуры [9]. В последние годы опубликованы работы, касающиеся иммуногистохимических методов исследования лимфатической системы дермы с помощью LYVE-1 [9]. Однако иммуногистохимическое исследование прелимфатиков в эпидермисе и в глубоких слоях кожи человека с проявлениями экссудативных дерматозов не проводили.

**Цель работы** – комплексное исследование морфологических особенностей различных звеньев лимфатической системы кожи у больных пигментной крапивницей методом оценки экспрессии молекулярного маркера эндотелия лимфатических сосудов кожи LYVE-1 (lymphatic vessel endothelial hyaluronan receptor).

**Материалы и методы.** Клинические наблюдения двух больных с кожной формой мастоцитоза, гистологическое исследование, иммуногистохимическое исследование. Образцы кожи забирали с информированного согласия больных на проведение биопсии, фиксировали в 10% забуференном формалине в течение 48 ч, обезвоживали в серии спиртов возрастающей концентрации, заключали в гистомикс; срезы получали на микротоме LEICA RM2155. Иммуногистохимическое выявление маркера LYVE-1 проводили на срезах толщиной 3 мкм с помощью прямого АВС-пероксидазного метода с использованием набора

VECTASTAIN Universal ABC-Peroxidase Kit (PK-7200, Vector Laboratories, США). Блокирование эндогенной пероксидазы проводили инкубированием срезов в 0,3% растворе  $H_2O_2$  в течение 10 мин, затем инкубировали с нормальной блокирующей неиммунной лошадиной сывороткой в течение 20 мин. Далее срезы инкубировали в течение часа при комнатной температуре с антителами к LYVE-1 (Isotype: Rabbit polyclonal, bs-1311R; Bioss) в конечном разведении 5 мкг/мл, промывали в 3-х сменах фосфатного буфера (ФБ) по 3 мин и далее инкубировали в течение 30 мин при комнатной температуре со вторыми биотинилированными антителами с последующей промывкой в 3-х сменах ФБ по 5 мин. Инкубацию с ABC-пероксидазным комплексом проводили в течение 30 мин при комнатной температуре, промывали в 3 сменах ФБ по 5 мин. На последнем этапе иммуногистохимическую окраску срезов проводили в хромогенном субстрате (ImmPACT DAB, SK-4105, Vector Laboratories, США).

**Обсуждение результатов.** Впервые при внутриклеточном и межклеточном отеке эпидермиса выявлено LYVE-1 позитивное окрашивание в клетках шиповатого слоя эпидермиса и менее выраженный сигнал на маркер получен в клетках базального слоя эпидермиса кожи человека. В этом исследовании мы выявили экспрессию LYVE-1 в лимфатических сосудах кожи больных пигментной крапивницей. В сосочковом и сетчатом слоях дермы кожи больных мастоцитозом наблюдали застойные явления в кровеносных и лимфатических сосудах. Возможно, это способствует развитию микроциркуляторных нарушений, формированию периваскулярных инфильтратов. LYVE-1 положительный сигнал выявлен в эндотелии лимфатических сосудов, как сосочкового слоя кожи, так и более глубоких слоев дермы. Эндотелиальный рецептор 1 гиалуронана лимфатических сосудов (LYVE1), также известный как домен внеклеточной связи, представляет собой гиаладгерин, способный связываться с гиалуроновой кислотой. Он действует как рецептор и связывается как с растворимым, так и с иммобилизованным гиалуронатом. Нами установлено что, мечение кожи на LYVE-1 выявило выраженный положительный сигнал на маркер в

клетках шиповатого слоя эпидермиса и более слабый сигнал на исследуемый маркер в клетках базального слоя эпидермиса больных кожной формой мастоцитоза. Полученные нами результаты свидетельствуют, что клетки преимущественно шиповатого слоя эпителия и в меньшей степени базального слоя эпителия имеют рецепторы к LYVE-1, благодаря чему они принимают участие в лимфатическом транспорте гиалуронана в коже больных с наличием экссудативных процессов в эпидермисе.

### **Выводы:**

1) Нами впервые выявлено выраженное LYVE-1 позитивное иммуно-гистохимическое окрашивание в клетках шиповатого слоя эпидермиса и менее выраженный сигнал на исследуемый маркер в клетках базального слоя эпидермиса кожи человека, что позволяет рассматривать пространства между клетками эпидермиса в качестве прелимфатиков.

2) Выявлена экспрессия LYVE-1 в лимфатических сосудах кожи больных пигментной крапивницей. В сосочковом и сетчатом слоях дермы кожи больных мастоцитозом наблюдали застойные явления в кровеносных и лимфатических сосудах. Возможно, это способствует развитию микроциркуляторных нарушений, формированию периваскулярных инфильтратов. Полученные нами результаты свидетельствуют, что клетки преимущественно шиповатого слоя эпителия и в меньшей степени базального слоя эпителия имеют рецепторы к LYVE-1, благодаря чему они принимают участие в лимфатическом транспорте гиалуронана в коже больных с наличием экссудативных процессов в эпидермисе.

3) В сосочковом и сетчатом слоях дермы кожи больных мастоцитозом наблюдали застойные явления в кровеносных и лимфатических сосудах. Полученные данные согласуются со сведениями о строении лимфатического региона, установленными Бородиным Юрием Ивановичем.

4) Примененный методологический подход совместим с традиционной гистологией, поскольку микроскопические препараты могут быть получены из одного и того же окрашенного образца мягких тканей.

### Литература:

1. Бородин Ю.И., Сапин М.Р., Этинген Л.Е., Григорьев В.Н., Труфакин В.А., Шмерлинг М.Д. Общая анатомия лимфатической системы.- Новосибирск: Наука. Сиб. отделение, 1990.- 243с.
2. Жданов, Д.А. Общая анатомия и физиология лимфатической системы. / Д. А. Жданов. JL: Медгиз, 1952. -336 с.
3. Коненков В.И., Бородин Ю.И., Любарский М.С. Лимфология. — Новосибирск: Издательский дом «Манускрипт», 2012. — 1179 с.
4. Пальцев М.А., Потекаев Н.Н., Казанцева И.А., Лысенко А.И., Лысенко Л.В., Червонная Л.В. Клинико-морфологическая диагностика заболеваний кожи (атлас). – М.: Медицина, 2004. – 432 с.
5. Banerji S, Ni J, Wang SX, Clasper S, Su J, Tammi R, Jones M, Jackson DG. LYVE-1, a new homologue of the CD44 glycoprotein, is a lymph-specific receptor for hyaluronan. *J Cell Biol.* 1999 Feb 22;144(4):789-801.
6. Bourland J, Fradette J, Auger FA. Tissue-engineered 3D melanoma model with blood and lymphatic capillaries for drug development. *Sci Rep.* 2018 Sep 4;8(1):13191.
7. Hu X, Jiang Z, Liu N. A novel approach for harvesting lymphatic endothelial cells from human foreskin dermis. *Lymphat Res Biol.* 2006;4(4):191-8.
8. Johnson LA, Prevo R, Clasper S, Jackson DG. Inflammation-induced uptake and degradation of the lymphatic endothelial hyaluronan receptor LYVE-1. *J Biol Chem.* 2007 Nov 16;282(46):33671-80.
1. Nishida-Fukuda H, Araki R, Shudou M, Okazaki H, Tomono Y, Nakayama H, Fukuda S, Sakaue T, Shirakata Y, Sayama K, Hashimoto K, Detmar M, Higashiyama S, Hirakawa S. Ectodomain Shedding of Lymphatic Vessel Endothelial Hyaluronan Receptor 1 (LYVE-1) Is Induced by Vascular Endothelial Growth Factor A (VEGF-A). *J Biol Chem.* 2016 May 13; 291(20):10490-500.

ВОЗМОЖНОСТИ ВАКУУМ-ТЕРАПИИ КАК МЕТОДА  
ПЕРВИЧНОЙ НЕКРЭКТОМИИ В ЛЕЧЕНИИ ТРОФИЧЕСКИХ ЯЗВ  
У ПАЦИЕНТОВ С СИНДРОМОМ ДИАБЕТИЧЕСКОЙ СТОПЫ

\*Солюянов М.Ю., Шумков О.А., Смагин М.А., Нимаев В.В.

*Научно-исследовательский институт клинической  
и экспериментальной лимфологии – филиал ФИЦ ИЦиГ СО РАН,  
г. Новосибирск, Россия  
[msoluyanov@mail.ru](mailto:msoluyanov@mail.ru)*

**Ведение.** По данным ВОЗ 5-6% населения развитых стран страдают сахарным диабетом, причем количество данных пациентов постоянно растет и каждые 10-15 лет удваивается [1]. При стаже сахарного диабета более 20 лет вероятность поражения нижних конечностей превышает 80%, при этом 40-70% всех нетравматических ампутаций производятся у больных сахарным диабетом, а ближайшая послеоперационная летальность может достигать 20% и более [2]. Ключевым этапом в лечении трофических язв является хирургическая обработка и ее основная составляющая – первичная некрэктомия. Именно с ней настоящее время сопряжено улучшение результатов хирургического лечения раневых и язвенных дефектов стопы у пациентов с синдромом диабетической стопы. Традиционная ножевая некрэктомия имеет определенные ограничения, связанные с возможной кровопотерей, что существенно ограничивает ее применение у больных с ожоговыми ранами и послужило стимулом для поиска более щадящих, но в то же время радикальных методов. В частности, к ним относятся ультразвуковая и гидрохирургическая диссекции [3]. Последнее время в активно обсуждается метод вакуумной терапии как в качестве первичной некрэктомии, так в комплексном лечении диабетических трофических язв.

**Цель работы** – оценить эффективность применения вакуумной терапии в качестве первичной некрэктомии у пациентов с трофическими язвами на фоне синдрома диабетической стопы.

**Материалы и методы.** Для оценки эффективности различных методов первичной некрэктомии, уточнения показаний и сроков их использования было проведено проспективное

рандомизированное клиническое исследование, у 160 пациентов, страдающих синдромом диабетической стопы 1-2 стадии по классификации Wagner (Wagner M., 1980). В условиях хирургического отделения клиники НИИКЭЛ, пациенты случайным методом (в соотношении 1:1:1) были разделены на 3 группы (группа сравнения, первая основная группа, вторая основная группа). Пациентам первой группы (группы сравнения) в количестве 49 человек, была выполнена ножевая некрэктомия с использованием хирургического инструментария. При выполнении «ножевой некрэктомии», налет фибрина и некрозы мягких тканей удалялись с помощью стандартного хирургического инструментария – ножниц, скальпеля, ложки Фолькмана. Пациентам первой основной группы исследования (78 человек) выполнялась некрэктомия с использованием гидрохирургической системы Versajet II plus. Тонкой струей физиологического раствора некрозы мягких тканей и фибрин иссекались с поверхности раны и удалялись в отсос аппарата. После операции раны промывались растворами антисептиков. Среднее время операции составило  $23 \pm 5$  минут. В первой и второй группах исследования хирургическое вмешательство выполнялась под местной или проводниковой анестезией. В качестве анестетика применялся раствор наропина 0,75% в дозе от 5 до 20 мл. Во второй основной группе (33 человека) выполнялась некрэктомия с использованием вакуумной системы RICO. Набор включает в себя сорбционную повязку на клеящей основе, портативный прибор для создания отрицательного давления, систему трубок и конекторов, дополнительные клеящиеся пленки для создания герметичной среды. Повязка из одноразового набора плотно фиксировалась на рану с созданием герметичной среды, с помощью системы трубок и конекторов повязка подключалась к устройству, которое создавало отрицательное давление. Экссудат и фибрин из раны с помощью отрицательного давления поступал и впитывался в сорбционную повязку на ране. Среднее время нахождения повязки на ране составило  $2 \pm 1$  сутки. В послеоперационном периоде проводились перевязки полученной раны с использованием раневых покрытий «ПовидонЙод» или

«ПолиПран». Во всех группах исследования хирургическое вмешательство выполнялась под местной или проводниковой анестезией. В качестве анестетика применялся раствор наропина 0,75% в дозе от 5 до 20 мл.

**Результаты и обсуждение.** При оценке сроков исчезновения отека, не было выявлено значимых различий в группах исследования. При исследовании сроков появления вторичных некрозов после первичной некрэктомии контрольными мы выбрали 1-3-и сутки, 4-6-е сутки, 7-10-е сутки. На 1-3-и сутки в группе сравнения вторичные некрозы были выявлены, у  $18 \pm 1,4\%$ , в первой основной группе – у  $1,2 \pm 1,7\%$ , во второй основной группе вторичных некрозов в язвах не было ни в одном наблюдении. На 4-6-е сутки после первичной некрэктомии вторичные некрозы были выявлены в группе сравнения у  $26 \pm 3,6\%$ , в первой основной группе – у  $17,5 \pm 2,1\%$ , во второй основной группе – у  $16,6 \pm 2,4\%$  пациентов. На 7-10-е сутки в группе сравнения вторичные некрозы были зарегистрированы у  $8 \pm 0,9\%$  пациентов, в первой основной группе – у  $7,5 \pm 1,1\%$ , во второй основной – у  $6,6 \pm 0,8\%$  пациентов. При анализе динамики площади язвенной поверхности было отмечено, что скорость уменьшения площади язвы возрастает от группы в которой использовалась ножевая некрэктомия к группе с применением вакуумной системы РИСО. Так, минимальная средняя скорость уменьшения площади язвы наблюдалась в группе сравнения ( $3,57 \pm 0,24\%$  в сутки), наибольшая скорость уменьшения язвы отмечена во 2-й группе ( $5,14 \pm 0,24\%$  в сутки).

**Выводы.** Применение вакуумной терапии в качестве первичной некрэктомии трофических язв на фоне синдрома диабетической стопы обеспечивает закрытую влажную среду раны, что служит барьером для бактерий и распространения инфекционного процесса. Данное техническое устройство повышает мобильность и комфорт пациента, уменьшает продолжительность его пребывания в стационаре.

#### **Литература:**

1. Горюнов С.В., Ромашов Д.В., Бутивщенко И.А. «Гнойная хирургия» Атлас М. «Бином», 2004: 556.

2. Оболенский В.Н. Хроническая рана: обзор современных методов лечения. *РМЖ*. 2013; 21(5): 282-289.
3. Шумков О.А., Любарский М.С., Нимаев В.В., Солуянов М.Ю., Алтухов И.А., Смагин М.А. Роль некрэктомии в комплексном лечении пациентов с синдромом диабетической стопы. *Медицина и образование в Сибири*. 2014; 4: 51.

**Ключевые слова:** трофические язвы; синдром диабетической стопы; вакуумная терапия.

## ВОЗМОЖНОСТИ РЕНТГЕНЭНДОВАСКУЛЯРНЫХ МЕТОДОВ В ЛЕЧЕНИИ ДОБРОКАЧЕСТВЕННОЙ ГИПЕРПЛАЗИИ ПРЕДСТАТЕЛЬНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

\*Солуянов М.Ю., Шумков О.А., Смагин М.А., Нимаев В.В.

*Научно-исследовательский институт клинической  
и экспериментальной лимфологии – филиал ФИЦ ИЦиГ СО РАН,  
г. Новосибирск, Россия  
[msoluyanov@mail.ru](mailto:msoluyanov@mail.ru)*

**Введение.** Основными вариантами оперативного лечения доброкачественной гиперплазии предстательной железы в настоящее время являются открытая аденомэктомия, трансуретральная резекция или энуклеация предстательной железы, лапароскопическая аденомэктомия, однако зачастую эти методы противопоказаны больным с сердечно-сосудистой патологией, сахарным диабетом и другими сопутствующими заболеваниями. Один из новых методов лечения заболевания – эндоваскулярная эмболизация артерий простаты.

**Цель работы** – оценить возможности эмболизации простаты в лечении пациентов с доброкачественной гиперплазией предстательной железы в различных возрастных группах, в зависимости от степени выраженности симптомов нарушенного мочеиспускания, данных ультразвукового исследования простаты, тяжести операционного риска по шкале ASA.

**Материалы и методы.** В 2016 году в условиях хирургического отделения клиники 8 пациентам с гиперплазией предстательной железы 2-3 ст. была выполнена эндоваскулярная

эмболизация артерий простаты. Все пациенты имели высокий анестезиологический риск – III по классификации ASA. Возраст пациентов варьировался от 52 до 88 лет. С помощью микрокатетера Progreat 2,9-2,4 Fr, гидрофильного проводника 0,014 и 0,018 выполняли катетеризацию правой нижней пузырной артерии и ее простатической ветви, а затем эмболизацию введением Embosphere 300-500 мкм. Затем по аналогии проводили катетеризацию левой нижней пузырной артерии и ее простатической ветви с эмболизацией последней. После эмболизации осуществляли контроль периферического кровотока в предстательной железе, отсутствие которого свидетельствовало об успешности манипуляции. До операции, через 3 и 6 мес. после нее проводили оценку выраженности симптомов нижних мочевых путей по шкале IPSS, а также трансректальное УЗИ (ТРУЗИ) простаты с оценкой объема остаточной мочи. На этапе скрининга всем пациентам с уровнем простатспецифического антигена (ПСА) более 4 нг/мл проводили биопсию предстательной железы. В исследование включали только пациентов с доброкачественной гиперплазией простаты.

**Результаты и обсуждение.** Через 3 мес. после операции по данным УЗИ объем простаты снизился в среднем на 10-15%, через 6 мес. – на 15-20%, варьируя в пределах от 35 до 92 см<sup>3</sup>. Отмечено достоверное снижение балла IPSS с 23 до 18 и 12 баллов по прошествии 3 и 6 мес. соответственно. Объем остаточной мочи к концу срока наблюдения составил 25 мл, показав достоверное снижение.

**Выводы.** В клинических рекомендациях Российского общества урологов упоминание о эмболизации простаты как методе выбора хирургического лечения ДГПЖ отсутствует. Однако о селективной эмболизации артерий простаты как об экспериментальном методе имеются многочисленные публикации, как в отечественной, так и зарубежной литературе. Несмотря на то, что Международным обществом интервенционной радиологии эмболизация артерий простаты рассматривается как новая перспективная эффективная методика лечения больных с гиперплазией предстательной железы, характеризующаяся высоким профилем безопасности, для рекомендации ее как рутинного метода

лечения требуется дальнейшее скрупулезное изучение непосредственных и отдаленных результатов лечения. Эмболизация артерий простаты может выполняться у пациентов любого возраста, с любым объемом предстательной железы, однако она сопряжена с достоверно более медленным снижением балльной оценки по шкале I-PSS и объема остаточной мочи, а также достоверно более высокими значениями этих показателей через 6 мес. после операции. Данный метод лечения в перспективе может явиться альтернативой рутинным операциям по поводу гиперплазии простаты у пациентов с анестезиологическим риском ASA III. Для рекомендации данной технологии как метода выбора требуется проведение многоцентровых рандомизированных исследований на большой выборке пациентов.

**Ключевые слова:** гиперплазия простаты; эмболизация артерий простаты; трансуретральная резекция простаты; аденомэктомия.

## ИЗУЧЕНИЕ БИОСОВМЕСТИМОСТИ ПОКРЫТИЙ НА ОСНОВЕ АЗОТСОДЕРЖАЩИХ ПЛЕНОК ОКСИДОВ ТИТАНА, ОСАЖДЕННЫХ МЕТОДОМ РЕАКТИВНОГО МАГНЕТРОННОГО РАСПЫЛЕНИЯ

<sup>1\*</sup>Суровцева М.А., <sup>1</sup>Бондаренко Н.А., <sup>1</sup>Ким И.И., <sup>1</sup>Лыков А.П.,  
<sup>2</sup>Журавлева И.Ю., <sup>3</sup>Лурье А.Р., <sup>4</sup>Пичугин В.Ф., <sup>1</sup>Повещенко О.В.

<sup>1</sup>Научно-исследовательский институт клинической и экспериментальной лимфологии – филиал ФИЦ ИЦиГ СО РАН, г. Новосибирск, Россия; <sup>2</sup>ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр имени академика Е.Н. Мешалкина МЗ РФ, г. Новосибирск, Россия, <sup>3</sup>Новосибирский государственный медицинский университет, г. Новосибирск, Россия, <sup>4</sup>Национальный исследовательский Томский политехнический университет, г. Томск, Россия  
[mfelde@ngs.ru](mailto:mfelde@ngs.ru)

**Введение.** Одним из современных методов восстановления просвета суженных артерий является стентирование [1]. Никель-титановые (NiTi) сплавы широко используются для сердечно-сосудистых имплантатов [2]. Однако до настоящего времени

рестеноз и тромбообразование при стентировании остаются нерешенной проблемой в сердечно-сосудистой хирургии во всем мире. Поэтому разработка сосудистых эндопротезов с биоинертным биологическим покрытием является актуальной проблемой [3]. Одним из перспективных направлений медицинского материаловедения является формирование сверхтонких покрытий на имплантатах. Среди разнообразия покрытий, применяемых в медицине, соединения титана (оксиды и оксинитриды) занимают особое место, благодаря своей высокой био – и гемосовместимости. Одним из методов получения таких покрытий является магнетронное реактивное распыление (МРС) [4]. Особенностью магнетронных распылительных систем является зависимость структуры и свойств тонкопленочных покрытий от режимов осаждения, в частности от состава рабочего газа, мощности, величины электрического смещения на подложке. Реактивное магнетронное распыление (МРС) является методом нанесения тонких пленок на основе «азотсодержащих» соединений «оксидов титана» (Ti-O-N) на поверхность стента. Предполагается, что этот метод может улучшить биомедицинские свойства стента. Нанесенная пленка представляет собой депо оксида азота, который будет «локально» высвобождаться в «области» контакта с клетками сосудов (эндотелиальными клетками, «стромальными» клетками и т. д.) [5]. Молекулы NO обладают плеiotропными эффектами, которые регулируют ангиогенез, вазодилатацию, ингибирование агрегации тромбоцитов, передачу сигналов нейронами, участие в иммунных реакциях, старении и гибели клеток [6]. Эндотелиальные клетки являются клетками интимы сосудов, непосредственно контактирующими с поверхностью стента, которые играют важную роль во многих физиологических процессах, происходящих в организме, включая «гемостаз», «воспаление» и «ангиогенез».

**Цель работы** – оценка биосовместимости образцов нитинола, обработанных различными режимами магнетронного реактивного распыления, на эндотелиальные клетки линии EA.hy 926 *in vitro*.

**Материалы и методы.** Для получения покрытий оксинитридов титана (Ti-O-N) использовали стенты медицинского

назначения, изготовленные из нержавеющей стали 316L. Покрyтия формировали с использованием установки для среднечастотного магнетронного распыления UVN-200 MI в среде реакционных газов с различным соотношением парциальных давлений кислорода и азота ( $N_2/O_2$ ); рабочий газ-аргон [7]. Было приготовлено 6 видов образцов (11x3x0,5 мм): режим №1 – покрытие TiO<sub>2</sub>: напряжение смещения  $U_{см}=150$  В: газ-кислород; режим №2 – покрытие Ti-O-N: напряжение смещения  $U_{см}=100$  В: газ – ( $N_2/O_2$ )=1/1; режим №3 – покрытие Ti-O-N: напряжение смещения  $U_{см}=100$  В: газ – ( $N_2/O_2$ )=2/1; режим №4 – покрытие Ti-O-N: напряжение смещения  $U_{см}=100$  В: газ – ( $N_2/O_2$ )=3/1; режим №5 – покрытие Ti-O-N: напряжение смещения  $U_{см}=0$ : газ – ( $N_2/O_2$ )=2/1; режим №6 – покрытие Ti-O-N: напряжение смещения  $U_{см}=0$ : газ – ( $N_2/O_2$ )=1/1. Перед работой образцы стерилизовали 70% этиловым спиртом 40 мин, затем промывали трехкратно стерильной дистиллированной водой. Контролем служили необработанные образцы нитинола. Клетки эндотелиальной линии EA.hy 926, любезно предоставленные Dr. C.J. Edgel (Университет Каролины, США), культивировали в питательной среде DMEM/F12 с добавлением 10% эмбриональной телячьей сыворотки (FCS; Биолот, Россия), 40 мкг/мл гентамицина сульфата (Дальхимфарм, Россия), 2 мМоль L-глутамин (ICN, США) в CO<sub>2</sub>-инкубаторе при 37°C и 5 % CO<sub>2</sub> до образования конфлюэнтного монослоя. Снятие клеток осуществляли с использованием 0,25% раствора трипсина/0,02% раствора ЭДТА (ГНЦ ВБ Вектор, Кольцово). Для изучения апоптоза эндотелиальных клеток линии EA.hy 926, культивируемых на поверхности исследуемых образцов,  $16 \times 10^4$  клеток наносили в центр образца и культивировали в течение 120 часов в полной ростовой среде. По истечению срока наблюдения образцы переносили в новые лунки, промывали два раза холодным ЗФР и добавляли на каждый образец смесь красителей акридинового оранжевого/этидий бромид (10 мкл) в соотношении 1:1. Смесь красителей представляла собой 100 мкг/мл акридинового оранжевого (DIA M, Россия) и 100 мкг/мл этидий бромид (Medigen, Россия) в ЗФР. Клетки визуализировали с использованием микроскопа Axio Observer (Zeiss, Германия), считая минимум 500 клеток на образец. Оценку адгезии эндотелиальных

клеток на поверхности образцов титана с различными азотсодержащими покрытиями производили путем подсчета количество клеток на  $1\text{мм}^2$  поверхности образца. Статистический анализ. Данные были проанализированы с помощью Statistica 10.0 for Windows и представлены как среднее значение  $\pm$  ошибка среднего. Статистически значимыми были приняты значения при  $p < 0,05$ .

**Результаты и обсуждение.** При изучении жизнеспособности эндотелиальных клеток на поверхности образцов оксида титана (Ti-O-N) нами было выявлено, что режим формирования пленок влияет на биосовместимость исследуемых образцов. Так, самая высокая жизнеспособность эндотелиальных клеток выявлена на образце №3 ( $97 \pm 0,9\%$ ) ( $p = 0,012$ , в сравнении с нитинолом). Жизнеспособность клеток на образцах №1 ( $83 \pm 5,0\%$ ), №2 ( $90 \pm 3,6\%$ ) и №6 ( $88 \pm 2,9\%$ ) была сопоставима с контрольным образцом нитинола ( $89 \pm 4,7\%$ ). На образцах №4 и №5 отмечено значимое снижение жизнеспособности эндотелиальных клеток линии EA.hy 926 по сравнению с контрольным образцом, соответственно ( $65 \pm 7,1\%$ ) ( $p = 0,019$ ) и ( $63 \pm 9,9\%$ ) ( $p = 0,01$ ). Биологические свойства Ti-O-N покрытий обусловлены их структурой и химическим составом. Особую роль играет соотношение кислорода и азота в этих покрытиях. Было показано, что Ti-O-N покрытия могут выполнять роль депо и донора биологически активных молекул оксида азота [5], которые снижают риск тромбоза, воспаления и повторного сужения просвета сосуда в месте установки стента [8]. Повреждение эндотелиальных клеток и раздражение, вызываемое искусственным материалом стента, является причиной тромбоза и запуска избыточного деления клеток (гиперплазии) внутренней части сосудистой стенки, приводящей к повторному сужению (стенозу) просвета артерий [9]. В литературе имеются данные о том, что именно недостаток NO вокруг имплантированных стентов может вызвать рестеноз и тромбоз. Следовательно, компенсация низкого уровня NO является потенциальной стратегией преодоления недостатков стентов и напрямую связана с уменьшением повреждения эндотелиальных клеток [10]. Для достижения состояния полной биоинертности и биосовместимости сосудистого стента необходимо его покрытие аутологичными клетками. Для улучшения эндотелизации

поверхности стентов проводят их различные модификации, в том числе с помощью молекул VEGF, гиалуроновой кислоты, гепарина, фибронектона и т.д. [10]. Таким образом, улучшение биосовместимости связано с повышением адгезии эндотелиальных клеток на поверхности стента. Оценка адгезивной способности образцов, показала, что наилучшая адгезия клеток была на образцах №6 ( $3712 \pm 457,9$ ) ( $p=0,00$ ), №1 ( $3022 \pm 116,8$ ) ( $p=0,00$ ), №2 ( $2263 \pm 210,4$ ) ( $p=0,002$ ), №3 ( $1885 \pm 117,2$ ) ( $p=0,043$ ) клеток/ $\text{мм}^2$ . Количество клеток на образцах №4 и №5 было сопоставимо с количеством клеток на контрольном образце. При сравнение адгезивной способности образцов с азотсодержащими покрытиями оксида титана (Ti-O-N) между собой, было выявлено, что наилучшей адгезией обладают образцы №6 ( $p=0,01$ ) и №1 ( $p=0,01$ ).

**Выводы.** Образцы титана № 1, 2, 3, 6 с различными азотсодержащими покрытиями, сформированными при помощи магнетронного реактивного распыления, обладают биосовместимостью с эндотелиальными клетками линии EA.hy 926 in vitro.

#### **Литература:**

1. Lamanna A, Maingard J, Barras CD, Kok HK, Handelman G, Chandra RV, Thijs V, Brooks DM, Asadi H. Carotid artery stenting: current state of evidence and future directions. *Acta Neurol. Scand.* 2019, vol.139(4): 318-333.
2. Shen Y, Wang G, Chen L, Li H, Yu P, Bai M, Zhang Q, Lee J, Yu Q. Investigation of surface endothelialization on biomedical nitinol (NiTi) alloy: effects of surface micropatterning combined with plasma nanocoatings. *Acta Biomater.* 2009, vol.5: 3593–3604.
3. Mani G, Feldman MD, Patel D, Agrawal CM. Coronary stents: A materials perspective. *Biomaterials.* 2007, Vol.28: 1689–1710.
4. Ostrikov K, Neyts EC, Meyyappan M. Plasma nanoscience: from nano-solids in plasmas to nano-plasmas in solids. *Adv. Phys.* 2013, V. 62: 113-224. doi.org/10.1080/00018732.2013.808047.
5. Pustovalova AA, Pichugin VF, Ivanova NM, Bruns M. Structural features of N-containing titanium dioxide thin films deposited by magnetron sputtering. *Thin Solid Films.* 2017, Vol.627: 9–16. doi:10.1016/j.tsf.2017.02.056  
<http://dx.doi.org/10.1016/j.tsf.2017.02.056>.

6. Elnaggar MA, Seo SH, Gobaa S, et al. Nitric oxide releasing coronary stent: a new approach using layer-by-layer coating and liposomal encapsulation. *Small* 2016; 12(43): 6012-6023.
7. Beshchasnaa N, Hoa AYK, Saqiba M, Kraśkiewicz H, Wasylukb Ł, Kuzminc O, Dutad OC, Ficaid D, Truscad RD, Ficaid A, Pichuginf VF, Opitza J, Andronesucud E. *Materials Science & Engineering C*. 2019, 99: 405-416.
8. Koerner RJ, Butterworth LA, Mayer IV, et al. *Biomater*. 2002, V.23: 2835.
9. Newby AC, Zaltsman AB. Molecular mechanisms in intimal hyperplasia. *J Pathol*. 2000, Vol.190: 300-309.
10. Bedair TM, Elnaggar MA, Joung YK, Han DK. Recent advances to accelerate re-endothelialization for vascular stents. *J of Tissue Engineering*. 2017, V.8: 1-14. DOI: 10.1177/2041731417731546.

**Ключевые слова:** нитинол; магнетронное реактивное распыление; эндотелиальные клетки.

## РЕГИОНАРНАЯ ДЕПО-ИНЪЕКЦИЯ: МЕХАНИЗМЫ ДЕЙСТВИЯ И ПЕРСПЕКТИВЫ СПОЛЬЗОВАНИЯ

<sup>1</sup>Сюткина И.П., <sup>1,2</sup>Хабаров Д.В., <sup>1,2</sup>Смагин А.А.,

<sup>2</sup>Инёшина А.Д., <sup>1</sup>Кочеткова М.В.

<sup>1</sup>Научно-исследовательский институт клинической  
и экспериментальной лимфологии – филиал ИЦиГ СО РАН,  
г. Новосибирск, Россия; <sup>2</sup>Новосибирский государственный  
медицинский университет, г. Новосибирск, Россия  
[komarok777@mail.ru](mailto:komarok777@mail.ru)

**Введение.** Увеличение количества малоинвазивных хирургических вмешательств, внедрение концепции Enhanced Recovery After Surgery диктует необходимость поиска альтернативных безопасных методик обезболивания. Трендом последнего времени является включение в протокол мультимодальной анальгезии регионарных блокад, позволяющих воздействовать на уровне начальных этапов зарождения болевого синдрома – процессов трансдукции и трансмиссии, с одновременной блокадой вегетативных эфферентных волокон, что ведёт к

уменьшению симпатических влияний, обеспечивает стресс-лимитирующий эффект и способствует раннему восстановлению после хирургического вмешательства. На базе нашего института была разработана и внедрена в клиническую практику методика периоперационного обезболивания – регионарная депо-инъекция (РДИ), заключающаяся в билатеральном введении комплекса препаратов: местного анестетика – ропивакаина, ненаркотического анальгетика центрального действия нефопама и глюкокортикоида – дексаметазона. В ходе проведенного исследования доказано, что применение РДИ обеспечивает минимизацию проявлений хирургического стресс-ответа, высокий уровень антиноцицептивной защиты со снижением средних показателей субъективной оценки боли по визуальной аналоговой шкале менее 3-х баллов и снижение потребности в наркотических анальгетиках в 2-2,5 раза, по сравнению со стандартными методиками обезболивания.

**Цель работы** – на основе комплексной оценки выраженности хирургического стресс-ответа оценить эффективность регионарной депо инъекции как компонента мультимодальной периоперационной анальгезии.

