

RUSSIAN BIOMEDICAL RESEARCH

2017, VOLUME 2, N 4

SCIENTIFIC AND PRACTICAL JOURNAL FOR DOCTORS

Рецензируемый
научно-практический журнал
RUSSIAN BIOMEDICAL RESEARCH
РОССИЙСКИЕ БИОМЕДИЦИНСКИЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

Основан в 2016 году в Санкт-Петербурге

Ежеквартальное издание
Журнал реферируется РЖ ВИНТИ

Учредитель:
Федеральное государственное бюджетное
образовательное учреждение высшего образования
«Санкт-Петербургский государственный педиатриче-
ский медицинский университет» Минздрава России

Журнал зарегистрирован Управлением Федеральной
службы по надзору в сфере связи, информационных
технологий и массовых коммуникаций по Северо-За-
падному федеральному округу,
ПИ № ТУ78-01871 от 17 мая 2016 г.

Журнал индексируется в РИНЦ. Договор
на включение журнала в базу РИНЦ: № 538-10/2016
от 06.10.2016, страница журнала
в Российской научной электронной библиотеке
http://elibrary.ru/title_about.asp?id=62014.

Проект-макет: Титова Л. А.

Распространяется по подписке.
Электронная версия —
<http://www.gpmu.org/science/pediatrics-magazine/>
Russian_Biomedical_Research, <http://elibrary.ru>

Издатель, учредитель:
ФГБОУ ВО СПбГПМУ Минздрава России
Титова Л.А. (выпускающий редактор)
Варламова И.Н. (верстка)

Адрес редакции: Литовская ул., 2,
Санкт-Петербург, 194100;
тел/факс: (812) 295-31-55; e-mail: lt2007@inbox.ru
Статьи просьба направлять по адресу:
scrcenter@mail.ru

Address for correspondence:
2, Litovskaya St., St. Petersburg, 194100, Russia.
Tel/Fax: +7 (812) 295-31-55.
E-mail: lt2007@inbox.ru.

Формат 60 × 90/8. Усл.-печ. л. 6,5.
Тираж до 500 экз. Распространяется бесплатно.
Оригинал-макет изготовлен
ФГБОУ ВО СПбГПМУ Минздрава России.
Отпечатано ФГБОУ ВО СПбГПМУ Минздрава России
Литовская ул., 2, Санкт-Петербург, 194100.
Заказ 147.
Подписано в печать 25.12.2017.

Полное или частичное воспроизведение мате-
риалов, содержащихся в настоящем издании,
допускается только с письменного разрешения
редакции.
Ссылка на журнал «Российские биомедицинские
исследования/ Russian Biomedical Research»
обязательна.

Редакционная коллегия: Editorial Board:

Главный редактор Head Editor
д. м. н., профессор А.Г. Васильев Professor A.G. Vasilev, MD, PhD

Зам. гл. редактора Head Editor-in-Chief
д. м. н., профессор Н.Р. Карелина Professor N.R. Karelina, MD, PhD
Технический редактор Technical Editor
М.А. Пахомова M.A. Pahomova

д. м. н., профессор Н.С. Абдукаева N.S. Abdukaeva, PhD
д. п. н., профессор В.А. Аверин V.A. Averin, PhD
Профессор Г. Алиев (США) G. Aliev, MD, PhD, Prof. (USA)
д. м. н., профессор Э.И. Валькович E.I. Valkovich, MD, PhD
д. м. н., профессор Л.А. Данилова L.A. Danilova, MD, PhD
д. м. н., профессор Е.Н. Имянитов E.N. Imianitov, MD, PhD
д. м. н., профессор А.М. Королюк A.M. Koroljuk, MD, PhD
д. м. н., профессор С.А. Лытаев S.A. Lytaev, MD, PhD
д. м. н., профессор Г.Л. Микиртичан G.L. Mikirtichan, MD, PhD
д. б. н., профессор А.А. Миронов (Италия) A.A. Mironov, MD, PhD, Prof. (Italy)
д. м. н., профессор И.Б. Михайлов I.B. Mihailov, MD, PhD
д. м. н., профессор В.И. Николаев V.I. Nikolaev, MD, PhD
д. м. н., профессор С.Н. Прошин S.N. Proshin, MD, PhD
д. б. н. М.Л. Фирсов M.L. Firsov, PhD
к. м. н., доцент Л.П. Чурилов L.P. Churilov, MD, PhD
д. б. н. А.О. Шпаков A.O. Shpakov, PhD

2017, ТОМ 2, № 4

НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ ЖУРНАЛ ДЛЯ ВРАЧЕЙ

РОССИЙСКИЕ БИОМЕДИЦИНСКИЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

СОДЕРЖАНИЕ CONTENT

ОРИГИНАЛЬНЫЕ СТАТЬИ

Р.В. Кораблев, А.Г. Васильев
Неоангиогенез и опухолевый рост 3

*А.П. Трашков, Т.В. Брус, А.Г. Васильев,
М.Р. Артеменко, В.А. Печатникова, М.А. Гуменная*
Эндотелиальная дисфункция в патогенезе неалкогольной
жировой болезни печени у крыс и методы ее коррекции..... 11

*В.О. Еркудов, Д.А. Сигунова, У.Е. Кузнецова,
А.П. Пуговкин, С.А. Лытаев, А.Б. Батычко*
Функциональная характеристика подходов к оценке
физических качеств на примере студентов
медицинского ВУЗа 18

*Р.С. Билютин-Асланян, Н.В. Хайцев,
Л.Д. Балашов, А.А. Кравцова*
Роль дислипидемии и воспалительных белков в развитии
изолированного и мультифокального атеросклеротического
повреждения сосудов головного мозга и сердца 26

Ю.И. Строев, Л.П. Чурилов
Избранные лекции по внутренним болезням для студентов-
медиков. Часть 1. Введение. Расспрос и жалобы больного ... 33

А.Р. Хисамутдинова, Н.Р. Карелина
Остеогенез костей предплечья и кисти как надежный
критерий определения биологического возраста 42

ИНФОРМАЦИЯ

Правила для авторов 48

ORIGINAL PAPERS

R.V. Korablev, A.G. Vasilyev
Neoangiogenesis and tumor growth..... 3

*A.P. Trashkov, T.V. Brus, A.G. Vasiliev,
M.R. Artyomenko, V.A. Pechatnikova, M.A. Gumennaya*
Endothelial dysfunction in the pathogenesis of nonalcoholic fatty
liver disease in rats, and methods for its correction 11

*V.O. Erkudov, D.A. Sigunova, U.E. Kuznetsova,
A.P. Pugovkin, S.A. Lytaev, A.V. Batychko*
Functional analysis of the appraisal
of physical properties
on the example of medical students 18

*R.S. Bilyutin-Aslanyan, N.V. Khaitsev,
L.D. Balashov, A.A. Kravtsova*
The role of dyslipidemia and inflammatory proteins in the
development of isolated vs multifocal atherosclerotic process
in cerebral and cardiac blood vessels 26

Y.I. Stroeve, L.P. Churilov
Selected Lectures in Internal Medicine for M.D. Students.
Part I. Introduction. Patient Interviewing and Complaints..... 33

A.R. Hisamutdinova, N.R. Karelina
Osteogenesis of forearm and hand — a valid criterion for
determining biological age 42

INFORMATION

Rules for authors 48

НЕОАНГИОГЕНЕЗ И ОПУХОЛЕВЫЙ РОСТ

© Родион Владимирович Кораблев, Андрей Глебович Васильев

Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет 194000, Санкт-Петербург, Литовская, 2

Контактная информация: Родион Владимирович Кораблев – аспирант кафедры патологической физиологии с курсами иммунопатологии и медицинской информатики. E-mail: u-soul77@mail.ru.

РЕЗЮМЕ. Формирование и развитие в опухоли новых сосудов (неоангиогенез) — актуальная проблема для специалистов-онкологов. Ангиогенез — один из ключевых компонентов патогенеза опухолевого процесса. Несмотря на способность опухолевых клеток длительное время существовать в условиях дефицита кислорода и питательных субстратов, без кровеносных сосудов опухоль теряет способность к росту и метастазированию. Точно так же, без эффективной сети кровоснабжения опухоли химиотерапевтические препараты не в состоянии достигнуть всех участков опухоли в необходимых концентрациях. В последние десятилетия большие успехи в изучении неоангиогенеза при злокачественных новообразованиях обусловлены новыми молекулярно-биологическими и биохимическими методами, позволившими выявить целый ряд биологически активных соединений, принимающих участие в механизмах активации и ингибирования ангиогенеза. Ингибирование ангиогенеза применяется при лечении злокачественных новообразований и их метастазов, а также доброкачественных опухолей. Использование антиангиогенных препаратов с целью подавления опухолевого роста, несмотря на перспективность, до сих пор ограничено. Ряд исследований свидетельствуют о низкой эффективности ингибиторов ангиогенеза при некоторых видах рака, а также об усилении токсичности химиопрепаратов и сокращения безрецидивного периода на фоне таргетной ангиангиогенной терапии. Все вышеперечисленное свидетельствует о необходимости более детального изучения взаимосвязи опухолевого роста и ангиогенеза.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: неоангиогенез, опухоль, антиангиогенная терапия, микроциркуляция

NEOANGIOGENESIS AND TUMOR GROWTH

© Rodion V. Korablev, Andrey G. Vasilyev

Saint-Petersburg State Pediatric Medical University. 194100, Saint-Petersburg, Litovskaya st., 2.

Contact Information: Rodion V. Korablev – Postgraduate Student. Department of Pathologic physiology courses immunopathology and Medical Informatics. E-mail: u-soul77@mail.ru.

ABSTRACT. The formation and development of new vessels (neoangiogenesis) in the tumor is an urgent problem for oncologists. Angiogenesis is one of the key components of malignant growth pathogenesis. In spite of tumor cells unique ability to cope with hypoxia and nutrients' deficiency, without blood vessels the tumor loses its ability to grow and metastasize. On the other hand without an effective tumor blood supply network, chemotherapeutic drugs are unable to reach all areas of the tumor at the required concentrations. In recent decades, great success in the study of neoangiogenesis in malignant tumors took place due to novel molecular biological and biochemical methods that have made it possible to identify a number of angiogenesis activators and inhibitors. The inhibition of neoangiogenesis may be used in the treatment of malignant neoplasms and their metastases, as well as benign tumors. The use of anti-angiogenic drugs for tumor growth suppression in Oncology till nowadays is limited. Some of the studies associate targeted anti-angiogenic therapy low effectivity in certain types of cancer with increased toxicity of chemotherapy and a reduction in the relapsing-free period. The relationship between tumor growth and angiogenesis requires further investigation.

KEYWORDS: neoangiogenesis, tumor, anti-angiogenic therapy, microcirculation.

В физиологических условиях ангиогенез, т.е. формирование и развитие сосудов в ткани является строго ограниченным процессом, а его регуляция представляет собой баланс активности про- и антиангиогенных факторов, мишенью которых являются в основном эндотелиоциты, а также гладкие миоциты и компоненты соединительнотканного матрикса сосудистой стенки. Индукция ангиогенеза наблюдается при ряде патологических процессов: гипоксия тканей, репарация поврежденных фрагментов тканей, рост и развитие тканей (в том числе патологических типах тканевого роста) [5, 34, 44, 49, 55]. Ключевым стимулом для инициации ангиогенеза является состояние, при котором метаболические потребности ткани в кислороде превышают перфузионную способность сосудов [4, 7, 8, 10, 17, 18].

В условиях гипоксии происходит активация проангиогенных генов, что приводит к экспрессии активаторов ангиогенеза и запуску механизмов образования новых сосудов для возобновления трофики участков поврежденных тканей. По достижении необходимого эффекта происходит активация антиангиогенных генов, экспрессируются ингибиторы ангиогенеза, и рост сосудов останавливается. В частности, процессы ангиогенеза контролируются геном Гиппель-Ландау (VHL) [11, 16, 20].

Процесс ангиогенеза включает в себя несколько этапов. На первом этапе активированные перициты, тесно контактирующие с эндотелием, укорачивают свои отростки, происходит ослабление межклеточных контактов. Перициты проецируются в периваскулярное пространство, и возникает диссоциация перицитов и эндотелия [3, 35, 36]. Эндотелиальные клетки начинают продуцировать ферменты, в том числе матриксные металлопротеиназы (MMPs), катепсины, активаторы плазминогена, приводящие к деградации базальной мембраны, причем матриксные металлопротеиназы являются основными протеолитическими энзимами, принимающими участие в этом процессе. При расщеплении белков внеклеточного матрикса образуются их фрагменты, оказывающие как про-, так и антиангиогенные эффекты. Лизис белков внеклеточного матрикса регулируется ингибиторами протеаз (uPA, PAI). Ослабление межклеточных контактов между эндотелиоцитами и разрушение базальной мембраны проводят ко второму этапу ангиогенеза - миграции эндотелиоцитов в периваскулярное пространство, осуществляемой при участии молекул клеточной адгезии, лигандами для которых служат белки внеклеточного матрикса (ламинин, фибронектин, витронектин) [1, 39, 41, 42].

На следующих этапах клетки эндотелия начинают активно пролиферировать, формируя каналоподобные структуры, впоследствии модифицирующиеся в новые зрелые кровеносные сосуды. Отдельные микрососуды начинают объединяться в общую циркуляторную сеть, через которую осуществляется перфузия тканей.

При патологических типах тканевого роста неоангиогенез является одним из показателей перехода клеток от состояния гиперплазии к состоянию неоплазии, т.е. перехода от состояния контролируемого клеточного роста в состояние неконтролируемого. Помимо этого, неоваскуляризация солидных опухолей является одним из показателей их метастатического

потенциала и индикатором прогноза при онкологических заболеваниях различной локализации [2, 13, 14, 33].