**Материалы и методы.** Проведено проспективное рандомизированное исследование у 96 пациенток с диагнозом симптомная множественная миома тела матки, находившихся в гинекологическом отделении клиники НИИКЭЛ. Критериями включения в исследование были: наличие миомы матки и показаний к оперативному лечению в объеме ЭМА; информированное согласие пациентки на участие в исследовании. Критерии исключения: отказ от участия в предлагаемом обследовании; противопоказания или аллергические реакции на любой препарат, применяемый в исследовании; сопутствующие системные заболевания соединительной ткани и аутоиммунные заболевания; выраженные нарушения в системе гемостаза и/или наличие в анамнезе тромboэмболических явлений; медицинские состояния, которые могут повлиять на проведение исследования – психиатрические заболевания, наличие алкогольной или наркотической зависимости; зафиксированная в анамнезе инфекция ВИЧ; онкологический анамнез. Методом пронумерованных и запечатанных «конвертов»

пациентки были разделены на три группы по 32 человека в каждой, сопоставимые по возрасту, клинко-морфологическим характеристикам миомы матки и наличию сопутствующей патологии. Средний возраст пациенток составил  $43,3 \pm 1,19$  (от 31 до 56 лет) с преобладанием пациенток в возрасте от 40 до 49 лет. Степень анестезиологического риска по классификации ASA не превышала II, сопутствующая патология характеризовалась стадией компенсации или ремиссии. Основными нозологическими формами сопутствующих заболеваний были гипертоническая болезнь, хроническая анемия, ожирение, варикозная болезнь вен нижних конечностей. У всех пациенток миома носила множественный характер с интерстициальной или интерстициально – субсерозной локализацией узлов. Количество узлов составляло от двух до восьми по данным УЗИ – исследования, в среднем  $4,75 \pm 1,87$ . Максимальный диаметр доминирующих узлов не превышал 78 мм и в среднем составлял  $39,5 \pm 1,68$  мм без статистически значимого различия размеров между группами. Пациенткам группы №1 (N=32) с целью периперационного обезболивания выполнялась РДИ с использованием комплекса лекарственных препаратов: местного анестетика – ропивакаина 0,35% – 10 мл (суммарно 20 мл), ненаркотического анальгетика центрального действия нефопама 10 мг (суммарно 20 мг) и глюкокортикоида – дексаметазона 4 мг (суммарно 8 мг). Регионарная депо инъекция выполнялась в асептических условиях в положении сидя с использованием иглы для спинальной анестезии 25G. Точкой вкола являлась точка, расположенная на 0.5-1 см латеральнее остистого отростка первого поясничного позвонка, игла продвигалась до соприкосновения с позвонком L1, затем отводилась на 3-5 мм дорсально, введение комплекса препаратов производилось глубоко в толщу остистой мышцы «вслепую», без использования УЗИ навигации. Аналогичным образом инъекция осуществлялась с противоположной стороны остистого отростка. Данный способ введения близок к описанным в литературе Pfeiffer et al., 2006. [1] ретроламинарному блоку, выполняемому как с УЗИ навигацией, так и без неё, и Forero et al. [2] в 2016 году блоку фасциального пространства m. Erector spinae. Механизм действия миофасциальных блоков в целом, и РДИ в частности, обусловлен, во-первых,

лимфотропным действием: созданием депо с заполнением регионарного лимфатического русла, с постепенным распространением препаратов по лимфатическим сосудам мышц, связок и фасций позвоночного столба и накоплением в регионарных лимфатических узлах, расположенных на передней поверхности позвоночника, с последующим транспортом в грудной проток [3]. Во-вторых, нейротропным действием, обусловленным медленным распространением в направлении к корешкам спинного мозга по периневральным, периваскулярным пространствам; фораменальным, паравerteбральным и эпидуральным распространением, что подтверждается исследованиями на трупах и данными МРТ [4-6]. В-третьих, симпатической блокадой за счёт взаимодействия между автономной нервной системой и вертебральными лимфатическими сосудами, а также блокадой симпатических нейронов, болевых и механорецепторов тораколумбальной фасции [4]. Добавление к раствору местного анестетика нефопама усиливает анальгетический эффект за счёт подавления активности NMDA-рецепторов. Комбинация с дексаметазоном обеспечивает противовоспалительный и стресс-лимитирующий эффект. Группами сравнения были: группа №2 (N=32) – обезболивание в ней проводилось с использованием комбинации применения внутривенного введения нефопама и кетопрофена; и группа №3 (N=32) – с использованием внутривенного введения кетопрофена. По данным литературы именно НПВС традиционно наиболее широко используются для обезболивания при эмболизации маточных артерий. Пациенткам всех трёх групп проводилась премедикация на операционном столе – внутривенное введение промедола и одансетрона. Одансетон включен в премедикацию в связи с высокой частотой синдрома послеоперационной тошноты и рвоты при ЭМА, частота которого по данным литературы составляет до 12%. В послеоперационном периоде обезболивание осуществлялось внутримышечным введением нефопама, кетопрофена и наркотическими анальгетиками по показаниям. В периоперационном периоде применялись стандартные методы клинического мониторинга, кроме того пациентки заполняли дневник болевых ощущений с использованием визуально-аналоговой шкалы (ВАШ). Для оценки интенсивности хирургического стресс-

ответа проведено количественное определение биомаркеров трёх основных типов реакций: нейроэндокринных (кортизол, АКТГ), метаболических (глюкоза, лактат) и иммунных – провоспалительных цитокинов IL-1, IL-6, TNF; противовоспалительных цитокинов IL-4, IL-10 и С-реактивного белка. Этапы контроля были следующие: 1 – при поступлении пациентки в операционную (исходный уровень); 2 – непосредственно после окклюзии маточных артерий; 3 – через 24 часа после операции; 4 – через 48 часов после операции. Редукция маточного кровотока оценена в динамике по данным УЗИ, выполненного до ЭМА и на третьи сутки после. Количественное определение АКТГ и кортизола производили на анализаторе IMMULITE 2000, Siemens (Германия). Уровень гликемии, лактата и С-реактивного белка оценивали с помощью анализатора Beckman Coulter AU480 (Япония). Исследование гликемии проводилось гексокиназным методом, количественное определение лактата проводили ферментативным тестом, количественное определение С-реактивного белка – иммунотурбидиметрическим методом. Исследование цитокинов проводилось иммуноферментным методом с использованием тест-систем: Human IL-1beta Platinum ELISA Bender MedSystems GmbH, Австрия, BMS224HS; Human IL-6 Platinum ELISA, Bender MedSystems GmbH, Австрия, BMS213/2CE BMS213/2TENCE; Human IL-4 Platinum ELISA, Bender MedSystems GmbH, Австрия, BMS225-2CE IL-10 Platinum ELISA, Bender MedSystems GmbH, Австрия, BMS215/2 BMS215HS; Human TNF-alpha Platinum ELISA, Bender MedSystems GmbH, Австрия, BMS223/4 BMS223HS. Статистическая обработка результатов производилась с помощью программы IBM SPSS Statistics Version 19 (19.0.0.1). Проверку нормальности распределения количественных показателей проводили с применением критерия Колмогорова – Смирнова. Для нормально распределённых выборок вычисляли следующие характеристики: среднюю арифметическую величину ( $M$ ), стандартную ошибку средней арифметической ( $m$ ). Для выборок, распределение которых отличалось от нормального, рассчитывали медиану ( $Me$ ), первый ( $Q1$ ) и третий ( $Q3$ ) квартили. Для сравнения с исходным уровнем при соответствии нормальному закону распределения использовался парный критерий Стьюдента, в случае

отсутствия согласия с нормальным законом – критерий Вилкоксона. Различие двух сравниваемых величин считали статистически значимым при уровне значимости  $p < 0,05$ .

**Результаты и обсуждение.** После ЭМА во всех трёх группах зарегистрировано статистически значимое увеличение концентрации как провоспалительных, так и противовоспалительных цитокинов. Максимальные показатели регистрировались через 24-48 часов после ЭМА. Концентрация провоспалительных цитокинов увеличивалась в среднем: IL-1 в 1,6 раза, IL-6 в 2,2 раза, TNF- $\alpha$  в 1,6 раза по сравнению с исходными показателями. Во всех трёх группах зафиксировано статистически значимое увеличение уровня концентрации противовоспалительных цитокинов IL-4 и IL-10 в среднем в 1,6 раза. Во всех трёх группах отмечалось статистически значимое увеличение С-реактивного протеина, которое в среднем составило 5,8 раза. Статистически значимый прирост концентраций мониторируемых гормонов стресса зарегистрирован во всех трёх группах с максимальными значениями через 24-48 ч. Увеличение концентрации АКТГ произошло в среднем 4,2 раза, кортизола в среднем в 1,6 раза. В постэмболизационном периоде регистрировалась умеренная гипергликемия. Таким образом, снижение перфузии по маточным артериям и редукция кровотока в узлах приводят к развитию хирургического стресс-ответа, что подтверждается динамикой мониторируемых иммуно-биохимических маркёров. Между степенью уменьшения маточного кровотока и приростом стресс маркёров выявлена высокая степень корреляционной зависимости. Так как не существует методов непосредственной оценки степени симпатического блока, в частности его ноцицептивной составляющей, нами произведена оценка степени выраженности хирургического стресс-ответа при ЭМА в зависимости от методики анестезии. В ходе исследования установлено: на фоне применения РДИ прирост концентрации провоспалительных цитокинов и С-реактивного протеина хотя и был статистически значимым по отношению к исходным данным, но менее выраженным, чем в группах №2 и №3. Максимальный прирост провоспалительных цитокинов зарегистрирован в группе с использованием кетопрофена. Обратная ситуация прослежена с ростом концентрации противо-

воспалительных цитокинов, максимальный прирост которых зарегистрирован у пациенток первой группы. При сравнительной оценке динамики гормонов стресса выявлен статистически значимо более выраженный прирост АКТГ и кортизола в группах №2 и №3. Через 24 часа после ЭМА во 2 и 3 группах отмечалась гипергликемия, сохраняющаяся в течение 48 ч. В первой группе прирост уровня гликемии был также статистически значим, однако в течение 24-48 ч. он возвращался к норме. Таким образом, стресс-лимитирующий эффект РДИ подтверждается динамикой профиля маркеров стресс-реакции: менее выраженным подъёмом и быстрой стабилизацией гормонов стресса, цитокинового профиля, быстрой нормализацией стресс обусловленного повышения уровня гликемии и CRP. Болевой синдром разной степени интенсивности отмечался у 100% пациенток. При анализе динамики болевых ощущений выявлено нарастание болевого синдрома через 4-8 часов после ЭМА, с сохранением максимальных показателей в 1-2 сутки послеоперационного периода. У пациенток 1 группы боли имели небольшую интенсивность, меньшую длительность и легко купировались введением ненаркотических анальгетиков. Средние показатели оценки по ВАШ в группах №2 и №3 превышали в аналогичные часы послеоперационного периода показатели выраженности боли в группе №1. Введение наркотических анальгетиков для послеоперационного обезболивания потребовалось 50% пациенткам группы №3, 30% пациенток группы №2 и 21% пациенток группы №1. Согласно полученным данным, РДИ у пациенток первой группы и включение внутривенного введения нефопама в схему периоперационного обезболивания у пациенток группы №2 обеспечивают опиоид-сберегающий эффект. Применение регионарной депо инъекции обеспечивает высокий уровень антиноцицептивной защиты со снижением средних показателей субъективной оценки боли по визуальной аналоговой шкале менее 3-х баллов и снижение потребности в наркотических анальгетиках в 2-2,5 раза, по сравнению со стандартными методиками обезболивания.

**Выводы.** Создание регионарного депо комплекса препаратов обеспечивает пролонгированное лимфотропное, нейротропное действие и симпатическую блокаду, что позволяет воздействовать на

механизмы как первичной, так и вторичной гипералгезии, обеспечивая минимизацию проявлений хирургического стресс-ответа и высокий уровень антиноцицептивной защиты. Включение в схему мультимодальной аналгезии РДИ позволяет оптимизировать течение периоперационного периода повысить качество анестезиологического обеспечения. Простота и высокая безопасность применения РДИ, воздействие, как на соматический, так и висцеральный компонент боли, являются многообещающими факторами в плане применения данной методики для послеоперационного обезболивания в различных областях хирургии.

### **Литература:**

1. Pfeiffer G, Oppitz N, Schone S, Richter-Heine I, Hohne M, Koltermann C. Analgesia of the axilla using a paravertebral catheter in the lamina technique (German). *Anaesthesist* 2006; 55: 423-7. DOI:10.1007/s00101-005-0969-0.
2. Forero M, Adhikary SD, Lopez H, Tsui C, Chin KJ. The Erector Spinae Plane Block: A Novel Analgesic Technique in Thoracic Neuropathic Pain. *Reg Anesth Pain Med.* 2016; 41(5): 621-7. doi: 10.1097/AAP.0000000000000451.
3. Jacob L, Boisserand LSB, Geraldo LHM et al. Anatomy and function of the vertebral column lymphatic network in mice. *Nat Commun.* 2019; 10(1): 4594. doi: 10.1038/s41467-019-12568-w.
4. Onishi E, Toda N, Kameyama Y, Yamauchi M. Comparison of Clinical Efficacy and Anatomical Investigation between Retrolaminar Block and Erector Spinae Plane Block. *BioMed Research International.* 2019; 2019: 8. doi.org/10.1155/2019/2578396.
5. Adhikary SD, Bernard S, Lopez H, Chin KJ. Erector Spinae Plane Block Versus Retrolaminar Block: A Magnetic Resonance Imaging and Anatomical Study. *Reg Anesth Pain Med.* 2018; 43 (7): 756-762. doi: 10.1097/AAP.0000000000000798.
6. Urits I, Charipova K, Gress K et al. Expanding Role of the Erector Spinae Plane Block for Postoperative and Chronic Pain Management. *Curr Pain Headache Rep.* 2019; 23 (10): 71. doi: 10.1007/s11916-019-0812-y.

**Ключевые слова:** миофасциальные блоки; регионарное обезболивание; регионарная депо инъекция; мультимодальная анальгезия; ESP-блок; RLB.

## МИКРОАНГИОАРХИТЕКТОНИКА ПЕЧЕНИ ПРИ РАЗЛИЧНЫХ ГЕМОДИНАМИЧЕСКИХ НАРУШЕНИЯХ

(Систематический обзор литературы)

Танабаева Ш.Б., Алмабаев Ы.А.

*Казахский Национальный Медицинский Университет*

*им. С.Д. Асфендиярова, г. Алматы, Казахстан*

[ildariko@mail.ru](mailto:ildariko@mail.ru)

**Актуальность.** На сегодняшний день сосудистые заболевания печени представляют собой значительную проблему в области гепатологии. Несмотря на сравнительную малую распространенность данных сосудистых нарушений, тенденция к развитию портальной гипертензии ведет также к необратимым изменениям в печени с увеличением числа летальных исходов. Микроциркуляция печени имеет огромное значение для функционирования всего организма [1-5].

**Материалы и методы.** В данный обзор были включены публикации, соответствующие цели. Был проведен поиск с использованием баз данных PubMed, MEDLINE, Web of science, а также другие библиографические источники. Обзор произведен на основе принципов для систематических обзоров и мет анализов (PRISMA).

**Результаты.** Гемодинамические расстройства печени в зависимости от уровня нарушения прямо и косвенно влияют на морфологию сосудистой сети данного органа, ведут к возникновению изменений ангиоархитектоники сосудистого звена. В частности, изменения в мышечных элементах сосудов могут играть значимую роль в сосудистой перестройке, проходя стадии адаптации к нарушенному состоянию гемодинамики с возникновением полной структурной перестройки. В некоторых случаях возникшие изменения в печеночных сосудах не претерпевают обратного восстановления, приводя к развитию цирротических процессов с последующим развитием печеночной

недостаточности. Таким образом, по результатам обзора литературы, можно прийти к выводу, что гемодинамические расстройства печени в зависимости от уровня нарушения прямо и косвенно влияют на морфологию сосудистой сети данного органа, ведут к возникновению изменений ангиоархитектоники сосудистого звена. В частности, изменения в мышечных элементах сосудов могут играть значимую роль в сосудистой перестройке, проходя стадии адаптации к нарушенному состоянию гемодинамики с возникновением полной структурной перестройки. В некоторых случаях возникшие изменения в печеночных сосудах не претерпевают обратного восстановления, приводя к развитию цирротических процессов с последующим развитием печеночной недостаточности. Касательно печеночных вен, имеющиеся различия мнений о сфинктерном аппарате, о развитости слоев сосудов, видов мышечных волокон данных сосудов в норме не дает возможности полного понимания о возможных изменениях при нарушениях гемодинамики, что требует дальнейшего изучения.

#### **Литература:**

1. Vollmar B, Menger M. The Hepatic Microcirculation: Mechanistic Contributions and Therapeutic Targets in Liver Injury and Repair // *Physiological reviews*.-2009.-89 (4).- С.1269-339.
2. Мяделец О.Д., Лебедева Е.И. Функциональная морфология и элементы общей патологии печени: монография // ВГМУ. - 2018. - С.339.
3. Alessandro L, Douglas G Altman, et al. The PRISMA Statement for Reporting Systematic Reviews and Meta-Analyses of Studies That Evaluate Health Care Interventions: Explanation and Elaboration // *PLoS Med*.-2009.- 6 (7).
4. Cazals-Hatem D, Vilgrain V, Genin P, Denninger M, Durand F, Belghiti J et al. Arterial and Portal Circulation and Parenchymal Changes in Budd-Chiari Syndrome: A Study in 17 Explanted Livers // *Hepatology*.-2003.-37 (3).-С.510-9.
5. Huang H, Deng M, Jin H, Liu A, Dahmen U, Dirsch O. Reduced Hepatic Arterial Perfusion Impairs the Recovery From Focal Hepatic Venous Outflow Obstruction in Liver-Resected Rats // *Transplantation*.-2014.- 97 (10).-С.1009-18.

**Ключевые слова:** гемодинамические нарушения печени; микроциркуляция печени; портальная гипертензия; морфология печеночных сосудов; нарушение оттока от печени; подпеченочная блокада; внутрипеченочная обструкция.

## ЭЛЕКТРОННО-МИКРОСКОПИЧЕСКОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ МИКРОСОСУДИСТОГО РУСЛА ГЕПАТОЦЕЛЛЮЛЯРНОЙ КАРЦИНОМЫ

\*Таскаева Ю.С., Макарова В.В., Бгатова Н.П.

*Научно-исследовательский институт клинической  
и экспериментальной лимфологии – филиал ИЦиГ СО РАН,  
г. Новосибирск, Россия*  
[taskaeva.iuliia@gmail.com](mailto:taskaeva.iuliia@gmail.com)

**Введение.** Ангиогенез – это процесс формирования новых кровеносных сосудов из предсуществующей сосудистой сети. Миграция, пролиферация и распространение эндотелиальных клеток обеспечивают формирование новых источников питания для растущей опухоли. Многообразие механизмов, с помощью которых опухоли удается «обходить» анти-ангиогенную терапию, подчеркивает исключительную значимость ангиогенеза в распространении опухоли. Кровеносные сосуды, ассоциированные с опухолью, имеют множество атипичных морфологических и функциональных проявлений по сравнению с нормальным сосудистым руслом. В частности, для опухолей характерна гетерогенность сосудистого русла, состоящего из расширенных, извилистых и дезорганизованных кровеносных сосудов (Viallard, Larrivé, 2017). Кроме того, опухолевые эндотелиальные клетки (ОЭК) существенно отличаются от нормальных эндотелиальных клеток (НЭК), обладая уникальным метаболическим и молекулярным фенотипом (Klein, 2018). Эндотелиальные клетки располагают мощным комплексом внутриклеточных структур, позволяющим им реализовывать свою основную функцию – трансэндотелиальный перенос веществ между плазмой крови и интерстициальной жидкостью. Этот комплекс состоит из кавеол, фенестр, трансэндотелиальных каналов и везикуло-вакуолярных

органелл (ВВО), а также множества других везикул и вакуолей, принимающих участие в транспортном обмене. Трансцеллюлярный путь обеспечивает избирательную проницаемость эндотелиальных клеток для макромолекул, альбумина, инсулина, гормонов и других веществ. Наибольшее функциональное значение в распознавании этого груза отводится рецепторам, локализованным внутри кавеол, расположенных на люминальной поверхности эндотелиальных клеток. Кроме того, нарушение транспортных функций эндотелия вносит фундаментальный вклад в развитие патологической неоваскуляризации опухоли. Интернализация сигнальных рецепторов и макромолекул эндо-лизосомальной системой ОЭК запускает каскад патологических сигнальных путей, направленных на усиление опухолевого ангиогенеза. При этом, ключевой особенностью, характерной для опухолевого ангиогенеза, является повышение проницаемости сосудов. В основе патогенеза гиперпроницаемости сосудистого русла опухоли лежит влияние сосудистого эндотелиального фактора роста (VEGF), который является мощным ангиогенным, вазоактивным и способным повышать проницаемость сосудов фактором. Гепатоцеллюлярная карцинома (ГЦК) представляет собой один из наиболее хорошо васкуляризированных типов опухоли, и характеризуется высокими уровнями VEGF, рядом сосудистых трансформаций и выраженным ангиогенезом при развитии опухоли (Yang, Poon, 2008). Было показано, что ОЭК, выделенные из образцов ГЦК человека имеют проангиогенный фенотип, устойчивость к апоптозу и повышенную лекарственную резистентность к химиотерапии (Xiong и др., 2009). Кроме того, ГЦК отличается повышенной плотностью микро-сосудов, развитием гетерогенных незрелых сосудов и высокой сосудистой проницаемостью (Yang, Poon, 2008; Taskaeva и др., 2020). Механизмы, лежащие в основе патологических процессов, происходящих в эндотелии сосудов ГЦК и связанные с неоваскулогенезом и гиперпроницаемостью, в настоящее время практически не изучены (Wang и др., 2013).

**Цель работы** – исследование ультраструктурной основы проницаемости эндотелиальных клеток кровеносных микрососудов ГЦК.

**Материалы и методы.** *Дизайн эксперимента.* Работа выполнена на мышах-самцах линии СВА массой 18-20 г в возрасте 3 мес. Животных содержали на стандартной диете со свободным доступом к воде и пище. Для моделирования опухолевого процесса использовали клеточную линию Г-29, полученную и верифицированную сотрудниками ИЦиГ СО РАН. Клетки Г-29 перевивали мышам-самцам линии СВА в брюшную полость, через 10 сут производили забор асцитической жидкости и вводили  $2 \cdot 10^6$  клеток в 100 мкл 0.9% физиологического раствора NaCl в мышцу правого бедра. В эксперименте использовали две группы животных (по 5 мышей в каждой): мыши с интактной опухолью и мыши без опухолевого роста (контрольная группа). Забор материала проводили на 23 сутки эксперимента.

*Трансмиссионная электронная микроскопия (ТЕМ).* Биологический аутопсийный материал (опухоль и мышечная ткань) фиксировали в 4% растворе параформальдегида, приготовленном на среде Хенкса, дофиксировали в течение 1 ч в 1% растворе OsO<sub>4</sub> на фосфатном буфере pH 7.4, дегидратировали в этиловом спирте возрастающей концентрации и заключали в эпон. Полутонкие срезы толщиной 1 мкм получали на ультрамикротоме Leica EM UC7 (Leica Microsystems), окрашивали толуидиновым синим, с помощью светового микроскопа Leica DME (Leica Microsystems) выбирали необходимые участки для исследования в электронном микроскопе. Из отобранного материала готовили ультратонкие срезы толщиной 70-100 нм на ультрамикротоме Leica EM UC7, контрастировали насыщенным водным раствором уранилацетата и цитратом свинца. Микрофотографии получали с помощью электронного микроскопа JEM 1400 (JEOL) Центра коллективного пользования микроскопического анализа биологических объектов СО РАН.

*Морфометрия и статистический анализ.* В данном исследовании мы оценивали перитуморальные кровеносные сосуды ГЦК, находящиеся в пределах 1 мм от опухолевой ткани. Макрососуды с выраженными оболочками из гладко-мышечных клеток были исключены. Капилляры с просветным диаметром до 4 мкм и состоящие из одной эндотелиальной клетки (ЭК) были идентифицированы как микрососуды типа I, а более крупные

кровеносные микрососуды с просветным диаметром 5-7  $\mu\text{м}$  состояли из 1-2 ЭК (тип II). Морфометрию электронограмм проводили на фотографиях с увеличением 15000 (для микрососудов типа I) и 25000 (для микрососудов типа II) с помощью программного обеспечения ImageJ (NIH), используя открытую тестовую систему. Шаг тестовой системы составлял 90 нм. В качестве контрольной группы использовали кровеносные микрососуды мышечной ткани бедра, которые также были разделены на 2 типа. Для каждого капилляра считали объёмную плотность ( $V_v$ ) и количество (N) свободных транспортных везикул, везикуло-вакуолярных органелл (ВВО) и везикул, окаймлённых клатрином, а также объёмную ( $V_v$ ) плотность цитоплазмы ЭК. Транспортными везикулами считали любые единичные везикулы, не связанные с плазматической мембраной и не имеющие клатринового покрытия. Кластеры взаимно-сообщающихся везикул и вакуолей были приняты за ВВО (Dvorak, Feng, 2001). Небольшие везикулы, имеющие характерное щетиноподобное клатриновое покрытие, расценивались как везикулы, окаймлённые клатрином. Исследуемые везикулярные структуры были подсчитаны для каждого типа сосуда, данные представлены как  $V_v(\%)/N$  на сосуд для микрососудов типа I и  $V_v(\%)/N$  на  $1 \mu\text{м}^2$  тестовой площади для микрососудов типа II.

Достоверность различий между исследуемыми параметрами определяли в программе Statistica 6.0 (StatSoft, Inc.) с помощью U критерия Манна-Уитни (непараметрическая статистика). Среднее значение (M) и стандартное отклонение (SD) вычисляли с помощью Microsoft Excel. Достоверными считали различия при  $p < 0.05$ .

**Результаты и обсуждение.** *Ультраструктура кровеносных микрососудов в контрольной группе.* В мышечной ткани бедра исследовали морфологию мелких (тип I) и крупных (тип II) кровеносных капилляров. Кровеносные капилляры в мышечной ткани имели типичную морфологию эндотелия «непрерывного» типа (эндотелиальные клетки связаны плотными и щелевыми соединениями). Капилляры состояли из одной или двух эндотелиальных клеток, просвета, базальной мембраны (БМ), и, изредка, перицитов. Просвет капилляров был широкий, а люминальная поверхность плазмалеммы – гладкая. У всех сосудов

присутствовала плотно прикрепленная, непрерывная БМ. Межэндотелиальные контакты были протяженными, плотно сомкнутыми. Толщина эндотелиальной стенки незначительно варьировала в размерах, фенестры не встречались. В эндотелиальных клетках часто визуализировалось ядро с диффузно распределенным хроматином. Периферическая часть цитоплазмы содержала единичные митохондрии, цистерны гранулярного и агранулярного эндо-плазматического ретикулума, умеренное количество полисом и свободных рибосом. Кроме того, в периферических отделах эндотелий кровеносных сосудов был заполнен везикулами различного калибра. На люминальной и аблюминальной поверхностях плазмалеммы имелось множество кавеол. Интересно, что в крупных капиллярах контрольной группы, так же, как и в мелких капиллярах, не встречали покрытых клатрином везикул. Микрососуды типа I существенно отличались от типа II не только размером, но и своими функциональными характеристиками: транспортные функции эндотелия в микрососудах типа I были значительно активнее, чем в микрососудах типа II. В эндотелиальных клетках контрольной группы микрососудов типа I количество транспортных везикул было выше, чем в микрососудах типа II в 2 раза ( $p=0.04$ ).

*Ультраструктура кровеносных микрососудов в ГЦК.* Перитуморальные кровеносные капилляры ГЦК также являлись капиллярами «непрерывного» типа и имели схожее строение с микрососудами в контрольной группе. Микрососуды типа I в перитуморальной зоне ГЦК имели больший люминальный диаметр, чем микрососуды в контрольной группе. Размеры микрососудов типа II были схожи с контрольной группой. Кроме того, толщина эндотелиальной стенки сосудов ГЦК была больше, чем в контрольной группе. Просвет капилляров был неоднородный: встречались патологические просветные каналы. Плазмалемма с люминальной поверхности содержала большое количество выростов различной формы и размеров. Толщина эндотелиальных клеток сильно варьировала, встречались истонченные участки ЭК, однако фенестр замечено не было. Присутствовали укороченные межэндотелиальные контакты, хотя сохранялись и

продолжительные. В некоторых случаях контакты имели нерегулярное расширение. БМ присутствовала у всех микрососудов, зачастую наблюдали локальное отслоение БМ, а в некоторых случаях – ее потемнение и утолщение. Кроме того, микрососуды ГЦК имели высокую активность везикулярного транспорта: встречалось большое количество кавеол, транспортных везикул, вакуолей и ВВО. Активность везикулярного транспорта в ЭК мелких и крупных микрососудов в ГЦК существенно различалась. В эндотелии микрососудов типа I в ГЦК количество транспортных везикул было выше, чем в микрососудах типа II в 9 раз ( $p=0.0001$ ), а ВВО – в 2.5 раза ( $p=0.0006$ ). Дополнительно, в сосудах ГЦК часто встречались мультивезикулярные тельца, а также структуры, связанные с аутофагией – аутофагосомы и аутолизосомы.

*Морфологический анализ транспортной системы ЭК.* Во всех типах микрососудов была выполнена морфометрия ультраструктур, связанных с везикулярной транспортной системой ЭК. Количество свободных транспортных везикул, ВВО и везикул, окаймленных клатрином, в микрососудах типа I в ГЦК было значительно выше, чем в контрольной группе ( $p=0.00001$ , 0.04 и 0.01, соответственно). Достоверных различий между объемной плотностью ВВО в микрососудах типа I в ГЦК и в контрольной группе выявлено не было. Объемная плотность транспортных везикул и везикул, окаймленных клатрином, была выше в микрососудах типа I в ГЦК, в сравнении с контрольной группой ( $p = 0.00005$  и 0.01, соответственно). Количество и объемная плотность транспортных везикул и ВВО в микрососудах типа II в обеих группах были схожими.

Имеются данные, что плотность кровеносных микрососудов намного выше на периферии опухоли, чем в ее центральной части (Ribatti и др., 2007), поэтому в данном исследовании выполнялась оценка перитуморальных кровеносных сосудов. Архитектура микрососудистого русла ГЦК является до сих пор малоизученной областью. Известно, что для ГЦК характерно наличие сосудов синусоидального типа, характеризующихся фенестрацией и недостаточно развитой БМ; тем не менее, существует и другой сосудистый фенотип, при котором имеет место «капилляризация» синусоидов, отсутствуют фенестры и

присутствует БМ (Yang, Poon, 2008). Полное отсутствие фенестр, и наличие БМ в исследованных нами сосудах ГЦК свидетельствует о наличии синусоидальной капилляризации. Данный процесс был описан, как отличительный признак для гиперваскуляризуемых ГЦК (Kin и др., 1994). Характерные для ГЦК повышенные уровни VEGF и гипер-васкуляризация, очевидно, должны способствовать развитию гиперпроницаемости опухолевых сосудов. Примечательно, что в окружении перитуморальных сосудов типа II мы практически не наблюдали перицитов, что подтверждает имеющиеся данные о том, что для кровеносных сосудов опухоли характерно снижение плотности перицитов и изменение их морфологии (Viallard, Larrivée, 2017).

Функционально, процессы проницаемости сосудистого русла происходят по двум направлениям – трансцеллюлярно и парацеллюлярно; вместе взятые, эти пути формируют эндотелиальный барьер между плазмой крови и экстрацеллюлярным пространством, что способствует поддержанию нормального сосудистого гомеостаза (Park-Windhol, D'Amore, 2016). Использование TEM помогает выявить структурные повреждения ЭК и оценить проницаемость сосудов (Park-Windhol, D'Amore, 2016). Качественные характеристики БМ позволяют оценить ее барьерную функцию, а морфология транспортной системы – определить активность везикулярного транспорта и трансцеллюлярной проницаемости. К морфологическим признакам гиперпроницаемости ЭК относятся повреждение БМ (ее потеря или утолщение), открытые межэндотелиальные контакты, расширение экстрацеллюлярного пространства, повышение внутриклеточного везикулярного транспорта, в частности внутрицитоплазматических везикул, вакуолей и ВВО.

Выявленное в данном исследовании повышенное количество транспортных везикул и ВВО в мелких кровеносных сосудах (тип I) свидетельствует о значительном усилении процессов трансцеллюлярного переноса в эндотелии сосудов этого типа в ГЦК. Интересно, что уровни транспортных везикул и ВВО в ЭК крупных сосудов (тип II) были сопоставимы с контрольной группой, что, вероятно, свидетельствует о большей дифференцированности таких

клеток. Таким образом, исследуемый нами тип I кровеносных микрососудов ГЦК по своим морфологическим и функциональным характеристикам соответствует новообразованным микрососудам.

**Выводы.** Полученные результаты данного исследования в совокупности свидетельствуют о гиперпроницаемости новообразованных кровеносных микрососудов ГЦК. При этом, полученные морфологические данные подтверждают наличие повышения преимущественно трансцеллюлярной проницаемости. Однако, косвенно, можно говорить и о повышении парацеллюлярной проницаемости, за счет локальных расширений межэндотелиальных контактов. Кроме того, исходя из морфологического строения структур, замеченных в исследуемых ЭК мелких кровеносных микрососудов ГЦК, можно предположить высокую активность эндоцитарных механизмов, в частности клатрин-зависимого и эндоцитоза, опосредуемого кавеолами в данных клетках. Наличие мультивезикулярных телец и аутофагических структур, как ранних (аутофагосомы), так и поздних (аутолизосомы) предполагает вовлеченность путей деградации в ЭК. Исследования функционирования эндо-лизосомальной системы в эндотелии опухолей в целом крайне ограничены, как и исследования эндотелиального везикулярного транспорта в гепатоцеллюлярной карциноме. Дальнейшие исследования эндо-лизосомальной системы ЭК ГЦК необходимы для оценки вклада всех составляющих транспортной эндотелиальной системы в развитие гиперпроницаемости сосудов и ангиогенез ГЦК. Определение роли отдельных компартментов эндо-лизосомальной системы в развитии патологической неоваскуляризации ГЦК поможет прояснить их функциональную значимость в канцерогенезе и, вероятно, определить молекулярные мишени для таргетной терапии.