На обильное кровоснабжение в опухолях впервые обратил внимание Р. Вирхов еще в 1865 году. Однако прорыв в понимании роли неоангиогенеза в развитии злокачественных новообразований был сделан только в 1971 г. J. Folkman, впервые предположившим, что рост опухолей, превышающих в диаметре несколько миллиметров, возможен только в случае формирования капиллярной сети, который можно остановить прекращением кровоснабжения [35]. Эта концепция была признана научным сообществом и послужила почвой для обширных исследований ингибиторов ангиогенеза в лечении онкологических заболеваний.

Долгое время считалось, что опухоли размером от 1 до 2 кубических миллиметров не васкуляризованы, но при объеме опухоли более 2 кубических миллиметров опухолевые клетки, расположенные в центре новообразования, испытывают состояние гипоксии, что является одним из пусковых механизмов опухолевого неоангиогенеза [33]. Однако современная точка зрения иная.

Исследование, проведенное С. Li, демонстрирует, что у мышей линии BALB/c опухолевый неоангиогенез начинается на раннем этапе, когда опухоль состоит примерно из 100–300 клеток (через 6 суток после имплантации опухолевых клеток животным). Через двое суток в микроопухоли, содержащей более 400 клеток, формируются сосуды, в которых уже находятся эритроциты [45].

In vivo рост новых сосудов детерминирован балансом активирующих и ингибирующих сигналов, влияющих на процесс неоангиогенеза. Ключевыми активаторами ангиогенеза являются факторы, входящие в семейство VEGF. Впервые данные соединения были описаны N. Ferrara в 1989 г., как гепарин-связывающие ангиогенные факторы роста, оказывающие специфическое митогенное воздействие на эндотелиальные клетки [31]. Семейство VEGF включает 5 факторов: VEGF-A, VEGF-B, VEGF-C, VEGF-D и плацентарный ростовой фактор (PLGF). VEGF-A является основным фактором, стимулирующим митоз эндотелиоцитов, способствующим формированию новых капилляров, а также фактором, усиливающим сосудистую проницаемость. VEGF-B играет роль в регуляции деградации внеклеточного матрикса, клеточной адгезии и миграции, а VEGF-C и VEGF-D участвуют, главным образом, в лимфангиогенезе. PLGF в большом количестве экспрессируется трофобластом, определяя развитие сосудистой сети в плаценте [28, 37, 47].

Биологические эффекты VEGF опосредуются его рецепторами VEGFR-1 и VEGFR-2, типичными рецепторными тирозинкиназами (трансмембранными гликопротеидами с молекулярной массой 170–235 кДа). VEGFR-1 экспрессируется на гемопоэтических стволовых клетках, моноцитах и эндотелиоцитах. VEGFR-2 помимо эндотелиоцитов экспрессируется на эндотелии лимфатических сосудов, в то время как VEGFR-3 экспрессируется только на эндотелии лимфатических сосудов [51].

VEGF может рассматриваться как фактор, способствующий выживанию клеток. Показано, что VEGF способен защи-

щать эндотелиальные клетки от апоптоза в условиях невесомости [40]. Согласно многочисленным данным, VEGF способен усиливать проницаемость сосудистой стенки [12, 15]. По данным Senger, VEGF способен усиливать проницаемость коллоидных белков в 50000 раз сильнее гистамина, что может рассматриваться как важный фактор, обуславливающий повышенное протекание плазмы и диapedез, сопровождающие онкологические заболевания [32]. Другим важным эффектом VEGF является усиление миграции лейкоцитов и гемопоэтических стволовых клеток через эндотелий. VEGF, являясь хемоаттрактантом для CD34+/CD133+ клеток, обеспечивает их рекрутинг из костного мозга и последующую миграцию в зоны ишемии или к опухолевому узлу [23]. Наконец, VEGF — фактор, играющий важнейшую роль в развитии сосудистого русла в эмбриогенезе. По данным Ferrara et al., эмбрионы мышей с индуцированной мутацией гена VEGF в эмбриональных стволовых клетках погибали между 11 и 12 сутками развития, при этом у эмбрионов были отмечены многочисленные пороки развития [31].

Помимо белков семейства VEGF способностью индуцировать ангиогенез обладают целый ряд соединений: фактор роста фибробластов (FGF), ангиопоэтины (Ang 1–4), эпидермальный фактор роста (EGF), тромбоцитарный фактор роста (PDGF), трансформирующие факторы роста (TGF- α и TGF- β), инсулиноподобный фактор роста (IGF-1), оксид азота (NO), интерлейкины (ИЛ-8) [17, 21, 52].

Нормальные клетки обычно экспрессируют низкие уровни активаторов ангиогенеза, что компенсируется гиперпродукцией ингибиторов [2, 17]. В процессе бласттрансформации, в условиях нарастающей гипоксии клетки поэтапно приобретают гиперангиогенный фенотип путем снижения секреции ингибиторов и увеличением продукции индукторов ангиогенеза [24, 43].

Продуцируемые неопластическими клетками ангиогенные факторы способствуют привлечению в опухолевую зону клеток-участников воспалительной реакции (лимфоцитов, макрофагов, тромбоцитов, тучных клеток и др.), приводящей к продукции целой палитры цитокинов (TNF, IL-1, IL-2, IL-8 и др.), усиливающих митогенный потенциал эндотелиоцитов [19, 32].

В результате этих процессов происходит ангиогенное переключение эндотелиальных клеток и приобретение ими ангиогенного фенотипа, что сопровождается повышенной экспрессией множества тирозинкиназных рецепторов (VEGF-R, Tie-1, Tie-2, Erb2/HER и др.) [27, 46]. При этом происходит потеря чувствительности эндотелиоцитов к антипролиферативным вазоактивным факторам, секретируемым перницидами [6].

Из-за продукции неопластическими клетками оксида азота, являющегося мощным вазодилататором, на фоне гиперпродукции VEGF опухолевые сосуды становятся более проницаемыми, им присуща большая плотность на единицу площади (плотность микрососудов опухоли) [26].

Результатом их совместного действия является увеличение расстояния между соседними эндотелиоцитами, при этом промежутки заполняются микротромбами, а базальная мембрана начинает разрываться под действием металлопротеи-

наз (MMPs). Формирование сосудистой сети опухоли сопровождается гиалинозом стенок, внутривенными гемorragиями и плазмorragиями. Клинически подобные изменения сосудистой сети опухоли приводят к кровотечениям из опухолевого узла и формированию асцита [22].

Вышеописанные процессы приводят к ремоделированию сосудов опухоли, с формированием сосудистой сети с нарушенной архитектоникой (взаиморасположением сосудистой сети «в пространстве») [48]. Морфологически сосудистое русло опухоли атипично и составляет значительную часть опухолевой стромы. Системы артериол, венул и капилляров, присущей большинству здоровых органов, нет. В опухолевых кровеносных сосудах отсутствует монослой эндотелиальных клеток, а сами сосуды являются рыхлыми и беспорядочно связанными друг с другом.

Макроскопически сосудистая перфузия опухоли может быть центральной и периферической. В центре опухолей с периферическим типом сосудистой перфузии имеются крупные участки некроза, а в опухолях с центральным типом сосудистого русла наоборот. Однако эти фенотипы внутри опухоли во многом перекрываются, причем в одной части опухоли может быть любой из этих двух типов кровоснабжения. Кроме того, из-за недостаточности стромального компонента многие сосуды опухоли находятся в спавшемся состоянии и микроскопически выглядят извитыми, расширенными, с множеством слепых петель, выростов и малочисленными анастомозами. Подобные различия в структуре сосудов отражаются на кровотоке внутри опухоли, который является непредсказуемым, что создает сложности с доставкой химиотерапевтических препаратов во все участки опухоли [54].

Поскольку при опухолевом процессе наблюдается постоянное увеличение клеточной массы, в опухолевой ткани постоянно идет процесс неоваскуляризации для поддержания адекватной плотности сосудистой сети. В связи с этим большое значение придается соединениям, способным ингибировать рост новых кровеносных сосудов в опухолевом узле [19].

В настоящий момент число известных ингибиторов ангиогенеза превышает 1000, и многие из них рассматриваются в качестве лекарственных препаратов в комбинации с традиционной цитостатической терапией, в том числе благодаря возможности за счет фармакодинамического действия преодолевать механизмы множественной лекарственной устойчивости опухолей.

Действие ингибиторов неангиогенеза основано на блокировании рецепторов проангиогенных факторов, угнетении пролиферации и миграции эндотелиальных клеток или же на подавлении мобилизации их клеток-предшественников из костного мозга. Данная терапия оказывает менее токсичное действие на организм пациента и в отличие от химиотерапии не действует напрямую на опухолевые клетки, что приводит к резистентности к противоопухолевым препаратам в меньшем проценте случаев. Применение антиангиогенных препаратов обуславливает подавление роста не только самого опухолевого узла, но и его метастазов. Подобная терапия может ис-

пользоваться для предупреждения возникновения рецидивов у групп повышенного риска [25, 30].

Ряд исследований указывают на недостаточность блокирования какого-либо одного фактора роста сосуда или его рецепторов для регрессии опухоли, поскольку в васкуляризации опухоли принимает участие множество факторов, инициирующих ангиогенез, и злокачественные опухоли могут проявлять способность к дальнейшему росту и обеспечению себя сетью кровеносных сосудов [6, 9, 29]. Помимо этого опухоль может получать кислород и пластические субстраты от уже имеющихся сосудов, и дальнейший рост опухоли продолжается вокруг них. Некоторые злокачественные опухоли могут сохранять способность к росту в отсутствии кислорода.

В ряде исследований приводятся данные о низкой эффективности ингибиторов ангиогенеза при некоторых видах рака, а также об усилении токсичности химиопрепаратов и сокращении безрецидивного периода на фоне таргетной ангиогенной терапии [38, 57].

При этом применение антиангиогенных лекарственных средств не всегда хорошо переносится пациентами и сопровождается целым рядом побочных эффектов, среди которых повышение артериального давления, кровотечения различной локализации, диарея, общая слабость [29]. В анализе, приведенном Vergers, сообщается о переходящей пользе ингибиторов ангиогенеза с последующим возобновлением роста и прогрессией опухоли [22].

Несмотря на это, антиангиогенная терапия эффективна при колоректальном раке, раке молочной железы, раке почки, ряде гемабластозов, немелкоклеточном раке легкого, раке яичников [50, 53, 56].

На сегодняшний день не вызывает сомнений двусторонний характер взаимодействия в системе «кровеносные сосуды-опухоль». Активность неангиогенеза оказывает существенное влияние на прогрессию опухоли и ее метастатический потенциал. В равной мере опухолевый процесс влияет на скорость роста новых кровеносных сосудов.

Накопление научных данных о закономерностях взаимовлияния опухолевого роста и ангиогенеза является важным шагом к эффективной терапии злокачественных опухолей и увеличению продолжительности жизни онкологических больных.

ЛИТЕРАТУРА

1. Амчиславский Е. И., Соколов Д. И., Старикова Э. А., Фрейдлин И.С. Цитокиновый контроль процесса ангиогенеза. Медицинская иммунология. 2003; 5 (5-6): 493–506.
2. Антонов В. Г., Козлов В. К. Патогенез онкологических заболеваний: иммунные и биохимические феномены и механизмы. Цитокины и воспаление. 2004; 3 (1): 8–19.
3. Барышников А. Ю. Взаимоотношение опухоли и иммунной системы организма. Практическая онкология. 2003; 4 (3): 127–130.
4. Васильев А.Г., Заславский Д.В., Трашков А.П., Кравцова А.А., Казиханова С.Р., Хайрутдинов В.Р., Хведелидзе М.Г. Изменение гормонального статуса у пациентов с очаговым вульгарным псориазом. Вестник дерматологии и венерологии. 2011; № 5: 88–90.
5. Васильев А.Г., Хайцев Н.В., Трашков А.П. Практикум по патофизиологии. Учебное пособие (под редакцией профессоров А.Г. Васильева и Н.В. Хайцева). СПб.; 2014.
6. Иванцов А.О., Янус Г.А., Суспицын Е.Н., Анисимова Е.А., Имянитов Е.Н. Молекулярные маркеры чувствительности и резистентности карцином толстой кишки к терапии антагонистами EGFR. Сибирский онкологический журнал. СПб.; 2016; Т. 15 (1): 59–66.
7. Имянитов Е.Н., Хансон К.П. Молекулярная онкология: клинические аспекты. Санкт-Петербург, 2007.
8. Кнорре А.Г. Эмбриональный гистогенез (морфологические очерки). Ленинград, 1971.
9. Кобалава Ж.Д., Шаварова Е.К. Артериальная гипертония на фоне терапии онкологических заболеваний ингибиторами ангиогенеза: серьезное препятствие или управляемая реакция? Опухоли головы и шеи. 2017; Т. 7 (2): 70–80.
10. Спринджук М. В. Ангиогенез: значение в современной медицине, ключевые аспекты патогенеза, проблемы оценки изображений, полученных при исследовании гистологических микропрепаратов. Спринджук М. В., М. В. Фридман М. В. Медицинская панорама. Минск; 2009; N 10: 5–9.
11. Струков Д.В., Александрович Ю.С., Васильев А.Г. Актуальные проблемы сепсиса и септического шока. Педиатр. 2014; Т. 5 (2): С. 81–87.
12. Трашков А. П., Васильев А. Г., Дементьева Е. А., Беспалов В. Г., Панченко А. В., Муразов Я. Г. Сравнительная характеристика нарушений работы плазменного компонента системы гемостаза крыс при развитии экспериментальных опухолей различного гистологического типа. Вестник Российской военно-медицинской академии. 2011; 1: 148–153.
13. Трашков А.П., Васильев А.Г., Коваленко А.Л., Тагиров Н.С. Метаболическая терапия мочекаменной болезни на различных моделях поражения почек у крыс. Экспериментальная и клиническая фармакология. 2015; Т. 78 (3): 17–21.
14. Трашков А.П., Васильев А.Г., Цыган Н.В., Хайцев Н.В., Марченко С.П., Наумов А.Б., Колесниченко А.В., Хубулава Г.Г., Суворов В.В., Кравцова А.А. Антитромботическая терапия в онкологии: современное состояние проблемы и нерешенные вопросы. Педиатр. 2012; Т. 3 (2): 3–19.
15. Трашков А.П., Панченко А.В., Каюкова Е.С., Кораблев Р.В., Печатникова В.А., Васильев А.Г., Анисимов В.Н. Лейкемия Р-388 у мышей линии CDF1 как тест-система опухоль-ассоциированного неангиогенеза и гиперкоагуляции. Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. 2014; Т. 158 (10): 500–502.
16. Трашков А.П., Панченко А.В., Кораблев Р.В., Юрова М.Н., Егормин П.А., Черненко Н.А., Попович И.Г., Тындык М.Л., Артеменко М.Р., Верлов Н.А., Васильев А.Г., Анисимов В.Н. Возрастная динамика маркеров ангиогенеза у трансгенных HER-2/NEU (FVB/N) мышей с высокой частотой развития аденокарцином молочной железы. Вопросы онкологии. 2015; Т. 61 (4): 642–646.
17. Трашков А.П., Верлов Н.А., Цыган Н.В., Артеменко М.Р., Печатникова В.А., Васильев А.Г., Кораблев Р.В., Верлова Т.А. Про-

- блема регуляции неангиогенеза в онкологии: механизмы и перспективы практического применения. Регионарное кровообращение и микроциркуляция 2015; N 4: 11–17.
18. Хайцев Н.В., Трашков А.П., Васильев А.Г., Кравцова А.А., Мажутина. Н.Л. Влияние предварительной тренировки к гипоксии на уровень напряжения кислорода в опухоли при ионизирующем облучении. Педиатр. 2012; Т. 3 (2): 37–39.
 19. Al-Husein B., Abdalla M., Trepte M., Deremer D.L., Somanath P.R. Antiangiogenic therapy for cancer: an update. *Pharmacotherapy*. 2012; 32(12): 1095–111.
 20. Basic V.T., Jacobsen A., Sirsjo A., Abdel-Halim S.M. TNF stimulation induces VHL overexpression and impairs angiogenic potential in skeletal muscle myocytes. *Int J Mol Med*. 2014; 34(1): 228–36.
 21. Barlesi F., Scherpereel A., Rittmeyer A., Pazzola A., Ferrer Tur N., Kim J.H., Ahn M.J., Aerts J.G., Gorbunova V.N., Vikstrom A., Wong E.K., Perez-Moreno P., Mitchell L., Groen H.J. Randomized phase III trial of maintenance bevacizumab with or without pemetrexed after first-line induction with bevacizumab, cisplatin, and pemetrexed in advanced nonsquamous non-small-cell lung cancer: avaperl (MO22089). *Journal of Clinical Oncology*. 2013; 31 (24): 3004–3011.
 22. Bergers G., Hanahan D. Modes of resistance to anti-angiogenic therapy. *Nature Reviews Cancer*. 2008; 8: 592–603.
 23. Carmeliet P., Jain R.K. Angiogenesis in cancer and other diseases. *Nature*. 2000; 407(6801): 249–57.
 24. Charlesworth P.J.S., Harris A.L. Mechanism of disease: angiogenesis in urologic malignancies. *Nature Clin. Pract.* 2006; 3: 157–169.
 25. Chebib R., Verlingue L., Cozic N., Faron M., Burtin P., Boige V., Hollebecque A., Malka D. Angiogenesis inhibition in the second-line treatment of metastatic colorectal cancer: A systematic review and pooled analysis. *Semin Oncol*. 2017; 44(2): 114–128.
 26. Cheng H., Wang L., Mollica M., Wu S., Zuo L. Nitric oxide in cancer metastasis. *Cancer Lett*. 2014; 353(1): 1–7.
 27. Cheng H., Zhang J., Li J., Jia M., Wang Y., Shen H. Platelet-rich plasma stimulates angiogenesis in mice which may promote hair growth. *Eur J Med Res*. 2017; 22(1): 39.
 28. De Falco S. The discovery of placenta growth factor and its biological activity. *Exp Mol Med*. 2012; 44(1): 1–9.
 29. Elice F., Rodeghiero F. Side effects of anti-angiogenic drugs. *Thrombosis Research*. 2012; 129: 50–3.
 30. Ellis L.M., Liu W., Fan F., Reinmuth N., Shaheen R.M., Jung Y.D., Ahmad S. Role of angiogenesis inhibitors in cancer treatment. *Oncology (Williston Park)*. 2001 Jul; 15(7 Suppl 8): 39–46.
 31. Ferrara N., Carver-Moore K., Chen H., Dowd M., Lu L., O'Shea K.S., Powell-Braxton L., Hillan K.J., Moore M.W. Heterozygous embryonic lethality induced by targeted inactivation of the VEGF gene. *Nature*. 1996; 380(6573): 439–42.
 32. Ferrari G., Cook B.D., Terushkin V., Pintucci G., Mignatti P. Transforming growth factor-beta 1 (TGF-beta1) induces angiogenesis through vascular endothelial growth factor (VEGF)-mediated apoptosis. *J Cell Physiol*. 2009; 219(2): 449–58.
 33. Folkman J. Fighting cancer by attacking its blood supply. *Sci Am*. 1996; 275: 150–4.
 34. Folkman J. Role of angiogenesis in tumor growth and metastasis. *Semin. Oncol*. 2002; 29: 15–18.
 35. Folkman J. The vascularization of tumors. *Sci Am*. 1976; 234(5): 58–64.
 36. Folkman J. What is the evidence that tumors are angiogenesis-dependent? *J Natl Cancer Inst*. 1990; 82(1): 4–6.
 37. Folkman J., Merler E., Abernathy C., Williams G. Isolation of a tumor factor responsible for angiogenesis. *J Exp Med*. 1971; 133(2): 275–88.
 38. Gampenrieder SP, Westphal T, Greil R. Antiangiogenic therapy in breast cancer. *Memo*. 2017; 10(4): 194–201.
 39. Humphries M.J., Travis M.A., Clark K., Mould A.P. Mechanisms of integration of cells and extracellular matrices by integrins. *Biochem Soc Trans*. 2004; 32: 822–5.
 40. Infanger M., Kossmehl P., Shakibaei M., Cogoli A., Witzing A., Faramarzi S., Wittfoht W., Paul M., Grimm D. Vascular endothelial growth factor inhibits programmed cell death of endothelial cells induced by clinorotation. *J Gravit Physiol*. 2004; 11(2): 199–200.
 41. Jassem J., Pienkowski T., Pluzanska A., Jelic S., Gorbunova V., Mrcic-Krmpotic Z., Berzins J., Nagykalnai T., Wigler N., Renard J., Munier S., Weil C., Central Eastern E., Israel Pacitaxel Breast Cancer Study G. Doxorubicin and paclitaxel versus fluorouracil, doxorubicin, and cyclophosphamide as first-line therapy for women with metastatic breast cancer: final results of a randomized phase III multicenter trial. *Journal of Clinical Oncology*. 2001; 19(6): 1707–1715.
 42. Krikun G. Endometriosis, angiogenesis and tissue factor. *Scientifica (Cairo)*. 2012; 2012: 306830.
 43. Lammers P.E., Horn L. Targeting angiogenesis in advanced non-small cell lung cancer. *J Natl Compr Canc Netw*. 2013; 11(10): 1235–47.
 44. Lash G.E., Innes B.A., Drury J.A., Robson S.C., Quenby S., Bulmer J.N. Localization of angiogenic growth factors and their receptors in the human endometrium throughout the menstrual cycle and in recurrent miscarriage. *Hum Reprod*. 2012; 27(1): 183–95.
 45. Li C.Y., Shan S., Huang Q., Braun R.D., Lanzen J., Hu K., Lin P., Dewhirst M.W. Initial stages of tumor cell-induced angiogenesis: evaluation via skin window chambers in rodent models. *J Natl Cancer Inst*. 2000; 92(2): 143–7.
 46. McCarthy M.J., Crowther M., Bell P.R., Brindle N.P. The endothelial receptor tyrosine kinase tie-1 is upregulated by hypoxia and vascular endothelial growth factor. *FEBS Lett*. 1998; 423(3): 334–8.
 47. Olsson A.K., Dimberg A., Kreuger J., Claesson-Welsh L. VEGF receptor signalling - in control of vascular function. *Nat Rev Mol Cell Biol*. 2006; 7(5): 359–71.
 48. Rafii S., Lyden D., Benezra R. et al. Vascular and haematopoietic stem cells: novel targets for anti-angiogenesis therapy? *Nat Rev Cancer*. 2002; 2: 826–835.
 49. Roberts E., Cossigny D.A., Quan G.M. The Role of Vascular Endothelial Growth Factor in Metastatic Prostate Cancer to the Skeleton. *Prostate Cancer*. 2013; 2013: 418340.
 50. Sato S, Itamochi H. Bevacizumab and ovarian cancer. *Curr Opin Obstet Gynecol*. 2012; 24(1): 8–13.
 51. Senger D.R., Ledbetter S.R., Claffey K.P., Papadopoulos-Sergiou A., Peruzzi C.A., Detmar M. Stimulation of endothelial cell migration by vascular permeability factor/vascular endothelial growth factor

- through cooperative mechanisms involving the alphavbeta3 integrin, osteopontin, and thrombin. *Am J Pathol.* 1996; 149(1): 293–305.
52. Sharpe K., Stewart G.D., Mackay A., Van Neste C., Rofe C., Berney D., Kayani I., Bex A., Wan E., O'Mahony F.C., O'Donnell M., Chowdhury S., Doshi R., Ho-Yen C., Gerlinger M., Baker D., Smith N., Davies B., Sahdev A., Boleti E., De Meyer T., Van Criekinge W., Beltran L., Lu Y.J., Harrison D.J., Reynolds A.R., Powles T. The Effect of VEGF-Targeted Therapy on Biomarker Expression in Sequential Tissue from Patients with Metastatic Clear Cell Renal Cancer. *Clin Cancer Res.* 2013; 19(24): 6924–6934.
 53. Silwal-Pandit L., Nord S., von der Lippe Gythfeldt H., Moller E.K., Fleischer T., Rodland E., Krohn M., Borgen E., Garred O., Olsen T., Vu P., Skjerven H., Fangberget A., Holmen M.M., Schlitching E., Wille E., Nordberg Stokke M., Moen Vollen H.K., Kristensen V., Langerod A., Lundgren S., Wist E., Naume B., Lingjorde O.C., Borresen-Dale A.L., Engebraaten O. The Longitudinal Transcriptional Response to Neoadjuvant Chemotherapy with and without Bevacizumab in Breast Cancer. *Clin Cancer Res.* 2015; 28 (20): 1122–1229.
 54. Thornton A.D., Ravn P., Winslet M., Chester K. Angiogenesis inhibition with bevacizumab and the surgical management of colorectal cancer. *Br J Surg.* 2006; 93(12): 1456–63.
 55. Yoo S.Y., Kwon S.M. Angiogenesis and its therapeutic opportunities. *Mediators Inflamm.* 2013; 2013: 127170.
 56. Zamorano J.L., Lancellotti P., Rodriguez Munoz D., et al. 2016 ESC Position Paper on cancer treatments and cardiovascular toxicity developed under the auspices of the ESC Committee for Practice Guidelines: The Task Force for cancer treatments and cardiovascular toxicity of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J.* 2016; 37(36): 2768–2801.
 57. Zarrin B., Zarifi F., Vaseghi G., Javanmard S.H. Acquired tumor resistance to antiangiogenic therapy: Mechanisms at a glance. *J Res Med Sci.* 2017; 22:117.
- psoriasis]. *Vestnik dermatologii i venerologii.* 2011; 5: 88–90. (In Russian).
5. Vasilyev A.G., Hajcev N.V., Trashkov A.P. Praktikum po patofiziologii [Pathophysiology]. Uchebnoe posobie (pod redakciej professorov A.G. Vasil'eva i N.V. Hajceva). Sankt-Peterburg; 2014. (In Russian)
 6. Ivancov A.O., Janus G.A., Suspicyin E.N., Anisimova E.A., Imjanitov E.N. Molekuljarnye markery chuvstvitel'nosti i rezistentnosti karcinom tolstoj kishki k terapii antagonistami EGFR [Molecular markers of sensitivity and resistance of colon carcinoma for therapy with EGFR antagonists]. *Sibirskij onkologicheskij zhurnal.* 2016; 15 (1): 59–66. (In Russian)
 7. Imyanitov E.N., Khanson K.P. Molekulyarnaya onkologiya: klinicheskie aspekty. [Molecular Oncology: clinical aspects.]. Sankt-Peterburg, 2007.
 8. Knorre A.G. Embrional'nyy gistogenez (morfologicheskie ocherki). [Embryonic histogenesis (morphological essays)]. Leningrad, 1971.
 9. Kobalava Zh.D., Shavarova E.K. Arterial'naja gipertonija na fone terapii onkologicheskikh zabolevanij inhibitorami angiogeneza: ser'eznoe prepjatstvie ili upravljaemaja reakcija? [Arterial hypertension on the background of therapy of oncological diseases with angiogenesis inhibitors: a serious obstacle or a controlled reaction?] . *Opuholi golovy i shei.* 2017; 7(2): 70–80. (In Russian)
 10. Sprindzhuk M.V., Friedman M.V. Angiogenez: znachenie v sovremennoj medicine, ključevye aspekty patogeneza, problemy ocenki izobrazhenij, poluchennyh pri issledovanii gistologicheskikh mikro-preparatov [Angiogenesis: value in modern medicine, key aspects of pathogenesis, a problem of an assessment of the images received at research of histologic micropreparations]. *Medicinskaja panorama.* 2009; N10: 5–9. (In Russian)
 11. Strukov D.V., Aleksandrovich Ju.S., Vasilyev A.G. Aktual'nye problemy sepsisa i septičeskogo shokax [Actual problems of sepsis and septic shock]. *Pediatr.* 2014; 5 (2): 81–87. (In Russian)
 12. Trashkov A.P., Vasilyev A.G., Dementieva E.A. et al. Sravnitel'naja harakteristika narushenij raboty plazmennogo komponenta sistemy gemostaza krys pri razvitii jeksperimental'nyh opuholej razlichnogo gistologičeskogo tipa [The comparative characteristic of hemostasis plasma components disorders in rats at development of experimental tumors of various histologic type]. *Vestnik Rossijskoj voenno-medicinskoj akademii.* 2011; N1 (33): 148–153. (In Russian)
 13. Trashkov A.P., Vasilyev A.G., Kovalenko A.L., Tagirov N.S. Metabolicheskaja terapija močekamennoj bolezni na razlichnyh modeljah porazhenija poček u krys [Metabolic therapy of urolithiasis in various models of kidney damage in rats. Experimental and clinical pharmacology]. *Jeksperimental'naja i kliničeskaja farmakologija.* 2015; 78 (3): 17–21. (In Russian)
 14. Trashkov A.P., Vasilyev A.G., N.V.'s Cygan et al. Antitrombotičeskaja terapija v onkologii: sovremennoe sostojanie problemy i nereshennye voprosy [Antithrombotic therapy in oncology: current state of a problem and unresolved questions]. *Pediatr.* 2012; 3(2): 3–19. (In Russian)
 15. Trashkov A.P., Panchenko A.V., Kajukova E.S., Korablev R.V., Pechatnikova V.A., Vasil'ev A.G., Anisimov V.N. Lejkemija R-388 u myshej linii CDF1 kak test-sistema opuhol'-associirovannogo neo-