#### **Литература:**

1. Viallard C, Larrivée B. Tumor angiogenesis and vascular normalization: alternative therapeutic targets. *Angiogenesis*. 2017; 20(4): 409-426. doi: 10.1007/s10456-017-9562-9.
2. Klein D. The tumor vascular endothelium as decision maker in cancer therapy. *Front. Oncol*. 2018; 8: 367. doi: 10.3389/fonc.2018.00367.

3. Yang ZF, Poon RT. Vascular changes in hepatocellular carcinoma. *Anat. Rec. (Hoboken)*. 2008; 291(6): 721-734. doi: 10.1002/ar.20668.
4. Xiong YQ, Sun HC, Zhang W, Zhu XD, Zhuang PY, Zhang JB, Wang L, Wu WZ, Qin LX, Tang ZY. Human hepatocellular carcinoma tumor-derived endothelial cells manifest increased angiogenesis capability and drug resistance compared with normal endothelial cells. *Clin. Cancer Res.* 2009; 15(15): 4838-4846. doi: 10.1158/1078-0432.CCR-08-2780.
5. Taskaeva YS, Makarova VV, Gogaeva IS, Bgatova NP. Morphological analysis of blood capillaries and transport function of endothelial cells in hepatocellular carcinoma-29. *Bull Exp Biol Med.* 2020; 169(2): 276-280. doi: 10.1007/s10517-020-04867-w.
6. Wang YH, Dong YY, Wang WM, Xie XY, Wang ZM, Chen RX, Chen J, Gao DM, Cui JF, Ren ZG. Vascular endothelial cells facilitated HCC invasion and metastasis through the Akt and NF- $\kappa$ B pathways induced by paracrine cytokines. *J. Exp. Clin. Cancer Res.* 2013; 32(1): 51. doi: 10.1186/1756-9966-32-51.
7. Dvorak AM, Feng D. The vesiculo-vacuolar organelle (VVO). A new endothelial cell permeability organelle. *J. Histochem. Cytochem.* 2001; 49(4): 419-432. doi: 10.1177/002215540104900401.
8. Ribatti D, Nico B, Crivellato E, Vacca A. The structure of the vascular network of tumors. *Cancer Lett.* 2007; 248(1): 18-23. doi: 10.1016/j.canlet.2006.06.007.
9. Kin M, Torimura T, Ueno T, Inuzuka S, Tanikawa K. Sinusoidal capillarization in small hepatocellular carcinoma. *Pathol. Int.* 1994; 44(10-11): 771-778. doi: 10.1111/j.1440-1827.1994.tb02925.x.
10. Park-Windhol C, D'Amore PA. Disorders of vascular permeability. *Annu. Rev. Pathol.* 2016; 11: 251-281. doi: 10.1146/annurev-pathol-012615-044506.

**Ключевые слова:** гепатоцеллюлярная карцинома; микрососудистое русло; эндотелиальные клетки; ультраструктура; везикулярный транспорт.

**Дополнительная информация:** Работа выполнена за счет бюджетного финансирования в рамках государственного задания по теме № 0324-2019-0045.

## СНИЖЕНИЕ ПЛОТНОСТИ ПОВЕРХНОСТНОГО КАПИЛЛЯРНОГО СПЛЕТЕНИЯ МАКУЛЫ ПРИ РАЗВИТОЙ СТАДИИ ПСЕВДОЭКСФОЛИАТИВНОЙ ГЛАУКОМЫ

<sup>1\*</sup>Гашлыкова Е.А., <sup>1</sup>Пичикова Н.А., <sup>1</sup>Дулидова В.В.,

<sup>2</sup>Айдагулова С.В., <sup>1</sup>Черных В.В.

<sup>1</sup>*Национальный медицинский исследовательский центр «МНТК  
«Микрохирургия глаза» им. акад. С.Н. Федорова, г. Новосибирск,  
Россия;* <sup>2</sup>*Новосибирский государственный медицинский  
университет, г. Новосибирск, Россия*

[katiapichikova@mail.ru](mailto:katiapichikova@mail.ru)

**Введение.** Псевдоэксфолиативная глаукома – одна из самых распространенных форм глаукомы в странах северной Европы и в России; заболевание характеризуется нейродегенерацией и неуклонным прогрессированием с потерей зрительных функций [1, 2]. По данным клинических и экспериментальных исследований, манифестации явных клинических проявлений большинства нейродегенеративных патологических процессов предшествует латентная фаза длительностью 6-8 лет, и именно этот период развития заболевания представляет собой «терапевтическое окно» – период времени, наиболее благоприятный для своевременной диагностики и лечения с возможностью предотвратить или хотя бы отсрочить наступление необратимых изменений [3]. Метод оптической когерентной томографии (ОКТ) доказал высокую информативность при диагностике и мониторинге глазных проявлений нейродегенеративных заболеваний [4]. При этом параметры сосудистых компонентов при различных формах и стадиях глаукомы могут способствовать изучению патогенеза и быть использованы как диагностические и прогностические маркеры в офтальмологической клинике [5, 6].

**Цель работы** – изучить плотность поверхностного капиллярного сплетения макулы при развитой стадии псевдоэксфолиативной глаукомы.

**Материалы и методы.** Выполнено поперечное наблюдательное исследование на основе данных полного офтальмологического обследования двадцати четырех пациентов (24 глаза) с развитой стадией ПЭГ и пятнадцати пациентов (15 глаз) с

развитой стадией первичной открытоугольной глаукомы (ПОУГ) с сопоставимыми дефектами поля зрения при периметрии на приборе Humphrey по методу 24-2 (Humphrey Visual Field, Carl Zeiss Meditec, Dublin, CA, USA). Получены сканы макулы на ангио-режиме ОКТ (3x3 мм) (Angiovue RTvue; Optovue, Inc., Fremont, CA, USA) с измерением плотности сосудов поверхностного капиллярного сплетения в 8 различных квадрантах макулы. Статистический анализ результатов проводился с использованием пакета прикладных статистических программ STATISTICA v.10.0. Для анализа различий в демографических и клинических характеристиках пациентов использовались тесты ANOVA и Kruskal-Wallis. Для оценки корреляции между процентными данными плотности сосудов макулы в каждой области и диагнозом был использован множественный линейный регрессионный анализ. Такой же анализ был проведен для анализа восьми концентрических колец и измерений параметров бессосудистой зоны фовеа. Статистически значимыми считали различия при значении  $p < 0,05$ .

**Результаты и обсуждение.** Несмотря на наличие сопоставимых дефектов центрального поля зрения, у пациентов с развитой стадией ПЭГ плотность сосудов поверхностного капиллярного сплетения была значительно ниже в верхнем (MD=-3.72, 95%, [CI] -6.02, -2.61,  $P=0.004$ ) и назальном квадрантах (MD=-3.00, 95% [CI]=-06.82, -0.47,  $P=0.01$ ), чем у пациентов с ПОУГ. Новое поколение оптических когерентных томографов с функцией анализа сосудистого сплетения отличается от предыдущих приборов лучшим разрешением получаемых изображений.

**Выводы.** Плотность сосудов макулы при развитой стадии ПЭГ статистически значимо снижена по сравнению с ПОУГ, что демонстрирует ценность данного метода при прецизионном анализе прогрессирования заболевания и требует дальнейших исследований.

#### **Литература:**

1. Кулешова О.Н., Пичикова Е.А., Лазарева А.К., Айдагулова С.В., Дулидова В.В., Егорова Е.В., Черных В.В. Возможности и оценка эффективности гипотензивной терапии при псевдо-экссудативном синдроме. Вестник офтальмологии. 2017; 4: 47-54. <https://doi.org/10.17116/ofalma2017133447-54>.

2. Ташлыкова Е.А., Лазарева А.К., Кулешова О.Н., Айдагулова С.В. Изучение распространенности и ультраструктурных нарушений при псевдоэкзофолиативной глаукоме. Современные технологии в офтальмологии. 2018; 4: 236-238.
3. Иллариошкин С.Н. Ранняя диагностика нейродегенеративных заболеваний. Нервы. 2008; 1: 11-13.
4. Еричев В.П., Панюшкина Л.А., Фомин А.В. Оптическая когерентная томография сетчатки и зрительного нерва в диагностике болезни Альцгеймера. Глаукома. 2013; 1: 5-10.
5. Miguel A, Silva A, Barbosa-Breda J, Azevedo L, Abdulrahman A, Hereth E, Abegão Pinto L, Lachkar Y, Stalmans I. OCT-angiography detects longitudinal microvascular changes in glaucoma: a systematic review. Br J Ophthalmol. 2021; 15: 318166. <https://doi:10.1136/bjophthalmol-2020-318166>.
6. Philip S, Najafi A, Tantraworasin A, Chui TYP, Rosen RB, Ritch R. Macula Vessel Density and Foveal Avascular Zone Parameters in Exfoliation Glaucoma Compared to Primary Open-Angle Glaucoma. Invest Ophthalmol Vis Sci. 2019; 1:1244-1253. <https://doi:10.1167/iovs.18-25986>.

**Ключевые слова:** капиллярное сплетение макулы; ангиорежим оптической когерентной томографии; псевдоэкзофолиативная глаукома; открытоугольная глаукома.

## ОПЫТ ВЕДЕНИЯ РЕБЕНКА С СИНДРОМОМ КЛИППЕЛЯ-ТРЕНОНЕ-ВЕБЕРА

<sup>1,2\*</sup>Тонких Н.А., <sup>1</sup>Бордюгова Е.В., <sup>1</sup>Дубовая А.В.

<sup>1</sup>Государственная образовательная организация высшего профессионального образования «Донецкий национальный медицинский университет имени М. Горького», г. Донецк;

<sup>2</sup>Институт неотложной и восстановительной хирургии  
им. В.К. Гусака, г. Донецк, ДНР

[natachet@list.ru](mailto:natachet@list.ru)

**Введение.** Синдром Клиппеля-Треноне-Вебера (варикозный остеогипер-трофический невус) – редкое врожденное заболевание из группы факоматозов – представляет собой врожденную ангио-

дисплазию, характеризующуюся ассиметричной гипертрофией конечностей, наличием изменений в сосудах, в том числе лимфатической системы, обуславливающих появление отёка поражённой конечности и других сосудистых осложнений. Расстройство имеет три характерные особенности: красное родимое пятно, называемое пятном портвейна или винным пятном, аномальное разрастание мягких тканей и костей и пороки венозных и лимфатических сосудов. По различным данным, оно встречается у 1 из 30 000 до 100 000 новорожденных. Относительная редкость данной патологии, а также отсутствие настороженности у врачей-педиатров и семейных врачей, отдаляют постановку правильного диагноза и выбор адекватного лечения.

**Цель работы** – представить клинический случай, оценить особенности диагностики и лечения факоматоза Клиппеля-Треноне-Вебера у ребенка 5 лет в современных условиях.

**Материалы и методы:** анализ амбулаторной карты, истории болезни девочки 5 лет и литературных данных.

**Результаты и обсуждение.** Девочка С., 5 лет, от II беременности, протекавшей на фоне токсикоза I и II половины (тошнота, рвота, отеки перед родами), на фоне варикозного расширения вен нижних конечностей. Роды II, в сроке гестации 40 недель, в головном предлежании, с оценкой по шкале Апгар 7-7 баллов, массой тела 3600,0 г, длиной 55 см. Родилась с незначительной асимметрией конечностей и множеством «винных» пятен, местами сливающихся между собой. К концу первого года жизни увеличилась асимметрия конечностей за счет увеличения в размерах и отечности левой кисти и стопы. Интенсивность окраски пятен (гемангиом) уменьшилась. Девочка осмотрена хирургом, дерматологом, неврологом. Заключение: гемангиоматоз (плоская гемангиома) туловища, конечностей. В 1 год 7 мес. проведено МРТ головного мозга: слабовыраженные зоны в белом веществе головного мозга могут быть обусловлены незавершенным процессом миелинизации либо иметь перинатальный генез. Очаговое поражение гипофиза (микроаденома?). Умеренное расширение тел боковых желудочков и конвексимальных субарахноидальных пространств. В биохимическом анализе крови (1

год 8 мес.): общий холестерин – 5,02 ммоль/л (верхняя граница нормы); триглицериды – норма (1,21 ммоль/л при норме до 2,26); липопротеиды высокой плотности – 1,13 ммоль/л (при норме до 1,15), липопротеиды низкой плотности – 3,95 ммоль/л (норма 3,37-4,12 ммоль/л); липопротеиды очень низкой плотности – 0,34 ммоль/л (норма 0,26-1,00). Коэффициент атерогенности – 3,87 Ед (в норме до 3,0). В 2 года 8 мес. осмотрена эндокринологом. Заключение: микроаденома гипофиза. Общая эндокринопатия? Гигантизм левой стопы. Ортопедом: гигантизм левой стопы и кисти. Укорочение правой нижней конечности. Рекомендовано: ортопедическая обувь с компенсацией каблука справа (увеличение на 0,5 см). Обувь заказана. Выполнена рентгенограмма кистей в прямой проекции, стоп в боковой проекции. Заключение: гиперплазия фаланг III пальца правой кисти, фаланг II и III пальцев левой кисти, гиперплазия плюсневых костей и фаланг I-V пальцев левой стопы. Консультирована в Республиканском специализированном центре медицинской генетики и пренатальной диагностики. Цитогенетическое исследование кариотип – 46.XX – норма. Хромосомной патологии не выявлено. По совокупности симптомокомплекса фенотипических и клинических признаков у ребенка (врожденные обширные гемангиомы на нижних конечностях, области спины, левой половины грудной клетки, левой ладони, укорочение правой нижней конечности, асимметричная гипертрофия бедра и голени слева, увеличение в объеме левой кисти и стопы, макродактилия) установлен диагноз: синдром Клиппеля-Треноне-Вебера, относящийся к факоматозам. Рекомендовано наблюдение. В связи с отсутствием назначения какого-либо лечения, нарастанием отёчности левой нижней конечности, выраженной обширной ангиовенозной дисплазии в области спины, ягодич, боковых поверхностей туловища мама обратилась на консультативный прием сотрудников кафедры педиатрии факультета интернатуры и последипломного образования государственной образовательной организации высшего профессионального образования «Донецкий национальный медицинский университет имени М. Горького». При осмотре обращало внимание наличие обширных поверхностных гемангиом в левой половине грудной клетки, в области спины, на

нижних конечностях; в области спины – кавернозные гемангиомы до 0,5 см в диаметре. Отмечалось укорочение правой нижней конечности, асимметрия конечностей за счет лимфатического отека тканей. Гипертрофия конечностей слева: гипертрофия бедра и голени слева, увеличение в объеме левой кисти до 1,5 см и стопы до 2,7 см. Справа отмечалась макродактилия I и II пальцев кисти, I и II пальцев стопы; разная толщина складки кожи на уровне нижнего угла лопатки за счет подкожно-жирового слоя,  $D < S$  (липодистрофия). Объективные данные по другим органам и системам без патологии. Девочке назначено лечение: диета 5, режим общий, массаж лимфодренажный; компрессионный трикотаж; комплексный препарат, содержащий витамины группы B и альфа-липоевую кислоту, омега-3 полиненасыщенные кислоты с витамином D3, длительно – лимфомиозот. В связи с имеющимся положительным опытом пропранолол-терапии в лечении гемангиом на нашей кафедре, девочке в качестве off-label терапии назначен пропранолол 0,5 мг/кг/сут с постепенным увеличением дозы до 2,0 мг/кг/сут. Пропранолол, лимфомиозот, лимфодренажный массаж девочка получала в течение 9 мес., лечение переносила удовлетворительно, эпизодов брадикардии и гипотензии не зарегистрировано. На фоне терапии отмечено уменьшение объема гемангиом, значительное уменьшение в объеме левой нижней конечности до 2,1 см, нормализация показателей липидограммы. Контрольное МРТ головного мозга запланировано на апрель 2021 года. В настоящее время сохраняется достигнутый положительный эффект. Рекомендовано ношение компрессионного трикотажа плоской вязки, изготовленного по индивидуальным меркам, а также обучение матери мануальному лимфодренажному массажу в Научно-практическом центре «Лимфа», г. Москва. Катамнестическое наблюдение продолжается в течение 4 лет.

**Выводы.** Представленный клинический случай демонстрирует важность анализа жалоб, анамнеза, комплексного обследования ребенка на этапе диагностики причины ассиметричной гипертрофии конечностей, лимфедемы, множественных ангиодисплазий с целью своевременного установления диагноза. На данный момент лечение синдрома Клиппеля-Треноне-Вебера является симптоматическим, но правильный подход к нему позволяет добиться значительного

улучшения качества жизни пациентов и замедлить прогрессирование заболевания.

### **Литература:**

1. Алексеев С.А. Нарушения лимфатического оттока : лимфостаз, лимфедема : учеб.-метод. пособие. – Минск: БГМУ, 2016. – 20 с.
2. Бензар И.Н. Способы лечения лимфатических мальформаций у детей младшего возраста. *Хирургия. Восточная Европа*. 2014; 3 (11):125-134.
3. Быкова Е.А. Лимфедема как осложнение синдрома Клиппеля-Треноне-Вебера. *ЛИМФА*. 2017; 3: 20-27.
4. Макарова В.С. Первичная и вторичная врожденная лимфедема у детей. *Вестник лимфологии*. 2014; 4: 2937.
5. Прядко С.И., Малинин А.А. Первый опыт применения системы регулируемого нерастяжимого компрессионного бандажа в лечении лимфедемы верхних и нижних конечностей. *Стационарозамещающие технологии: Амбулаторная хирургия*. 2020; 1-2: 71-78.

**Ключевые слова:** лимфедема; факоматоз Клиппеля-Треноне-Вебера; лимфодренажный массаж.

## СТРУКТУРНЫЕ ИЗМЕНЕНИЯ ЛИМФОИДНЫХ УЗЕЛКОВ БЕЛОЙ ПУЛЬПЫ ПРИ ХРОНИЧЕСКОМ ВОЗДЕЙСТВИИ ТЕТРАБОРАТА НАТРИЯ

Умбетов Т.Ж., Рахманов С.Б., Бердалинова А.К., Султанова Г.Д.  
*НАО «Западно Казахстанский медицинский университет  
им. Марата Оспанова», г. Актобе, Республики Казахстан  
[s\\_s\\_sb@bk.ru](mailto:s_s_sb@bk.ru)*

**Введение.** Селезенка не принадлежит к числу жизненно важных органов, однако является наибольшим коллектором лимфоидной ткани в организме и выполняет важные гематологические и иммунологические функции [1]. Иммунный аппарат селезенки, по мнению исследователей, имеет более сложное строение, чем другие преиферические органы иммунной системы. В селезенке к этому аппарату следует отнести участки белой пульпы, а именно периартериальные лимфатические влагалища (ПАЛЗ),

которые окутывают все пульпарные артерии, лимфоидные узелки (ЛУ), а также венозные синусы [2]. Периаартериальные лимфатические влаглища представляют собой скопления лимфоцитов, расположенных в пульпе. Лимфоидные узелки располагаются эксцентрично от артерии [3]. Селезенка богата макрофагами, с помощью которых осуществляет фагоцитоз и уничтожение изношенных эритроцитов и лейкоцитов, а также бактерий и злокачественных опухолевых клеток [4]. Селезенка единственный лимфоидный орган, защищающий организм от антигенов, которые попадают в ней с кровью. Именно в селезенке раньше, чем в каком-либо другом органе, в ответ на введение антигенных части начинается синтез IgM. После проявления антигенов в кровотоке уже на второй день происходит активация лимфоцитов в белой пульпе селезенки.

**Цель работы** – исходя из вышеизложенного, представляется целесообразным изучение морфофункционального состояния селезенки при интоксикации боратами.

**Материалы и методы.** Эксперимент выполнялся на 20 белых, беспородных крысах-самцах (10 – контрольные, 10 – экспериментальные). Экспериментальным животным в течение 2-х месяцев внутривентриально, в дозе 150 мг/кг (1/30 ЛД<sub>50</sub>) физиологическом растворе вводился тетрабората натрия, в объеме 1-2 мл. Контрольным животным в те же сроки вводили внутривентриально 1-2 мл физиологического раствора. Выведение животных из эксперимента осуществляли методом декапитации. Гистологические срезы селезенки окрашивались гематоксилин-эозином и азур II эозином. Изучение микроанатомической организации селезенки проводили на микроскопе Биомед-4, производство – Санкт-Петербург, 2005. В селезенке при увеличении 40 раз определяли площади функциональных зон белой пульпы (периаартериальная зона, центр размножения, мантийная зона и маргинальная зона), а также индекс красной/белой пульпы. Статистическую обработку данных проводили с использованием пакета программы «STATISTICA 10».

**Результаты и обсуждение.** 60-дневная интоксикация организма крыс тетраборатом натрия приводила к изменениям паренхимы селезенки. В этот период весовой индекс, индекс

селезенки достоверно уменьшался, составляя 3,73 (3,69-3,79), в контроле – 4,43 (4,23-4,62) единицы. В частности, происходило достоверное возрастание относительной площади белой пульпы до 27,12 (27,09-27,15) мм<sup>2</sup> и уменьшение относительной площади красной пульпы до уровня 65,8 (65,4-65,9) мм<sup>2</sup>, в контроле – 71,1 (71,69-71,73) мм<sup>2</sup>, при возрастании площади капсулярно-трабекулярного аппарата до 7,18 (7,10-7,26) мм<sup>2</sup>, в контроле – 6,02 (6,01-6,03) мм<sup>2</sup>. Наблюдались изменения относительной площади различных функциональных зон лимфоидных узелков белой пульпы. Происходило выраженные возрастание численности лимфоидных узелков с центрами размножения. Возрастила площадь герминативного центра до 2,7 (2,6-2,8) мм<sup>2</sup>, в контроле – 1,1 (1,0-1,2) мм<sup>2</sup>. Увеличилась площадь периартериальной зоны до 2,3 (2,1-2,5) мм<sup>2</sup>, в контроле – 4,52 (4,49-4,55) мм<sup>2</sup>. Наблюдалось увеличение площадь маргинальной зоны до 3,4 (3,1-3,7) мм<sup>2</sup> (в контроле 1,72 (1,68-1,76) мм<sup>2</sup>). В целом, в эксперименте происходило достоверные увеличение площади лимфоидных узелков до 14,6 (14,3-14,8) мм<sup>2</sup>, в контроле – 8,14 (8,10-8,18) мм<sup>2</sup>. В наших исследованиях воздействие тетрабората натрия в концентрации 150мг/кг после 60 суток интоксикации приводила к уменьшению весового индекса селезенки, что соответствует результатам Ну Q.Q. с соавт. [5]. Установленные нами образования, новых лимфоидных узелков по Гуляевой Н.И., говорит о усилении митотической активности лимфоцитов, увеличении бластных форм в Т- и В-зависимых зонах лимфоидных узелков, что приводит к возрастанию общей площади белой пульпы [6]. А увеличение площади зародышевых (герминативных) центров и периартериальной зоны по Maslo-Varic I с соавт. [7] указывает на уровень антигенных воздействий продуктов деструкции.

**Выводы.** В целом при хронической интоксикации тетраборатом натрия происходит понижение весового коэффициента селезенки при увеличении площади белой пульпы и повышению площади функциональных зон лимфоидных фолликулов.

#### **Литература:**

1. Junt Tobias. From follows function: ymphoid tissue micro-architecture in antimicrobial immune defence. Nature reviews immunology. 2008; 8(10): 764-775.

2. Бахмет А.А. Морфологическая характеристика селезенки, паховых лимфатических узлов и лимфоидных бляшек тонкой кишки крыс при эмоциональным стрессе, а также в условиях воздействия некоторых олигопептидов. Автореф. докт... мед. наук: 14.03.01. Москва. 2010; 28 с.
3. Сапин М.Р., Этинген Л.Е. Иммунная система человека. Москва. Медицина. 1996; 301 с.
4. Макалиш Т.П. Морфофункциональные особенности селезенки при воздействии на организм факторов различного генеза. Таврический медико-биологический вестник. 2013; 1(16): 61.
5. Hu QQ, Li Sh, Qiao EM, Tang ZT, Jin EH, Gu YF. Effects of Boron on Structure and Antioxidative Activities of Spleen in Rats. Biological trace element research. 2014; 1(158): 73-80.
6. Гуляева Н.И., Мелехин С.В. Реактивные изменения структуры селезенки у беременных животных и их потомства в ответ на антигенное воздействие. Морфология. 2013: 144: 73.
7. Maslovaric I, Vucov N, Stojkovic A, Kosanovic D, Jovanova-Nesic K. Morphological changes in Lymph nodes and spleen upon eae induction in C57BL/6 MIC. Archives of Biological Science. 2013; 4(65): 1317-1322.

**Ключевые слова:** селезенка; периаартериальная зона; центр размножения; мантийная зона; маргинальная зона; тетраборат натрия.

## ИСПОЛЬЗОВАНИЕ PRP-ТЕХНОЛОГИИ В ОТНОШЕНИИ ДЕФЕКТОВ КОСТНОЙ ТКАНИ

Фазылов Т.Р., Дуйсенов Н.Б., Тарасюков А.А.

*Казахстанско-Российский Медицинский Университет,*

*г. Алматы, Казахстан*

[timson1193@mail.ru](mailto:timson1193@mail.ru)

**Актуальность.** Использование плазмы обогащенной тромбоцитами (PRP) – это современное открытие, сущность которого состоит в том, что используется концентрированная часть аутокрови, позволяющая ускорить заживление тканей. На сегодняшний день,

многие исследователи изучают способы использования этой технологии в клинике. В настоящее время исследования молекулярных механизмов восстановления костных дефектов сосредоточены на трех аспектах воспалительных цитокинов, факторов роста и ангиогенных факторов. Роль PRP в основном связана с этими тремя аспектами восстановления кости.

**Цель работы** – обзор текущих данных о механизме действия PRP на заживление костных дефектов.

**Материалы и методы.** В данном обзоре были использованы публикации, соответствующие цели. Был проведен поиск с использованием баз данных PubMed, MEDLINE, Web of science, а также другие библиографические источники. Обзор произведен на основе принципов для систематических обзоров и мет-анализов (PRISMA).

**Результаты работы.** PRP технология в отношении дефектов костной ткани может способствовать ускорению заживления путем доставки различных факторов роста и цитокинов из альфа-гранул, которые содержатся в тромбоцитах [1]. Также, известно, что цитокины играют важную роль в пролиферации, дифференцировке клеток и росте сосудов. Большое значение имеют и биоактивные факторы, имеющиеся в плотных гранулах тромбоцитов. К этим факторам относятся серотонин, гистамин, кальций и аденозин [2]. Эти факторы оказывают значительное влияние на процессы заживления ран. Таким образом, использование PRP усиливает выброс химических медиаторов в микросреду поврежденной области. Среди факторов роста, выходящих из тромбоцитов, находится фактор роста тромбоцитов (PDGF) [3], транс-формирующий фактор роста (TGF) бета, эпидермальный фактор роста тромбоцитов (PDEGF), фактор ангиогенеза тромбоцитов (PDAF) [4], инсулиноподобный фактор роста (IGF-1) и фактор тромбоцитов 4 (PF-4). Другими факторами роста, имеющимися в гранулах тромбоцитов, являются факторы роста эндотелия сосудов (VEGF) и факторы роста эндотелия (EGF) [5]. В настоящее время исследования молекулярных механизмов заживления костных дефектов сосредоточены на трех аспектах: 1) воспалительные цитокины, 2) факторы роста, 3) ангиогенные

факторы. На данный момент использование PRP выглядит привлекательно, так как концентрированная тромбоцитами плазма является аутологичным и нетоксичным препаратом. Однако, несмотря на преимущества, описанные ранее, можно сказать, что использование PRP как препарата, ускоряющего рост костной ткани, не до конца обосновано. Существует необходимость проведения более детальных экспериментальных исследований на модели животных, а также длительные и качественные клинические наблюдения.

#### **Литература:**

1. Zimmerman GA, McIntyre TM, Prescott SM, Stafforini DM. The platelet-activating factor signaling system and its regulators in syndromes of inflammation and thrombosis. In: Critical Care Medicine. 2002.
2. Papakonstantinou VD, Lagopati N, Tsilibary EC, Demopoulos CA, Philippopoulos AI. A Review on Platelet Activating Factor Inhibitors: Could a New Class of Potent Metal-Based Anti-Inflammatory Drugs Induce Anticancer Properties? Bioinorganic Chemistry and Applications. 2017.
3. Mannaioni PF, Di Bello MG, Masini E. Platelets and inflammation: Role of platelet-derived growth factor, adhesion molecules and histamine. Inflammation Research. 1997.
4. Van Den Dolder J, Mooren R, Vloon APG, Stoeltinga PJW, Jansen JA. Platelet-rich plasma: Quantification of growth factor levels and the effect on growth and differentiation of rat bone marrow cells. Tissue Eng. 2006;
5. Pintucci G, Froum S, Pinnell J, Mignatti P, Rafii S, Green D. Trophic effects of platelets on cultured endothelial cells are mediated by platelet-associated fibroblast growth factor-2 (FGF-2) and vascular endothelial growth factor (VEGF). Thromb Haemost. 2002.

**Ключевые слова:** плазма; обогащенная тромбоцитами; дефекты костной ткани.

ЧРЕЗКОЖНАЯ ЭЛЕКТРОМИОСТИМУЛЯЦИЯ МЫШЦ  
ПЕРЕДНЕЙ БРЮШНОЙ СТЕНКИ КАК СПОСОБ ПРОФИЛАКТИКИ  
СПАЕЧНОЙ БОЛЕЗНИ В ЭКСПЕРИМЕНТЕ

Фахрадиев И.Р., Алмабаев Ы.А.

*Казахский Национальный Медицинский Университет  
им.С.Д. Асфендиярова», г. Алматы, Казахстан*  
[ildariko@mail.ru](mailto:ildariko@mail.ru)

**Актуальность.** Спаечный процесс в брюшной полости после хирургического вмешательства на сегодняшний день является серьезной клинической проблемой в абдоминальной хирургии. Известно, что спаечный процесс является результатом раздражения и может рассматриваться как патологический путь заживления брюшины после любой травмы, особенно после хирургических вмешательств. Послеоперационные спайки в брюшной полости являются основной причиной заболеваемости, приводящей к серьезным осложнениям, которые могут быть отсрочены на несколько лет после хирургической процедуры. Механизмы формирования спаек на сегодняшний день изучены, и известно, что пусковым механизмом является нарушения мезотелиальной поверхности, который запускает каскад фибринокоагуляционных и воспалительных процессов [1]. На сегодняшний день существует необходимость расширения арсенала противоспаечных мероприятий. Помимо острой непроходимости тонкой кишки, спаечные процессы в брюшине могут вызвать боль в области таза или живота и даже являться причиной бесплодия [2]. Известно, что около 90% спаек в брюшной полости развиваются в результате различных вмешательств в брюшной полости. На первом месте по риску развития спаечного процесса находятся лапаротомические вмешательства, а на втором месте стоят лапароскопические вмешательства [3, 4]. Эти данные подтверждает зарубежное исследование, где развитие спаечного процесса в брюшной полости было определено у 95% пациентов, имевших в анамнезе лапаротомию [5].

**Цель работы** – изучить влияние электромиостимуляции передней брюшной стенки на процесс образования спаек в эксперименте на лабораторных животных.

**Материалы и методы.** В данном исследовании было изучено влияние чрезкожной электрической миостимуляции передней брюшной стенки. Было изучено 64 лабораторных кролика, которым было выполнено моделирование спаечного процесса брюшной полости хирургическим путем. Лабораторные животные были поделены на 2 группы (по 32 животных в каждой): 1 – контрольная группа (электромиостимуляция не проводилась); 2 группа (проводилась чрезкожная электростимуляция мышц передней брюшной стенки) в ранний послеоперационный период.

**Результаты.** Процесс спайкообразования в группе, где проводилась чрезкожная электростимуляция мышц передней брюшной стенки в ранний послеоперационный период, был менее выражен по сравнению с группой, где не использовалась электромиостимуляция в ранний послеоперационный период ( $p \leq 0,05$ ). Результаты показали значительное снижение спаечных процессов в группе 2 на 1, 3, 7 и 14 дни по сравнению с группой 1 ( $p = 0,001$ ).

**Выводы.** Это исследование показало эффективность чрезкожной электрической миостимуляции передней брюшной стенки для профилактики спаечного процесса – применение миостимуляции передней брюшной стенки в ранний послеоперационный период демонстрирует результаты, близкие отсутствию развития спаечного процесса в брюшной полости. Таким образом, существует необходимость более детального изучения применения чрезкожной электромиостимуляции передней брюшной стенки в ранний послеоперационный период.

#### **Литература:**

1. Kavic SM, Kavic SM / Adhesions and adhesiolysis: the role of laparoscopy / JSLS, 6 (2) (2002 Apr- Jun), pp. 99-109.
2. Montze FJ, Holschneider CH, Solh S et al. / Small bowel obstruction following radical hysterectomy: risk factors, incidence and operative findings/Gynecol. Oncol., 53 (1) (1994 Apr), pp. 114-120.
3. Szomstein S, Lo Menzo E, Simfenendorfer C et al. / Laparoscopic lysis of adhesions / World J. Surg., 30 (4) (2006 Apr), pp. 535-540
4. Ellis H, Moran BJ, Thompson JN et al. / Adhesion related hospital admissions after abdominal and pelvis surgery: a retrospective cohort study/Lancet, 353 (1999), pp.1476-1480.