REFERENCES

1. Amchislavsky E.I. Citokinovyj kontrol' processa angiogeneza [Cytokine control of angiogenesis process]. *Medicinskaja immunologija.* 2003; 5 (5–6): 493–506. (In Russian)
2. Antonov V. G., Kozlov V. I. Patogenez onkologicheskikh zabolevanij: immunnye i biohimicheskie fenomeny i mehanizmy. Vnekletochnye i kletochnye mehanizmy obshhej immunodepressii i immunnoj rezistentnosti [Pathogenesis of oncological diseases: immune and biochemical phenomena and mechanisms. Extracellular and cellular mechanisms of the general immunosuppression and immune resistance]. *Citokiny i vospalenie.* 2004; 3(1): 8–19. (In Russian)
3. Baryshnikov A. Ju. Vzaimootnoshenie opuholi i immunnoj sistemy organizma [The relationship between the tumor and the human's immune system]. *Praktičeskaja onkologija.* 2003; 4 (3): 127–130. (In Russian).
4. Vasilyev A.G., Zaslavskij D.V., Trashkov A.P., Kravcova A.A., Kazihanova S.R., Hajrutdinov V.R., Hvedelidze M.G. Izmenenija gormonal'nogo statusa u pacientov s ochagovym vul'garnym psoriazom [Changes in hormonal status in patients with focal vulgar

- angiogeneza i giperkoaguljacii [Leukemia P-388 in CDF1 mice as a test system of tumor-associated neoangiogenesis and hypercoagulation]. *Bjulleten' jeksperimental'noj biologii i mediciny*. 2014; 158 (10): 500–502. (In Russian)
16. Trashkov A.P., Panchenko A.V., Korablev R.V., Jurova M.N., Egor-min P.A., Chernenko N.A., Popovich I.G., Tyndyk M.L., Artemenko M.R., Verlov N.A., Vasil'ev A.G., Anisimov V.N. Vozrastnaja dinamika markerov angiogeneza u transgenyih HER-2/NEU (FVB/N) myshej s vysokoj chastotoj razvitija adenokarcinom molochnoj zhelezy [Age dynamics of angiogenesis markers in transgenic HER-2 / neu mice (FVB / N) mammary adenocarcinoma-prone mice]. *Voprosy onkologii*. 2015; 61 (4): 642–646. (In Russian).
 17. Trashkov A.P., Verlov N.A., Cygan N.V., Artemenko M.R., Pechatnikova V.A., Vasilyev A.G., Korablev R.V., Verlova T.A. Problema reguljacii neoangiogeneza v onkologii: mehanizmy i perspektivy praktičeskogo primeneniya [The problem of neoangiogenesis's regulation in oncology: mechanisms and perspectives of practical application]. *Regionarnoe krovoobrashhenie i mikrocirkuljacija*. 2015; N 4: 11–17. (In Russian).
 18. Hajcev N.V., Trashkov A.P., Vasilyev A.G., Kravcova A.A., Maljutina. N.L. Vlijanie predvaritel'noj trenirovki k gipoksii na uroven' naprjazhenija kisloroda v opuholi pri ionizirujushhem obluchenii [Effect of preliminary training on hypoxia on the level of oxygen tension in the tumor during ionizing irradiation]. *Pediatr*. 2012; 3 (2): 37–39. (In Russian).
 19. Al-Husein B., Abdalla M., Trepte M., Deremer D.L., Somanath P.R. Antiangiogenic therapy for cancer: an update. *Pharmacotherapy*. 2012; 32(12): 1095–111.
 20. Basic V.T., Jacobsen A., Sirsjo A., Abdel-Halim S.M. TNF stimulation induces VHL overexpression and impairs angiogenic potential in skeletal muscle myocytes. *Int J Mol Med*. 2014; 34(1): 228–36.
 21. Barlesi F., Scherpereel A., Rittmeyer A., Pazzola A., Ferrer Tur N., Kim J.H., Ahn M.J., Aerts J.G., Gorbunova V.N., Vikstrom A., Wong E.K., Perez-Moreno P., Mitchell L., Groen H.J. Randomized phase III trial of maintenance bevacizumab with or without pemetrexed after first-line induction with bevacizumab, cisplatin, and pemetrexed in advanced nonsquamous non-small-cell lung cancer: avaperl (MO22089). *Journal of Clinical Oncology*. 2013; 31 (24): 3004–3011.
 22. Bergers G., Hanahan D. Modes of resistance to anti-angiogenic therapy. *Nature Reviews Cancer*. 2008; 8: 592–603.
 23. Carmeliet P., Jain R.K. Angiogenesis in cancer and other diseases. *Nature*. 2000; 407(6801): 249–57.
 24. Charleswirth P.J.S., Harris A.L. Mechanism of disease: angiogenesis in urologic malignancies. *Nature Clin. Pract*. 2006; 3: 157–169.
 25. Chebib R., Verlingue L., Cozic N., Faron M., Burtin P., Boige V., Hollebecque A., Malka D. Angiogenesis inhibition in the second-line treatment of metastatic colorectal cancer: A systematic review and pooled analysis. *Semin Oncol*. 2017; 44(2): 114–128.
 26. Cheng H., Wang L., Mollica M., Wu S., Zuo L. Nitric oxide in cancer metastasis. *Cancer Lett*. 2014; 353(1): 1–7.
 27. Cheng H., Zhang J., Li J., Jia M., Wang Y., Shen H. Platelet-rich plasma stimulates angiogenesis in mice which may promote hair growth. *Eur J Med Res*. 2017; 22(1): 39.
 28. De Falco S. The discovery of placenta growth factor and its biological activity. *Exp Mol Med*. 2012; 44(1): 1–9.
 29. Elice F., Rodeghiero F. Side effects of anti-angiogenic drugs. *Thrombosis Research*. 2012; 129: 50–3.
 30. Ellis L.M., Liu W., Fan F., Reinmuth N., Shaheen R.M., Jung Y.D., Ahmad S. Role of angiogenesis inhibitors in cancer treatment. *Oncology (Williston Park)*. 2001 Jul; 15(7 Suppl 8): 39–46.
 31. Ferrara N., Carver-Moore K., Chen H., Dowd M., Lu L., O'Shea K.S., Powell-Braxton L., Hillan K.J., Moore M.W. Heterozygous embryonic lethality induced by targeted inactivation of the VEGF gene. *Nature*. 1996; 380(6573): 439–42.
 32. Ferrari G., Cook B.D., Terushkin V., Pintucci G., Mignatti P. Transforming growth factor-beta 1 (TGF-beta1) induces angiogenesis through vascular endothelial growth factor (VEGF)-mediated apoptosis. *J Cell Physiol*. 2009; 219(2): 449–58.
 33. Folkman J. Fighting cancer by attacking its blood supply. *Sci Am*. 1996; 275: 150–4.
 34. Folkman J. Role of angiogenesis in tumor growth and metastasis. *Semin. Oncol*. 2002; 29: 15–18.
 35. Folkman J. The vascularization of tumors. *Sci Am*. 1976; 234(5): 58–64.
 36. Folkman J. What is the evidence that tumors are angiogenesis-dependent? *J Natl Cancer Inst*. 1990; 82(1): 4–6.
 37. Folkman J., Merler E., Abernathy C., Williams G. Isolation of a tumor factor responsible for angiogenesis. *J Exp Med*. 1971; 133(2): 275–88.
 38. Gampenrieder SP, Westphal T, Greil R. Antiangiogenic therapy in breast cancer. *Memo*. 2017; 10(4): 194–201.
 39. Humphries M.J., Travis M.A., Clark K., Mould A.P. Mechanisms of integration of cells and extracellular matrices by integrins. *Biochem Soc Trans*. 2004; 32: 822–5.
 40. Infanger M., Kossmehl P., Shakibaei M., Cogoli A., Witzing A., Faramarzi S., Wittfoht W., Paul M., Grimm D. Vascular endothelial growth factor inhibits programmed cell death of endothelial cells induced by clinorotation. *J Gravit Physiol*. 2004; 11(2): 199–200.
 41. Jassem J., Pienkowski T., Pluzanska A., Jelic S., Gorbunova V., Mrcic-Krmpotic Z., Berzins J., Nagykalnai T., Wigler N., Renard J., Munier S., Weil C., Central Eastern E., Israel Pacitaxel Breast Cancer Study G. Doxorubicin and paclitaxel versus fluorouracil, doxorubicin, and cyclophosphamide as first-line therapy for women with metastatic breast cancer: final results of a randomized phase III multicenter trial. *Journal of Clinical Oncology*. 2001; 19(6): 1707–1715.
 42. Krikun G. Endometriosis, angiogenesis and tissue factor. *Scientifica (Cairo)*. 2012; 2012: 306830.
 43. Lammers P.E., Horn L. Targeting angiogenesis in advanced non-small cell lung cancer. *J Natl Compr Canc Netw*. 2013; 11(10): 1235–47.
 44. Lash G.E., Innes B.A., Drury J.A., Robson S.C., Quenby S., Bulmer J.N. Localization of angiogenic growth factors and their receptors in the human endometrium throughout the menstrual cycle and in recurrent miscarriage. *Hum Reprod*. 2012; 27(1): 183–95.
 45. Li C.Y., Shan S., Huang Q., Braun R.D., Lanzen J., Hu K., Lin P., Dewhirst M.W. Initial stages of tumor cell-induced angiogenesis:



- evaluation via skin window chambers in rodent models. *J Natl Cancer Inst.* 2000; 92(2): 143–7.
46. McCarthy M.J., Crowther M., Bell P.R., Brindle N.P. The endothelial receptor tyrosine kinase tie-1 is upregulated by hypoxia and vascular endothelial growth factor. *FEBS Lett.* 1998; 423(3): 334–8.
47. Olsson A.K., Dimberg A., Kreuger J., Claesson-Welsh L. VEGF receptor signalling - in control of vascular function. *Nat Rev Mol Cell Biol.* 2006; 7(5): 359–71.
48. Rafii S., Lyden D., Benezra R. et al. Vascular and haematopoietic stem cells: novel targets for anti-angiogenesis therapy? *Nat Rev Cancer.* 2002; 2: 826–835.
49. Roberts E., Cossigny D.A., Quan G.M. The Role of Vascular Endothelial Growth Factor in Metastatic Prostate Cancer to the Skeleton. *Prostate Cancer.* 2013; 2013: 418340.
50. Sato S, Itamochi H. Bevacizumab and ovarian cancer. *Curr Opin Obstet Gynecol.* 2012; 24(1): 8–13.
51. Senger D.R., Ledbetter S.R., Claffey K.P., Papadopoulos-Sergiou A., Peruzzi C.A., Detmar M. Stimulation of endothelial cell migration by vascular permeability factor/vascular endothelial growth factor through cooperative mechanisms involving the alphavbeta3 integrin, osteopontin, and thrombin. *Am J Pathol.* 1996; 149(1): 293–305.
52. Sharpe K., Stewart G.D., Mackay A., Van Neste C., Rofe C., Berney D., Kayani I., Bex A., Wan E., O'Mahony F.C., O'Donnell M., Chowdhury S., Doshi R., Ho-Yen C., Gerlinger M., Baker D., Smith N., Davies B., Sahdev A., Boleti E., De Meyer T., Van Criekinge W., Beltran L., Lu Y.J., Harrison D.J., Reynolds A.R., Powles T. The Effect of VEGF-Targeted Therapy on Biomarker Expression in Sequential Tissue from Patients with Metastatic Clear Cell Renal Cancer. *Clin Cancer Res.* 2013; 19(24): 6924–6934.
53. Silwal-Pandit L., Nord S., von der Lippe Gythfeldt H., Moller E.K., Fleischer T., Rodland E., Krohn M., Borgen E., Garred O., Olsen T., Vu P., Skjerven H., Fangberget A., Holmen M.M., Schlitchting E., Wille E., Nordberg Stokke M., Moen Vollan H.K., Kristensen V., Langerod A., Lundgren S., Wist E., Naume B., Lingjorde O.C., Borresen-Dale A.L., Engebraaten O. The Longitudinal Transcriptional Response to Neoadjuvant Chemotherapy with and without Bevacizumab in Breast Cancer. *Clin Cancer Res.* 2015; 28(20): 1122–1229.
54. Thornton A.D., Ravn P., Winslet M., Chester K. Angiogenesis inhibition with bevacizumab and the surgical management of colorectal cancer. *Br J Surg.* 2006; 93(12): 1456–63.
55. Yoo S.Y., Kwon S.M. Angiogenesis and its therapeutic opportunities. *Mediators Inflamm.* 2013; 2013: 127170.
56. Zamorano J.L., Lancellotti P., Rodriguez Munoz D., et al. 2016 ESC Position Paper on cancer treatments and cardiovascular toxicity developed under the auspices of the ESC Committee for Practice Guidelines: The Task Force for cancer treatments and cardiovascular toxicity of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J.* 2016; 37(36): 2768–2801.
57. Zarrin B., Zarifi F., Vaseghi G., Javanmard S.H. Acquired tumor resistance to antiangiogenic therapy: Mechanisms at a glance. *J Res Med Sci.* 2017; 22: 117.

ЭНДОТЕЛИАЛЬНАЯ ДИСФУНКЦИЯ В ПАТОГЕНЕЗЕ НЕАЛКОГОЛЬНОЙ ЖИРОВОЙ БОЛЕЗНИ ПЕЧЕНИ У КРЫС И МЕТОДЫ ЕЕ КОРРЕКЦИИ

© Александр Петрович Трашков^{1,2}, Татьяна Викторовна Брус³, Андрей Глебович Васильев³,
Мargarita Радиевна Артеменко¹, Валерия Антоновна Печатникова¹, Мария Александровна Гуменная²

¹ Федеральное государственное бюджетное учреждение «Петербургский институт ядерной физики им. Б.П. Константинова Национального исследовательского центра «Курчатовский институт». 188300, Ленинградская область, г. Гатчина, микрорайон Орлова роща, д. 1.

² Федеральное государственное бюджетное учреждение науки «Институт эволюционной физиологии и биохимии им. И.М. Сеченова» Российской академии наук. 194223, Санкт-Петербург, пр. Тореза, д. 44.

³ Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет. 194100, Санкт-Петербург, ул. Литовская, 2.

Контактная информация: Александр Петрович Трашков — канд. мед. наук, директор ФГБУ «Петербургский институт ядерной физики им. Б. П. Константинова Национального исследовательского центра «Курчатовский институт». E-mail: alexandr.trashkov@gmail.com

РЕЗЮМЕ: Проведен анализ структурно-функциональных особенностей состояния эндотелия кровеносных сосудов у крыс с жировой дистрофией печени различной степени тяжести при коррекции наблюдаемых нарушений сукцинат-содержащим препаратом Ремаксол. Воспроизведены модели фруктозоиндуцированной неалкогольной жировой дистрофии печени различной степени тяжести у лабораторных крыс: условно – легкая степень тяжести заболевания (неалкогольный стеатоз печени) и средняя степень тяжести заболевания (неалкогольный стеатогепатит). Поражение печени воспроизводили путем добавления фруктозы в корм (60%) – стеатогепатит, или питьевую воду (10%) — стеатоз печени. Модели характеризовались активацией системы гемостаза подопытных животных. Степень выраженности нарушений метаболизма крыс зависела от степени тяжести моделируемого заболевания. Для анализа эндотелиальной дисфункции в экспериментальных группах определяли концентрацию сосудистого эндотелиального фактора роста, оксида азота II, эндотелина-1, циркулирующих эндотелиоцитов. Результаты определения уровня летальности в экспериментальных группах подтверждают обоснованность выбора и напряженность использованных моделей поражения печени. Применение Ремаксолола для лечения фруктозоиндуцированной жировой дистрофии печени оказало выраженный терапевтический эффект, что выражалось в статистически значимом снижении показателя летальности. Проводимая 10-и дневная терапия Ремаксололом приводила к некоторой нормализации структурно-функционального состояния эндотелиоцитов подопытных животных.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: неалкогольная жировая болезнь печени, стеатоз печени, гепатит, биомоделирование, эндотелий сосудов, гомоцистеин, крысы, Ремаксол.

ENDOTHELIAL DYSFUNCTION IN THE PATHOGENESIS OF NONALCOHOLIC FATTY LIVER DISEASE IN RATS, AND METHODS FOR ITS CORRECTION

© Aleksandr P. Trashkov^{1,2}, Tatyana V. Brus³, Andrey G. Vasiliev³, Margarita R. Artyomenko¹,
Valeriya A. Pechatnikova¹, Mariya A. Gumennaya²

¹ Konstantinov B.P. Petersburg Institute of nuclear physics, National research center "Kurchatov Institute". 188300, Leningradskaya oblast, g. Gatchina, mikrorayon Orlova roshcha, d. 1.

² Sechenov I.M. Institute of Evolutionary Physiology and Biochemistry. 194223, Saint-Petersburg, Toreza Ave., 44.

³ Saint-Petersburg State Pediatric Medical University. 194100, Saint-Petersburg, Litovskaya st., 2.

Contact Information: Aleksandr P. Trashkov — M. D., Ph. D. (Medicine), B. P. Konstantinov Petersburg Institute of nuclear physics, National research center "Kurchatov Institute". E-mail: alexandr.trashkov@gmail.com

ABSTRACT: Analysis of structural and functional features of endothelium of blood vessels in rats with fatty degeneration of the liver of varying severity in case of correction with succinyladenosine drug Remaxol was performed in a model



of fruktoze-induced non-alcoholic fatty liver disease of varying severity in laboratory rats: semi — light severity of the disease (non-alcoholic hepatic steatosis) and average degree of severity of the disease (nonalcoholic steatohepatitis). The liver lesion were modeled by adding fructose to food (60%) resulting in steatohepatitis, or drinking water (10%) — steatosis of the liver. The models were characterized by activation of the hemostatic system of experimental animals. The severity of metabolic disturbances of the rats depended on the severity of the simulated disease. For analysis of endothelial dysfunction in experimental groups concentrations of vascular endothelial growth factor, nitric oxide II, endothelin-1, circulating endothelial cells were determined. The results characterizing the level of lethality in experimental groups confirm the adequacy of the choice of the experimental models of liver damage. Application Remaxol for the treatment of fructose-induced fatty liver dystrophy produced a pronounced therapeutic effect, which was evident in a statistically significant reduction in mortality. The ongoing 10-day therapy with Remaxol caused some normalization of structural and functional state of endotheliocytes of experimental animals.

KEY WORDS: non-alcoholic fatty liver disease, hepatic steatosis, hepatitis, biomodeling, endothelium, homocysteine, rats, Remaxol.

Неалкогольная жировая болезнь печени (НАЖБП) является преобладающей гепатопатией во всем мире и одним из компонентов метаболического синдрома, который включает в себя ожирение, низкий уровень в крови липопротеинов высокой плотности (ЛПВП), повышение холестерина, гипертриглицеридемию, гипергликемию, и артериальную гипертензию [8]. НАЖБП характеризуется патологическим накоплением жира в гепатоцитах >5% при исключении употребления алкоголя и вирусного гепатита [1, 2, 5].

Патогенез НАЖБП является многофакторным, но инсулинорезистентность и генетически детерминированное ожирение являются краеугольным камнем в развитии этого заболевания [7].

НАЖБП представляет собой фактор риска для развития сердечно-сосудистых заболеваний, независимо от наличия других компонентов метаболического синдрома [6]. По этому в настоящее время исследование причин, приводящих к эндотелиальной патологии при НАЖБП, является чрезвычайно важным.

Гиперинсулинемия и резистентность к инсулину при НАЖБП являются факторами риска для развития эндотелиальной дисфункции [3]. Также наблюдается утолщение интимы коронарных артерий, атеросклероз и низкий резерв коронарного кровотока. Уровень этих показателей напрямую зависит от тяжести гистологического повреждения печени, определенной степени воспаления и фиброза печеночной ткани [4, 9].

Как показали исследования, оценка степени эндотелиальной дисфункции важна для пациентов с высоким риском развития сердечно-сосудистых заболеваний [10].

Эндотелиальная дисфункция может быть соединительным звеном между НАЖБП и сердечно-сосудистой патологией. По этой причине необходимо исследовать новые подходы к ее лечению, путем вмешательства на ранней стадии заболевания, чтобы предотвратить эндотелиальную дисфункцию.

Важным компонентом комплексной терапии гепатопатий различного генеза являются гепатопротекторы, действие которых направлено на нормализацию метаболизма, функции

и цитоархитектоники печени. Одним из наиболее перспективных направлений целенаправленного гепатопротективного действия является активация внутриклеточного метаболизма метионина и/или прямая доставка в гепатоцит его активного метаболита — адеметионина.

Настоящее исследование призвано оценить специфическое фармакологическое действие гепатопротективного препарата Ремаксол на эндотелий сосудов на моделях фруктозоиндуцированной жировой дистрофии печени различной степени тяжести.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Исследование проведено на 228 самцах альбиносах серых крыс Wistar (*Rattus norvegicus*, John Berkenhout, 1769), массой тела на момент включения в исследование — 220–240 г. Животные получены из ФГУП ПЛЖ «Рапполово» РАН (Ленинградская область). Перед началом исследования, план испытаний, стандартные операционные процедуры и сопроводительная документация прошли этическую экспертизу и получили одобрение Локального этического комитета.

Было сформировано 5 экспериментальных групп:

1. **«Контроль»** (n=12) — интактные крысы, у которых проводили исследование параметров системы крови для расчета референсных значений («нормальные показатели»).
2. **«Стеатогепатит»** (n=48) — крысы, которые на протяжении всего эксперимента в качестве корма получали брикеты, содержащие пищевые компоненты в следующих соотношениях (по массе): 21% белок, 5% животный жир, 60% фруктоза, 8% целлюлоза, 5% минеральные вещества (по ГОСТ), 1% витамины.
3. **«Стеатогепатит + Ремаксол»** (n=60) — крысы, у которых моделировалось развитие стеатогепатита и с 28 суток от начала эксперимента производили терапию препаратом «Ремаксол» на протяжении 10 суток.
4. **«Стеатоз печени»** (n=48) — крысы, у которых в качестве питьевой воды на всем протяжении эксперимента использовали 10%-ый раствор фруктозы.



5. «**Стеатоз печени + Ремаксол**» (n=60) — крысы, у которых моделировали развитие стеатоза печени и с 28 суток от начала эксперимента производили терапию препаратом «Ремаксол» на протяжении 10 суток.

Введение Ремаксолола производили внутривенно, в хвостовые вены крыс при помощи шприца-инфузомата со скоростью 2 мл/мин, ежедневно, в течение 10 дней. Объем вводимого препарата составлял 14 мл/кг массы тела, что соответствует рекомендуемым терапевтическим дозам с учетом экстраполяции на лабораторных животных.

Взятие крови для исследования системы крови производили в контрольных точках исследования путем транскутанной пункции сердца крысы в вакуумные системы Monovette (Германия) в объеме 6 мл. Взятие крови в дни введения препаратов производилось через 3-4 часа после процедуры. После процедуры взятия крови животные подвергались эвтаназии.

В группе «Контроль» взятие крови у всех животных производили в день начала эксперимента. В группах «Стеатогепатит» и «Стеатоз печени» взятие крови производили на 21, 28 и 37-е сутки от начала эксперимента. В группах «Стеатогепатит + Ремаксол» и «Стеатоз печени + Ремаксол» взятие крови производили 1, 3, 5 и 10-е сутки после начала введения препарата (начиная с 28-х суток эксперимента, включительно).

Общепринятыми методами *in vitro* определяли концентрацию сосудистого эндотелиального фактора роста (VEGF), оксида азота II (NO), эндотелина-1 (ЭТ-1) — методом иммуноферментного анализа при помощи наборов реактивов компаний Technoclone (Австрия) и Cusabio (Китай), в соответствии с инструкцией фирм-производителей.

Определение концентрации циркулирующих эндотелиоцитов проводили по методике Н. Sinzinger (1988) в модификации Т.Д. Власова (1998). Исследование производили в обогащенной тромбоцитами плазме. Для осаждения тромбоцитов применяли индуктор агрегации АДФ (НПО «Ренам», Россия) в концентрации 2,5 мкМ. 1 мл плазмы отделенной от тромбоцитов переносили в отдельную пробирку и центрифугировали 20 минут с ускорением 300 g. После этого плазму извлекали из пробирки, а к полученному осадку добавляли 0,1 мл физиологического раствора и осторожно перемешивали стеклянным капилляром. Подсчёт десквамированных циркулирующих эндотелиоцитов производили методом световой микроскопии в двух сетках камеры Горяева.

Статистическая обработка производилась при помощи пакета программ SPSSforWindows 13.0. Данные приведены в виде $M \pm SE$ (средняя арифметическая \pm ошибка средней арифметической). Проверка характера распределения данных производилась путем расчета критерия Колмогорова-Смирнова. Сравнение средних данных независимых выборок осуществляли при помощи t-критерия Стьюдента (при нормальном характере распределения вариант в выборочной совокупности) и U-критерия Манна-Уитни (при распределении вариант в выборочной совокупности, отличном от нормального). Сравнение средних данных зависимых выборок производили при помощи Однофакторного дисперсионного анализа ANOVA (при нормальном характере распределения вариант в выборочной совокупности) и χ^2 -критерия Фридмана (при распределении вариант в выборочной совокупности, отличном от нормального). Достоверным уровнем отличий принимали

Таблица 1

Влияние препаратов Рунихол и Ремаксол на летальность крыс с фруктозо-индуцированной жировой дистрофией печени различной степени тяжести

Группа животных	N	Период наблюдений	n, %, [95% ДИ]
Контроль	12	–	–
Стеатогепатит	48	До 28 суток	3, 6,3 [1,3 — 17,2]
		После 28 суток	11, 22,9, [12,0 — 37,3]
		Общий показатель	14, 29,2, [17,0 — 44,1]
Стеатогепатит + Ремаксол	60	После 28 суток	4, 6,7, [1,9 — 16,2]*
		Общий показатель	6, 10,0, [3,8 — 20,5]*
Стеатоз печени	48	До 28 суток	–
		После 28 суток	2, 4,2, [0,5 — 14,3]
		Общий показатель	2, 4,2, [0,5 — 14,3]
Стеатоз печени + Ремаксол	60	После 28 суток	–
		Общий показатель	–

N — общее количество животных в группе; n — количество погибших животных в группе; % — доля погибших животных в группе в процентах; 95% [ДИ] — доверительный интервал 95%; * — уровень отличий от показателей группы «Стеатогепатит» достоверен на принятом уровне значимости ($p < 0,05$).