5. Mc bride FJ, Mason ka, Davis C et al. / Adhesion formation in experimental chronic radiation enteropathy / Int. J. Oncol. Biol. Phys., 16 (3) (1989 Mar), pp. 737-743.

**Ключевые слова:** послеоперационная спаечная болезнь; чрезкожная электромиостимуляция.

ПОСТМАСТЭКТОМИЧЕСКИЙ СИНДРОМ.  
ПЕРСОНИФИЦИРОВАННЫЙ ПОДХОД  
К ВЫБОРУ ТАКТИКИ ЛЕЧЕНИЯ

\* Фионик О.В., Поспелова М.Л., Красникова В.В., Покатило Д.А.,  
Алексеева Т.М., Касумова А.А.

*Национальный медицинский исследовательский центр  
им. В.А. Алмазова, г. Санкт-Петербург, Россия  
[fvolga@mail.ru](mailto:fvolga@mail.ru)*

**Введение.** Рак молочной железы (РМЖ) занимает первое место среди онкологических заболеваний женщин, 40% из них заболевает в трудоспособном возрасте. В настоящее время в России живет около 3 миллионов женщин, перенесших радикальное лечение по поводу рака молочной железы (РМЖ). Излеченные от РМЖ, эти пациентки не могут считаться здоровыми из-за развившегося постмаст-эктомического синдрома (ПМЭС): стойких функциональных и косметических нарушений, возникающих в результате перенесенного радикального лечения РМЖ, существенно снижающих качество жизни и трудоспособность пациенток. Доказано, что у 87% пациенток после радикального лечения РМЖ развивается сложный нейроваскулярный синдром в области верхней апертуры грудной клетки с нарушением микро- и макроциркуляции, скорости проведения нервного импульса на стороне мастэктомии. Лечение ПМЭС до сих пор представляет собой весьма серьезную и сложную проблему современной лимфологии. Радикального метода лечения этого заболевания на сегодняшний день не существует. Объясняется это, в том числе, и тем, что в патологический процесс при ПМЭС вовлечена целая система, выполняющая роль поддержания гомеостаза, система микроциркуляции. Определение важных регулирующих компонентов позволит разработать и

внедрить в клиническую практику патогенетически обоснованные методы лечения пациенток с ПМЭС. Это поможет улучшить результаты лечения.

**Цель работы** – изучить роль микрососудистых изменений в формировании клинических проявлений ПМЭС, сопоставить эти результаты с данными лимфосцинтиграфии верхних конечностей. На основании полученных данных сформулировать персонализированный алгоритм лечения ПМЭС.

**Материал и методы.** В исследование были включены 2 группы. Группа 1 – 36 пациенток с постмастэктомическим синдромом в возрасте от 32 до 50 лет. Всем пациенткам для лечения РМЖ выполнена радикальная мастэктомия, лучевая и химиотерапия с последующим комплексным обследованием с целью исключения метастазирования и продолженного роста опухоли. Группа 2 – контрольная. В исследование включены 30 женщины в возрасте от 23 до 47 лет без онкологического заболевания. Для изучения нарушений, развившихся после радикального лечения РМЖ, всем пациенткам применяли клинические и инструментальные методы исследования. Из инструментальных методов применяли ультразвуковую доплерографию сосудов верхних конечностей и головы, что позволило исключить гемодинамически значимые нарушения артериального и венозного кровотока; непрямую лимфосцинтиграфию (ЛСГ) верхних конечностей с конечной ультрафильтрацией в динамике; лазерную доплеровскую флоуметрию (ЛДФ) верхних конечностей с проведением функциональной пробы с нагрузкой. ЛСГ верхних конечностей – малоинвазивный метод функционального исследования лимфатического русла с применением отечественного радио-фармацевтического препарата (РФП) технеция [99mTc] фитат и последующей фиксацией его прохождения по лимфатическому руслу конечностей при помощи сцинтилляционной гамма-камеры в объеме «все тело». ЛДФ верхних конечностей позволяет оценить динамику состояния микроциркуляции исследуемой области. Исследование проводили лазерным доплеровским флоуметром «ЛАКК-02» (НПП «ЛАЗМА», Москва) по срединной линии наружной поверхности правого и левого предплечья на 4 см выше шиловидных отростков лучевой и

локтевой костей в положении пациентки сидя при температуре окружающей среды 24°C и физическом покое, а также при проведении пробы с нагрузкой в течение 20 минут. Сравнивались амплитуды активных и пассивных компонентов регуляции микрососудов. Расчет выполнялся автоматически при помощи программного обеспечения. Методы ЛСГ и ЛДФ могут применяться при необходимости неоднократно у одного и того же пациента. Это поможет уточнить тактику и оценить эффективность лечения пациенток с ПМЭС. Статистическую обработку данных проводили с помощью программного пакета Statistica 6.0.

**Результаты.** Клинические методы исследования позволили выделить следующие формы ПМЭС: у 9 (25%) пациенток – отечная (1 и 2 стадии отека), у 15 (42%) – нейропатическая, у 12 (33%) – цереброваскулярная форма. По данным ЛСГ верхних конечностей у 27 пациенток (75%) с ПМЭС отмечается увеличение количества визуализируемых вставочных лимфатических узлов на предплечье и плече, что можно рассматривать как возможный компенсаторный путь лимфотока верхней конечности на стороне поражения. В группе пациенток с отечной формой ПМЭС выявлены следующие изменения лимфатического русла. У 6 пациенток (17%) определяются расширенные коллатерали на предплечье. Это характерно для гиперплазии лимфатических сосудов, что является начальным проявлением нарушения функции лимфатических сосудов конечности. При этом еще сохранены компенсаторные механизмы лимфатического русла. У 3 пациенток (8%) отмечено диффузное распространение РФП, что свидетельствует о низких компенсаторных возможностях лимфотока. По данным ЛДФ получена статистически значимая разница в работе активных механизмов регуляции микроциркуляторного русла конечности в сравнении с группой здоровых добровольцев. Нормированные амплитуды нейрогенного компонента снижены ( $p < 0.05$ ) у пациенток с ПМЭС по сравнению с тем же показателем в контрольной группе, что свидетельствует о спазме резистивных сосудов микроциркуляторного русла. Подобные изменения могут возникать при выраженной активации симпатических вазомоторных волокон. В группе пациенток с ПМЭС без отека определяется увеличение

нутритивного кровотока, что может быть связано с нарушением адаптационных механизмов регуляции прекапиллярных сфинктеров. По данным ЛСГ в этой группе пациенток выявляются вставочные лимфатические узлы на предплечье и плече, а также расширенные лимфатические коллатерали верхней конечности на стороне поражения. Это можно рассматривать как компенсаторный механизм нарушений гемолимфомикроциркуляции. У пациенток с ПМЭС с отеком нормированные амплитуды миогенного компонента повышены ( $p < 0.05$ ), что свидетельствует о спазме прекапиллярных сфинктеров. В этой группе пациенток определяется появление нутритивного кровотока. Это состояние можно рассматривать как компенсаторно-приспособительный механизм в условиях выраженного затруднения лимфотока. По данным ЛСГ в этой группе пациенток отмечается диффузное распространение РФП и расширенные коллатерали на предплечье. Также отмечается изменение пассивных механизмов контроля микроциркуляции. Отмечается статистически значимое повышение ( $p < 0.05$ ) нормированных амплитуд дыхательного компонента в группе пациенток с ПМЭС по сравнению с контрольной группой, что указывает на ухудшение оттока крови из веноулярного отдела микроциркуляторного русла. Уменьшение вклада активных сосудистых факторов в формирование тока жидкости в микроциркуляторном русле отражает снижение индекса флаксмоций. Применительно к ПМЭС это может быть связано с угнетением моторики лимфангионов, нарушением иннервации конечности, и, как следствие этого, развившимся дисбалансом регуляторных механизмов гемолимфомикроциркуляции. Статистически значимой разницы этих показателей в зависимости от клинической формы ПМЭС не получено. После проведения пробы с нагрузкой на ЛДФ-граммах в группе пациенток с ПМЭС отмечаются изменения показателей как активных, так и пассивных компонентов по сравнению с теми же показателями, зарегистрированными в состоянии покоя. Нормированные амплитуды пульсового компонента статистически значимо повысились, а нормированные амплитуды дыхательного компонента статистически значимо снизились ( $p < 0.05$ ). Это свидетельствует об увеличении притока крови и уменьшении

давления в веноулярном отделе, т.е. уменьшении венозного застоя в микроциркуляторном русле после физической нагрузки. При этом изменение нормированных амплитуд нейрогенного компонента не имело статистически значимой разницы до и после нагрузки. А нормированные амплитуды миогенного компонента статистически значимо снизились ( $p < 0.05$ ). Это может свидетельствовать о нормализации функции прекапиллярного сфинктера и улучшении капиллярного кровотока.

#### **Выводы:**

1) Лазерная доплеровская флоуметрия является эффективным функциональным методом исследования состояния микроциркуляторного русла конечностей, изучение показателей которого позволяет обосновать необходимость и эффективность применения лечебного алгоритма в каждом конкретном случае.

2) Анализ результатов ЛДФ после проведенной пробы с физической нагрузкой выявил значительное улучшение показателей состояния микроциркуляторного русла: артериол, прекапилляров и венул.

3) Результаты ЛДФ доказывают необходимость включения физических упражнений в лечебный алгоритм пациенток с ПМЭС и позволяют персонализировать комплекс лечебной физкультуры в зависимости от изменения состояния микроциркуляторного русла.

4) Результаты ЛДФ доказывают необходимость включения флеботоников в алгоритм лечения ПМЭС для купирования явлений нарушения оттока крови из веноулярного отдела микроциркуляторного русла.

5) Лечение пациенток с ПМЭС должно осуществляться мультидисциплинарной бригадой врачей.

#### **Литература:**

1. Гурфинкель Ю.И., Сасонко М.Л., Талов Н.А. Коррекция параметров микроциркуляции крови и функции эндотелия при хронической венозной недостаточности нижних конечностей. *Ангиология и сосудистая хирургия*. 2017; 23:2:89-95.
2. Ерофеев, Н.П. Современные представления о физиологии лимфотока и лечение лимфедемы нижних конечностей / Н. П. Ерофеев [и др.]. – СПб., 2007. – 154 с.

3. Ладожская-Гапеенко Е.Е., Бубнова Н.А., Ерофеев Н.П., Кацев В.М., Канина Л.Я. Диагностика лимфедермы нижних конечностей при помощи метода лазерной доплеровской флоуметрии. Регионарное кровообращение и микроциркуляция. 2011;10(1):20-28. <https://doi.org/10.24884/1682-6655-2011-10-1-20-28>.
4. Лазерная доплеровская флоуметрия микроциркуляции крови/ Под. ред. А.И. Крупаткина, В.В. Сидорова: Руководство для врачей. - М.: ОАО «Издательство «Медицина», 2005. - 256 с.
5. Мышенцев П.Н., Сушков С.А., Каторкин С.Е., Демидов С.И. Диагностика лимфедемы конечностей. Флебология. 2017; 11(4): 228-237. <https://doi.org/10.17116/flebo2017114228-236>
6. Rockson SG. Lymphedema after breast cancer treatment. N Engl J Med 2018; 379:1937–44. [PubMed: 30428297].
7. Tsai RJ, Dennis LK, Lynch CF, Snetselaar LG, Zamba GK, Scott-Conner C. The risk of developing arm lymphedema among breast cancer survivors: a meta-analysis of treatment factors. Ann Surg Oncol 2009;16:1959–72. [PubMed: 19365624]

**Ключевые слова:** постмастэктомический синдром; микроциркуляция; лазерная доплеровская флоуметрия; противоотечная терапия.

**Дополнительная информация:** Работа поддержана грантом Министерства науки и высшего образования РФ 075-15-2020-901 на создание и развитие научных центров международного уровня.

## ОЦЕНКА СОСТОЯНИЯ ИММУННОГО СТАТУСА ЛЮДЕЙ, ЗАНИМАЮЩИХСЯ ЗАКАЛИВАНИЕМ В ПЕРИОД ПАНДЕМИИ COVID-19

<sup>1</sup>Фишер Т.А., <sup>1\*</sup>Кольванова С.С., <sup>2</sup>Чапарова Г.Н.

<sup>1</sup>Тюменский научный центр СО РАН, г. Тюмень, Россия; <sup>2</sup>Тюменский государственный университет, г. Тюмень, Россия  
[kolyvanova93@mail.ru](mailto:kolyvanova93@mail.ru)

**Введение.** Вспышка коронавирусной инфекции Covid-19, вызванная вирусом SARS-CoV-2, получила название новой коронавирусной пневмонии [ВОЗ от 24.07.2020] и затронула практически все сферы жизни и в отдельности каждого человека.

Особенностью этой инфекции является то, что это заболевание имеет разную динамику географического и сезонного распространения по всему миру, заражение людей в разном возрасте идет неравномерно [<https://github.com/CSSEGISandData/COVID-19>]. Согласно современным источникам в наиболее опасной зоне находятся люди зрелого возраста, тогда как среди детей моложе 19 лет заболеваемость Covid-19 составила в среднем 1-6% [Carbonare L.D., 2020; Lee P-I, 2020; P. Brodin, 2020; Tezer H, Bedir Demirdağ T., 2020; Русинова, 2020]. Возникает вопрос: «Какая категория взрослого населения менее подвержена этому заболеванию?». Хочется отметить, что за последние несколько лет здоровый образ жизни стал трендом, а если быть точнее, то трендом XXI века. Разнообразие на рынке ЗОЖ впечатляет. Люди стали все больше уделять внимание своему здоровью в зависимости от своих предпочтений и доходов. Нельзя не отметить, что интерес к холодным видам закаливания увеличивается с каждым годом (Кольванова и др., 2020) и является одним из самых малозатратных по времени и финансам способом профилактики и оздоровления. В связи с этим, можно выдвинуть гипотезу, что люди, занимающиеся разными видами закаливания, менее подвержены влиянию вирусных инфекций, в том числе Covid-19. Закаливание относят к древнейшим практикам, направленным на сохранение и поддержание здоровья. В основе закаливания лежат основные принципы: постоянство, постепенность, периодичность. Современное закаливание в разных регионах мира, которое сейчас предлагается в центрах и клубах здорового образа жизни, имеет четко сформированные направления: обливание, окунание, зимнее плавание и закал-бег. По одному из определений, зимнее плавание является одной из форм физической активности, связанной с кратковременным и многократным окунанием или плаванием в холодных водоемах в зимние сезоны [Chęcinska-Maciejewska et al, 2019]. Известно, что любое холодное воздействие, в том числе кратковременное и дозированное, на организм человека является стрессорным [Фудин и др., 2018]. При этом эффекты от стрессорного температурного воздействия, в частности, от холодной воды направлены на достижение положительных эмоциональных и психофизиологических реакций, снижение рисков, связанных с

физиологическими механизмами адаптации, прогнозирование некоторые реакций со стороны физиологических и психофизиологических процессов [Фишер и др., 2020]. Учитывая то, что с каждым годом количество людей, взаимодействующих с холодом, увеличивается не зависимо от возраста и социального статуса, возникает необходимость провести опрос для выявления особенностей состояния иммунной системы у людей, занимающихся разными видами закаливания, в период пандемии Covid-19. Это даст возможность понять, как люди из «мира холода» перенесли период всеобщего карантина. В свою очередь, такое исследование даст возможность опровергнуть или подтвердить гипотезу, о том, что люди, занимающиеся разными видами закаливания, менее подвержены влиянию вирусных инфекций, в том числе Covid-19.

**Цель работы** – определить особенности иммунного реагирования людей, занимающихся разными видами закаливания в период пандемии Covid-19.

**Материалы и методы.** В исследовании приняли участие 149 человек, занимающихся в клубах и центрах закаливания и зимнего плавания в городе Тюмени. Разработанная Google-анкета состоит из нескольких блоков, которые связаны между собой и направлены на выявление частоты встречаемости заболеваний вирусной и бактериальной этиологии, а также выявление иммунной недостаточности у людей, ведущих здоровый образ жизни через закаливание. Google-анкета прослеживает особенности иммунного реагирования людей, занимающихся закаливанием в динамике за период 2019-2020 годов, который охватывает период пандемии Covid-19.

К 1	БЛО	Социальный статус
К 2	БЛО	Особенности иммунного реагирования на ОРВИ И ОРЗ в 2019 году
К 2.1	БЛО	Течение болезни
К 3	БЛО	Особенности иммунного реагирования в период пандемии 2020 году
К 3.1	БЛО	Диагностика болезни

К 3.2	БЛО	Течение болезни
К 3.3	БЛО	Период после болезни
К 4	БЛО	Здоровый образ жизни
К 4.1	БЛО	Общие сведения ЗОЖ
К 4.2	БЛО	Закаливание и болезнь
К 4.3	БЛО	Виды закаливания
К 4.4	БЛО	Режим закаливания
К 4.5	БЛО	Зимнее плавание
К 5	БЛО	Окончание анкеты

Результаты обрабатывались в статистической в программе Python, полученные результаты представлены в процентах.

**Результаты и обсуждение.** Полученные результаты свидетельствуют, что доля мужчин в случайной выборке составила 53,7%, женщин – 46,3%. Средний возраст у женщин равен  $41 \pm 0,21$ , мужчин –  $45 \pm 0,12$ , что по возрастной периодизации относится ко второму зрелому возрасту [Никитюк Б.А., Чтецова В.П., 1990]. По профессиональной деятельности респонденты, занимающихся разными видами закаливания, распределились следующим образом: предприниматели – 18,7%, люди, работающие в офисе – 17,4%, служащие – 14,7%, люди рабочих специальностей – 12,7% и др. Это свидетельствует о том, что закаливанием занимаются люди, относящиеся к разным видам профессиональной деятельности. При этом важно отметить, что люди, работающие в офисе и служащие в течение рабочего дня, в основном, малоактивны. Среди участников определились группы по стажу закаливания: до 1 года – 8,7%, в течение 2 лет – 18,7%, от 2 до 5 лет – 24%, от 5 до 10 лет – 30,2%, от 10 до 20 лет – 10,7%, более 20 лет – 7,5%. Таким образом, самую многочисленную группу составили те, кто регулярно и систематически закаливает свой организм холодной водой в течение 5-10 лет. Из общего числа опрошенных в эту групп вошли 31,3%

женщин и 30,4% мужчины. Также было установлено, что у 57,7% режим закаливания составляет 1-2 раза в неделю, у 24,8% – 3-4 раза в неделю, 4,02% занимаются 5-6 раз в неделю и 4,78% закаливаются в бессистемном режиме. Выбор закаливания 1-2 раза в неделю является самым распространенным, что, скорее всего, это связано с наличием чёткого рабочего графика среди большинства респондентов трудоспособного возраста. По результатам Google-анкеты было установлено, что у людей, занимающихся разными видами закаливания, в 2019 году заболеваемость ОРЗ и ОРВИ была следующей: не болели – 47,7%, болели 1 раз в году – 36,9%, 2 раза – 14,1% и 3-4 раза – 1,3%. В лёгкой форме болезнь протекала у 76,9%, в форме средней тяжести – у 21,8%, в тяжелой – у 1,3%. Была установлена частота ОРВИ и ОРЗ от стажа закаливания. Среди закаливающихся до 1 года не болели 46%, болели один раз в год 38%, болели 2 раза в год 16%. Среди закаливающихся в течение 2 лет не болели 55,5%, один раз в год – 26%, 2 раза – 14,8%, 3-4 раза в год – 3,7%. Среди респондентов со стажем закаливания от 2 до 5 лет не болели 37,8%, 43,2% болели один раз в год, 16,2% болели 2 раза и 2,7% переболели 3-4 раза за год. В группе занимающихся закаливанием в диапазоне от 5 до 10 лет не болели 53%, болели один раз в год 33,3%, 2 раза – 13,3%. Среди респондентов со стажем закаливания от 10 до 20 лет 56,2% не болели, 31,25% болели один раз в год и 12,5% болели 2 раза. В группе людей с самым продолжительным стажем закаливания более 20 лет не болели 37,5% и 62,5% болели один раз в год. Таким образом, учитывая более высокую частоту встречаемости вирусных и бактериальных заболеваний в группе со стажем от 2 до 5 лет, можно предположить, что респонденты либо не соблюдают принципы закаливающих мероприятий, вследствие чего не совершенствуются защитные механизмы их организма к простудным заболеваниям, либо адекватность закаливающей нагрузки в данной группе не соответствует их оптимальным функциональным возможностям, и следствием превышающего холодового стрессорного воздействия стал срыв адаптации с закономерным снижением иммунологических защит. Анализ заболеваемости респондентов в 2020 году показал, что не болели 49,7%, 15,4% болели с неподтверждённым Covid-19 и

у 34,9% болевших участников подтвердился Covid-19. Из последних у 19% диагноз был поставлен в течение 1-2 суток – это те, кто за медицинской помощью обратился сразу. Через несколько дней после обращения диагноз был установлен у 31% респондентов и у 50% респондентов после того, как болезнь прошла. Это свидетельствует о том, что ровно половина людей, заболевших Covid-19, с болезнью справлялись самостоятельно. По полученным данным было выявлено, что методом ПЦР диагноз Covid-19 был установлен в 71% случаев, методом определения антител IgM и IgG в 74%, с помощью компьютерной томографии (КТ) в 80,7% случаев. Среди респондентов с подтверждённым диагнозом Covid-19 процент поражения легких до 10% обнаружен у 9,6%, от 20% до 30% поражения легких – у 17,3%, от 40% до 50% поражения легких – у 7,7%. Дополнительно был проведен анализ частоты встречаемости диагноза Covid-19 в группах по стажу закалывания. Среди людей, занимающихся закалыванием до 1 года, переболели коронавирусом 15,4%, от 1 до 2 лет – 33,3%, от 2 до 5 лет – 38%, от 5 до 10 лет – 40%, от 10 до 20 лет – 37,7%, более 20 лет – 37,5%. Полученные результаты показали, что чем продолжительнее стаж закалывания, тем риск заболеть вирусной инфекцией Covid-19 выше. Данное распределение может иметь не одно обоснование. Во-первых, люди с наибольшим стажем закалывания в значительной части находятся в более зрелом возрасте, который, как известно, более подвержен данному заболеванию. И, тогда, мы предполагаем, что в отношении устойчивости к Covid-19 закалывающие процедуры малоэффективны. Во-вторых, важно учитывать, что в нашем исследовании группу закалывания составили люди, занимающиеся разными видами закалывания (от щадящего обливания до полноценного плавания в ледяной воде). В таком случае можно сделать предположение, что люди, которые занимаются длительное время на регулярной основе зимним плаванием, более подвержены вирусной инфекции, так как регулярный холодовой стресс ослабляет активность клеточного звена иммунной системы.

**Выводы.** Установлено, что любители закалывания в городе Тюмени, ответившие на вопрос Google-анкеты, по возрастной периодизации относятся ко второму зрелому возрасту,

характеризующимся инволюционными процессами всех тканей, органов и систем организма. В этом возрасте происходит снижение физической активности, ухудшение состояния здоровья, наблюдается рост числа хронических заболеваний. С целью профилактики здоровья они придерживаются основ здорового образа жизни. Участники анкетирования относятся к различным категориям профессиональной деятельности. При этом важно отметить, что большинство ответивших на вопросы Google-анкеты ведут малоподвижный или сидячий образ жизни. Таким образом, закаливание для них может выступать, как выбранный ими вид здорового образа жизни. В 2019 году частота заболеваемости ОРЗ и ОРВИ у людей, занимающиеся разными видами закаливания, наиболее высокой была в группе со стажем закаливания от 5 до 10 лет, что можно объяснить либо срывом адаптации от холодových нагрузок, либо отсутствием правильно построенной системы закаливания. Высокая частота заболеваемости Covid-19 у людей с более продолжительным стажем закаливания более 20 лет может быть связана как с возрастной предрасположенностью к данной инфекции, так и с длительным хроническим холодovým стрессом, способствующему ослаблению активности клеточного звена иммунной системы. В перспективе для более точного определения и сравнительного анализа особенностей иммунного реагирования людей по видам закаливания в период пандемии Covid-19 необходимо продолжить исследование на большей выборке респондентов с дополнительным включением других групп населения. А также, необходимо продолжить исследование в других регионах РФ для более полного понимания географического распространения Covid-19 с установлением возрастных особенностей.

### **Литература:**

1. Chęcinska-Maciejewska Z, Niepolski L, Chęcinska A, Korek E, Kolodziejczak B, Kopczyński Z, Krauss H, Pruszyńska-Oszmałek E, Kolodziejcki P, Gibas-dorna M. Regular cold water swimming during winter time affects resting hematological parameters and serum erythropoietin. *Journal of Physiology and Pharmacology*. 2019;70(5):747-756. doi: 10.26402/jpp.2019.5.10.

2. Фудин Н.А., Троицкий М.С., Хадарцева К.А. Гипотермия и психоэмоциональный стресс у спортсменов. *Вестник новых медицинских технологий. Электронное издание*. 2018; 4:142-151.
3. Фишер Т.А., Колыванова С.С., Пушников А.А., Лепунова О.Н. Изменение гемодинамических, психофизиологических показателей и адаптационного потенциала мужчин трудоспособного возраста, занимающихся водно-холодовым закаливанием. *Вопросы курортологии, физиотерапии и лечебной физической культуры*. 2020; 97(6): 40-49. doi.org/10.17116/kurort20209706140.
4. Морфология человека [Текст]: учеб. пособие / под ред.: Б.А. Никитюка, В. П. Чтецова. - 2-е изд., перераб. и доп. - М.: Изд-во Моск. ун-та, 1990. - 344 с.
5. Carbonare LD, Pecoraro L, Franceschi LD, Piacentini G, Pietrobelli A. The psychophysical impact that COVID-19 has on children must not be underestimated. *Acta Paediatrica*. 2020;109(8):1679-1680. <https://doi.org/10.1111/apa.15347>.
6. Lee PI, Hu YL, Chen PY, et al. Are children less susceptible to COVID-19? *J Microbiol Immunol Infect*. 2020; 53(3):371-372. doi: 10.1016/j.jmii.2020.02.011.
7. Brodin P. Why is COVID-19 so mild in children? *Acta Paediatrica*. 2020;109(6):1082-1083. doi: 10.1111/apa.15271.
8. Tezer H, Bedir Demirdağ T. Novel coronavirus disease (COVID-19) in children. *Turk J Med Sci*. 2020;50(SI-1):592-603. doi: 10.3906/sag-2004-174.
9. Русинова Д.С., Никонов Е.Л., Намазова-Баранова Л.С., Глазкова Г.П., Вишнева Е.А., Кайтукова Е.В., Привалова Т.Е. Первые результаты наблюдения за детьми, переболевшими COVID-19 в Москве. *Педиатрическая фармакология*. 2020; 17(2): 95-102. doi: 10.15690/pf.v17i2.2095. <https://github.com/CSSEGISandData/COVID-19>.
10. Колыванова С.С., Пушникова М.А., Литвиненко С.И., Фишер Т.А. Психофизиологический и соматический статус спортсменов – участников Кубка мира по зимнему плаванию. *Личность в экстремальных условиях и кризисных ситуациях жизнедеятельности*. 2020; 10: 87-96.

**Ключевые слова:** закаливание; Google-анкета; иммунный статус; инфекционные заболевания; респираторные заболевания; Covid-19.

**Дополнительная информация:** Работа выполнена по гос. заданию, согласно Плану НИР ТюмНЦ СО РАН на 2018-2020 годы, протокол №2 от 8.12.2017 (Приоритетное направление IX.133. Программа IX.133.1. Проект: IX.133.1.4. Криобиологические процессы на суше и в прибрежной части Карского моря в условиях повышения среднегодовых температур) и при поддержке научно-исследовательского проекта по Тюменской области «Регион Здоровья».

Авторы выражают благодарность председателю Федерации закаливания и спортивного зимнего плавания Тюменской области Салмину А.П.

## ВОЗМОЖНОСТИ ПРИМЕНЕНИЯ МЕТОДОВ РЕГИОНАЛЬНОЙ ЛИМФАТИЧЕСКОЙ ТЕРАПИИ В СИСТЕМЕ ПЕРВИЧНОЙ МЕДИКО-САНИТАРНОЙ ПОМОЩИ

<sup>1</sup>Хакимов В.А., <sup>2</sup>Саидходжаева Д.Г., <sup>2</sup>Джумабаев Э.С.,  
<sup>1</sup>Хакимова З.К.

*<sup>1</sup>Центр развития профессиональной квалификации медицинских работников, г. Ташкент, Республика Узбекистан; <sup>2</sup>Андижанский государственный медицинский институт, г. Андижан, Республика Узбекистан  
[hva-kaf@umail.uz](mailto:hva-kaf@umail.uz)*

**Введение.** Концепция регионального влияния на лимфатическую систему предложена в 1982 году профессором С.У. Джумабаевым (Андижан). Её сущностью является прицельное, дифференцированное, экономное влияние на лимфатическую систему поражённого патологией органа или группы органов составляющих отдельный регион лимфатической системы [1, 3]. Одной из основополагающих целей была разработка универсальной платформы для применения в практическом здравоохранении, в том числе в системе первичной медико-санитарной помощи. Была поставлена задача – разработка универсальных, эффективных, технологически простых методов, не требующих сложного, дорогостоящего оборудования и в большинстве своём выполнимого средним медицинским персоналом.

**Цель работы** – представление возможностей применения методов региональной лимфатической терапии в системе оказания первичной медико-санитарной помощи населению.

**Материалы и методы.** Комплексом проведенных анатомических, экспериментальных, фармакокинетических, клинических исследований: а) обоснована роль лимфатической системы в возникновении и развитии ряда типологических патологических процессов; б) разработаны регионы приложения лимфатического воздействия; и) определены препараты для лимфатического воздействия и алгоритмы их применения. Методы региональной лимфатической терапии характеризуют: доступность, клиническая эффективность, экономическая обоснованность, простая техника исполнения, минимальные требования к обслуживанию больных получающих данные методы воздействия. Принимая во внимание нестандартность предлагаемой методики для понимания практикующими специалистами, с 1989 года начато обучение врачей и среднего медицинского персонала основам клинической лимфологии. В 2001 году приказом министра здравоохранения создано специализированное отделение клинической лимфологии на базе многопрофильной клиники Андиганского государственного медицинского института. Накопленный экспериментально-клинический базис даёт основание для классифицирования региональной лимфатической терапии не только как лечебной технологии, но и как метода введения лекарственных средств в организм.

**Результаты и обсуждение.** Сравнение региональной лимфатической терапии (в качестве метода введения) и традиционных методов введения лекарственных средств в организм с точки зрения повышения эффективности использования выделяемых средств, снижения риска внутрибольничных инфекций и негативного воздействия лекарственных препаратов на организм человека выявило следующие особенности регионального лимфатического воздействия: снижение курсовой дозы препаратов в 1,5-2,0 раза; сокращение количества инъекций в 2-3 раза; сокращение длительности лечения на 10-25%; стоимости стационарного лечения на 25-40% против таковых показателей традиционных методов введения.

Указом Президента Республики Узбекистан УП-6110 от 12 ноября 2020 года «О мерах по внедрению принципиально новых механизмов в деятельность учреждений первичной медико-санитарной помощи и дальнейшему повышению эффективности проводимых в системе здравоохранения реформ» предусмотрено укрепление первичной медико-санитарной помощи, внедрение современного менеджмента, повышение эффективности системы финансирования, создание специальных бригад помощи семейным врачам, состоящим из профильных средних медицинских работников [2].

**Выводы.** При разработке отдельных методов региональной лимфатической терапии основывались на том, что основная часть инфраструктуры системы здравоохранения, кадрового потенциала локализуется в первичном звене здравоохранения. Принимали во внимание, что основная часть манипуляций по введению лекарственных средств в организм выполняется средним медицинским персоналом. На основе накопленного опыта и исходя из поставленных Указом Президента Республики Узбекистан УП-6110 от 12 ноября 2020 года задачи будут адаптироваться/разрабатываться методы регионального лимфатического воздействия для системы первичной медико-санитарной помощи и алгоритмы.

#### **Литература:**

1. Справочник по клинической лимфологии. Под ред. С.У. Джумабаева, В.А.Хакимов. – Ташкент. - Ибн Сино. -1999. -325 с.
2. Указ Президента Республики Узбекистан УП-6110 от 12 ноября 2020 года «О мерах по внедрению принципиально новых механизмов в деятельность учреждений первичной медико-санитарной помощи и дальнейшему повышению эффективности проводимых в системе здравоохранения реформ». <https://www.lex.uz/docs/5100679>.
3. Regional Lymphatic Therapy. Edited by Jumabaev S.U., Khakimov V.A. PIEAS. -Nilore. - 1998. -314 p.

**Ключевые слова:** региональная лимфатическая терапия; метод введения лекарственного средства; первичная медико-санитарная помощь.

## РЕГИОНАЛЬНАЯ ЛИМФАТИЧЕСКАЯ АНТИБИОТИКОТЕРАПИЯ В КОМПЛЕКСНОМ ЛЕЧЕНИИ ГНОЙНО-ВОСПАЛИТЕЛЬНЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ ПРИДАТОЧНОГО АППАРАТА ГЛАЗА

Хакимова З.К., Хакимов В.А., Комилов Х.М., Хакимов С.В.

*Центр развития профессиональной квалификации медицинских  
работников, г. Ташкент, Республика Узбекистан*

[hva-kaf@umail.uz](mailto:hva-kaf@umail.uz)

**Введение.** Значимость проблемы улучшения результатов лечения гнойно-воспалительных заболеваний придатков глаза обусловлена высокой частотой случаев временной нетрудоспособности, возможностью развития осложнений, а также ролью данной патологии как причины возникновения воспалительных процессов оболочек глаза [1-3].

**Цель работы** – улучшение результатов лечения гнойно-воспалительных заболеваний придаточного аппарата глаза путём внедрения метода региональной лимфатической антибиотико-терапии.