вероятность не менее 95% ($p < 0,05$), что является стандартом в медико-биологических исследованиях.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Моделирование жировой дистрофии печени различной степени тяжести путем добавления фруктозы в корм (60%) или в питьевую воду (10%) для лабораторных крыс приводило к развитию нарушений со стороны органов гепатобилиарной, эндокринной и сердечно-сосудистой систем. Выраженность этих нарушений зависела от методики моделирования патологического процесса и была максимальной в группах животных, получавших корм с добавлением фруктозы (условно — «стеатогепатит») и незначительной — в группах животных, получавших 10%-й раствор фруктозы в качестве питьевой воды (условно — «стеатоз печени»).

Интегральным показателем, позволяющим оценить степень тяжести патологического процесса и, как следствие, напряженность моделей, является уровень летальности крыс в обследуемых группах (табл. 1).

Результаты определения уровня летальности в экспериментальных группах, подтверждают обоснованность выбора и напряженность использованных моделей поражения печени. Анализ уровня летальности свидетельствует о прямой связи выбора модели жировой дистрофии печени в начале эксперимента с развитием дисметаболических нарушений и частотой срыва компенсаторных возможностей организма обследуемых животных.

Высокоуглеводная (60% фруктозы от общей массы корма) и насыщенная липидами диета приводит к быстрому развитию патологических процессов в печени и сердечно-сосудистой системе крыс, что подтверждается 30%-й летальностью животных к моменту окончания эксперимента (37-е сутки). Точную причину смерти (острая сердечно-сосудистая недостаточность) удалось установить только у двух животных группы «Стеатогепатит» (из 14 погибших особей) с минимальными изменениями со стороны внутренних органов. Непосредственную причину гибели остальных крыс установить не удалось вследствие развития синдрома полиорганной недостаточности, глубоких нарушений всех видов метаболизма, интерстициального отека внутренних органов и развития системных отеков.

Применение Ремаксолола для лечения фруктозоиндуцированной жировой дистрофии печени (группа «Стеатогепатит + Ремаксол») оказало выраженный терапевтический эффект, что выражалось в статистически значимом снижении показателя летальности в 2,5 раза по сравнению с группой «Стеатогепатит» (6% и 14%, соответственно; табл. 1).

«Питьевая модель» фруктозоиндуцированной жировой дистрофии печени (использование вместо питьевой воды 10% раствора фруктозы) приводила к медленному и умеренному развитию нарушений работы печени и других внутренних органов у подопытных крыс. Наблюдаемые случаи летальности животных (2 особи из 48 в группе «Стеатоз печени») достоверно напрямую не связаны с развитием пораже-

ния печени, объясняются индивидуальными особенностями животных и, на наш взгляд, могут быть отнесены к разряду артефактов исследования.

При применении препарата «Ремаксол» на фоне стеатоза печени летальности животных не отмечено (табл. 1).

Патогенез жировой дистрофии печени включает в себя развитие дисфункции эндотелия кровеносных и лимфатических сосудов. Проводимая 10-дневная терапия Ремаксололом приводила к некоторой нормализации структурно-функционального состояния эндотелиоцитов подопытных животных (табл. 2).

Содержание в крови крыс группы «Стеатогепатит» циркулирующих десквамированных эндотелиоцитов (ЦЭЦ) достоверно в 2,2 раза увеличивается на протяжении периода исследований ($\chi^2(3)=18,840$, $p < 0,001$, контрольная точка выявления статистически значимого уровня отличий средних величин с группой «Контроль» — 28-е сутки: $z = -2,397$, $p = 0,017$), что является фактическим отражением усиления процессов апоптоза эндотелиоцитов сосудистой стенки (табл. 2).

Применение Ремаксолола, напротив, вызвало умеренное ингибирование апоптоза эндотелиоцитов. Уже на 5-е сутки с момента начала лечения (32-е сутки эксперимента), количество ЦЭЦ в крови крыс группы «Стеатогепатит + Ремаксол» статистически значимо не отличалось от показателей группы «Контроль» ($p = 0,055$). К окончанию терапии Ремаксололом (37-е сутки исследования) наблюдалось дальнейшее снижение количества ЦЭЦ в подопытных животных до $68,2 \pm 7,10$ кл/мл, что достоверно, в среднем на 28,1 кл/мл меньше, чем в группе «Стеатогепатит» ($p = 0,010$) и не имеет отличий от контрольных значений.

Развитие жировой дистрофии печени легкой степени тяжести (группа «Стеатоз печени») не приводит к значительному увеличению интенсивности апоптоза эндотелиоцитов, что подтверждается отсутствием статистически значимого увеличения содержания эндотелиоцитов в единице объема крови у экспериментальных животных в течение всего периода наблюдений ($p > 0,05$, табл. 2). Исследуемые препараты не индуцировали апоптоз в эндотелии сосудов — уровень ЦЭЦ в крови крыс группы «Стеатоз печени + Ремаксол» в течение всего эксперимента не отличался от показателей групп «Контроль» и «Стеатоз печени» ($p > 0,05$, табл. 2).

При оценке функциональной активности эндотелия кровеносных сосудов на фоне развития жировой дистрофии печени различной степени тяжести выявлена тенденция к активации его вазоконстрикторного и протромбогенного потенциалов и снижения цитокиновой стимуляции пролиферации эндотелиоцитов (табл. 2).

Во всех обследованных группах статистически значимых отличий в динамике содержания VEGF и NO — основных эффекторов пролиферации эндотелиоцитов, лабильности эндотелиального слоя, вазодилатации, пристеночной реологии крови и активации механизмов транскапиллярного обмена Старлинга не установлено, несмотря на выраженную тенденцию к снижению этих показателей (табл. 2). На наш

Таблица 2

Влияние Ремаксола на структурно-функциональные особенности эндотелия кровеносных сосудов у крыс с фруктозоиндуцированной жировой дистрофией печени различной степени тяжести (M±SE)

Группы	Период наблюдений	n	Исследуемые показатели				
			VEGF, пг/мл	NO, мкмоль/л	ЦЭЦ, п/мл	ЭТ-1, фмоль/л	Нсу, ммоль/мл
Контроль	0	12	50,4±18,24	75,1±18,40	43,4±2,35	1,6±0,08	3,4±0,16
Стеато-гепатит	21	12	39,5±13,91	60,5±10,46	48,1±2,22	2,2±0,18 ¹	3,8±0,16
	28	10	18,4±7,20	34,0±7,23	72,6±7,04 ¹	3,1±0,40 ¹	4,9±0,18 ¹
	37	12	15,0±6,39	38,8±8,94	96,3±6,79 ¹	4,5±0,40 ¹	4,8±0,27 ¹
Стеато-гепатит + Ремаксол	1*	14	18,2±6,13	39,1±9,20	73,1±6,69 ¹	3,0±0,14 ¹	4,4±0,25
	3*	13	17,0±8,23	36,4±7,55	77,1±8,15 ¹	3,5±0,44 ¹	4,4±0,25
	5*	13	19,5±4,20	40,2±7,37	70,8±11,01	3,8±0,36 ¹	4,1±0,07
	10*	14	18,9±7,04	39,9±6,92	68,2±7,10 ²	3,8±0,21 ¹	4,0±0,11
Стеатоз печени	21	15	45,8±11,00	59,1±11,06	47,8±5,60	2,0±0,06	3,8±0,03
	28	15	35,9±9,91	62,0±9,38	49,9±3,17	1,9±0,10	3,9±0,10
	37	16	33,2±11,26	50,1±9,25	59,6±4,85	2,5±0,13 ¹	4,1±0,23
Стеатоз печени + Ремаксол	1*	15	35,3±8,29	53,0±10,83	46,0±4,88	2,0±0,04	3,8±0,15
	3*	15	32,1±9,42	50,0±8,26	51,1±7,35	2,3±0,09 ¹	3,4±0,12
	5*	15	35,2±10,27	52,8±8,70	49,7±4,84	2,2±0,10 ¹	3,3±0,07
	10*	15	37,4±10,10	54,5±9,03	46,5±3,97	1,8±0,08	3,5±0,03

* — сутки от начала терапии (начиная с 28-ого дня эксперимента); ¹ — отличия от группы «Контроль» достоверны на принятом уровне значимости (p<0,05); ² — отличия от группы «Стеатогепатит» достоверны на принятом уровне значимости (p<0,05).

взгляд, отсутствие достоверных отличий между средними величинами может являться как следствием высокой компенсаторной эндотелиопротективной активности организма крыс, так и следствием высокой вариативности изучаемых показателей (в группе «Контроль»: VEGF — min = 2,91 пг/мл, max = 772,61 пг/мл; NO — min = 14,5 мкмоль/л, max = 891,0 мкмоль/л).

Анализ результатов исследования концентрации в крови животных группы «Стеатогепатит» эндотелина-1 — основного эндогенного вазоконстриктора эндотелиального происхождения, обеспечивающего вазоспазм на уровне микроциркуляторного русла и вносящего значительный вклад в увеличение ОПСС и угнетающего процессы пристеночного фибринолиза, установил быстрое, достоверное, прогрессирующее увеличение этого гормона ($\chi^2(3)=19,121$, $p<0,001$, контрольная точка выявления статистически значимого уровня отличий средних величин с группой «Контроль» — 21-е сутки: $z = -2,293$, $p=0,028$).

Применение Ремаксола не оказало влияния на интенсивность синтеза и секреции эндотелина-1 у крыс группы «Стеатогепатит + Ремаксол». На всем протяжении исследования

концентрация ЭТ-1 в экспериментальной группе статистически значимо не отличалась от показателей нелеченных животных ($p>0,05$, табл. 2).

У крыс группы «Стеатоз печени» также отмечалось нарастание концентрации ЭТ-1 по мере развития заболевания ($\chi^2(3) = 9,731$, $p=0,035$, контрольная точка выявления статистически значимого уровня отличий средних величин с группой «Контроль» — 21-е сутки: $z = -2,668$, $p=0,014$). При этом значительные отличия были выявлены при терапии жировой дистрофии печени исследуемыми препаратами.

Применение Ремаксола способствовало уменьшению эндотелинемии — на 37-е сутки концентрация ЭТ-1 в крови крыс группы «Стеатоз печени + Ремаксол» статистически значимо не отличалась от показателей группы «Контроль» ($p>0,05$). Отсутствие достоверных отличий по всем исследуемым параметрам, отражающим состояние эндотелия сосудистого русла, на момент окончания лечебного курса Ремаксомом доказывает его умеренный эндотелиопротективный эффект на модели жировой дистрофии печени легкой степени тяжести.

Активация механизмов клеточной смерти происходит параллельно с ростом уровня гомоцистеина — эндотелиотроп-

ного токсического соединения, в крови подопытных животных (табл. 2), что может выступать в качестве объяснения наблюдаемых нарушений. Однако статистически значимых корреляционных связей между концентрацией Нсу и количеством десквамированных эндотелиоцитов в крови крыс не было выявлено ($r = 0,420$, $p=0,513$).

Анализ результатов динамики гомоцистеина — основного промежуточного продукта метаболизма метионина, у крыс со стеатогепатитом выявил достоверное нарастание этого показателя в ходе проведения эксперимента ($\chi^2(3) = 16,273$, $p=0,001$, контрольная точка выявления статистически значимого уровня отличий средних величин с группой «Контроль» — 28-е сутки: $z = -2,803$, $p=0,005$).

На фоне применения метионин-содержащего препарата Ремаксол в крови крыс со стеатогепатитом наблюдалось медленное снижение концентрации гомоцистеина и на всем протяжении курса лечения его уровень достоверно не превышал нормальные значения ($p>0,05$).

Нарастание уровня гомоцистеина показано и при биохимическом анализе крови животных группы «Стеатоз печени». Однако оно носило медленный, умеренный и недостоверный характер ($\chi^2(3) = 6,100$, $p=0,109$).

Применение исследуемого препарата на этой модели поражения печени полностью нивелировало наблюдаемую тенденцию к гипергомоцистеинемии (табл. 2). На всем протяжении эксперимента уровень гомоцистеина в крови животных группы «Стеатоз печени + Ремаксол» статистически значимо не отличался от контрольных значений и был ниже, по сравнению с группой нелеченных крыс ($p>0,05$).

Выводы

Высокоуглеводная (60% фруктозы от общей массы корма — группа «Стеатогепатит») и насыщенная липидами диета приводит к быстрому развитию патологических процессов в печени и сердечно-сосудистой системе крыс, что подтверждается 30%-й летальностью животных к моменту окончания эксперимента (37 сутки). Применение Ремаксол оказало выраженный терапевтический эффект, что выразилось в статистически значимом снижении показателя летальности в 2,5 раза по сравнению с группой «Стеатогепатит».

Единичные случаи гибели экспериментальных животных, зафиксированные при использовании «питьевой» модели фруктозоиндуцированной жировой дистрофии печени (использование вместо питьевой воды 10%-ого раствора фруктозы), на наш взгляд, непосредственно не связаны с поражением органа-мишени, вызваны индивидуальной реактивностью погибших крыс и являются артефактами исследования. При применении препарата «Ремаксол» на фоне стеатоза печени летальности животных не отмечено.

Был выявлен эндотелиопротективный эффект Ремаксол на фоне проводимой 10-дневной терапии, который выразился в нормализации структурно-функционального состояния эндотелиоцитов подопытных животных.