**Материалы и методы.** Изучены результаты лечения 130 больных госпитализированных в отделение офтальмологии многопрофильной клиники Андиганского государственного медицинского института. После установления диагноза больные получали базовый для всех групп комплекс консервативной терапии включающий антибиотики, анальгетики, физиотерапевтические процедуры, инстилляциии растворов антисептиков, общее лечение. По методу проведения антибиотикотерапии больные разделены на две группы. В контрольной группе (65 больных) антибиотик вводился внутримышечно 3-4 раза в сутки в течение 4-8 дней. В основной группе (65 больных) получали региональную лимфатическую антибиотикотерапию через околоушную клетчатку 1 раз в сутки в течение 3-5 дней. В основной группе в качестве лимфостимуляторов использованы лазикс, гепарин в дозе 20-50% официальной дозы. Консервативное лечение было начато у 50 больных контрольной группы и 40 больных основной группы.

**Результаты и обсуждение.** В контрольной группе лечение, включающее внутримышечную антибиотикотерапию в течение одного-трёх суток, не дало эффекта у двадцати восьми больных

(43%), которые оперированы в связи с формированием гнойника. В основной группе вынужденной операции подвергнуты лишь пять (7,7%) больных, то есть в 5,5 раз меньше чем в контрольной группе. Консервативное лечение оказалось эффективнее в более чем полтора раза в основной группе. Пятнадцати больным контрольной группы и двадцати пяти больным основной группы имевших при поступлении сформированный гнойник выполнялась экстренная операция. В послеоперационном периоде они получали антибиотики согласно делению на группы. Анализ динамики показателей в сравниваемых группах свидетельствует, что в основной группе положительная динамика наступала в среднем на 2-4 дня раньше чем в контрольной. Показательно практически двукратное сокращение сроков антибиотикотерапии в основной группе по сравнению с контрольной.

**Выводы.** Критериями эффективности региональной лимфатической терапии в лечении гнойно-воспалительных заболеваний придаточного аппарата глаза являются: улучшение результатов лечения, сокращение сроков лечения, существенное сокращение количества вводимых антибиотиков без ущерба эффективности проводимого лечения (в 2-4 раза), уменьшение количества инъекций (в 2-4 раза), снижение себестоимости лечения. Нами разработан алгоритм применения региональной лимфатической терапии через окологлазную клетчатку при гнойно-воспалительных заболеваниях придаточного аппарата глаза.

#### **Литература:**

1. Лимфатическая терапия в хирургии. Под ред. С.У. Джумабаева. - Ташкент. – Ибн Сино. –1991. –240 с.
2. Справочник по клинической лимфологии. Под ред. С.У. Джумабаева, В.А.Хакимов. – Ташкент. - Ибн Сино. -1999. -325 с.
3. Хакимова З.К., Комилов Х.М., Хакимов В.А. Особенности региональной лимфатической терапии в офтальмологической практике. - Ташкент тиббийёт академияси ахборотномаси. -2020. - №3. -138-140 б.

**Ключевые слова:** гнойно-воспалительные заболевания придатков глаза; региональная лимфатическая антибиотикотерапия.

ВОЗМОЖНОСТИ УЛЬТРАЗВУКОВОЙ ДИГНОСТИКИ  
В ОЦЕНКЕ ВЫРАЖЕННОСТИ ОТЁКА  
ПРИ ВТОРИЧНОЙ ЛИМФЕДЕМЕ ВЕРХНЕЙ КОНЕЧНОСТИ

\* Хапаев Р.С., Нимаев В.В., Шумков О.А., Смагин М.А.,  
Солуянов М.Ю., Летягин А.Ю.

*Научно-исследовательский институт клинической  
и экспериментальной лимфологии – филиал ФИЦ ИЦиГ СО РАН,  
г. Новосибирск, Россия  
[rskhapaev@outlook.com](mailto:rskhapaev@outlook.com)*

**Введение.** Ультразвуковое исследование мягких тканей (УЗИМТ) является визуализирующим методом обследования, позволяющим выполнять количественную оценку толщин различных слоёв мягких тканей, а также качественную оценку их структуры (Ueda-Iuchi T, 2015). Характерными для лимфедемы изменениями являются: 1) увеличение толщины подкожно-жировой клетчатки как основная причина отёка при лимфедеме в отличие от отёков вследствие венозной недостаточности; 2) формирование жидкостных полостей в клетчатке, являющихся расширенными пре-лимфатическими пространствами вследствие дренажной дисфункции; 3) диффузное равномерное повышение эхогенности клетчатки, обусловленное фиброзом ткани вследствие рецидивирующих воспалительных процессов; 4) увеличение толщины кожи при длительно существующем отёке. Оценка количества свободной жидкости в клетчатке, как, впрочем, и характер изменения её эхогенности, позволяют прогнозировать эффективность планируемой компрессионной терапии (O'Donnell TF Jr, 2017). Планиметрия признаётся хорошим инструментом для оценки выраженности отёка, но многие в качестве недостатка приводят её высокую оператор-зависимость (Lee JH, 2013; Suehiro K, 2013). Не были выявлены специфические именно для лимфедемы изменения, позволяющие проводить дифференциальную диагностику с отёками подкожно-жировой клетчатки иной этиологии. Были описаны лишь наиболее типичные для лимфедемы особенности распределения и локализации тех или иных изменений (Suehiro K, 2014). К сожалению, методологические подходы к выполнению УЗИМТ разнятся от исследования к исследованию. В большинстве работ измерения

проводились в различных симметричных точках либо на разных уровнях конечности, либо на одном уровне, но из доступов с нескольких сторон конечности. Исследования обычно имели оценочный характер, поэтому размер выборок в них был относительно мал. В нашем институте УЗИМТ при лимфатических отёках применяется с 1996 г. по изначально стандартизированной методике, что позволило накопить достаточный объём материала для выявления глобальных закономерностей (Хапаев Р.С., 1999). Текущая работа является пилотной в этом направлении. Начать мы решили с изучения результатов обследования пациентов с вторичной лимфедемой верхних конечностей, как наиболее однозначной в этиологическом и патогенетическом аспектах патологии.

**Цель работы** – оценить диагностические возможности ультразвуковой планиметрии мягких тканей при вторичной лимфедеме верхней конечности.

**Материалы и методы.** Под нашим наблюдением находились 383 пациентки с вторичной лимфедемой верхней конечности, развившейся в отдалённом периоде после радикального либо органосохраняющего хирургического лечения по поводу злокачественного образования в молочной железе. Средний возраст пациенток составил  $58,8 \pm 10,0$  лет, рост  $159,6 \pm 7,7$  см, вес  $80,7 \pm 13,9$  кг. Всего проанализировано 1311 результатов УЗИМТ верхних конечностей, выполненных за период с 2000 по 2020 годы при первичном контакте, в ближайшем и отдалённом периодах после стационарного преимущественно консервативного лечения. В 297 случаях одновременно с УЗИМТ проводилась волюмометрия обеих верхних конечностей. Помимо оценки выборки целиком, было выделено 10 групп пациентов в зависимости от величины индекса массы тела (ИМТ), округлённого до целого значения:  $\leq 25$  (100 человек), 26-28 (212 человек), 29-31 (240 человек), 32-34 (177 человек), 35-37 (148 человек), 38-40 (81 человек), 41-42 (38 человек), 43-44 (11 человек), 45-48 (8 человек),  $\geq 49$  (10 человек). Сканирование выполнялось в положении пациента лёжа на боку, противоположном стороне исследования. Исследуемая конечность располагалась сверху вдоль туловища, ладонной поверхностью кисти на бедре. Для повышения воспроизводимости использовались

костные структуры. Во избежание получения косых срезов добивались максимальной чёткости контуров поверхностной фасции и отчётливой визуализации мышечных волокон. Для исключения деформации тканей датчик устанавливался с минимальным давлением. Измерения толщины мягких тканей выполнялись в симметричных точках на четырёх уровнях каждой конечности: 1) средняя треть плеча – датчик устанавливался по заднелатеральной поверхности середины плеча в поперечной плоскости так, чтобы тень плечевой кости делила изображение на две равные половины, после чего датчик разворачивался на 90°; 2) верхняя треть предплечья – датчик устанавливался по латеральной поверхности предплечья чуть ниже локтевого сустава по продольной оси длинного разгибателя пальцев; измерения проводились на расстоянии 2 см от дистального края головки лучевой кости; 3) нижняя треть предплечья – датчик устанавливался по латеральному краю задней поверхности предплечья чуть выше лучезапястного сустава, вдоль длинного лучевого разгибателя запястья с одновременным выведением шиловидного отростка лучевой кости; измерения проводились на расстоянии 1,5 см от наиболее поверхностной части отростка; 4) кисть – датчик устанавливался по передней поверхности кисти над серединой III пястной кости в поперечной плоскости, измерения выполнялись в её проекции. Измерение объёмов конечностей выполнялось методом суммации дисков высотой 5 см, на которые условно разбивается конечность на всём протяжении от основания 3 пальца. Объём рассчитывался по формуле  $V=0,13 \times (L_1^2 + L_1 L_2 + L_2^2)$ , как для всей конечности, так и по сегментно: кисть, предплечье, плечо. В качестве дистальной границы голени выбиралась метка на голени, максимально близкая к лучезапястному суставу, а в качестве проксимальной – метка, максимально близкая к суставной щели локтевого сустава.

**Результаты и обсуждение.** При проведении сравнительного анализа толщины кожи и подкожно-жировой клетчатки на интактной и на отёчной конечностях были выявлены статистически значимые различия ( $p < 0,01$ ) на всех уровнях сканирования. Показатели толщины мышечного слоя на плече достоверно не различались, но различия на предплечье, хоть и были малыми,

оказались статистически достоверными ( $p < 0,01$ ). На основании данных, полученных на здоровых конечностях, были рассчитаны диапазоны нормальных значений исходя из интервалов 5-95 и 10-90 процентиль для каждого уровня измерений. Помимо абсолютных значений было рассчитано соотношение толщины подкожно-жировой клетчатки к мышечному слою. Различия этих показателей также были высоко достоверны на всех уровнях измерений. Дополнительно был проведён сравнительный анализ результатов волюмометрии неотёчных конечностей, выполненных с интервалом 1-2 недели. Выявлено, что в 90% случаев различия объёмов в динамике на всех уровнях были близки к 10%. Эта величина была принята в качестве критерия, позволяющего верифицировать либо исключить отёк того или иного сегмента конечности. С учётом этих данных выполнена оценка чувствительности УЗИМТ при выявлении отёка. Однако ни по одному измерению ни на одном уровне не было зафиксировано высоких показателей чувствительно ни для 5-95, ни для 10-90 перцентильного диапазона. Самый большой показатель чувствительности наблюдался по толщине подкожно-жировой клетчатки на кисти, он составил 65% и 68% для 5-95 и 10-90 перцентильного диапазонов соответственно. При этом было получено большое количество случаев ложноположительных результатов по подавляющему большинству показателей. Например, у 68% пациенток толщина клетчатки на плече была в пределах нормальных значений, в то время как разница объёмов плеча отёчной и неотёчной конечностей составила более 10%. Описанное наблюдение сподвигло нас на разделение пациентов на несколько групп в зависимости от ИМТ, так как ожидаемо, что толщина подкожно-жировой клетчатки находится в прямой зависимости от этого показателя. При сравнительном анализе показателей УЗИМТ на отёчной и неотёчной конечностях сохранилась высокая статистическая достоверность ( $p < 0,01$ ) различий толщины кожи, клетчатки и соотношения клетчатка/мышца на всех уровнях практически во всех группах. Лишь в группах с ИМТ 43 и более различия либо не были достоверны, либо достоверность была низкой ( $p < 0,1$ ). Впрочем, это может быть объяснено крайней малочисленностью этих групп. Различия толщины мышечного слоя

практически на всех уровнях и во всех группах были недостоверными, что вполне ожидаемо исходя из патогенеза лимфедемы. Дополнительно был выполнен сравнительный анализ планиметрических показателей УЗИМТ на неотёчных конечностях в динамике через 1-2 недели от первичного обследования. Были вычислены 90 и 80 перцентили абсолютных значений и оценена встречаемость различных величин разброса среди групп пациентов. Так, погрешность измерений толщины подкожно-жировой клетчатки по 90 и 80 перцентилю на уровне плеча составила 0,41 см и 0,33 см соответственно, на уровне верхней трети предплечья – 0,3 и 0,2 см, на уровне нижней трети предплечья – 0,23 и 0,2 см, на кисти – 0,11 и 0,1 см. Выявленные диапазоны достоверности получаемых данных обязательно должны учитываться как при оценке показателей в динамике, так и при сравнительном анализе отёчной и неотёчной конечностей. Однако при расчёте относительной величины различий наблюдалась крайне высокая встречаемость больших значений. Так, в половине случаев она составляла более 20%, а в четверти наблюдений – более 30%. Анализ диапазонов достоверности для сравнительной оценки отёчной и неотёчной конечности показал их высокую чувствительность, особенно на уровне нижней трети предплечья и кисти в группах с ИМТ более 29.

**Выводы.** Представленные результаты демонстрируют высокий уровень применимости ультразвуковой планиметрии мягких тканей для оценки выраженности отёка у пациентов с лимфедемой. Однако обследование должно выполняться согласно утвержденной методологии. А результаты исследования должны оцениваться с учётом диапазонов погрешности, значения в пределах которых недостоверны. Последнее особенно важно при вычислениях относительных показателей динамики либо различий между группами.

#### **Литература:**

1. Хапаев Р.С., Любарский М.С., Мордвов С.А., Нимаев В.В., Колпаков М.А. Ультрасонографические критерии оценки состояния мягких тканей конечности при постмастэктомической

- лимфедеме. Бюллетень Сибирского отделения Российской академии медицинских наук. 1999. Т. 19. № 2. С. 140-143.
2. Lee JH, Shin BW, Jeong HJ, Kim GC, Kim DK, Sim YJ. Ultrasonographic Evaluation of Therapeutic Effects of Complex Decongestive Therapy in Breast Cancer-Related Lymphedema. *Ann Rehabil Med.* 2013 Oct; 37(5): 683–689.
  3. O'Donnell TF Jr, Rasmussen JC, Sevick-Muraca EM. New diagnostic modalities in the evaluation of lymphedema. *J Vasc Surg Venous Lymphat Disord.* 2017 Mar;5(2):261-273.
  4. Suehiro K, Morikage N, Murakami M, Yamashita O, Samura M, Hamano K. Significance of ultrasound examination of skin and subcutaneous tissue in secondary lower extremity lymphedema. *Ann Vasc Dis.* 2013;6(2):180-8.
  5. Suehiro K, Morikage N, Murakami M, Yamashita O, Ueda K, Samura M, Nakamura K, Hamano K. Subcutaneous tissue ultrasonography in legs with dependent edema and secondary lymphedema. *Ann Vasc Dis.* 2014;7(1):21-7.
  6. Ueda-Iuchi T, Ohno N, Miyati T, Dai M, Okuwa M, Nakatani T, Sanada H, Sugama J. Assessment of the interstitial fluid in the subcutaneous tissue of healthy adults using ultrasonography. *SAGE Open Med.* 2015; 3: 2050312115613351.

**Ключевые слова:** ультразвуковое исследование; лимфедема; постмастэктомическая лимфедема.

## ИННОВАЦИОННЫЕ СРЕДСТВА КОНТРОЛЯ ЭКССУДАЦИИ В МЕСТНОМ ЛЕЧЕНИИ ХРОНИЧЕСКИХ РАН

Храмылин В.Н.

*ГБОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова МЗ РФ, г. Москва, Россия*

[Khramilin\\_RGMU@mail.ru](mailto:Khramilin_RGMU@mail.ru)

Поддержание влажной среды в ране является основополагающим фактором заживления любой хронической раны. Изменение количества экссудата и его вязкости может негативно сказываться на репаративных процессах. Избыточное количество экссудата нарушает транспортировку факторов роста и клеточную

пролиферацию, повышается его протеолитическая активность, что может вести к нарушению целостности здоровой кожи в перираневой зоне. Экссудат хронической раны содержит избыточные количества воспалительных цитокинов и матриксных металлопротеаз, что является основой персистирующего воспаления и ведет к инактивации собственных факторов роста, деградации матриксных белков, нарушению синтеза коллагена и, в конечном итоге, к хронизации раневого процесса [1]. Избыточная экссудация приводит к мацерации околораневой зоны, способствуя увеличению размера раны. Избыточное количество экссудата ассоциировано с увеличением риска местной инфекции, а также способствует формированию биопленок, что играет огромную роль как в развитии местной инфекции, так и в нарушении репаративных процессов. В конечном итоге, все указанные изменения приводят к нарушению заживления раны. Помимо медицинских последствий, высокая экссудация требует более частой смены повязки, приводит к загрязнению одежды и окружающих предметов, что отражается на стоимости лечения и доставляет дискомфорт пациенту. Выбор способа контроля экссудата должен основываться на характеристиках раны и потребностях пациента. Существующие методы решения этой проблемы включают физическую терапию, например, подъем конечности, компрессионную терапию и терапию ран отрицательным давлением. Однако многим пациентам эти методы противопоказаны. Надлежащее применение современных инновационных перевязочных средств является основным способом контроля экссудата на уровне раны [1].

*Раневые повязки для контроля уровня экссудата.* Контроль количества экссудата – приоритетная задача в местной терапии хронических ран. С этой целью разработаны и применяются различные местные средства: альгинаты, повязки на основе гидроволокон, различные абсорбенты (целлюлозные волокна, суперабсорбенты (полимеры). Эффективность повязки в отношении контроля раневого экссудата следует оценивать не только по поглощаемому объему жидкости, но и по ее способности удерживать экссудат даже при приложении внешнего давления. Простые впитывающие перевязочные материалы, такие как хлопок,

пены, вискоза или полиэфирный текстиль, удерживают жидкость в порах между волокнами, подобно губке. Однако под давлением жидкость покидает поры и может вытекать из повязки. Интерактивные повязки, например, гидроколлоидные, альгинатные и повязки на основе гидроволокон, превращают жидкость в гель. Под компрессией гель изменяет форму, но удерживает жидкость. Это свойство позволяет уменьшить стекание жидкости по краям и снизить риск мацерации окружающих тканей, что особенно полезно, если пациент сидит или лежит на повязке, а также при проведении компрессионной терапии [2].

Материалы, образующие однородный вязкий гель, по-видимому, обладают лучшими абсорбционными свойствами. В последние годы несколько компаний представили раневые повязки на основе так называемых суперабсорбентов [3], которые обладают значительно более высокой поглощающей способностью, чем другие впитывающие повязки. К группе суперабсорбентов условно относят несколько наиболее часто используемых субстанций, а именно, карбоксиметилцеллюлозу и суперабсорбирующие полимеры, как правило, на основе полиакрилатов. Суперабсорбирующие полимеры способны поглощать и удерживать чрезвычайно большие объемы жидкости по сравнению с их собственной массой. Полимерные цепи представляют собой своего рода трехмерную сеть, которая удерживает воду и превращает ее в гель.

Одним из наиболее современных суперабсорбирующих перевязочных материалов является раневая повязка DryMax Extra, разработанная и изготовленная шведской компанией «Абсорбест» (Absorbest). Внутренний слой повязки выполнен из целлюлозы и суперабсорбирующих полимеров, заключенных в оболочку из полипропилена. Изделие вертикально впитывает раневой экссудат и превращает его в гель внутри повязки. За счет связывания жидкости в гель поддерживается адекватная влажная раневая среда, предотвращающая развитие мацерации и ускоряющая процесс восстановления тканей. Повязка способна впитывать и удерживать жидкость даже под давлением [4]. Повязка является модулятором протеаз, что имеет большое значение в активации процессов заживления раны [5]. Следует учитывать факт значительного

увеличения в объеме при впитывании больших количеств экссудата, что требует контроля. В этой связи не рекомендовано применение в полостных ранах и в условиях ограниченного объема. Для фиксации следует использовать когезивные бинты с эластичными свойствами или любой другой растяжимый фиксирующий материал. Суперабсорбирующие повязки не следует накладывать на кровоточащие раны (особенно при артериальном кровотечении). Нанесение различных кремов или мазей на раневую поверхность может ухудшать способность перевязочных материалов к поглощению и удержанию экссудата. Повязки, связывающие протеазы, не подходят для сухих ран или ран, покрытых струпом [4, 5].

Данные клинических исследований демонстрируют ряд дополнительных преимуществ применения суперабсорбентов: увеличение интервалов между перевязками; легкость применения, возможность двустороннего наложения; обеспечивает абсорбцию бактерий; ускорение заживления ран; уменьшение мацерации и запаха [5-7]. Применение повязки сопровождается уменьшением болевого синдрома и улучшает качество жизни пациентов. Применение суперабсорбирующей повязки DryMax Extra в реальной клинической практике позволяет снизить: частоту перевязок на 49%; стоимость трудозатрат на 33%; общие затрат на материалы и оплату труда за неделю в среднем на 55%.

Вторым направлением контроля экссудации можно считать терапию ран отрицательным давлением. Однако данный подход имеет ряд недостатков: высокая стоимость устройств и расходных материалов, ограниченное время функционирования носимых устройств, наличие специально обученного медицинского персонала. В настоящее время появилась альтернатива, а именно высокотехнологичная повязка капиллярного действия Vacutex, который специально разработан для контроля отека, уровня экссудата и перфузии в труднозаживающих ранах [8]. Vacutex удаляет и поглощает любой тип экссудата, фибрин, фиксируя его в средних слоях повязки, запатентованная 3х-слойная симметричная конструкция повязки Vacutex предотвращает обратное выделение в рану поглощенных субстанций и жидкостей, даже в условиях компрессии 1 и 2 классов. Vacutex можно накладывать любой

стороной, что сохраняет все его свойства и обеспечивает однонаправленное капиллярное действие. Vacutex имеет уникальную 3-слойную механически связанную структуру, которая была специально разработана для обеспечения постоянного и выраженного тока экссудата в средние слои повязки, что в какой-то степени напоминает создание постоянного отрицательного давления в ране. Данный эффект может быть усилен использованием нескольких слоев Vacutex, но при этом не требуется ни герметизации, ни использования электрической энергии [9].

Микрокапиллярная структура повязки обеспечивает защиту раневого края от мацерации, при этом сохраняется и поддерживается оптимальная влажная среда на поверхности раны. VACUTEX реактивирует заживление раны, улучшая оксигенацию как поверхностных (1 мм), так и глубоких (4-6 мм) слоев раны [8], уменьшает степень отека как дна раны, так и перираневого зоны даже в условиях компрессионной терапии и при использовании кожного трансплантата [8]. Результаты исследований позволяют рассматривать капиллярную повязку Vacutex как простую альтернативу терапии ран отрицательным давлением для амбулаторных пациентов с экссудирующими хроническими ранами.

**Заключение.** Избыточное выделение раневого экссудата или нарушение его состава может быть причиной различных нежелательных явлений, которые замедляют процесс заживления, оказывают негативное влияние на качество жизни пациентов и их опекунов и требуют значительной затраты общественных средств. Надлежащее применение современных инновационных перевязочных средств позволяет сэкономить время и деньги, а также повысить качество жизни пациентов.

#### **Литература:**

1. Expert working group; Satellite expert working group. Wound exudate and the role of dressings. A consensus document. Int Wound J. 2008 Mar;5 Suppl 1:iii-12. doi: 10.1111/j.1742-481X.2008.00439.x.
2. Stephen-Haynes J, Stephens C. Evaluation of a superabsorbent dressing in a primary care organization. Br J Community Nurs. 2012 Mar;Suppl:S36, S38-41. doi: 10.12968/bjcn.2012.17.sup3.s36.

3. Bain G. Case report on a non-healing venous ulcer utilizing a cellulose/super polymer dressing for exudates control. *Wound Practice and Research* 2008;16(4):186-91.
4. Pollard T (Ed.) *Wound Care Handbook 2010-2011*, p.182. *Journal of Wound Care*.
5. Allymamond A. Evaluation of a16 patient study using DryMax Extra dressing in four leg ulcers clinic. *Wounds UK*. 2011; 7:4
6. Hindhede A, Meuleneire F. A clinical case-series evaluation of a superabsorbent dressing on exuding wounds. *J Wound Care*. 2012 Nov;21(11):574, 576-80. doi: 10.12968/jowc.2012.21.11.574.
7. Larkö E, Persson A, Blom K. Assessment of super absorbent dressings' activity on biofilm using a novel 3D soft tissue based method. 2014; poster EWMA.
8. Wild T, Becker M, Winter J, Schuhschenk N, Daeschlein G, Siemers F. Hyperspectral imaging of tissue perfusion and oxygenation in wounds: assessing the impact of a micro capillary dressing. *J Wound Care*. 2018 Jan 2;27(1):38-51. doi: 10.12968/jowc.2018.27.1.38.
9. Deeth M, Pain L. VACUTEX: a dressing designed for patients, tailored by nurses. *Br J Nurs*. 2001 Feb 22-Mar 7;10(4):268-71. doi: 10.12968/bjon.2001.10.4.12354.

**Ключевые слова:** хроническая рана; суперабсорбенты; терапия отрицательным давлением; экссудат.

## БЛОКАДА ПЛЕЧЕВОГО СПЛЕТЕНИЯ В УСЛОВИЯХ ЛУЧЕВЫХ ПОВРЕЖДЕНИЙ

\*Худяков П.А., Потапов А.Л., Дербуггов В.Н.

*Медицинский радиологический научный Центр им. А.Ф. Цыба –  
филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» МЗ России  
[pasha lin@mail.ru](mailto:pasha_lin@mail.ru)*

На современном этапе развития онкологии неотъемлемой частью комбинированного метода лечения ЗНО различных локализаций является противоопухолевая лучевая терапия, и, в частности, такой социально и клинически значимой локализации как молочная железа. Комбинированный метод лечения рака молочной железы дает хорошие клинические результаты, увеличивая процент

радикально излеченных пациенток, но при этом увеличивается частота местных лучевых повреждений. Можно лишь предположить, что более 40 000 пациенток в год сталкиваются с лучевыми повреждениями после радикального лечения, т.к. статистики по данной проблеме не ведется и специализированных отделений, занимающихся их лечением крайне мало. Сочетание радикальной мастэктомии с лучевой терапией приводит к отеку верхней конечности более чем в 50% случаев. Постмастэктомический отек является наиболее частым проявлением постмастэктомического синдрома и по данным различных авторов составляет от 2,7% до 87,5% случаев [1]. Реконструктивно-пластические операции требуются при лимфедеме 3<sup>ей</sup> и выше степени [2]. Принимая во внимания тот факт, что значительная часть пациенток имеют сопутствующую патологию в сочетании с такими осложнениями лучевой терапии как пневмофиброз, кардиопатия [3], использование регионарной анестезии верхней конечности представляется более безопасным и перспективным методом обезболивания в сравнении с общей анестезией [4]. Совершенно очевидна необходимость оптимизации блокады плечевого сплетения в условиях наличия лучевого фиброза, лимфедемического отека и измененной анатомии области плечевого пояса и верхней конечности.

**Цель работы** – повышение эффективности и безопасности регионарной анестезии верхней конечности в раннем периоперационном периоде у пациенток с лучевыми повреждениями после комбинированного лечения рака молочной железы с применением ультразвуковой визуализации и нейростимуляции.

**Материал и методы.** Исследовали 2 группы больных (n=47). Исследуемая группа (n=32) включала пациентов с лимфостазом верхней конечности 3 и выше степени после комбинированного лечения рака молочной железы, включавшего лучевую нагрузку и хирургическое лечение. Контрольная группа (n=15) включала пациентов с онкологическими заболеваниями плеча и предплечья, которым лучевая терапия и хирургическое вмешательство до этого не проводилось, т.е. без анатомических дефектов. В обеих группах хирургическое вмешательство проводили в условиях комбинированной блокады плечевого сплетения межлестничным и подмышечным доступом с использованием нейростимуляции под контролем

ультразвуковой навигации. Для идентификации нервного сплетения использовали аппарат Стимуплекс HNS 12, В. Braun с силой тока 0,3-1,1мА, частотой 1-2 Гц. Применяли иглу стимулирующую Стимуплекс А со срезом 30° 20G×6”. Для УЗ-навигации использовали линейный датчик с частотой 8-10МГц в В-режиме. В качестве местного анестетика использовали 0,75% раствор ропивакаина – по 10-15мл на каждый вид доступа. Всем пациентам назначали дексаметазон 4мг внутривенно. Седацию, в случае необходимости, для обеспечения психологического комфорта во время операции обеспечивали мидазоламом в дозе до 5 мг. Среднее время операции составляло 90 минут. Оценивали электрофизиологические особенности параневральных областей и эффективные параметры нейростимуляции. Принимали во внимание состояние окружающих мягких тканей на основании УЗ-сканирования: плотность, подвижность, консистенция. Оценивали выраженность болевого синдрома во время операции и в раннем послеоперационном периоде, необходимость дополнительного назначения опиоидов и НПВС.

**Результаты.** Использование УЗ-навигации в условиях лучевых повреждений в точке приложения регионарного метода обезболивания выявило ряд анатомических особенностей и дефектов: увеличение толщины исследуемой ткани за счет отека; ограничение подвижности тканей за счет плотности и фиброза; слабая дифференцировка кожи и подкожной клетчатки; гиперэхогенность периневральной области. Совершенно очевидно, что перечисленные изменения окружающих тканей не дают полной уверенности в успехе блокады плечевого сплетения без применения нейростимуляции. Использование нейростимуляции способствует более точному подведению местного анестетика к нервному сплетению, тем самым увеличивает процент удачной блокады. Ключевым отличием параметров нейростимуляции в основной группе является повышенная прилагаемая сила тока. Эффективная сила тока в основной группе была не меньше 0,5мА, достигая величины в 1,1 мА у отдельных пациентов, в то время как в контрольной группе достаточно было применить силу тока не более 0,5мА (табл.).

Таблица. Распределение пациентов в зависимости от наличия лимфостаза и прилагаемой величины силы тока (n=47)

	Распределение пациентов в зависимости от прилагаемой силы тока, n (%)	
	0,3-0,5 мА	0,6-1,1 мА
Основная группа (n=32)	2 (6,6%)	30 (93,4%)
Контрольная группа (n=15)	15 (100%)	0

Таким образом, доля пациентов, которым требуется повышение прилагаемой силы тока, достоверно выше в основной группе. Была достигнута сопоставимая эффективность блокады плечевого сплетения в обеих группах. Половина больных в исследуемой группе не испытывала психологический дискомфорт при выполнении хирургического вмешательства – пациентки были в сознании и отказывались от седации. В периоперационном периоде введение опиоидов не потребовалось. Дополнительное введение НПВС потребовалось у 16% пациентов, и частота применения достоверно не различалась в обеих группах. Активизация пациентов в первые сутки после операции, отсутствие тошноты и рвоты были присущи в равной степени обеим группам. Безопасность процедуры – одно из условий использования данного метода обезболивания пациентов. Виды осложнения и частота возникновения общеизвестна [5, 6]. Наш скромный опыт следующий: пункция эпидурального пространства и внутрисосудистое введение МА не зафиксированы. Блокадой диафрагмального нерва осложнилась одна манипуляция. Синдром Горнера развился у 5<sup>ти</sup> пациенток. Зависимости частоты возникновения осложнений блокады плечевого сплетения от наличия лимфостаза у пациента не выявлено. Все осложнения имели обратимый характер.

**Выводы.** Предложенная методика анестезиологического обеспечения хирургических вмешательств по поводу лимфедемы на фоне лучевых повреждений является эффективной и безопасной. Использование УЗИ-навигации и нейростимуляции позволяет получить высокую эффективность и низкий процент осложнений, сопоставимый с результатами у пациентов без лучевых повреждений и анатомических дефектов. Непременным условием

успешной блокады плечевого сплетения в основной группе являлись сочетание УЗ-навигации и нейростимуляции. Необходимо использовать эффективные параметры нейростимуляции и УЗ контроль при введении МА. Применение методики позволило достичь полностью безопиоидного послеоперационного периода, отсутствия фатальных и тяжелых осложнений, требующих длительного лечения. Отказ от общей анестезии способствовал ранней активизации пациентов. Преимуществом регионарного метода обезболивания является снижение болевого синдрома в первые послеоперационные сутки и уменьшение нейро-эндокринного ответа на хирургическую агрессию [4].

### **Литература:**

1. Федеральные клинические рекомендации по диагностике и лечению постмастэктомического синдрома ФГБУ «МНИОИ» им. П.А. Герцена 2013г.
2. Поздние лучевые повреждения мягких тканей: этиология, патогенез, клиника, подходы к лечению *В.С. Васильев* *Анналы пластической, реконструктивной и эстетической хирургии*, № 2 2015 с.55-64.
3. Поздние лучевые повреждения органов грудной клетки *В.В. Пасов, Н.Д. Зубова, Е.М. Иволгин, А.К. Курпешева* *Сибирский онкологический журнал* №6 (36) 2009.
4. Хирургический стресс-ответ, его патофизиологическая значимость и способы модуляции *Овечкин А.М.* *Регионарная анестезия и лечение острой боли*. 2008; 3 (2): 49-62.
5. Осложнения периферических невралгических блокад *О. А. Тарабрин* *Регионарная анестезия и лечение острой боли*. Том VII. № 1. 2013 С.6-17.
6. Осложнения блокады плечевого сплетения. *Мигачев С. Л., Свиридов С.В.* *Регионарная анестезия и лечение боли*. Тематический сборник. Москва-Тверь. 2004. С.100-108.