ЛИТЕРАТУРА

1. Васильев А.Г., Хайцев Н.В., Трашков А.П. Практикум по патофизиологии. Учебное пособие (под редакцией профессоров А.Г. Васильева и Н.В. Хайцева). СПб.: 2014.
2. Зайчик А.Ш., Чурилов Л.П., Беляева И.В., Васильев А.Г., Утехин В.И. Общая патофизиология. СПб., 2001.
3. Arcaro G, Cretti A, Balzano S, Lechi A, Muggeo M, Bonora E, et al. Insulin causes endothelial dysfunction in humans: sites and mechanisms. *Circulation* 2002; 105: 576–582.
4. Breaa, Puzoj. Non-alcoholic fatty liver disease and cardiovascular risk. *Int J Cardiol* 2013; 167: 1109–1117.
5. Chalasani N, Younossi Z, Lavine JE, Diehl AM, Brunt EM, Cusi K, Charltonm, Sanyal AJ. The diagnosis and management of non-alcoholic fatty liver disease: practice Guideline by the American Association for the Study of Liver Diseases, American College of Gastroenterology, and the American Gastroenterological Association. *Hepatology* 2012; 55: 2005–2023.
6. Federico A, Dallio M, Masarone M, Persico M, Loguercio C. The epidemiology of non-alcoholic fatty liver disease and its connection with cardiovascular disease: role of endothelial dysfunction. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*. 2016 Nov; 20(22): 4731–4741.
7. Fernandez-Real JM, Ricart W. Insulin resistance and chronic cardiovascular inflammatory syndrome. *Endocr Rev* 2003; 24: 278–301.
8. Marchesini G, Bugianesi E, Forlani G, Cerrelli F, Lenzi M, Manini R, et al. Nonalcoholic fatty liver, steatohepatitis, and the metabolic syndrome. *Hepatology* 2003; 37: 917–923.
9. Ozturkk, Uyguna, Gulerak, Demirci H, Ozdemir C, Cakirm, Sakiny, Turkert, Sari S, Demirbas S, Karsliolu, Saglamm. Nonalcoholic fatty liver disease is an independent risk factor for atherosclerosis in young adult men. *Atherosclerosis* 2015; 240: 380–386.
10. Rubinshtein, Kuvnjt, Sofflerm, Lennonrj, Lavi S, Nelsonre, Pumpergm, Lermanlo, Lermana. Assessment of endothelial function by non-invasive peripheral arterial tonometry predicts late cardiovascular adverse events. *Eur Heart J* 2010; 31: 1142–1148.

REFERENCES

1. Vasilyev A.G., Hajcev N.V., Trashkov A.P. Praktikum po patofiziologii [Pathophysiology]. Uchebnoe posobie (pod redakciej professorov A.G. Vasil'eva i N.V. Hajceva). SPb.: 2014. (In Russian).
2. Zaychik A.Sh., Churilov L.P., Belyaeva I.V., Vasil'ev A.G., Utekhin V.I. Obshchaya patofiziologiya. [General pathophysiology]. SPb., 2001.
3. Arcaro G, Cretti A, Balzano S, Lechi A, Muggeo M, Bonora E, et al. Insulin causes endothelial dysfunction in humans: sites and mechanisms. *Circulation* 2002; 105: 576–582.
4. Breaa, Puzoj. Non-alcoholic fatty liver disease and cardiovascular risk. *Int J Cardiol* 2013; 167: 1109–1117.
5. Chalasani N, Younossi Z, Lavine JE, Diehl AM, Brunt EM, Cusi K, Charltonm, Sanyal AJ. The diagnosis and management of non-alcoholic fatty liver disease: practice Guideline by the American Association for the Study of Liver Diseases, American College of Gastroenterology, and the American Gastroenterological Association. *Hepatology* 2012; 55: 2005–2023.

6. Federico A, Dallio M, Masarone M, Persico M, Loguercio C. The epidemiology of non-alcoholic fatty liver disease and its connection with cardiovascular disease: role of endothelial dysfunction. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*. 2016 Nov; 20(22): 4731–4741.
7. Fernandez-Real JM, Ricart W. Insulin resistance and chronic cardiovascular inflammatory syndrome. *Endocr Rev* 2003; 24: 278–301.
8. Marchesini G, Bugianesi E, Forlani G, Cerrelli F, Lenzi M, Manini R, et al. Nonalcoholic fatty liver, steatohepatitis, and the metabolic syndrome. *Hepatology* 2003; 37: 917–923.
9. Ozturkk, Uyguna, Gulerak, Demirci H, Ozdemir C, Cakirm, Sakinys, Turkert, Sari S, Demirbas S, KarslioLuy, Saglamm. Non-alcoholic fatty liver disease is an independent risk factor for atherosclerosis in young adult men. *Atherosclerosis* 2015; 240: 380–386.
10. Rubinshteinr, Kuvinjıt, Sofflerm, Lennonrj, Lavi S, Nelsonre, Pumpergm, Lermanlo, Lermana. Assessment of endothelial function by non-invasive peripheral arterial tonometry predicts late cardiovascular adverse events. *Eur Heart J* 2010; 31: 1142–1148.

ФУНКЦИОНАЛЬНАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ПОДХОДОВ К ОЦЕНКЕ ФИЗИЧЕСКИХ КАЧЕСТВ НА ПРИМЕРЕ СТУДЕНТОВ МЕДИЦИНСКОГО ВУЗА

© Валерий Олегович Еркудов¹, Дарья Андреевна Сигунова¹, Ульяна Евгеньевна Кузнецова¹, Андрей Петрович Пуговкин¹, Сергей Александрович Лытаев¹, Александр Васильевич Батычко²

¹ Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет. 194100, Санкт-Петербург, ул. Литовская, 2.

² Клуб единоборств и самообороны «Алмаз». 191040, Санкт-Петербург, Лиговский проспект 50 корпус 2.

Контактная информация: Валерий Олегович Еркудов — канд. мед. наук, старший преподаватель кафедры нормальной физиологии.
E-mail: verkudov@gmail.com

РЕЗЮМЕ: Комплексные способы исследования уровня физической подготовки являются составной частью некоторых национальных программ по сохранению здоровья человека в зарубежных странах. Развитие физической культуры и массового спорта является условием совершенствования здоровьесберегающих технологий в современном обществе. Создание, апробация, физиологическое обоснование и развитие унифицированной скрининговой методики оценки двигательных навыков является актуальной проблемой спортивной физиологии. В работе предлагается комплекс упражнений–тестовых заданий, оценивающих силу, выносливость, гибкость и координацию на примере 31 студента СПбГПМУ обоего пола. Количество, вид, техника, последовательность упражнений и продолжительность пауз между ними формировалась с учетом классических представлений об оценке физических качеств. Регистрировалось изменение ЧСС до и после выполнения всего комплекса упражнений, так и после каждого упражнения. Статистическая обработка результатов проводилась с применением Т-критерия и парного критерия Вилкоксона, корреляционного и регрессионного анализа. Выявлены гендерные различия физических качеств, обнаружена линейная закономерность реакции ЧСС после выполнения комплекса упражнений, установлены корреляционные связи показателей, оценивающих силовые качества и гибкость. Выводы: однородность полученных данных и закономерная реакция ЧСС может служить функциональным обоснованием примененной методики. После апробации в больших группах испытуемых, предлагается рекомендовать ее в качестве способа скрининговой оценки уровня физического развития у студентов и школьников.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: студенты, оценка физических качеств, ЧСС, сила, выносливость, гибкость, координация.

FUNCTIONAL ANALYSIS OF THE APPRAISAL OF PHYSICAL PROPERTIES ON THE EXAMPLE OF MEDICAL STUDENTS

© Valeriy O. Erkudov¹, Darya A. Sigunova¹, Ulyana E. Kuznetsova¹, Andrey P. Pugovkin¹, Sergey A. Lytaev¹, Aleksandr V. Batycho²

¹ Saint-Petersburg State Pediatric Medical University. 194100, Saint-Petersburg, Litovskaya st., 2.

² «Almaz» Fighting Sports Club, 191040, St.Petersburg, Ligovsky prospect 50 building 2.

Contact Information: Valeriy O. Erkudov – MD, PhD, Senior teacher Department of Human Physiology. E-mail: verkudov@gmail.com

ABSTRACT: Complex methods of studying the level of physical training are an integral part of some national programs for the preservation of human health in foreign countries. The development of physical education and mass sport is required as a condition for the improving of current health-protecting technologies. Creation, approbation, physiological basing and unification of screening approaches for detection of motor skills remains an actual problem in physiology of sport. The study suggests a range of tests and exercises for the assessment of muscular force, endurance, and flexibility examined in 31 male and female 17–21 years old medical students. The number, type, technique, sequence of exercises and the duration of pauses between them was formed taking into account the

classical notions of the evaluation of physical qualities. Heart rate was measured via ECG monitoring before an after performance of conventional physical loads according to the suggested algorithm. Statistical processing of the results was carried out using the T-test and the Wilcoxon pair test, correlation and regression analysis. Correlative statistical analysis confirmed the availability of proposed exercise complex for screening the physical properties of students and secondary school pupils. Conclusions: the homogeneity of the data obtained and the natural response of the heart rate can serve as a functional justification for the technique used. After approbation in large groups of subjects, it is proposed to recommend it as a method for screening the level of physical development in students and schoolchildren.

KEYWORDS: students, assessment of physical qualities, heart rate, strength, endurance, flexibility, coordination.

Развитие физической культуры и массового спорта является условием совершенствования здоровьесберегающих технологий в современном обществе [4; 10]. Студенты и школьники, в особенности старших классов, представляют собой социальную группу, для которой характерен ряд специфических условий жизнедеятельности. Увеличение временных затрат на учебную деятельность закономерно приводит к снижению двигательной активности учащихся. Показано, что правильная организация занятий физической культурой в вузе и во внеучебное время способствует снижению уровня заболеваемости студентов, повышению их умственной и физической работоспособности [1; 15]. Планирование занятий на кафедрах физической культуры, оздоровительным фитнесом и любительским спортом предполагает создание, физиологическое обоснование и совершенствование методик скрининговой оценки двигательных навыков студентов [7; 8]. Подобные методики не только с успехом развиваются, но и приобретают масштаб национальных программ в некоторых странах [16; 17; 19; 22].

Задачей данной работы является разработка и апробация комплекса упражнений для оценки основных физических качеств – силы, скоростно-силовых характеристик двигательной деятельности, статической выносливости, гибкости и координации применимо к выбранной социальной группе испытуемых – студентов медицинского вуза.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В исследовании приняли участие добровольцы — 31 студент СПбГПМУ, из них 23 девушки и 8 юношей в возрасте от 17 лет до 21 года. В работе были задействованы только молодые люди, которые не имели противопоказаний к занятиям физической культурой, чрезмерного физического переутомления и эмоционального перенапряжения, давшие персональное согласие на выполнение всех процедур. Эксперимент проводился в специально оборудованной лаборатории с постоянно поддерживаемой температурой комфорта, во внеучебное время, через 1,5–2 часа после приема пищи. После 5–10 минутного периода адаптации в положении лежа или сидя и 1–2 минутной разминки испытуемым был предложен следующий комплекс упражнений-тестовых заданий:

1. Тестирование силовых качеств: оценка кистевой силы мышц с применением кистевого динамометра «Мегеон», НПЦ «Макспрофит», Россия; подъемы туловища в поло-

жении лежа на спине (упражнение «пресс») и отжимание от пола с подсчетом количества выполненных повторений до отказа от дальнейшего выполнения.

2. Тестирование скоростно-силовых качеств (тестирование С.С.К.): прыжок вверх при подъеме из положения лежа на животе с подсчетом количества выполненных повторений до отказа от дальнейшего выполнения.
3. Оценка гибкости позвоночника при сгибании и коленного сустава (гибкость К.С.): наклон туловища с вытянутыми руками из положения стоя на помосте с разгибанием в коленных суставах до болевого порога. Уровень стоп принимался за «0». При наклоне измерялось расстояние от «0» до III пальца кисти. Положение кисти выше «0» принималось за отрицательное, ниже «0» — за положительное значение.
4. Оценка гибкости тазобедренных суставов (гибкость Т.Б.С.): испытуемый выполнял поперечный шпагат до болевого порога, проводилось измерение расстояние от пола до промежности.
5. Оценка гибкости и подвижности плечевых суставов: тест «замок». Испытуемый производил попытку соединения рук на спине, отмечали положительный результат при полном наложении кисти одной руки на другую и отрицательный -при невозможности соединить кисти.
6. Оценка координации. До тестирования оценивалась пальце-носовая проба в позе Ромберга: если испытуемый с закрытыми глазами мог коснуться кончика носа, проба оценивалась положительно, при промахе — отрицательно. После этого испытуемый, глядя вверх или вниз, вытягивал руку. Кисть при этом была сжата в кулак с выпрямленным II пальцем (конфигурация «указание»). Далее, не меняя положения руки, испытуемый выполнял вращение тела в любую сторону. Затем повторно оценивали положительно или отрицательно выполнение пальце-носовой пробы в позе Ромберга по описанному выше протоколу.
7. Оценка статической выносливости: тест «планка». Испытуемый принимал положения упора лежа на локтях и пальцах стопы, фиксировалось время до отказа дальнейшего выполнения из-за утомления.

Совокупность предложенных тестовых заданий была сформирована с учетом рекомендаций специалистов клуба единоборств и самообороны «Алмаз» согласно способам оценки двигательных навыков в спортивной педагогике [11;

13]. Порядок выполнения тестовых заданий формировался с учетом энергетической затратности того или иного упражнения: сначала оценивались силовые качества, затем гибкость, после этого — статическая выносливость, координация и скоростно-силовые качества.

Выполнение тестовых заданий на силу, статическую выносливость и скоростно-силовые качества сменялось периодом отдыха в течение 3 минут. Такая продолжительность отдыха является предельно достаточной для восстановления и соответствует таковой при выполнении любой функциональной пробы с дозированной физической нагрузкой [6]. В это время проводился мониторинг частоты сердечных сокращений (ЧСС), регистрируя электрокардиограмму во II отведении с применением прибора САКР-2 (ООО «Интокс», Россия). Частота сердечных сокращений после выполнения последнего тестового задания — прыжок вверх при подъеме из положения лежа на животе — мониторировалась в течение 2 минут через 30, 60, 90 и 120 секунд после его окончания. Кроме этого, ЧСС измерялась в состоянии условного покоя, до физической нагрузки.

Общей проблемой создания методик тестирования в спортивной медицине является отсутствие «золотого стандарта» сравнения вновь созданных методик. В связи с этим, конвенциональным является представление о гендерных, регионарных, возрастных, этнических и других отличиях физических качеств, оцениваемых той или иной методикой как о своеобразном «маркере» валидности теста [8; 20; 22]. В настоящей работе для решения данной задачи проведено сравнение физических качеств, оцениваемых с помощью предложенных тестов у девушек и юношей с применением Т-критерия Вилкоксона.