**Ключевые слова:** регионарная анестезия; блокада; лучевые повреждения.

## МИКРОХИРУРГИЯ ГЛИОМ ОСТРОВКОВОЙ ДОЛИ ГОЛОВНОГО МОЗГА – КАК ДОСТИЧЬ ХОРОШЕЙ РАДИКАЛЬНОСТИ УДАЛЕНИЯ

<sup>1\*</sup>Чернов С.В., <sup>1</sup>Семин П.А., <sup>1</sup>Красильников С.Э., <sup>2</sup>Калиновский А.В.,  
<sup>2</sup>Зотов А.В., <sup>2</sup>Касымов А.Р., <sup>2</sup>Гормолысова Е.В., <sup>2</sup>Ужакова Е.К.  
<sup>1</sup>ФГБУ «Национальный Медицинский Исследовательский Центр  
им. акад. Е.Н. Мешалкина», г. Новосибирск, Россия; <sup>2</sup>ФГБУ  
«Федеральный Центр Нейрохирургии», г. Новосибирск, Россия  
[chernov.neuro@gmail.com](mailto:chernov.neuro@gmail.com)

**Введение.** Хирургия глиом островковой доли головного мозга в настоящее время не является эксклюзивной и невозможной. Это связано с развитием микрохирургических техник, возможностью нейрофизиологического мониторинга во время операций, внедрением в практику методов интраоперационной нейровизуализации (интраоперационное УЗИ, нейронавигация, интраоперационная МРТ), хирургии с пробуждением пациента [1, 2, 4, 7, 8]. Всё это позволяет удалять даже гигантские опухоли с хорошей радикальностью и низким процентом осложнений [6]. При этом ведущий симптом (эпилепсия) у большинства пациентов хорошо контролируется после операции, что значительно улучшает качество жизни пациентов [2, 10]. Существуют различные предпочтения хирургов по использованию доступов к инсулярным глиомам: трансильвиев, транскортикальный и комбинированный [3, 4, 8, 9]. В нашей серии все пациенты были оперированы с использованием трансильвиева доступа. По нашему мнению данный доступ является оптимальным, так как позволяет хорошо ориентироваться в анатомии данной области, видеть границы опухоли, быстро и эффективно произвести деваскуляризацию опухоли и контролировать ветви средней мозговой артерии.

**Цель работы** – оценить радикальность и частоту развития неврологического дефицита у пациентов в раннем послеоперационном периоде, оперированных по поводу инсулярных глиом разной степени злокачественности, а также определить факторы, влияющие на радикальность их удаления.

**Материалы и методы.** С ноября 2013 по февраль 2021 года в отделении нейроонкологии ФГБУ «Федеральный центр Нейрохирургии» и отделении нейрохирургии ФГБУ «НМИЦ имени

академика Е.Н. Мешалкина» г. Новосибирска было прооперировано 28 пациентов с первичными глиомами островковой доли различной степени злокачественности. Мужчин было 11 (39,3%), женщин – 17 (60,7%). Средний возраст больных составил 43 года (22-68 лет). По классификации Berger- Sanai чаще всего встречались гигантские опухоли: 18 (64,2%), две зоны занимали 5 (17,9%) новообразований, в пределах одной зоны располагались также 5 (17,9%) опухолей. По классификации Yasargil наиболее часто встречались опухоли Vb типа – у 15 (53,7%) пациентов, затем – Ша тип встретился у 10 (35,7%) пациентов, Шб тип – у 2 (7%), Va тип – в 1 (3,6%) случае. У 16 (57,2%) пациентов опухоль располагалась в правом не доминантном полушарии, у 12 (42,8%) было поражено левое полушарие. Эписиндром в клинической картине был представлен у 22 (78,6%) больных.

**Результаты и обсуждение.** За сутки до операции всем пациентам выполнялась МРТ головного мозга с контрастным усилением. Данные исследования тщательно анализировались, и составлялся детальный план оперативного вмешательства. Все пациенты были оперированы с использованием микрохирургической техники, ультразвукового деструктора и нейрофизиологического мониторинга. В качестве метода интраоперационной нейровизуализации у всех 28 пациентов была использована нейронавигация, а у 2 пациентов – дополнительно к этому применялось интраоперационное УЗИ исследование (интраоперационная сонография). Радикальность удаления оценивалась по результатам МРТ головного мозга с контрастом, выполненной в первые 24 часа после операции. При этом тотально опухоль была удалена в 11 (39,3%) случаях, субтотально – в 11 (39,3%) и парциально – в 6 (21,4%) случаях. Гистологически опухоли распределились следующим образом: в 9 (32,1%) случаях была обнаружена диффузная астроцитома Grade 2, в 15 (53,6%) случаях – анапластическая астроцитома Grade 3, у 3 (10,7%) пациентов – глиобластома Grade 4, и в 1 (3,6%) случаев – олигодендроглиома Grade 2. Время операции в среднем составило 3 ч 35 мин (min – 1 час 30 мин; max – 5 часов 55 минут). Средняя кровопотеря составила 300 мл (50-800 мл). Нарастание неврологического дефицита встретилось у 6 (21,4%) пациентов: у 3 пациентов

элементы сенсо-моторной афазии и у 3 – контрлатеральный умеренный гемипарез. У 2-х пациентов (7,1%) произошло кровоизлияние в ложе опухоли, не требующее повторного оперативного вмешательства.

**Выводы.** Микрохирургия инсулярных глиом является сложной задачей в связи с особенностями как сосудистой анатомии этой области, так и глубинным расположением самой островковой доли. Однако, несмотря на это, в настоящее время с использованием микрохирургической техники, интраоперационного нейрофизиологического мониторинга и методов интраоперационной нейровизуализации возможно в большинстве случаев удалить тотально опухоль, тем самым улучшив результаты общей выживаемости данных пациентов. Кроме того, исходя из нашего опыта, на радикальность удаления глубинных внутримозговых опухолей (в частности глиом островковой доли головного мозга) влияет несколько факторов: предоперационное планирование и детальное изучение микрохирургической анатомии данной области с идентификацией критических структур, таких как функциональные или речевые зоны, расположение магистральных артерий и их перфорантов, вен Сильвиевой щели и её глубины. Также на степень радикальности влияет микрохирургическая техника, выбор доступа (знание анатомии и ориентирование в хирургической ране) и опыт нейрохирурга. И, наконец, очень важный фактор – применение методов интраоперационной нейровизуализации (интраоперационная УЗИ, нейронавигация, нейрофизиологический мониторинг), что позволяет визуализировать остаточные фрагменты опухоли и удалить их.

#### **Литература:**

1. Duffau H: A personal consecutive series of surgically treated 51 cases of insular WHO Grade II glioma: advances and limitations. Clinical article. J Neurosurg 110:696–708, 2009.
2. Duffau H, Capelle L, Lopes M, Bitar A, Sichez JP, van Effenterre R: Medically intractable epilepsy from insular low-grade gliomas: improvement after an extended lesionectomy. Acta Neurochir (Wien) 144:563–573, 2002.
3. Neuloh G, Pechstein U, Schramm J: Motor tract monitoring during insular glioma surgery. J Neurosurg 106:582–592, 2007.

4. Roberto Rey-Dios, M.D.; Aaron A. Cohen-Gadol, M.D., M.Sc. Technical nuances for surgery of insular gliomas: lessons learned. *Neurosurg Focus*. 2013 Feb;34(2):E6. doi: 10.3171/2012.12.FOCUS12342.
5. Sanai N, Berger MS: Intraoperative stimulation techniques for functional pathway preservation and glioma resection. *Neurosurg Focus* 28(2):E1, 2010.
6. Sanai N, Polley M-Y, Berger MS: Insular glioma resection: assessment of patient morbidity, survival, and tumor progression. Clinical article. *J Neurosurg* 112:1–9, 2010.
7. Szelényi A, Bello L, Duffau H, Fava E, Feigl GC, Galanda M, et al: Intraoperative electrical stimulation in awake craniotomy: methodological aspects of current practice. *Neurosurg Focus* 28(2):E7, 2010.
8. Yaşargil MG, Krisht AF, Ture U, Al-Mefty O, Yaşargil D: Microsurgery of insular gliomas: part II: opening of the sylvian fissure. *Contemporary Neurosurg* 24(12):1-5, 2002.
9. Yaşargil MG, Krisht AF, Ture U, Al-Mefty O, Yaşargil D: Microsurgery of insular gliomas: part III: pathophysiology and clinical presentation. *Contemporary Neurosurg* 24(13):1–5, 2002.
10. Yaşargil MG, von Ammon K, Cavazos E, Doczi T, Reeves JD, Roth P: Tumours of the limbic and paralimbic systems. *Acta Neurochir (Wien)* 118:40–52, 1992.

**Ключевые слова:** глиома; островковая доля; микрохирургия; радикальность удаления; интраоперационная нейровизуализация.

#### АНАТОМИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ ЛИМФАТИЧЕСКОЙ СИСТЕМЫ

\*Шведавченко А.И., Оганесян М.В., Ризаева Н.А., Алиева Ф.Ф.  
 ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России  
 (Сеченовский университет), кафедра анатомии человека,  
 г. Москва, Россия  
[ashvedavchenko@bk.ru](mailto:ashvedavchenko@bk.ru)

Лимфатическая система состоит из лимфатических сосудов и узлов [4, 6, 9, 10]. Среди лимфатических сосудов выделяют: 1) начальное звено, состоящее из лимфатических капилляров;

2) промежуточное звено, включающее группу интраорганных и внеорганных сосудов, отводит лимфу в крупные лимфатические сосуды (коллекторы) и по ходу внеорганных сосудов располагаются лимфатические узлы и 3) конечное звено – коллекторные лимфатические сосуды (стволы и протоки), несущие лимфу в венозное русло. Лимфатические узлы являются особыми элементами лимфатической системы, располагающимися по ходу лимфатических сосудов. В них оттекает лимфа от внутренних органов, мышц, клетчатки и кожи. Протекая по синусам лимфатического узла, контактируя с различными лимфоидными участками узла, лимфа покидает его через выносящие лимфатические сосуды. Лимфатические узлы относительно полостных образований (грудной, брюшной и тазовой) можно подразделить на две группы: внутриволостные и вневолостные. Среди внутриволостных выделяют париетальные, находящиеся на стенках полости, и висцеральные, лежащие около органа. Вневолостные лимфатические узлы располагаются в области конечностей, шеи и головы. Среди них можно выделить соматические и висцеральные. В большинстве случаев – это узлы соматические, которые получают лимфу в основном от мышц и кожи. По глубине залегания вневолостные лимфатические узлы, например, паховые, относительно фасции подразделяются на глубокие и поверхностные. По отношению к поверхности кровеносных сосудов лимфатические узлы (висцеральные, париетальные и соматические) подразделяют: на латеральные, медиальные, передние, задние и промежуточные (между веной и артерией), например, по отношению к брюшной аорте выделяют узлы – преаортальные, ретроаортальные, латероаортальные и интераортокавальные. Лимфатические узлы, как структурные образования лимфатической системы, возникли на определённом этапе развития животного мира. Они имеются у ряда представителей класса птиц и широко представлены у млекопитающих. Согласно данным классической морфологии, лимфатическая система состоит из совокупности различных по размерам и протяженности лимфатических сосудов, по ходу которых располагаются лимфатические узлы, которые играют важную роль в защитных реакциях организма, являются биологическими фильтрами, в них

происходит задержка инородных частиц, микроорганизмов и их обезвреживание. Узлы также являются органами лимфоцитопоеза, участвуют в перераспределении жидкости и форменных элементов между кровью и лимфой. Мы считаем, что лимфатические узлы можно рассматривать, как интегративное образование, соединяющее в себе производное лимфатических сосудов в виде так называемых синусов, и структурных элементов иммунной системы, представленных мозговыми тяжами, паракортикальной зоной и лимфоидными узелками [6]. Содержательные определения лимфатического узла находим у Петренко В.П.: «По строению ЛУ (лимфатические узлы) – это комплекс лимфатических сосудов (ЛС) и кровеносных сосудов с тесными взаимоотношениями между ними и лимфоидной тканью, или ЛУ могут быть представлены как видоизмененные экстраорганные ЛС с локально компартментализованной, сильно разветвленной полостью». Лимфатические узлы грудной полости разделяются на париетальные (передние, задние и нижние) и висцеральные (передние средостенные, средние средостенные, или трахеобронхолегочные и задние средостенные). Мы представили в данной классификации дополнение в виде средних средостенных, или трахеобронхолегочной группы. Для париетальных лимфатических узлов грудной полости характерны мелкие размеры, небольшое количество и частота встречаемости. Так, нижние диафрагмальные лимфатические узлы по отдельным группам выявляются от 10% до 75% случаев. Анатомической особенностью окологрудных лимфатических узлов является формирование цепочки узлов, располагающих по ходу внутренних грудных кровеносных сосудов, в которой узлы в верхней части встречаются чаще, чем нижней. Среди висцеральных лимфатических узлов (для передних и особенно средних средостенных лимфатических узлов) отмечается более крупные размеры, значительное количество и большая частота встречаемости. Согласно анатомо-топографическим особенностям, парааксиллярные, или околоподмышечные (межгрудные и дельтогрудные) лимфатические узлы имеют мелкие размеры, встречаются в небольшом количестве и в незначительном проценте случаев по сравнению с подмышечными лимфатическими узлами. Это связано на наш взгляд с расположением парааксиллярных

лимфатических узлов вне углубления (ямки) и между мышцами, прилегающими к этим узлам. Жировая клетчатка подмышечной ямки (полости) формирует «ложе» для лимфатических узлов и ограничивает воздействия расположенных рядом с ними мышц и фасций, которые являются для лимфатических узлов механическим фактором, затрудняющим их образование и функционирование. Согласно литературным данным вокруг околоушной слюнной железы и в ее паренхиме располагаются околоушные лимфатические узлы [4]. Выделяют поверхностные (в количестве 1-4) и под капсулой между её дольками, глубокие околоушные узлы (в количестве 4-9). В системе поднижнечелюстной слюнной железы таких узлов не обнаружено. Считается, что появление лимфатических узлов в толще околоушной слюнной железы связано с поздней её инкапсуляцией в процессе развития. Относительно анатомических работ по околоушным лимфатическим узлам - имеются единичные исследования, выполненные на трупах плодов и новорожденных. Особенностью расположения лимфатических узлов считается наличие жировой клетчатки, играющей роль «подушки» и свободного пространства. Поэтому вопрос об анатомии глубоких околоушных лимфатических узлов требует дальнейшего исследования. Лимфатические капилляры – начальное звено в системе лимфатических сосудов. Стенки лимфатических капилляров состоят только из одного слоя эндотелиальных клеток [1-3, 5, 7-10]. Транспорт тканевой жидкости в просвет лимфатических капилляров осуществляется через межклеточные щели, расположенные между соседними клетками, и через эндотелиальные клетки посредством пиноцитоза [1-3, 5, 8-10]. Это способствует относительно свободному перемещению жидкости в просвет лимфатических капилляров. В.В. Куприянов [2] в 1969 году выделил в начальном отделе лимфопроводящих путей, между лимфатическими капиллярами и сосудами, лимфатические посткапилляры. Появление термина «лимфатический посткапилляр» выявило определённую тенденцию в исследовании лимфопроводящих путей. Основным доводом в пользу лимфатического посткапилляра выдвигается постулат, что он есть. В.В. Куприянов [2] и ряд исследователей [1, 3] отмечают, что лимфатический капилляр и посткапилляр имеют стенку, состоящую

из одного слоя эндотелиальных клеток. Морфологически они отличаются между собой только наличием створок клапанов у посткапилляра. Любой сосуд, выходящий из сети лимфатических капилляров, можно обозначить, согласно В.М. Петренко, как лимфатический посткапилляр. На основании данных собственного исследования (не приводя каких-либо обоснований) Петренко В.М. [3] пишет: «Первый клапан появляется в ЛПК (лимфатическом посткапилляре), который обычно сопровождает венулу. ЛПК выходит из сети ЛК (лимфатических капилляров). Клапаны ЛПК очень тонкие, ..., нередко имеют вид небольшого сгущения клеток» (?). В.М. Петренко утверждает, что данные структуры можно считать створками клапана. Лимфатические посткапилляры обеспечивают однонаправленность тока лимфы. Мы [4-6] не утверждаем, что рассматриваемая точка зрения на структуру лимфатического посткапилляра является ошибочной, но она требует достаточного обоснования. Мы уважительно относимся к нововведению, каким является новый структурный компонент в системе лимфатических сосудов как лимфатический посткапилляр. Возможно, определенность изменений по ходу начального звена лимфатического русла просматривается согласно данным авторов этой концепции, но представленные снимки из работы В.П. Петренко, по мнению В.Я. Бочарова [4-6], недостаточны убедительны. Мы просматривали иностранную литературу по данной тематике и не встретили какой-либо информации или сообщения. Если это важный структурный элемент начального участка лимфатических сосудов, то необходимо представить его в целостной системе микроциркуляции. Новая концепция или взгляд на проблему является толчком к исследованию, для подтверждения предложенного нововведения. Поэтому необходимы убедительные морфологические доказательства о наличии лимфатического посткапилляра.

#### **Литература:**

1. Борисов А.В., Урусамбетов А.Х., Болдуев В.А. Анатомия лимфангионов нижних и верхних конечностей человека / А.В. Борисов, А.Х. Урусамбетов, В.А. Болдуев. - Нальчик: Изд. центр "Эль-Фа", 1995, 78 с.

2. Куприянов В.В. Пути микроциркуляции (под световым и электронным микроскопом). Кишинев: Картя Молдовеняскэ, 1969. 260 с.
3. Петренко В.М. Топография лимфатических посткапилляров. // Успехи современного естествознания. – 2011. – № 5. – С. 67-69;
4. Сапин М.Р., Борзяк Э.И. Внеорганные пути транспорта лимфы. Изд. Медицина, Москва. 1982, 264 с.
5. Шведавченко А.И., Бочаров В.Я. О лимфатическом посткапилляре // Морфология. 2007. 131. (2). 81–83.
6. Шведавченко А.И., Михайленко О.С Лимфатическая система, как часть иммунной системы или целостное образование. Морфологические ведомости, 2008, №3-4, с.147-148.
7. Шведавченко А.И., Бочаров В.Я., Русских Т.Л., Никифорова Е.Е. К дискуссии о лимфатическом посткапилляре. Ученые записки, Санкт-Петербург, 2011, т.18, №2, с.164-165.
8. Шведавченко А.И., Бочаров В.Я., Оганесян М.В., Ризаева Н.А. Лимфатический посткапилляр. Актуальные вопросы морфологии. Труды Международной научной конференции посв.100-летию со дня рождения проф. Б.З. Перлина. Кишенёв, 2012, с.394-397.
9. Foeldi M, Foeldi E. Foeldi's Textbook of Lymphology: Elsevier Health Sciences. 2012, 672 p.
10. Vittet D. Lymphatic collecting vessel maturation and valve morphogenesis. Microvasc. Res. 2014, 96, 31-37.

## БАРИАТРИЧЕСКАЯ ХИРУРГИЯ В ЛЕЧЕНИИ ПАЦИЕНТОВ С ОЖИРЕНИЕМ И ЛИМФЕДЕМОЙ

<sup>1</sup>Шумков О.А., <sup>1</sup>Нимаев В.В., <sup>2</sup>Анищенко В.В.

<sup>1</sup>Научно-исследовательский институт клинической  
и экспериментальной лимфологии – филиал ФИЦ ИЦиГ СО РАН,  
г. Новосибирск, Россия; <sup>2</sup>ФГБОУ ВО Новосибирский  
государственный медицинский университет Минздрава России,  
г. Новосибирск, Россия  
[shumkov2011@ngs.ru](mailto:shumkov2011@ngs.ru)

**Введение.** Существующие методы хирургического лечения лимфедемы конечностей можно разделить на три группы: первая - создание новых путей лимфатического оттока, основанная на

высокой регенеративной способности лимфатической системы; вторая – устранение препятствий на пути лимфатического оттока путем наложения обходных сосудистых анастомозов; третья группа операций – резекционные, применяемые при отсутствии эффекта от комплексной противоотечной терапии или для устранения остаточного объема, а также при массивной локализованной лимфедеме [5]. К объемредуцирующим вмешательствам можно отнести и различные виды липосакции. Все вмешательства требуют применения компрессионного трикотажа тотчас по окончании операции. Известно, что ожирение является одним из факторов риска развития лимфедемы, при этом значительное и диспропорциональное увеличение объема конечностей снижает качество жизни пациентов и представляет трудности при подборе необходимого компрессионного трикотажа. При наличии ожирения применение липосакции для устранения дисфигурации без предварительного снижения массы тела не оправдано. С другой стороны, бариатрические операции, направленные на снижение массы тела при ожирении, не являются хирургическим методом лечения лимфедемы. Однако, при выполнении этих операций был отмечен эффект снижения объема конечностей, до операции трактуемых, как лимфедема [1, 3]. Многие авторы настаивают на необходимости дифференцировки понятий "лимфедема", "липедема" и "ожирение". Отмечая при этом, что только на основании клинических проявлений четкое разграничение данных состояний не во всех случаях достижимо [2, 4, 5].

**Цель работы** – провести анализ эффективности бариатрических операций (лапароскопическая продольная резекция желудка с двойным транзитом или лапароскопическое мини-гастрошунтирование) у больных с ожирением и лимфедемой нижних конечностей.

**Материалы и методы.** Проведено ретроспективное исследование 14 случаев хирургического лечения морбидного ожирения. Были выполнены два вида бариатрических операций лапароскопическим доступом – продольная резекция желудка с двойным транзитом (операция Санторо) и мини-гастрошунтирование, а также билиопанкреатическое шунтирование в

одном случае. Проведена оценка эффективности бариатрических вмешательств по динамике снижения массы тела. Проведена оценка эффективности операции по динамике уменьшения объема нижних конечностей.

**Результаты и обсуждение.** Соглашаясь со многими авторами, мы разделяем понятия "лимфедема", "липедема", "ожирение" [1-3]. Несмотря на то, что при любой из перечисленных выше клинических ситуаций, будет наблюдаться увеличение объема конечности, есть клинические симптомы, позволяющие разграничить данные состояния. Так, критериями лимфедемы нижних конечностей будут: локализация отека в дистальных отделах конечности, одностороннее поражение, наличие плотно-эластического отека и невозможность формирования кожно-подкожной складки на стопе и пальцах стопы, анамнестические данные о перенесенной роже конечности, анамнестические данные о появлении отека в молодом возрасте и до появления избыточной массы тела. Критериями липедемы будут: локализация отека в проксимальных отделах нижних конечностей, двусторонний характер поражения, мягко-эластическая консистенция отека, нормальные показатели лимфосцинтиграфии, отсутствие изменений эпидермиса [1, 2]. Критериями морбидного ожирения будут: наличие плотного двустороннего отека нижних конечностей, изменение окраски кожи до синюшного, наличие признаков индуративного целлюлита, анамнестические данные о развитии отека после значительного набора веса и прогрессировании отека вместе с избыточной массой тела и по мере развития гиподинамии. Во всех случаях может наблюдаться семейный анамнез заболевания. Под наблюдением были пациенты с индексом массы тела от 44 до 68 кг/м<sup>2</sup>. Мужчин было 6 человек. Из 14 пациентов, которым был выполнен тот или иной вариант бариатрической операции (лапароскопическая продольная резекция желудка с двойным транзитом, лапароскопическое мини-гастрошунтирование или билиопанкреатическое шунтирование) у одного пациента наблюдалась лимфедема нижней конечности. Результатом хирургического лечения стало уменьшение объема отека конечности на 19% и отсутствие рецидивов рожи. У трех пациентов с ожирением были признаки

липедемы нижних конечностей. После операции избыточный отек нижних конечностей уменьшился на 28% у двух пациентов и у одного на 16% от первоначального. Остальные 10 пациентов имели увеличенный объем нижних конечностей, соответствующий общему ожирению. У данной категории пациентов отмечено наибольшее уменьшение объема нижних конечностей (45%-62%). Также, у этой категории пациентов отмечено значительное уменьшение плотности отека. При этом, у всех пациентов отмечено снижение массы тела в среднем на 8-12 кг в месяц.

**Выводы.** После бариатрической операции у всех пациентов одновременно со снижением массы тел наибольшее уменьшение объема нижних конечностей отмечено на уровне бедер. У пациента с лимфедемой нижних конечностей и рецидивирующей рожей отмечено уменьшение объема и прерращение рецидивов рожи. Таким образом, бариатрические операции способствуют уменьшению отека конечностей, как у пациентов с морбидным ожирением, так и пациентов с лимфедемой и липедемой нижних конечностей. Однако, функциональное состояние лимфатических сосудов, вероятно, не претерпевает изменений после бариатрических операций и требует дальнейшего исследования.

#### **Литература:**

1. Redondo Galán C, García Bascones M, Marquina Valero MA: Lipoedema: symptoms, diagnosis and treatment. A literature review. (Article in Spanish). *Rehabilitacion (Madr)*. 2019, 53:104-110.10.1016/j.rh.2018.04.007.
2. Pereira de Godoy JM, Pereira de Godoy LM, Pereira de Godoy AC, Guerreiro Godoy MF: Bariatric surgery and the evaluation of subclinical systemic lymphedema. *J Surg Case Rep*. 2019, 2019:rjz028. 10.1093/jscr/rjz028.
3. Buso G, Depairon M, Tomson D, Raffoul W, Vettor R, Mazzolai L: Lipedema: a call to action!. *Obesity*. 2019, 27:1567-1576. 10.1002/oby.22597.
4. Buck DW 2nd, Herbst KL. Lipedema: a relatively common disease with extremely common misconceptions. *Plast Reconstr Surg Glob Open* 2016; 4: e1043.

5. R.A. Maclellan, D. Zurakowski, F.D. Grant, A.K. Greene, Massive localized lymphedema: a case-control study, J. Am. Coll. Surg. 224 (2) (2017 Feb) 212–216.

**Ключевые слова:** лимфедема нижних конечностей; бариатрическая хирургия; ожирение.

МОРФОЛОГИЧЕСКИЕ ИЗМЕНЕНИЯ ДРЕНАЖНЫХ СТРУКТУР ГОЛОВНОГО МОЗГА И РЕГИОНАРНЫХ ЛИМФАТИЧЕСКИХ УЗЛОВ ПРИ СТАФИЛОКОККОВОМ МЕНИНГОЭНЦЕФАЛИТЕ В ЭКСПЕРИМЕНТЕ

\*Шурина Н.А., Машак А.Н., Оленев Е.А.

*ФГБОУ ВО Новосибирский Государственный Медицинский Университет Минздрава России, кафедра анатомии человека им. акад. Ю.И. Бородина, г. Новосибирск, Россия;*

*ГБУЗ НСО «Новосибирская клиническая центральная районная больница», р.п. Краснообск, Россия*

[nshurina@mail.ru](mailto:nshurina@mail.ru)

**Актуальность проблемы.** Изучение нейроинфекций, как и прежде, остается под пристальным вниманием исследователей. Основным осложнением бактериальных поражений центральной нервной системы является отек мозга. Патологию центральной нервной системы необходимо рассматривать с учетом лимфатического региона [1]. В лимфатическом регионе головного мозга особое значение имеют структуры лимфатической системы [4]. Первое звено (периваскулярные пространства, тканевые щели твердой оболочки мозга и т.д.) [1,2] непосредственно влияет на ликвородинамику, обеспечивая непрерывный процесс продвижения жидкости. Регионарные лимфатические узлы также представляют важное звено тканевого дренажа. Состояние дренажных путей головного мозга при нейроинфекциях остается не до конца изучено.

**Цель работы** – выявить морфологические изменения несосудистых путей микроциркуляции головного мозга, глубоких шейных и подвздошных лимфатических узлов при стафилококковом менингоэнцефалите.

**Материал и методы.** В эксперименте использованы 3-месячные белые крысы породы Wistar весом 160-170 грамм.

Животным ввели 2 тысяч микробных единиц (0,2 миллилитра) суточной культуры золотистого стафилококка в головной мозг через прокол между задней дугой 1-го позвонка и затылочной костью. Выводили из эксперимента через 8 и 24 часа под эфирным наркозом путем декапитации. Для исследования были взяты: головной мозг, твердая оболочка мозга, глубокие шейные и подвздошные лимфатические узлы. Обработка гистологического материала проводилась по общепринятым морфологическим методикам [3]. При световой микроскопии измерялась площадь перичеллюлярных пространств нервной ткани, периваскулярных пространств кровеносных сосудов головного мозга, тканевых щелей твердой мозговой оболочки, структура глубоких шейных и подвздошных лимфатических узлов.

**Результаты и обсуждение.** После инфицирования у животных в головном мозге выявлены существенные изменения, которые проявлялись нарушением выведения жидкости из интерстициума нервной ткани. Через 8 часов в веществе головного мозга наблюдались признаки отека, на что указывало разряжение нейроглии, и увеличение площади перичеллюлярных пространств на 20%. При этом площадь периваскулярных пространств была уменьшена на 25%. Площадь тканевых щелей твердой оболочки мозга через 8 часов увеличилась на 86%. Учитывая значение тканевых щелей в оттоке субарахноидальной жидкости, мы можем расценить расширение тканевых щелей, как усиление дренажа субарахноидального пространства. Вместе с тем наблюдалось уменьшение притока лимфы к глубоким шейным лимфатическим узлам (уменьшение площади краевого синуса в 1,6 раза) и продвижение лимфы внутри лимфатических узлов (уменьшение площади мозгового синуса почти в 2 раза). Уменьшение площади краевого синуса может указывать на затруднение выведения ликвора за пределы черепа. В подвздошных лимфатических узлах, напротив, наблюдалось увеличение площади краевого и мозгового синусов на 57% и 28%. Учитывая, что шейные лимфатические узлы являются первыми на пути оттока ликвора [1 2], можно предположить, что усиление транспортной функции подвздошных лимфатических узлов через 8 часов связано с отсутствием в них воспалительного процесса. По истечении суток отмечено

расширение периваскулярных пространств на 18%, но при этом их площадь была меньше нормы на 12%. Вместе с тем наблюдались признаки нарастания отека мозга, на что указывало разряжение пограничной нейроглии и возрастание площади перичеллюлярных пространств еще на 3%. Расширение периваскулярных пространств в данном случае, по-видимому, произошло в результате застоя ликвора, так как к этому времени в твердой оболочке мозга наблюдались деструктивные изменения, и была уменьшена площадь тканевых щелей на 61% (по сравнению с предыдущими показателями). В глубоких шейных лимфатических узлах площадь краевого синуса уменьшилась еще на 64% (в 2,5 раза меньше нормы). Площадь мозгового синуса была меньше нормы на 27%. Незначительное увеличение площади мозгового синуса к концу суток, скорее всего, произошло из-за застоя лимфы. К этому времени в подвздошных лимфатических узлах наблюдалось уменьшение площади краевого синуса на 28% и мозгового синуса на 27% меньше нормы. Эти изменения дают право предполагать вовлечение в воспалительный процесс подвздошные лимфатические узлы в результате проникновения в них патогенных бактерий из субарахноидального пространства.

**Выводы:** При стафилококковом инфицировании:

- 1) происходит сужение периваскулярных пространств кровеносных сосудов головного мозга, что приводит к затруднению оттока тканевой жидкости и отеку мозга;
- 2) транспортная функция подвздошных лимфатических узлов снижается через сутки после инфицирования, в то время как транспорт лимфы в глубоких шейных лимфатических узлах уменьшается уже через 8 часов.

**Литература:**

1. Бородин Ю.И. Регионарный лимфатический дренаж и лимфо-детоксикация. Морфология: научно-теоретический медицинский журнал. 2005; 127 (4): 25-28.
2. Бородин Ю.И., Песин Я.М. Мозг и жидкие среды организма. Новосибирск-Бишкек, 2005. С.184.
3. Волкова О.В., Елецкий Ю.К. Основы гистологии и гистологической техники. Москва. Медицина. 1982. 346 с.

4. Николенко В.Н., Оганесян М.В., Яхно Н.Н. и др. Глимфатическая система головного мозга: функциональная анатомия и клинические перспективы. Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. 2018;10(4):94–100.

**Ключевые слова:** глимфатическая система; спинномозговая жидкость; лимфатические узлы; менингоэнцефалит; головной мозг.

ВЛИЯНИЕ СОРБЕНТА, МОДИФИЦИРОВАННОГО МЕЛАТОНИНОМ, НА КЛЕТОЧНЫЙ СОСТАВ СЕЛЕЗЕНКИ МЫШЕЙ, СОДЕРЖАВШИХСЯ В УСЛОВИЯХ КРУГЛОСУТОЧНОГО ОСВЕЩЕНИЯ

<sup>1,2\*</sup>Шурлыгина А.В., <sup>1</sup>Рачковская Л.Н., <sup>1</sup>Мичурина С.В.,  
<sup>1,2</sup>Серых А.Е., <sup>3</sup>Мирошниченко С.М., <sup>1,2</sup>Королев М.А., <sup>1</sup>Летягин А.Ю.  
<sup>1</sup>НИИ клинической и экспериментальной лимфологии – филиал  
ИЦиГ СО РАН, г. Новосибирск, Россия; <sup>2</sup>Новосибирский  
национальный исследовательский государственный университет,  
г. Новосибирск, Россия; <sup>3</sup>Федеральный исследовательский центр  
фундаментальной и трансляционной медицины,  
г. Новосибирск, Россия  
[anna\\_v\\_s@mail.ru](mailto:anna_v_s@mail.ru)

В настоящее время мелатонин расценивается как сигнальная молекула, модулирующая активность всех органов систем в зависимости от светового режима. Известно, что циркадный ритм продуцирования мелатонина зависит от интенсивности освещения – свет тормозит его образование, а снижение освещенности создает условия для повышения синтеза и секреции мелатонина [7]. Нарушение светового режима приводит к подавлению синтеза мелатонина и развитию десинхроноза. Десинхроноз, нарушает согласованность работы гомеостатических регуляторных систем, может также усугублять патогенность других повреждающих влияний. Показано, что у людей, часто попадающих в условия нарушенных циркадианных ритмов, увеличивается риск развития иммунодефицитных состояний, аллергических заболеваний, онкологических болезней [6]. Ряд эпидемиологических исследований показал связь между сменной работой и повышенным риском сердечно-сосудистых заболеваний и/или метаболическим синдромом

[8, 9]. В условиях влияния на организм человека антропогенных экологических факторов иммунный гомеостаз выступает в роли интегрального показателя здоровья индивидуума. Оптимальный уровень функционирования иммунной системы зависит от ее циркадианной периодической программы, представленной комплексом биоритмов, находящихся между собой в определенных фазовых взаимоотношениях. В связи с вышесказанным, актуален поиск возможностей восстановления нарушенных циркадиантных ритмов и, особенно, коррекции иммунных дисфункций, которые возникают при этом. В этом отношении перспективным является использование экзогенного мелатонина, который известен, как основной эндокринный синхронизатор биологических ритмов и иммуномодулирующий гормон [10]. В НИИ клинической и экспериментальной лимфологии в течение многих лет ведутся исследования в области применения в медицине сорбционных технологий. В настоящее время основные усилия сосредоточены на изучении эффектов модифицированных сорбентов, которые представляют собой комплекс пористого материала и активных молекул, иммобилизованных в порах, из которых они постепенно высвобождаются в жидкой среде, например, по мере прохождения через желудочно-кишечный тракт [5]. Такие препараты имеют целый ряд преимуществ перед традиционными лекарственными средствами, которые заключаются в следующем: а) постепенное высвобождение активной молекулы из пор сорбента обеспечивает пролонгированное действия препарата; б) сорбент связывает токсические вещества, образующиеся в организме в результате обменных нарушений, возникающих при заболевании; в) сорбент, входящий в состав препарата, адсорбирует излишек активных молекул, препятствуя передозировке препарата. В настоящее время в институте разработан модифицированный сорбент, в которых роль пористого носителя выполняет оксид алюминия с полидиметилсилоксаном, а в качестве активной молекулы используется мелатонин [2].

**Целью** настоящего исследования явилось изучение влияние сорбента, модифицированного мелатонином, на лимфоциты селезенки мышей, содержащихся при круглосуточном освещении.

**Материал и методы.** *Дизайн эксперимента.* В работе использованы мыши линии C57Bl/6J, самцы в возрасте 2-3 мес. Животные содержались 14 суток при круглосуточном освещении (модель светового десинхроноза) – фотопериод свет/темнота 24/0 ч. Были сформированы следующие группы: 1) интактные мыши, содержащиеся при световом режиме свет/темнота 12/12 ч; 2) мыши, содержащиеся при круглосуточном освещении; 3) мыши, содержащиеся при круглосуточном освещении, которым внутрижелудочно через зонд вводили дистиллированную воду в объеме 200 мкл; 4) мыши, содержащиеся при круглосуточном освещении, которым внутрижелудочно через зонд вводили водную суспензию сорбента; 5) мыши, содержащиеся при круглосуточном освещении, которым внутрижелудочно через зонд вводили мелатонин 1 мг/кг массы тела животного; 6) мыши, содержащиеся при круглосуточном освещении, которым внутрижелудочно через зонд вводили комплекс сорбента с мелатонином. *Методики.* Животных забивали на следующий день после последнего введения препаратов и воды. Извлекали селезенку, из которой приготавливали клеточную суспензию мягким раздавливанием в стеклянном гомогенизаторе. Для изучения распределения клеток по стадиям клеточного цикла измеряли количество внутриядерной ДНК по уровню включения иодид пропидия PI, уровень флуоресценции которого пропорционален количеству ДНК, с которым он связался. Спленциты фиксировали в ледяном 70% этаноле и хранили при -20°C до использования (в течение недели). После центрифугирования клетки промывали холодным фосфатно-буференным физиологическим раствором и инкубировали в течение 10 мин в гипотоническом растворе буфера экстракции для удаления низкомолекулярной ДНК с целью определения гиподиплоидного пика (SubG1) с последующей инкубацией клеток в течение 30 минут в буфере окраски, содержащем 50 µg/mL йодида пропидия (PI, Sigma, США) и 200 µg/mL РНКазы-А (Invitrogen, США), Флуоресценцию PI определяли на проточном цитофлуориметре («CYTOFLEX S100», «Beckman Coulter», США r, λEm=670 нм). Оценивали количество клеток с различным содержанием ДНК в фазах клеточного цикла: G0/G1, S, G2/M, а также в фазе апоптоза (гиподиплоидные ядра). Иммунофенотипирование В и Т лимфоцитов селезенки проводили по стандартной методике на

проточном цитофлюориметре («CYTOFLEX S100», «Beckman Coulter», США). Окраску клеток проводили согласно рекомендациям производителя. К 50мкл каждого образца добавляли по 3мкл антител APC CD3 и FITC CD19 в присутствии 1% альбумина. Далее проводили инкубацию в течение 30 мин, при комнатной температуре в темноте. Затем отмывали дважды в фосфатно-забуференном физиологическом растворе с добавлением 1% альбумина. После этого образцы исследовали с помощью проточной цитометрии. *Статистическая обработка* проводилась с помощью пакета программ «Statistica5». Определялись среднее арифметическое, стандартная ошибка. Достоверность различий между группами определялась при помощи критерия Манна-Уитни при  $p < 0,05$ .

**Результаты.** При круглосуточном освещении повышается количество клеток в селезенке, снижается процент лимфоцитов, повышается процент CD19+ клеток. Эти изменения можно объяснить нарушением суточных биоритмов пролиферации и миграции клеток иммунной системы при световом режиме, отличающемся от нормального. Введение комплекса мелатонина с сорбентом несколько снижает общее количество клеток и процент жизнеспособных клеток в селезенке, снижает отношение CD19+/CD3+, т.е. сдвигает соотношение Т- и В-лимфоцитов в сторону Т-клеток, что соответствует общим представлениям о действии мелатонина, как иммуностропного фактора, причем преимущественно в отношении Т-лимфоцитов. Исследование клеточного цикла спленоцитов показало, что при круглосуточном освещении снижается количество клеток S-фазе по отношению к интактным животным. В группе мышей, получавших комплекс сорбента с мелатонином, повышается процент клеток в фазе G2/M по отношению к группе с введением воды, клеток в фазах S и G2/M по отношению к группе с круглосуточным освещением.

**Обсуждение.** Из результатов проведенного исследования можно заключить, что использованный модифицированный сорбент обладает определенными особенностями действия на состав иммунокомпетентных клеток в таком органе лимфоидной системы, как селезенка. Селезенка – вторичный орган иммунитета, в котором формируется системный иммунный ответ при попадании антигена в кровь. Таким образом, состояние лимфоцитов селезенки (сплено-

цитов) определяет возможности иммунной системы реагировать на антигенное воздействие, нейтрализовать и элиминировать антиген из организма. Известно, что иммунная система функционирует в режиме суточной периодичности. В течение 24-часового цикла закономерно меняются процессы пролиферации и дифференцировки лимфоцитов, сила иммунного ответа, метаболический статус лимфоидных клеток [3]. Нарушение светового режима приводит к рассогласованию циркадных ритмов в иммунной системе и, соответственно, потере способности адекватно отвечать на антигенное воздействие, исходящее из внешней, или внутренней среды организма [4]. Это приводит к таким серьезным заболеваниям как: аутоиммунные, аллергические, онкологические. В настоящей работе показано, что содержание экспериментальных животных при круглосуточном освещении меняет клеточный состав селезенки, что можно объяснить нарушением суточных биоритмов пролиферации и миграции клеток иммунной системы при световом режиме, отличающемся от нормального. Введение сорбента, модифицированного мелатонином, привело к некоторому снижению общего количества клеток и процента жизнеспособных клеток в селезенке, но повысило количество спленоцитов, находящихся в активированном состоянии. Таким образом, сорбент, модифицированный мелатонином, привел к изменению количественного состава общего пула спленоцитов, что можно объяснить изменением суточной ритмичности пролиферации, дифференцировки и миграции лимфоцитов под действием мелатонина, входящего в состав препарата [1].

**Выводы.** Можно заключить, что использованный модифицированный сорбент обладает дополнительными иммуностропными свойствами по отношению к молекуле-модификатору.

#### **Литература:**

1. Литвиненко Г.И., Шурлыгина А.В., Грицык О.Б., Мельникова Е.В., Тендитник М.В., Авроров П.А., Труфакин В.А. Влияние мелатонина на морфофункциональные показатели эпифиза и органов иммунной системы у крыс при естественном световом режиме и круглосуточном освещении. *Бюллетень экспериментальной биологии и медицины*. 2015; 159(6): 704-707.
2. Мичурина С.В., Рачковская Л.Н., Ищенко И.Ю., Рачковский Э.Э., Климонтов В.В., Коненков В.И. Пористый сорбент с

- хронотропными свойствами на основе оксида алюминия. Патент РФ № 2577580 от 16.02.2016.
3. Труфакин В.А., Шурлыгина А.В., Дергачева Т.И., Литвиненко Г.И., Вербицкая Л.В. Хронобиология иммунной системы. *Вестник Российской академии медицинских наук*. 1999; 4: 40-43.
  4. Шурлыгина А.В., Ковшик И.Г., Хощенко О.М., Мельникова Е.В., Пантелеева Н.Г., Труфакин В.А. Влияние нарушенного светового режима на содержание интерферона гамма в плазме крови и пролиферативную активность клеток лимфоидных органов мышей. *Цитокины и воспаление*. 2010; 9(1): 21-24.
  5. Borodin Yu.I., Rachkovskaya L.N., Popova T.V., Kotlyarova A.A., Michurina S.V., Shurlygina A.V., Rachkovsky E.E., Robinson M.V., Madonov P.G., Korolev M.A., Letyagin A.Yu., Konenkov V.I. Modified sorbents for pharmacology. *Systems Biology and Biomedicine (SBioMed-2018): Symposium (21-22 Aug. 2018, Novosibirsk, Russia)*. - Novosibirsk: ICG SB RAS, 2018: 291
  6. Borugian MJ, Gallagher RP, Friesen MC, Switzer TF, Aronson KJ. Twenty-four-hour light exposure and melatonin levels among shift workers. *J Occup Environ Med*. 2005; 47(12):1268-75. doi: 10.1097/01.jom.0000184855.87223.77.
  7. Escames G, Ozturk G, Baño-Otálora B, Pozo MJ, Madrid JA, Reiter RJ, Serrano E, Concepción M, Acuña-Castroviejo D. Exercise and melatonin in humans: reciprocal benefits. *J Pineal Res*. 2012; 52(1):1-11. doi: 10.1111/j.1600-079X.2011.00924.x
  8. Karlsson B, Knutsson A, Lindahl B. Is there an association between shift work and having a metabolic syndrome? Results from a population based study of 27,485 people. *Occup Environ Med*. 2001; 58(11):747-52. doi: 10.1136/oem.58.11.747.
  9. Knutsson A. Health disorders of shift workers. *Occup Med (Lond)*. 2003; 53(2):103-8. doi: 10.1093/occmed/kqg048.
  10. Maestroni G.J. The immunotherapeutic potential of melatonin. *Expert Opin Investig Drugs*. 2001; 10(3):467-76. doi: 10.1517/13543784.10.3.467.

**Ключевые слова:** оксид алюминия; полидиметилсилоксан; сорбент; мелатонин; круглосуточное освещение; лимфоциты селезенки.

## К РАЗВИТИЮ ВЕРХНЕГО БРЫЖЕЕЧНОГО ЛИМФОКОЛЛЕКТОРА

<sup>1</sup>Шуркус В.Э., <sup>2</sup>Шуркус Е.А.

<sup>1</sup>ООО «Международный морфологический центр»,  
г. Санкт-Петербург, Россия; <sup>2</sup>СЗГМУ им. И.И. Мечникова,  
г. Санкт-Петербург, Россия  
[v-shurkus@mail.ru](mailto:v-shurkus@mail.ru)

**Введение.** В брыжейке тонкой кишки у плодов 16-32 нед, новорожденных, детей и взрослых различают три ряда узлов, расположенных по ходу аа. jejunales et ileales, а также центральную группу в ее корне [4-6, 8]. На путях лимфотока от правой половины толстой кишки описаны околокишечные, промежуточные и главные узлы, залегающие на разных уровнях вдоль а.ileocolica, а.colica dextra, а.colica media и их ветвей [1, 3, 5, 8, 9]. Из литературы известно о развитии зачатков узлов из скоплений мезенхимных клеток, которые впячиваются внутрь одного, двух или нескольких лимфатических сосудов у плодов 3-4-го месяцев [4,7]. Их заселение лимфоцитами происходит у плодов старше 11 нед [10]. Краевой синус формируется у плодов 13 нед, промежуточные корковые и мозговые синусы – у плодов 15-16 нед [2]. О развитии зачатков узлов центральной группы сведений нет, а суждения о генезе и строении верхнего брыжеечного лимфатического русла в раннем плодном периоде носят исключительно гипотетический характер. При этом допускают причастность к развитию брыжеечных путей сетевидных разрастаний лимфатических мешков поясничной области и сливающихся в брыжейке полостей в виде четок.

**Цель работы** – изучить генез и особенности строения верхнего брыжеечного лимфоколлектора на этапах становления, механизмы и динамику преобразований.

**Материал и методы.** Исследование выполнено на серийных срезах 30 трупов эмбрионов и плодов человека 5-11 нед, окрашенных гематоксилин-эозином, по Вейгерту и Ван Гизону, дополненных графической реконструкцией.

**Результаты и обсуждение.** Ремоделирование русла верхней брыжеечной вены при спирализации тощей, подвздошной и правой половины толстой кишки (дериватов пупочной петли) сопровождается выключением из кровотока и деструкцией части ее

притоков и анастомозов. Их стенка, образованная слоем эндотелия, на промежуточном этапе деструкции у плодов 9-й нед представлена дегенерирующими венозными эндотелиоцитами и частично клетками соединительной ткани. По завершении деструкции на месте разрушенных вен оформляются зачатки путей в виде слабо коммуницированных трехмерных экскаваций в соединительной ткани брыжейки. Их полость – просвет разрушенных вен, а первичная выстилка – клетки соединительной ткани. Вследствие открытой связи с интерстициальным пространством зачатки путей быстро увеличиваются в размерах. По диаметру они в 1,5-2 раза крупнее близлежащих персистирующих вен и имеют выраженную тенденцию к слиянию. У плодов 10 нед брыжеечные пути непрерывны на протяжении. Они имеют выстилку из лимфатического эндотелия и представлены парными каналами. Внутри брыжейки эти каналы залегают по бокам кишечных артерий и вен, при этом местами связаны друг с другом косыми и поперечными анастомозами. Выше – расположены кнаружи от крупных нервных стволов, которые сопровождают верхнюю брыжеечную артерию и вену. У плодов 11-й нед регистрируются экстралимфатические скопления мезенхимных клеток по ходу верхних брыжеечных лимфатических каналов, а у плодов 11 нед – множественные зачатки узлов. При разнообразии формы, обусловленной различиями количества и распределения мезенхимных клеток, их роднит инвагинационный модус формирования из скоплений мезенхимных клеток, которые находились за пределами лимфатических каналов (*intussusceptive lymphangiogenesis*). Они окружаются эндотелиальной выстилкой лимфатических каналов с трех и четырех сторон и в фиксирующих ножках сохраняют связь с экстралимфатическими кровеносными сосудами на нервных стволах. Внутри лимфатических каналов разрастаются в продольном, поперечном и сагиттальном направлениях. При этом сближаются и сливаются друг с другом по типу конец в конец, конец в бок и бок в бок. Среди зачатков узлов имеются изолированные, не связанные с соседними, и сливные агрегации лентовидной и сегментированной формы, а также конгломераты. При появлении зачатков узлов изменяется

архитектоника верхнего брыжеечного лимфатического русла. Парные лимфатические каналы по ходу массива стволов верхнего брыжеечного нервного сплетения, верхней брыжеечной артерии и вены расширяются и сливаются в непарный верхний брыжеечный лимфатический мешок. В несколько раз возрастает калибр проксимальных отрезков парных интестинальных, подвздошно-ободочного, правого и среднего ободочных лимфатических каналов. Они на этом отрезке преобразуются в непарные дочерние мешки. При этом окружают со всех сторон проксимальные отрезки ответвлений верхнего брыжеечного нервного сплетения вместе с кишечными ветвями верхней брыжеечной артерии и притоками вены. Между смежными интестинальными мешками на уровне впадения их в верхний брыжеечный мешок оформляются межинтестинальные лимфатические полости. Независимо от локализации все висцеральные мешки имеют наружную и внутреннюю стенки, между которыми расположена полость с зачатками узлов. Наружная их стенка прилежит к подбрюшинной клетчатке брыжейки, а внутренняя – к массивам стволов верхнего брыжеечного нервного сплетения. В составе материнского и дочерних сосудисто-нервных пучков лимфатические мешки с зачатками узлов занимают поверхностное положение. Глубже залегают массивы стволов верхнего брыжеечного нервного сплетения, а в их окружении – артерии и вены. Верхний брыжеечный мешок с зачатками узлов имеет центральное положение. Слева от него находятся интестинальные мешки и межинтестинальные лимфатические полости с зачатками узлов, а справа – подвздошно-ободочный, правый (непостоянный) и средний ободочный мешки с зачатками узлов. Место слияния подвздошно-ободочного мешка с верхним брыжеечным служит границей между зачатками центральных узлов верхней и нижней группы. На этом пограничном уровне выявляется крупный конгломерат зачатков центральных узлов, залегающий в дорсальной и правой боковой порциях верхнего брыжеечного мешка. Справа с ним сливается часть зачатков главных подвздошно-ободочных, а слева – зачатков узлов 5-6-го интестинальных мешков и межинтестинальной полости. В вентральной части мешка расположены изолированные и сливные

зачатки небольших размеров. Выше, на уровне слияния с верхним брыжеечным 3-4-го интестинальных мешков, выявляются самые протяженные сливные агрегации в виде передней (более длинной) и задней лент. Между местами слияния с верхним брыжеечным среднего ободочного мешка (верхняя граница), 1-2-го интестинальных мешков (нижняя граница) выражена крупная сливная агрегация кольцевидной формы. Ее вместе с 3-5 зачатками узлов в медиальной части верхнего брыжеечного мешка можно рассматривать как аналог *Pancreas Aselli*. Зачатки нижней группы центральных узлов сравнительно с верхней меньше по размеру. Среди них тоже имеются изолированные и сливные. Они локализируются в передней, правой боковой, задней и левой боковой порциях подвздошно-кишечного отрезка верхнего брыжеечного мешка. По синтопии и строению эти зачатки идентичны таковым пограничного уровня. У плодов 11 нед уже весьма многочисленны зачатки узлов в бассейне ветвления 1-2-й интестинальных артерий. Они расположены на различном удалении от зачатка центрального узла кольцевидной формы, при этом ближайšie к нему образуют проксимальный ряд и частично с ним сливаются. Зачатков же узлов юкстакишечной группы еще нет. В бассейнах ветвления 3-10-й интестинальных артерий оформлены только зачатки проксимальных интестинальных и межинтестинальных узлов и нет таковых средней и юкстакишечной группы. Выявляются зачатки главных и промежуточных подвздошно-ободочных узлов (при отсутствии околокишечных) и главных средних ободочных узлов (без промежуточных и околокишечных).

### **Выводы:**

1) Верхний брыжеечный лимфоколлектор в раннем плодном периоде последовательно представлен зачатками путей (9-я нед), парными лимфатическими каналами (10 нед), материнским и дочерними мешками с зачатками узлов и безузловыми отрезками парных лимфатических каналов (11 нед).

2) Пусковым фактором развития лимфоколлектора служит процесс частичной деструкции русла верхней брыжеечной вены при спирализации дериватов пупочной петли, а морфологическим маркером – дегенерирующий и слущивающийся эндотелий вен.

3) Зачатки брыжеечных путей – это вторичные экскавации в соединительной ткани брыжейки на месте разрушенных вен. Особенностью их строения является открытая связь с интерстициальным пространством.

4) Парные лимфатические каналы образуются при слиянии множественных зачатков и оформлении выстилки из лимфатических эндотелиоцитов. Они вено-мезенхимного происхождения и формируются *in situ*.

5) Зачатки узлов имеют инвагинационный и сливной модус формирования. При их появлении парные лимфатические каналы расширяются и сливаются в непарные верхний брыжеечный и дочерние мешки.

6) В формирующихся сосудисто-нервных пучках мешки с зачатками узлов занимают поверхностное положение, глубже находятся массивы нервных стволов, а в их окружении – артериальные и венозные сосуды.

7) В конце раннего плодного периода наиболее развита центральная часть верхнего брыжеечного лимфоколлектора с зачатками узлов верхней и нижней группы и сливными агрегациями с зачатками узлов смежных анатомических групп. Границей между ними является уровень слияния с верхним брыжеечным подвздошно-ободочным мешком.

#### **Литература:**

1. Беспалова Л.С. Отводящие лимфатические сосуды поперечной ободочной кишки человека // *Арх. анат.* – 1952. – Т.30. – Вып. 3. – С.70-77.
2. Бобрик И.И., Шевченко Е.А., Черкасов В.Г. Развитие кровеносных и лимфатических сосудов. – Киев: Здоров'я, 1991. – 207 с.
3. Великоречин И.А. Слияние и анастомозы лимфатических сосудов желудка и поперечной ободочной кишки // *Вопросы анатомии (сборник научных работ, посв. памяти з.д.н. проф. Я.Б. Зельдовича): Труды ЛСГМИ.* – Л.: ЛСГМИ, 1949. – Т.3. – С.149-159.
4. Долгова М.А. Развитие соединительнотканной стромы и кровеносных сосудов лимфатических узлов плода человека // *Арх. анат.* – 1967. – Т.52. – Вып.7. – С.97-103.

5. Жданов Д.А. Общая анатомия и физиология лимфатической системы. – Л.: Медгиз, 1952. – 336 с.
6. Красовский Г.Т. Возрастная анатомия внеорганного лимфатического аппарата тонкой кишки // Арх. анат. – 1963. – Т.45. – Вып. 11. – С. 71- 80.
7. Пола А.П., Угримова В.Е. Развитие лимфатических узлов брыжеечных отделов кишечника у человека // Материалы 9-й научной конференции по возрастной морфологии, физиологии и биохимии. Часть 1. Возрастная морфология. – М.: Медицина, 1969. – С. 360-361.
8. Сапин М.Р., Борзяк Э.И. Внеорганные пути транспорта лимфы. – М.: Медицина, 1982. – 264 с.
9. Спиров М.С. Классификация лимфатических узлов брюшной полости человека.– Киев: Государственное изд-во УССР, 1959. – 140 с.
10. Хлыстова З.С. Становление системы иммуногенеза плода человека. – М.: Медицина, 1987. – 256 с.

**Ключевые слова:** лимфоколлекторы; сосудисто-нервные пучки; лимфоузлы.

## ИЗУЧЕНИЕ СВОЙСТВ ОНКОЛИТИЧЕСКИХ ВИРУСОВ LIVP-GFP И LIVP-GFP-A34R\* НА МЫШИНОЙ МОДЕЛИ

<sup>1,2\*</sup>Щелкунов С.Н., <sup>1</sup>Якубицкий С.Н., <sup>1</sup>Титова К.А.,

<sup>1</sup>Пьянков С.А., <sup>1</sup>Сергеев А.А.

<sup>1</sup>*ФБУН Государственный научный центр вирусологии и биотехнологии «Вектор» Роспотребнадзора, п. Кольцово, Новосибирская область, Россия; <sup>2</sup>ФИЦ Институт цитологии и генетики СО РАН, г. Новосибирск, Россия*

[snshchel@rambler.ru](mailto:snshchel@rambler.ru)

**Введение.** Виротерапия с использованием генетически модифицированных вирусов для лечения опухолевых заболеваний является быстро прогрессирующим направлением исследований. Получены генетически модифицированные вирусы осповакцины (ВОВ), простого герпеса, аденовирусы и другие, репликация которых искусственно ограничена только опухолевыми клетками и, таким

образом, инфекция не оказывает действия на нормальные клетки. Среди всех вирусов, предлагаемых в качестве онколитических агентов, следует особо выделить ВОВ. Данный вирус имеет продолжительную историю применения в медицине при реализации программы глобальной ликвидации оспы, изучены функции его многочисленных генов, разработаны подходы к аттенуации ВОВ без утраты его жизнеспособности. Особенности жизненного цикла ВОВ, такие как репликация вируса в цитоплазме клетки, тропность к разным видам клеток и тканей организма, а также возможность встроить большой объем чужеродной ДНК в геном ВОВ без потери инфекционных свойств, делают его особенно привлекательным для использования в качестве онколитического агента [1-3]. Встройка гена GFP в ген тимидинкиназы ВОВ значительно снижает способность вируса к репродукции в большинстве здоровых клеток, поскольку приводит к зависимости вирусной репликации от клеточной тимидинкиназы, которая в здоровых клетках экспрессируется кратковременно в течение S-фазы клеточного цикла. В большинстве опухолевых клеток тимидинкиназа экспрессируется конститутивно, что позволяет рекомбинантному вирусу с нарушенным геном тимидинкиназы размножаться селективно в опухолевых клетках, уничтожая их [3]. Введение точечных мутаций в ген A34R ВОВ увеличивает выход внеклеточной формы вирионов вируса, что приводит к более эффективной диссеминации онколитических вариантов ВОВ и улучшенной противораковой активности таких вирусов *in vivo* [4-6].

**Цель работы** – сравнительное изучение патогенных и иммуногенных свойств кандидатных онколитических вирусов LIVP-GFP и LIVP-GFP-A34R\* на мышинной модели.

**Материалы и методы.** В работе использовали штамм ВОВ LIVP, а также полученные на его основе штаммы LIVP-GFP [3] и LIVP-GFP-A34R\* [6]. Исследования проводили на мышах линии BALB/c, полученных из питомника ГНЦ ВБ «Вектор». Подопытных животных содержали на стандартном рационе с достаточным количеством воды согласно ветеринарному законодательству и в соответствии с требованиями по гуманному содержанию и

использованию животных в экспериментальных исследованиях. Исследования и манипуляции на животных были проведены с одобрения комитета по биоэтике ГНЦ ВБ «Вектор» (Протокол № 08-09.2020 от 25.09.2020). Группам по 10 особей 2-3-дневных мышей-сосунков интрацеребрально (и/ц) вводили штаммы L1VP, L1VP-GFP или L1VP-GFP-A34R\* в дозе 10 БОЕ/10 мкл/мышь. Животным контрольной группы и/ц вводили по 10 мкл физиологического раствора. За мышами наблюдали в течение 14 сут, учитывая количество погибших. Препараты вирусов L1VP, L1VP-GFP, L1VP-GFP-A34R\* или физиологический раствор вводили 3-5-недельным разнополым мышам массой 13-16 г интраназально (и/н) или внутривожно (в/к). Использовали дозы заражения  $10^5$  или  $10^3$  БОЕ/30 мкл/животное. В каждой группе экспериментальных и контрольных животных было по 6 особей. Через 28 сут после введения препаратов VACV (экспериментальные группы) или физиологического раствора (контрольные группы) у мышей проводили забор проб крови из ретроорбитального венозного синуса с помощью одноразовых стерильных капилляров. Из крови мышей была получена сыворотка путем осаждения форменных элементов крови центрифугированием. Индивидуальные образцы сывороток крови мышей термически инактивировали при температуре 56°C в течение 30 мин и хранили при температуре минус 20°C. Выполняли иммуноферментный анализ (ИФА) индивидуальных сывороток крови мышей. В качестве антигена использовали очищенный препарат штамма L1VP BOB. Вычисляли средние геометрические значения логарифмов обратного титра BOB-специфических IgG по экспериментальным группам и рассчитывали доверительные интервалы для уровня 95% вероятности совпадения каждой выборки с генеральной совокупностью.

**Результаты и обсуждение.** Ранее нами в качестве онколитического вируса изучен штамм BOB L1VP-GFP [3, 7, 8]. Дополнительное введение направленных мутаций в ген A34R может повысить онколитические свойства BOB. Поэтому нами получен вариант L1VP-GFP-A34R\* и выполнен первый этап сравнительного изучения свойств штаммов L1VP-GFP и L1VP-GFP-A34R\*. Поскольку

наиболее тяжелыми побочными реакциями при введении живого ВОВ являются энцефалит и энцефаломиелит, необходимо изучать нейровирулентность получаемых штаммов ВОВ. Общепринятым методом оценки нейротоксичности VACV является интрацеребральное заражение мышей-сосунков. Для изучения способности вирусов LIVP, LIVP-GFP и LIVP-GFP-A34R\* вызывать гибель новорожденных мышей при и/ц заражении (доза 10 БОЕ/10 мкл/мышь) использовали группы по 10 особей, за которыми вели наблюдение в течение 14 сут после инфицирования соответствующим вирусом. К концу эксперимента 90% мышей, зараженных ВОВ LIVP, погибли. Для штамма LIVP-GFP гибель мышей составила 20%, а для LIVP-GFP-A34R\* – 10%. В контрольной группе мышей (и/ц инъекция физиологического раствора) все животные выжили. Таким образом, выполненные исследования продемонстрировали, что LIVP-GFP и LIVP-GFP-A34R\* проявляют значительно сниженную нейровирулентность по сравнению с родительским штаммом LIVP. Кроме того, аттенуированные штаммы LIVP-GFP и LIVP-GFP-A34R\* при и/н и в/к введении индуцировали у мышей достоверно меньший уровень ВОВ-специфичных антител по сравнению с исходным штаммом LIVP.

**Выводы.** Высоко аттенуированные штаммы LIVP-GFP и LIVP-GFP-A34R\* обладают сниженной нейровирулентностью и иммуногенностью по сравнению с исходным штаммом ВОВ LIVP и поэтому могут рассматриваться в качестве перспективных онколитических вирусов.

#### **Литература:**

1. Щелкунов С.Н. Преодоление ортопоксвирусами защитных систем организма млекопитающих. *Молекуляр. биология.* 2011; 45(1): 30-43. DOI: 10.1134/S0026893311010109.
2. Якубицкий С.Н., Колосова И.В., Максютов Р.А., Щелкунов С.Н. Аттенуация вируса осповакцины. *Acta Naturae.* 2015; 7(4): 125-134. <https://doi.org/10.32607/20758251-2015-7-4-113-121>.
3. Петров И.С., Гончарова Е.П., Колосова И.В., Поздняков С.Г., Щелкунов С.Н., Зенкова М.А., Власов В.В. Противоопухолевое

- действие рекомбинантного вируса осповакцины LIVP-GFP. *Докл. Акад. наук.* 2013; 451(5): 592-597.  
DOI: 10.7868/S0869565213240274.
4. Kirn DH, Wang Y, Liang W, Contag CH, Thorne SH. Enhancing poxvirus oncolytic effects through increased spread and immune evasion. *Cancer Res.* 2008; 68:2071-2075. doi:10.1158/0008-5472.CAN-07-6515.
  5. Thirunavukarasu P, Sathaiah M, Gorry MC, O'Malley ME, Ravindranathan R, Austin F, Thorne SH, Guo ZS, Bartlett DI. A rationally designed A34R mutant oncolytic poxvirus: Improved efficacy in peritoneal carcinomatosis. *Mol. Ther.* 2013; 21:1024-1033. doi:10.1038/mt.2013.27.
  6. Бауэр Т.В., Трегубчак Т.В., Щелкунов С.Н., Максютов Р.А., Гаврилова Е.В. Получение вируса осповакцины с повышенной продукцией внеклеточных оболочечных вирионов и направляющим синтезом GM-CSF как перспективной основы для создания противоопухолевых препаратов. *Медицинская иммунология.* 2020; 22(2): 371-378. DOI: 10.15789/1563-0625-OVV-1594.
  7. Goncharova EP, Ruzhenkova JS, Petrov IS, Shchelkunov SN, Zenkova MA. Oncolytic virus efficiency inhibited growth of tumour cells with multiple drug resistant phenotype in vivo and in vitro. *J. Transl. Med.* 2016; 14(1): 241. doi: 10.1186/s12967-016-1002-x.
  8. Щелкунов С.Н., Разумов И.А., Колосова И.В., Ромащенко А.В., Завьялов Е.Л. Виротерапия злокачественной глиобластомы человека U87 на модели ортотопической ксенотрансплантации мышам линии SCID. *Докл. Акад. наук.* 2018; 478(4): 483-487. DOI: 10.7868/S0869565218040230.

**Дополнительная информация:** Данная работа выполнена при финансовой поддержке Российского научного фонда (грант № 19-14-00006). Авторы выражают благодарность Бауэр Т.В. за предоставление препарата вируса LIVP-GFP-A34R\*.

# ЛИМФОЛОГИЧЕСКИЕ ПРИНЦИПЫ В КОМПЛЕКСНОМ ЛЕЧЕНИИ ОСТРОГО РАЗЛИТОГО ПЕРИТОНИТА

Эгамов Ю.С.

*Андижанский государственный медицинский институт,*

*г. Андижан, Узбекистан*

[egamovlar@mail.ru](mailto:egamovlar@mail.ru)

**Введение.** Острый разлитой перитонит, являясь наиболее часто выявляемым осложнением почти всех острых воспалительных заболеваний и повреждений органов брюшной полости, составляет достаточно высокий удельный вес (до 27,3%), среди всех больных, поступающих в urgentные хирургические отделения. И, несмотря на внедрение новых технологий и совершенствование методов диагностики сохраняется высокая летальность при этой патологии, которая по данным современных авторов составляет от 6,5 до 17,0%. Одним из наиболее неблагоприятных в прогностическом значении синдромов ОРП является – прогрессирующая эндогенная интоксикация организма, связанная вначале с очагом поражения в брюшной полости, а затем с развившейся функциональной кишечной недостаточностью (ФКН) с транслокацией бактериальной флоры. Указанные факторы, прогрессируя и вовлекая в процесс органы и системы, являются причиной глубоких метаболических расстройств организма больного, которые приводят к полиорганной недостаточности (ПОН) и гибели больных. Ослабление защитных механизмов макроорганизма, повышение вирулентности микрофлоры и снижение ее резистентности к антибиотикам, обуславливают рост числа таких грозных послеоперационных осложнений, как ФКН, изолированные гнойники брюшной полости, кишечные свищи, сепсис и т.д., возникновение которых намного ухудшают прогноз этой патологии.

**Цель работы** – улучшение результатов терапии больных острым разлитым перитонитом путем применения лимфологических методов лечения.

**Материал и методы.** В представленной работе анализируются результаты обследования и лечения 229 больных острым распространенным перитонитом (ОРП) различной этиологии, находившихся на лечении на базе клинике Андижанского

государственного медицинского института. Все больные с ОРП были распределены на 2 исследуемые группы: первую (контрольную) группу составили 104 (49,2%) больных, получавших общепринятое или стандартное комплексное лечение; вторую (основную) группу составили 125 (50,8%) пациента, которым произведено стандартное лечение с дополнением лечебных мероприятия по разработанной нами методике. Общепринятое стандартное лечение в I (контрольной) группе больных с ОРП складывалось из выполнения целого комплекса лечебных мероприятий направленных на: коррекцию нарушений гомеостаза (предоперационная подготовка), ранней ликвидации источника перитонита (оперативное вмешательство), а также послеоперационного ведения больных, состоящего из проведения интенсивной детоксикационной, эндомезентериальной антибактериальной терапии и коррекции нарушений функции лимфатической системы органов брюшной полости. В общей группе пациентов мужчин было – 122 (65,9%) случаев, женщин – 63 (34,1%). Следует отметить, что ОРП у всех исследованных больных развивался вторично, на фоне острых воспалительных заболеваний или после травм и повреждений органов брюшной полости. Этиологические причины, приведшие к ОРП, представлены в таблице № 1. Ведущими причинами ОРП были: острый деструктивный аппендицит – 39 (21,1%), перфорация гастродуоденальных язв – 37 (20,0%), острая кишечная непроходимость – 34 (18,4%), ранения и повреждения полых органов – 20 (10,8%). В остальных случаях причинами были: ущемленные грыжи, острый панкреонекроз, перфорация язв тонкого и толстого кишечника, прорыв абсцесса печени, разрыв кисты яичников, острый тромбоз мезентериальных сосудов, дивертикулит Меккеля, осложненный перфорацией. Следует отметить, что у больных острой кишечной непроходимостью большую часть составили больные с острой спаечной кишечной непроходимостью – 17 (53,1%), а перфорации тонкого и толстого кишечника возникали вследствие наличия у больных основных патологий: болезнь Крона (5 больных), брюшной тиф (4 больных), неспецифический язвенный колит (4 больных) и дивертикул Меккеля (2 больных). У 72 (38,9%) больных выявлялись различные сопутствующие заболевания. Наиболее частыми из них были

заболевания сердечнососудистой системы – 31 (16,8%) и заболевания системы дыхания – 17 (9,2%). Проведенный анализ клинического материала показал четкую зависимость между тяжестью состояния больных и сроком, прошедшим от начала заболевания. Подавляющее большинство больных (71,4%), поступили в сроки более 24-х часов от начала заболевания. Реактивная стадия перитонита была выявлена у 81 (43,8%) больных, токсическая стадия у 72 (38,9%) пациентов, а терминальная стадия заболевания отмечена у 32 (17,3%) больных. Характер выпота, выявленный во время оперативного вмешательства у больных с ОРП представлен так: перитонеальный выпот был фибринозно-гнойным у – 59 (26,5%), гнойным у – 36 (19,5%) и каловым у – 19 (10,2%). Серозный выпот выявлялся лишь у 26 (13,5%) пациентов. Предоперационная подготовка предусматривала: зондирование желудка и эвакуацию содержимого ЖКТ, катетеризацию центральных вен с проведением целенаправленной коррекции гидроионного баланса и кислотно-щелочного состояния, детоксикационной терапии. При этом затрачиваемое время на все это, независимо от состояния больных составляло до 2-х часов. По своему характеру выполненные оперативные вмешательства в большинстве случаев были радикальными: аппендэктомия – 39 (21,1%), ушивание дефектов кишечника – 20 (10,8%), резекция кишечника с наложением энтеро-энтеро анастомоза (ЭЭА) – 17 (9,2%), холецистэктомия – 9 (4,9%). Из паллиативных вмешательств основными являлись ушивание прободных гастродуоденальных язв – 37 (20,0%), секвестрэктомия с дренированием сальниковой сумки и брюшной полости – 11 (5,9%). Оперативное вмешательство включало: устранение источника перитонита, туалет и санацию брюшной полости с проведением лаважа антисептическими растворами (фурациллин, риванол) до «чистых» вод и новокаинизации корня брыжейки тонкого кишечника. Для декомпрессии ЖКТ использовали назогастральную интубацию желудочным зондом, у больных с терминальной стадией ОРП накладывали один из видов разгрузочной стомы и дренирование брюшной полости. В послеоперационном периоде больные наблюдались в реанимационном отделении, где осуществляли коррекцию нарушений гомеостаза путем проведения интенсивной инфузионной терапии с форсированием диуреза,

коррекцию нарушений функций жизненно важных органов и систем, детоксикационную и эндомезентериальную антибактериальную терапию, с учетом результатов экспресс-бактериоскопии отделяемого из брюшной полости, а также посева на микрофлору и чувствительность к антибиотикам.

**Результаты.** В основной группе в отличие от лечения контрольной группы больных, стандартное лечение было дополнено комплексом патогенетически обоснованных лечебных мероприятий на основании разработанного алгоритма, направленных на профилактику и лечение синдрома эндогенной интоксикации (СЭИ). Последняя предусматривала проведение во время операции и в раннем послеоперационном периоде активной декомпрессии кишечника, и селективной деконтаминации желудочно-кишечного тракта (СД ЖКТ), а также лимфотропную терапию через катетер, установленный во время операции в брыжейку тонкого кишечника. Как показали вышеуказанные данные, больные обеих групп по возрасту, полу, тяжести основной и сопутствующей патологии и характеру выполненных оперативных вмешательств были сопоставимы для анализа.

**Выводы.** Таким образом, проведенные исследования показали высокую эффективность применения специфических мероприятий по профилактике развития функционально – динамической кишечной непроходимости, при этом каждый компонент алгоритма обуславливал целенаправленное действие на определенную часть патогенетического механизма развития специфических для ОРП осложнений. Так, декомпрессия ЖКТ и эндомезентериальная терапия – типа лимфостимуляции и лимфотропное введение антибиотиков по предложенной нами методике обуславливали регресс СЭИ, а также восстановление моторно-эвакуаторной функции ж.к.т. Лимфостимуляция и лимфотропная терапия способствовали снижению интерстициального отека и концентрации токсинов в межклеточном пространстве, блокаде потока токсинов, токсических метаболитов, бактерий и продуктов их распада, поступающих лимфогенным путем в общий кровоток, повышению дренажной функции лимфатических капилляров и нормализации лимфоциркуляции на уровне пораженной области или органа. В

целом, полученные результаты наглядно отображали эффективность предложенных патогенетически обоснованных мероприятий, позволивших улучшить качество оказываемой помощи и соответственно результаты лечения такой тяжелой патологии как ОРП путем снижения частоты гнойно-септических и кишечных осложнений с 28,9% до 15,3% и летальности с 15,2% до 8,6%.

## ИЗУЧЕНИЕ УДЕЛЬНОЙ ПЛОТНОСТИ МИКРОСОСУДОВ ЛИМФАТИЧЕСКОГО УЗЛА ПРИ ОСТРОМ ПЕРИТОНИТЕ В ЭКСПЕРИМЕНТЕ

Эгамов Ю.С., Хайдаров С.А.

*Андижанский государственный медицинский институт,*

*г. Андижан, Узбекистан*

[egamovlar@mail.ru](mailto:egamovlar@mail.ru)

**Актуальность.** В проведенных нами морфологических исследованиях было установлено, что микроциркуляция в органах брюшной полости при остром экспериментальном перитоните изменяется в зависимости от стадии развития заболевания. В терминальной стадии заболевания в лимфососудах отмечено блокирование просвета форменными элементами крови и их детритом с последующим расширением просвета, развитием отека ткани. Резкое уменьшение функционирующих лимфатических микрососудов отмечено в париетальном и висцеральном листках брюшины и в лимфатических узлах брюшной полости. Нарушение микроциркуляции при остром перитоните прямо зависело от степени интоксикации организма и от клинического течения заболевания. Этот факт имеет большое значение, поскольку изменения циркуляции в кровеносных микрососудах коркового и мозгового вещества лимфатических узлов ухудшает условия иммунологической реакции, а значит происходит нарушение иммунного гомеостаза, что способствует резкому снижению защитных сил организма.

**Цель работы** – морфологическая оценка лимфатических узлов брюшной полости после моделирования острого разлитого перитонита (ОРП) в эксперименте.

**Материалы и методы.** С целью изучения микроциркуляторного русла лимфатического узла проведено стерiomорфометрическое исследование лимфатических узлов у 2 собак в норме и у 4-х собак после моделирования острого перитонита в условиях его лечения предлагаемой нами эндомезентериальной лимфотропной лекарственной терапией.

**Результаты и обсуждение.** После приготовления препаратов произведено цитогистостериометрическое исследование. Полученный цифровой материал статистически обработан. По нему судили о степени нарушения микроциркуляции в исследуемых органах, в частности, в лимфатических узлах брюшной полости. В результате исследования обнаружено, что удельная плотность микрососудов гемоциркуляторного русла зависит от степени тяжести заболевания. В норме у интактных собак удельная плотность гемоциркуляторного русла составила  $62.70 \pm 2.15$  в поле зрения. В разные стадии заболевания оно было: в ранней стадии заболевания –  $59.10 \pm 2.60$ , в поздней –  $38.21 \pm 1.79$ . При остром разлитом перитоните отмечено достоверное снижение функционирующих сосудов в лимфатическом узле. Лимфотропная терапия, особенно лимфостимуляция, заметно улучшали гемоциркуляцию лимфатического узла. Сочетание лимфотропной терапии с иммуностимуляцией тимогеном создавало картину гемоциркуляции как и в норме у интактных животных. Проведенные анализы гистологических препаратов показали, что при моделировании ОРП в ранней реактивной фазе наблюдается спазмирование артериол, уменьшение функционирующих микрососудов, "сладж"-феномен в гемолимфокапиллярных (склеивание эритроцитов в жоgetочные столбики) и резкое полнокровие веноулярного отдела гемоциркуляторного русла. За счёт этого практически не происходит изменения удельной плотности микрососудов. Во второй фазе заболевания происходит статистическое достоверное изменение гемокапилляров, выражающееся запустеванием русла и нефункционированием части микрососудов лимфатического узла брюшной полости. Изменения со стороны лимфомикрососудов морфологически характеризовались резким снижением их удельной плотности.

**Выводы.** Проведение лечения острого разлитого перитонита с применением лимфотропной терапии, которая включала в себя лимфостимуляцию и лимфотропное введение антибиотиков с последующим сочетанием с иммуностимуляцией указывают, как видно из гистограммы, на стабильное сохранение элементов гемоциркуляторного русла в лимфатическом узле брюшной полости. Таким образом, проведение эндомезентериальной лимфотропной лекарственной терапии при остром перитоните способствует сохранению условий гомеостаза и выполнению лимфатическими узлами своих важнейших кроветворных и иммунных функции.

## СОДЕРЖАНИЕ

	стр.
Мороз Г.А., Кривенцов М.А., Кутя С.А. МОРФОФУНКЦИОНАЛЬНЫЕ ИЗМЕНЕНИЯ В СЕЛЕЗЕНКЕ ПРИ СИСТЕМАТИЧЕСКОМ ВОЗДЕЙСТВИИ ГИПЕР- ГРАВИТАЦИИ В ЭКСПЕРИМЕНТЕ .....	1
Морозова М.С. ЭФФЕКТИВНОСТЬ ТРЕТЬЕГО ЭТАПА РЕАБИЛИТАЦИИ У ПАЦИЕНТОВ ПОСЛЕ ПЕРЕНЕСЕННОЙ НОВОЙ КОРОНОВИРУСНОЙ ИНФЕКЦИИ COVID-9 В УСЛОВИЯХ ФИЛИАЛА «САНАТОРИЙ «ЕЛЬЦОВКА» ФГБУ СКК «ПРИВОЛЖСКИЙ» МО РФ.....	4
Надеев А.П., Поротникова Е.В., Мадонов П.Г., Бгатова Н.П. АПОПТОЗ И НЕКРОЗ МИОЦИТОВ ПРИ ПОСЛЕРОДОВОЙ ИНВОЛЮЦИИ МИОМЕТРИЯ МЫШЕЙ ПРИ ОСТРОМ ССЛ- ИНДУЦИРОВАННОМ ГЕПАТОЗЕ И ЕГО КОРРЕКЦИИ ИММОБИЛИЗИРОВАННОЙ ГИАЛУРОНИДАЗОЙ .....	7
Насонова Н.А., Соколов Д.А., Кварацхелия А.Г., Карандеева А.М. ПАМЯТИ ГОРДЕЯ МАКСИМОВИЧА ИОСИФОВА, ОСНОВАТЕЛЯ ОТЕЧЕСТВЕННОЙ ШКОЛЫ ИМФОЛОГОВ	10
Нечайкина О.В., Петунов С.Г. ВЛИЯНИЕ СЕЛЕКТИВНОГО АГОНИСТА КАППА ОПИОИДНЫХ РЕЦЕПТОРОВ НА СОКРАТИТЕЛЬНУЮ АКТИВНОСТЬ БРЫЖЕЕЧНЫХ ЛИМФАТИЧЕСКИХ СОСУДОВ КРЫСЫ .....	14
Николенко В.Н., Никитина А.Т., Созонова Е.А., Павлив М.П., Оганесян М.В., Ризаева Н.А. МОРФОЛОГИЯ, МЕХАНИЗМЫ РЕГУЛЯЦИИ И РОЛЬ ДРЕНАЖНЫХ СИСТЕМ ЦНС В МЕТАБОЛИЗМЕ ТКАНЕЙ МОЗГА .....	20
Николенко В.Н., Санькова М.В. ЦЕЛЕСООБРАЗНОСТЬ УЧЁТА ПРИЗНАКОВ ДИСМОРФОГЕНЕЗА СОЕДИНИТЕЛЬНОЙ ТКАНИ ПРИ ПРОЕКТИРОВАНИИ ПРОГРАММЫ ЛФК ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ ПОСТТРАВМАТИЧЕСКОГО ЛИМФОСТАЗА НИЖНИХ КОНЕЧНОСТЕЙ .....	26
Никонов С.Д., Сидоров С.В., Глушков А.А., Бредихин Д.А. ФОТОДИНАМИЧЕСКАЯ ТЕРАПИЯ В ПОВЫШЕНИИ РАДИКАЛЬНОСТИ ХИРУРГИЧЕСКОГО ЛЕЧЕНИЯ БОЛЬНЫХ РАКОМ МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ В ПЕРВОЙ СТАДИИ .....	29

Пасов В.В., Тивкова Л.В. ПРОФИЛАКТИКА РАЗВИТИЯ ВТОРИЧНОГО ЛИМФОСТАЗА У БОЛЬНЫХ РАКОМ МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ .....	33
Перова О.В., Надеев, Карпов М.А. СОПОСТАВЛЕНИЕ ЭТИОЛОГИЧЕСКИХ ФАКТОРОВ И ПАТОМОРФОЛОГИЧЕСКИХ ИЗМЕНЕНИЙ ПРИ ПЕРИНАТАЛЬНЫХ ИНФЕКЦИЯХ.....	39
Песин Я.М. ЛИМФОТРОПНАЯ ТЕРАПИЯ НЕЙРОПАТИЧЕСКОЙ БОЛИ ПРИ ОСТЕОХОНДРОЗЕ .....	42
Петухов А.В., Комелягин Д.Ю., Яматина С.В., Дубин С.А., Шолохова Н.А., Ольхова Е.Б., Владимиров Ф.И., Благих О.Е., Громова Т.Н., Стрига Е.В. АЛГОРИТМ ДИАГНОСТИКИ ЛИМФАТИЧЕСКОЙ И ЛИМФО-ВЕНОЗНОЙ МАЛЬФОРМАЦИЙ ГОЛОВЫ И ШЕИ У ДЕТЕЙ .....	50
Портной С.М., Кузнецов А.В., Шакирова Н.М., Соловьёва А.С. ПЕРСПЕКТИВЫ БИОПСИИ СИГНАЛЬНОГО ЛИМФАТИЧЕСКОГО УЗЛА С ИСПОЛЬЗОВАНИЕМ ФЛУОРЕСЦЕНТНОЙ ЛИМФОГРАФИИ ПРИ РАКЕ МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ С КЛИНИЧЕСКИМ N0 .....	59
Поспелова М.Л., Фионик О.В., Буккиева Т.А., Алексеева Т.М., Ефимцев А.Ю., Левчук А.Г. ПОСТМАСТЭКТОМИЧЕСКИЙ СИНДРОМ. ОБЩИЙ ВЗГЛЯД НА ПРОБЛЕМУ ХИРУРГА, НЕВРОЛОГА И ВРАЧА ЛУЧЕВОЙ ДИАГНОСТИКИ .....	64
Прокофьев В.Ф., Шевченко А.В., Коненков В.И., Нимаев В.В. АНАЛИЗ СТРУКТУРЫ КОМПОЗИТНЫХ ГЕНЕТИЧЕСКИХ МАРКЕРОВ ПРИ ПЕРВИЧНОЙ ЛИМФЕДЕМЕ .....	68
Пшеничникова И.М. ПРЕПОДАВАНИЕ ВОПРОСОВ ЛИМФОЛОГИИ В СТРУКТУРЕ ПОСЛЕДИПЛОМНОГО ОБРАЗОВАНИЯ В ПЕРМСКОМ ГОСУДАРСТВЕННОМ МЕДИЦИНСКОМ УНИВЕРСИТЕТЕ .....	75
Пшеничникова И.М. ХАРАКТЕРИСТИКА ИНТЕРСТИЦИЯ ЗОН ЛИМФОТРОПНОГО ВВЕДЕНИЯ ДЛЯ ЛИМФАТИЧЕСКОГО РЕГИОНА ЛЁГКИХ.....	80
Рахманов С.Б. ИЗУЧЕНИЕ ЛИМФОИДНЫХ ОБРАЗОВАНИЙ ТОНКОЙ КИШКИ ПРИ ОСТРОМ ВОЗДЕЙСТВИИ БИХРОМАТА НАТРИЯ .....	87
Рахманов С.Б., Умбетов Т.Ж., Бердалинова А.К. МОРФОЛОГИЧЕСКИЕ ИЗМЕНЕНИЯ ФУНКЦИОНАЛЬНЫХ ЗОН РЕГИОНАРНЫХ ЛИМФАТИЧЕСКИХ УЗЛОВ ПЕЧЕНИ ПРИ ХРОНИЧЕСКОМ ДЕЙСТВИИ ТЕТРАБОРАТА НАТРИЯ	90

Рачковская Л.Н., Лыков А.П., Повещенко О.В., Свечникова Н.Н., Рачковский Э.Э., Муллагалиев А.А., Королев М.А., Летягин А.Ю. ГИГИЕНИЧЕСКИЕ СРЕДСТВА НА ОСНОВЕ МОДИФИЦИРОВАННЫХ СОРБЕНТОВ ДЛЯ НАРУЖНОГО ПРИМЕНЕНИЯ .....	93
Робинсон М.В., Рачковская Л.Н., Шурлыгина А.В. ЯДЕРНЫЙ ХРОМАТИН ЛИМФОЦИТОВ КРОВИ И ЛИМФОИДНЫХ ОРГАНОВ У ИНТАКТНЫХ ЖИВОТНЫХ ПРИ ДЕЙСТВИИ СИТАГЛИПТИНА – ИНГИБИТОРА ДИПЕПТИДИЛПЕПТИДАЗЫ V	101
Савельева Л.В. ОСОБЕННОСТИ МИКРОАТОМИЧЕСКОЙ ОРГАНИЗАЦИИ И КЛЕТОЧНОГО СОСТАВА ЦЕНТРАЛЬНЫХ И ПЕРИФЕРИЧЕСКИХ ЛИМФОИДНЫХ ОРГАНОВ В ПОСТНАТАЛЬНОМ ОНТОГЕНЕЗЕ.....	105
Саидходжаева Д.Г. НОВЫЙ ПОДХОД К ЛЕЧЕНИЮ ПОРТАЛИМФАТИЧЕСКОЙ ГИПЕРТЕНЗИИ ПРИ КРОВОТЕЧЕНИЯХ ИЗ ВАРИКОЗНЫХ ВЕН ПИЩЕВОДА И КАРДИИ ЖЕЛУДКА	109
Саидходжаева Д.Г., Хакимов В.А., Джумабаев Э.С., Пакирдинов А.С., Курбанов Х.А., Суюнов Д.М., Китьян С.А. ПРИНЦИПЫ РЕГИОНАЛЬНОГО ЛИМФАТИЧЕСКОГО ВОЗДЕЙСТВИЯ .....	111
Сайк О.В., Деменков П.С., Иванисенко В.А., Нимаев В.В. ВЫЯВЛЕНИЕ ГЕНОВ, АССОЦИИРОВАННЫХ ОДНОВРЕМЕННО С ОЖИРЕНИЕМ И ЛИМФЕДЕМОЙ, С ПОМОЩЬЮ СИСТЕМЫ ANDSYSTEM.....	113
Самойлова Е.А., Пашковская О.А., Красильников С.Э. СТЕРЕОТАКСИЧЕСКАЯ ГИПОФРАКЦИОННАЯ ЛУЧЕВАЯ ТЕРАПИЯ ОЛИГОМЕТАСТАЗОВ ЗАБРЮШИННЫХ ЛИМФАТИЧЕСКИХ УЗЛОВ .....	115
Сатыбалдиев М.А., Абаева Т.С., Ергешева А.М., Осмонов А.К. ИНТРАМУРАЛЬНЫЕ ЛИМФАТИЧЕСКИЕ БАССЕЙНЫ ЭПИ-, МИО- И ЭНДОКАРДА .....	118
Свечникова Н.Н., Мичурина С.В., Летягин А.Ю., Ищенко И.Ю., Архипов С.А., Соловьева А.О., Коненков В.И. ИССЛЕДОВАНИЕ МОРФОЛОГИИ ЛИМФАТИЧЕСКОЙ СИСТЕМЫ КОЖИ С ИСПОЛЬЗОВАНИЕМ ОЦЕНКИ ЭКСПРЕССИИ МОЛЛЕКУЛЯРНОГО МАРКЕРА ЭНДОТЕЛИЯ ЛИМФАТИЧЕСКИХ СОСУДОВ КОЖИ LYVE-1 .....	121

Солуянов М.Ю., Шумков О.А., Смагин М.А., Нимаев В.В. ВОЗМОЖНОСТИ ВАКУУМ-ТЕРАПИИ КАК МЕТОДА ПЕРВИЧНОЙ НЕКРОЭКТОМИИ В ЛЕЧЕНИИ ТРОФИЧЕСКИХ ЯЗВ У ПАЦИЕНТОВ С СИНДРОМОМ ДИАБЕТИЧЕСКОЙ СТОПЫ .....	126
Солуянов М.Ю., Шумков О.А., Смагин М.А., Нимаев В.В. ВОЗМОЖНОСТИ РЕНТГЕНЭНДОВАСКУЛЯРНЫХ МЕТОДОВ В ЛЕЧЕНИИ ДОБРОКАЧЕСТВЕННОЙ ГИПЕРПЛАЗИИ ПРЕДСТАТЕЛЬНОЙ ЖЕЛЕЗЫ .....	129
Суровцева М.А., Бондаренко Н.А., Ким И.И., Лыков А.П., Журавлева И.Ю., Лурье А.Р., Пичугин В.Ф., Повещенко О.В. ИЗУЧЕНИЕ БИОСОВМЕСТИМОСТИ ПОКРЫТИЙ НА ОСНОВЕ АЗОТ-СОДЕРЖАЩИХ ПЛЕНОК ОКСИДОВ ТИТАНА, ОСАЖДЕННЫХ МЕТОДОМ РЕАКТИВНОГО МАГНЕТРОНОГО РАСПЫЛЕНИЯ .....	131
Сюткина И.П., Хабаров Д.В., Смагин А.А., Инёшина А.Д., Кочеткова М.В. РЕГИОНАРНАЯ ДЕПО-ИНЪЕКЦИЯ: МЕХАНИЗМЫ ДЕЙСТВИЯ И ПЕРСПЕКТИВЫ ИСПОЛЬЗОВАНИЯ .....	136
Танабаева Ш.Б., Алмабаев Ы.А. МИКРОАНГИОАРХИТЕКТОНИКА ПЕЧЕНИ ПРИ РАЗЛИЧНЫХ ГЕМОДИНАМИЧЕСКИХ НАРУШЕНИЯХ (Систематический обзор литературы) .....	144
Таскаева Ю.С., Макарова В.В., Бгатова Н.П. ЭЛЕКТРОННО- МИКРОСКОПИЧЕСКОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ МИКРОСОСУДИСТОГО РУСЛА ГЕПАТОЦЕЛЛЮЛЯРНОЙ КАРЦИНОМЫ .....	146
Ташлыкова Е.А., Пичикова Н.А., Дулидова В.В., Айдагулова С.В., Черных В.В. СНИЖЕНИЕ ПЛОТНОСТИ ПОВЕРХНОСТНОГО КАПИЛЛЯРНОГО СПЛЕТЕНИЯ МАКУЛЫ ПРИ РАЗВИТОЙ СТАДИИ ПСЕВДОЭКСФОЛИАТИВНОЙ ГЛАУКОМЫ .....	155
Тонких Н.А., Бордюгова Е.В., Дубовая А.В. ОПЫТ ВЕДЕНИЯ РЕБЕНКА С СИНДРОМОМ КЛИШПЕЛЯ-ТРЕНОНЕ-ВЕБЕРА	157
Умбетов Т.Ж., Рахманов С.Б., Бердалинова А.К., Султанова Г.Д. СТРУКТУРНЫЕ ИЗМЕНЕНИЯ ЛИМФОИДНЫХ УЗЕЛКОВ БЕЛОЙ ПУЛЬПЫ ПРИ ХРОНИЧЕСКОМ ВОЗДЕЙСТВИИ ТЕТРАБОРАТА НАТРИЯ .....	161

Фазылов Т.Р., Дуйсенов Н.Б., Тарасюков А.А. ИСПОЛЬЗОВАНИЕ RPR-ТЕХНОЛОГИИ В ОТНОШЕНИИ ДЕФЕКТОВ КОСТНОЙ ТКАНИ .....	164
Фахрадиев И.Р., Алмабаев Ы.А. ЧРЕЗКОЖНАЯ ЭЛЕКТРОМИО-СТИМУЛЯЦИЯ МЫШЦ ПЕРЕДНЕЙ БРЮШНОЙ СТЕНКИ КАК СПОСОБ ПРОФИЛАКТИКИ СПАЕЧНОЙ БОЛЕЗНИ В ЭКСПЕРИМЕНТЕ .....	167
Фионик О.В., Поспелова М.Л., Красникова В.В., Покатило Д.А., Алексеева Т.М., Касумова А.А. ПОСТМАСТЭКТОМИЧЕСКИЙ СИНДРОМ. ПЕРСОНИФИЦИРОВАННЫЙ ПОДХОД К ВЫБОРУ ТАКТИКИ ЛЕЧЕНИЯ .....	169
Фишер Т.А., Кольванова С.С., Чапарова Г.Н. ОЦЕНКА СОСТОЯНИЯ ИММУННОГО СТАТУСА ЛЮДЕЙ, ЗАНИМАЮЩИХСЯ ЗАКАЛИВАНИЕМ В ПЕРИОД ПАНДЕМИИ COVID-9 .....	174
Хахимов В.А., Саидходжаева Д.Г., Джумабаев Э.С., Хакимова З.К. ВОЗМОЖНОСТИ ПРИМЕНЕНИЯ МЕТОДОВ РЕГИОНАЛЬНОЙ ЛИМФАТИЧЕСКОЙ ТЕРАПИИ В СИСТЕМЕ ПЕРВИЧНОЙ МЕДИКО-САНИТАРНОЙ ПОМОЩИ .....	182
Хакимова З.К., Хахимов В.А., Комилов Х.М., Хахимов С.В. РЕГИОНАЛЬНАЯ ЛИМФАТИЧЕСКАЯ АНТИБИОТИКО-ТЕРАПИЯ В КОМПЛЕКСНОМ ЛЕЧЕНИИ ГНОЙНО-ВОСПАЛИТЕЛЬНЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ ПРИДАТОЧНОГО АППАРАТА ГЛАЗА .....	185
Хапаев Р.С., Нимаев В.В., Шумков О.А., Смагин М.А., Солуянов М.Ю., Летягин А.Ю. ВОЗМОЖНОСТИ УЛЬТРАЗВУКОВОЙ ДИГНОСТИКИ В ОЦЕНКЕ ВЫРАЖЕННОСТИ ОТЁКА ПРИ ВТОРИЧНОЙ ЛИМФЕДЕМЕ ВЕРХНЕЙ КОНЕЧНОСТИ .....	187
Храмили В.Н. ИННОВАЦИОННЫЕ СРЕДСТВА КОНТРОЛЯ ЭКССУДАЦИИ В МЕСТНОМ ЛЕЧЕНИИ ХРОНИЧЕСКИХ РАН .....	192
Худяков П.А., Потапов А.Л., Дербугув В.Н. БЛОКАДА ПЛЕЧЕВОГО СПЛЕТЕНИЯ В УСЛОВИЯХ ЛУЧЕВЫХ ПОВРЕЖДЕНИЙ .....	197

Чернов С.В., Семин П.А., Красильников С.Э., Калиновский А.В., Зотов А.В., Касымов А.Р., Горمولысова Е.В., Ужакова Е.К. МИКРОХИРУРГИЯ ГЛИОМ ОСТРОВКОВОЙ ДОЛИ ГОЛОВНОГО МОЗГА – КАК ДОСТИЧЬ ХОРОШЕЙ РАДИКАЛЬНОСТИ УДАЛЕНИЯ .....	202
Шведавченко А.И., Оганесян М.В., Ризаева Н.А., Алиева Ф.Ф. АНАТОМИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ ЛИМФАТИЧЕСКОЙ СИСТЕМЫ .....	205
Шумков О.А., Нимаев В.В., Анищенко В.В. БАРИАТРИЧЕСКАЯ ХИРУРГИЯ В ЛЕЧЕНИИ ПАЦИЕНТОВ С ОЖИРЕНИЕМ И ЛИМФЕДЕМОЙ .....	210
Шурина Н.А., Машак А.Н., Оленев Е.А. МОРФОЛОГИЧЕСКИЕ ИЗМЕНЕНИЯ ДРЕНАЖНЫХ СТРУКТУР ГОЛОВНОГО МОЗГА И РЕГИОНАРНЫХ ЛИМФАТИЧЕСКИХ УЗЛОВ ПРИ СТАФИЛОКОККОВОМ МЕНИНГОЭНЦЕФАЛИТЕ В ЭКСПЕРИМЕНТЕ .....	214
Шурлыгина А.В., Рачковская Л.Н., Мичурина С.В., Серых А.Е., Мирошниченко С.М., Королев М.А., Летягин А.Ю. ВЛИЯНИЕ СОРБЕНТА, МОДИФИЦИРОВАННОГО МЕЛАТОНИНОМ, НА КЛЕТОЧНЫЙ СОСТАВ СЕЛЕЗЕНКИ МЫШЕЙ, СОДЕРЖАВШИХСЯ В УСЛОВИЯХ КРУГЛОСУТОЧНОГО ОСВЕЩЕНИЯ .....	217
Шуркус В.Э., Шуркус Е.А. К РАЗВИТИЮ ВЕРХНЕГО БРЫЖЕЕЧНОГО ЛИМФОКОЛЛЕКТОРА .....	223
Щелкунов С.Н., Якубицкий С.Н., Титова К.А., Пьянков С.А., Сергеев А.А. ИЗУЧЕНИЕ СВОЙСТВ ОНКОЛИТИЧЕСКИХ ВИРУСОВ LIVP-GFP И LIVP-GFP-AR НА МЫШИНОЙ МОДЕЛИ .....	228
Эгамов Ю.С. ЛИМФОЛОГИЧЕСКИЕ ПРИНЦИПЫ В КОМПЛЕКСНОМ ЛЕЧЕНИИ ОСТРОГО РАЗЛИТОГО ПЕРИТОНИТА .....	233
Эгамов Ю.С., Хайдаров С.А. ИЗУЧЕНИЕ УДЕЛЬНОЙ ПЛОТНОСТИ МИКРОСОСУДОВ ЛИМФАТИЧЕСКОГО УЗЛА ПРИ ОСТРОМ ПЕРИТОНИТЕ В ЭКСПЕРИМЕНТЕ ....	237
СОДЕРЖАНИЕ .....	240

XIV международная научно-практическая конференция памяти академика Ю.И. Бородина

**ЛИМФОЛОГИЯ:  
ОТ ФУНДАМЕНТАЛЬНЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ  
К МЕДИЦИНСКИМ ТЕХНОЛОГИЯМ**  
(материалы конференции)

Публикуется в авторской редакции.  
Дизайн обложки – Ю.В. Нечай  
Верстка – О.Н. Степаненко.

Подписано в печать 05.04.2021 г. Формат 60 × 84 / 16  
Бумага офсетная. Гарнитура Times. Ризография  
Усл. печ. л. 14,88. Тираж 500 экз. Изд. № 37/2 с

Отпечатано в Издательско-полиграфическом центре НГМУ  
г. Новосибирск, ул. Залесского, 4. Тел.: (383) 225-24-29  
Тел.: (383) 225-24-29. E-mail: sibmedisdat@mail.ru