Для оценки изменения ЧСС после выполнения каждого теста и после окончания всего комплекса упражнений использовали парный Т-критерий Вилкоксона.

Соотношение зависимостей физических качеств друг от друга, у юношей и девушек, что также можно считать аргументом в пользу функциональности метода, оценивалось с расчетом коэффициента корреляции Спирмена (r_s). При значении r_s от 0 до 0,4 статистическую связь считали слабой; от 0,4 до 0,8 умеренной; от 0,8 до 1 — сильной.

Сравнение развития координации в группах юношей и девушек с применением пальце-носовой пробы в позе Ромберга, как и другие дискретные значения (тест «замок»), проводилось оценкой однородности распределения положительных и отрицательных результатов до и после выполнения теста. Для этого использовался точный критерий Фишера для таблиц сопряженности признаков 2×2 с вычислением долей положительных и отрицательных результатов тестов.

Известно значение для физиологии и медицины регрессионного анализа для предсказания изменений одного показателя при случайно заданной величине другого [3; 11]. Возможность описания изменения того или иного физиологического параметра при функциональной нагрузке линейной

математической моделью может являться дополнительным аргументом в пользу биологической закономерности реактивности системы [5; 12]. В данной работе регрессионный анализ применялся для оценки изменения ЧСС с течением времени после выполнения всего комплекса упражнений.

Вычисления производились с применением встроенных функций Excel из прикладного пакета Microsoft Office 2010; программы статистической обработки данных Past version 2.17, Norway, Oslo, 2012; алгоритма статистической обработки данных StatXact-8 с программной оболочкой Cytel Studio version 8.0.0. Все данные представлены в виде: средние значения (нижняя граница 95% доверительного интервала; верхняя граница 95% доверительного интервала).

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Тестирование силовых качеств выявило сравнительно лучшее их развитие у юношей, чем у девушек (табл. 1). У испытуемых в данной группе имело место статистически значимо большая кистевая сила мышц как правой, так и левой руки (табл. 1), они были способны выполнить статистически значимо большее количество упражнений «пресс» и отжиманий от пола (табл. 1). Развитие скоростно-силовых физических качеств также имело гендерные отличия: студенты-юноши смогли выполнить статистически значимо большее количество прыжков вверх при подъеме из положения, лежа на животе, чем студенты-девушки (табл. 1).

Развитие гибкости у обследованных субъектов имело противоположенную направленность. Расстояние от III пальца кисти ниже условного «0» (то есть ниже уровня стоп) при оценке гибкости позвоночника в положении сгибания и коленных суставов, у студенток в среднем в 3 раза статистически значимо превышало данную длину у студентов (табл. 1). Промежуток между полом и промежностью при тестировании гибкости тазобедренных суставов, у девушек имел статистически значимо большую длину, чем у юношей (табл. 1). Распределение положительных и отрицательных результатов в тесте «замок» не однородны и статистически значимо отличаются у юношей и девушек. На этом основании представляется возможность сделать вывод о том, что гибкость плечевых суставов имеет гендерные различия: тест пройден в среднем у 96% случаев у девушек против 58% случаев у юношей (табл. 1).

Оценка координации не выявила половых различий. Однако само воздействие (раскручивание) показало значимо иное распределение положительных и отрицательных результатов при выполнении пальце-носовой пробы в позе Ромберга. До раскручивания испытуемых в 100% случаев тест был положительным, после выполнения пробы примерно в равных долях у юношей и девушек в 30% случаев мимопадание (табл. 1).

Оценка статической выносливости по результатам продолжительности выполнения теста «планка» также показала гендерные отличия. Студентки были способны статистически значимо меньшее время удерживать данное положение, чем студенты (табл. 1).

Таблица 1

Гендерные отличия развития физических качеств у студентов

Тест	Испытуемые	Юноши	Девушки	p-значения
Кистевая сила левой руки, кг		47, 89 (42,89; 52,90)	25,39 (23,33; 27,45)	3,952?10 ⁻⁶
Кистевая сила правой руки, кг		52,01 (46,69; 57,33)	25,32 (23,01; 27,64)	3, 274?10 ⁻⁶
Пресс, количество		66 (51; 83)	28 (22; 33)	5,91?10 ⁻⁵
Скоростная выносливость, раз		13 (9; 16)	7 (6; 10)	0,0033918
Отжимания, количество		33 (24; 42)	6 (3; 8)	2,71?10 ⁻⁶
Гибкость позвоночника и коленных суставов, см		4,57 (-2,53; 11,82)	15,21 (8,38; 22,05)	0,01291
Гибкость тазобедренных суставов, см		51,08 (43,74; 58,43)	38,73 (32,45; 45,03)	0,009548
Доля положительных результатов в тесте «замок»		0,58 (0,28; 0,85)	0,96 (0,76; 0,9989)	p=0,008023
Доля отрицательных результатов в тесте «замок»		0,42 (0,15; 0,72)	0,0011 (0,043; 0,24)	
Доля положительных результатов при выполнении пробы Ромберга до теста на координацию		1,0 (0,71; 1)	1,0 (0,84; 1)	Юноши 0,003434 Девушки 0,003475
Доля отрицательных результатов при выполнении пробы Ромберга до теста на координацию		0 (0; 0,28)	0 (0; 0,15)	
Доля положительных результатов при выполнении пробы Ромберга после теста на координацию		0,67 (0,33; 0,90)	0,70 (0,45; 0,87)	
Доля отрицательных результатов при выполнении пробы Ромберга после теста на координацию		0,33 (0,093; 0,67)	0,30 (0,13; 0,58)	
Статическая выносливость, сек		93,5 (58,01; 128,99)	61,30 (48,87; 73,74)	0,0404

Необходимо еще раз отметить порядок выполнения тестовых заданий, после которых мониторировалась ЧСС: сначала упражнения на «пресс», затем отжимания, после «планка», завершался комплекс упражнений оценкой скоростно-силовых качеств и подсчетом ЧСС сразу после этого теста и через 30, 60, 90, 120 секунд в период отдыха.

На рис. 1 представлено изменение ЧСС как после каждого упражнения в комплексе, так и после завершения всех тестовых заданий. Выявлено, что и у юношей и у девушек имеется статистически значимое увеличение ЧСС после упражнений на пресс, отжимания, статическую выносливость и тестирования скоростно-силовых качеств по сравнению с ЧСС в покое (рис. 1 А, В). Оценка ЧСС после каждого упражнения в комплексе согласно обозначенной выше последовательности, показала статистически значимое увеличение ЧСС после отжиманий и уменьшение после теста на скоростно-силовые качества у юношей, но не у девушек (рис. 1 А, В). Гендерные различия в этом случае, вероятно, связаны с меньшим усилием, развиваемым студентками для выполнения каждого теста.

Как у студенток, так и студентов после всего комплекса упражнений имели место статистически значимо большие по сравнению с покоем и статистически значимо меньшие зна-

чения ЧСС по сравнению с измерениями после последнего теста в комплексе на 30, 60, 90 и 120 секунды измерения (рис. 1 С, D). Несмотря на это, у юношей значения ЧСС не отличались при измерениях на 60 секунды по сравнению с ЧСС на 30 секунды, у девушек — на 30 секунды после выполнения последнего теста (рис. 1 С, D).

На рис. 2 показана статистическая связь разной силы (умеренная и сильная) между значениями, полученными при выполнении некоторых тестовых упражнений, выявленная анализом корреляционных взаимоотношений. Как у девушек, так и у юношей показана количественная зависимость между различными тестовыми упражнениями, оцениваемыми силовыми качествами, а также гибкостью и силовыми качествами рис. 2.

Регрессионный анализ (рис. 3) зависимости ЧСС и времени после выполнения последнего теста во всем комплексе упражнений показал возможность описания данной реакции линейной моделью. Полученное уравнение линейной регрессии изменения ЧСС в течение 120 секунд, и графический анализ этого процесса является основой для вычисления значений этого показателя в тот или иной временной период после физической нагрузки у юношей и девушек (рис. 3).

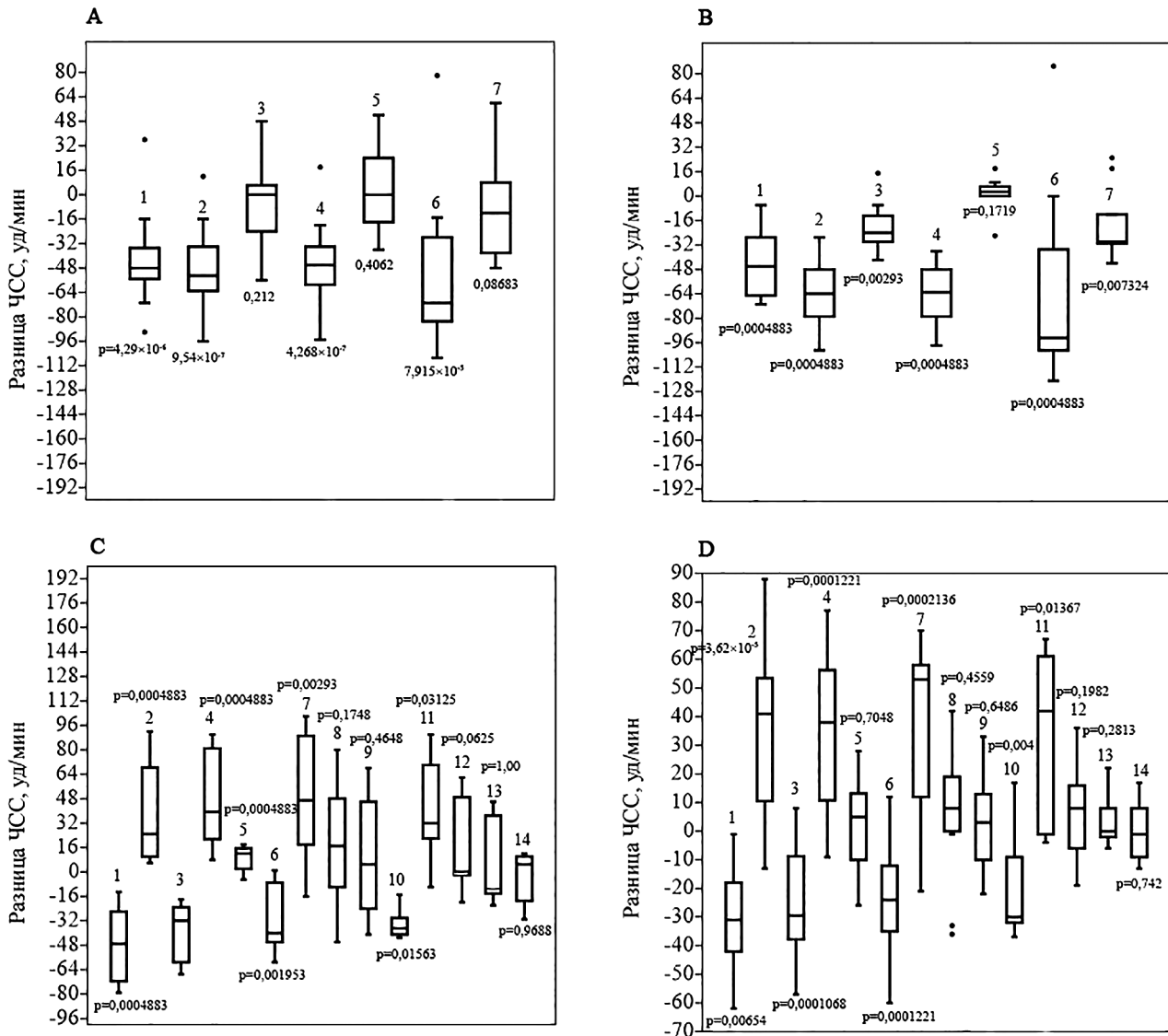


Рис. 1. Разница значений псевдомедиан ЧСС после выполнения каждого упражнения в комплексе тестов у девушек (А) и юношей (В) и после выполнения всего комплекса упражнений у юношей (С) и девушек (D).

Условные обозначения: А, В: (1) — после выполнения упражнения «пресс»; после выполнения отжиманий по сравнению с условием покоя (2) и упражнением «пресс» (3); после теста «планка» по сравнению с условием покоя (4) и отжиманиями (5); после оценки скоростно-силовых качеств по сравнению с условием покоя (6) и упражнением «планка» (7). С, D: по сравнению с условием покоя после выполнения последнего теста во всем комплексе через 30 секунд (1), 60 секунд (3), 90 секунд (6), 120 секунд (10); по сравнению с измеренной ЧСС сразу после выполненного последнего теста во всем комплексе через 30 секунд (2), 60 секунд (4), 90 секунд (7), 120 секунд (11); (5) — через 60 секунд после выполнения последнего теста во всем комплексе по сравнению ЧСС на 30 секунде; через 90 секунд после выполнения последнего теста во всем комплексе по сравнению ЧСС на 30 секунде (8) и 60 секунде (9); через 120 секунд после выполнения последнего теста во всем комплексе по сравнению ЧСС на 30 секунде (12), 60 секунде (13), 90 секунде (14). Черными точками показаны «выбросы»

Итак, нами предложена методика оценки физических качеств, состоящая из строгой последовательности относительно несложных тестовых заданий-упражнений. Отмечалось, что они эмпирически используются в тренерской практике для выявления как начального уровня физической подготовки, так и ее динамики в условиях занятий физической культурой, массовым спортом и оздоровительным фитнесом. В данной работе была предпринята попытка дать

физиологическое обоснование метода путем скрининговой оценки физических качеств у студентов разного пола. Определялась реакция ЧСС на выполнения комплекса упражнений, в качестве показателя, подсчет которого не представляет сложности вне условий медицинской лаборатории, но, в то же время, информативного в мониторинге состояния сердечно-сосудистой системы при физической нагрузке [2; 5; 9; 11; 12].

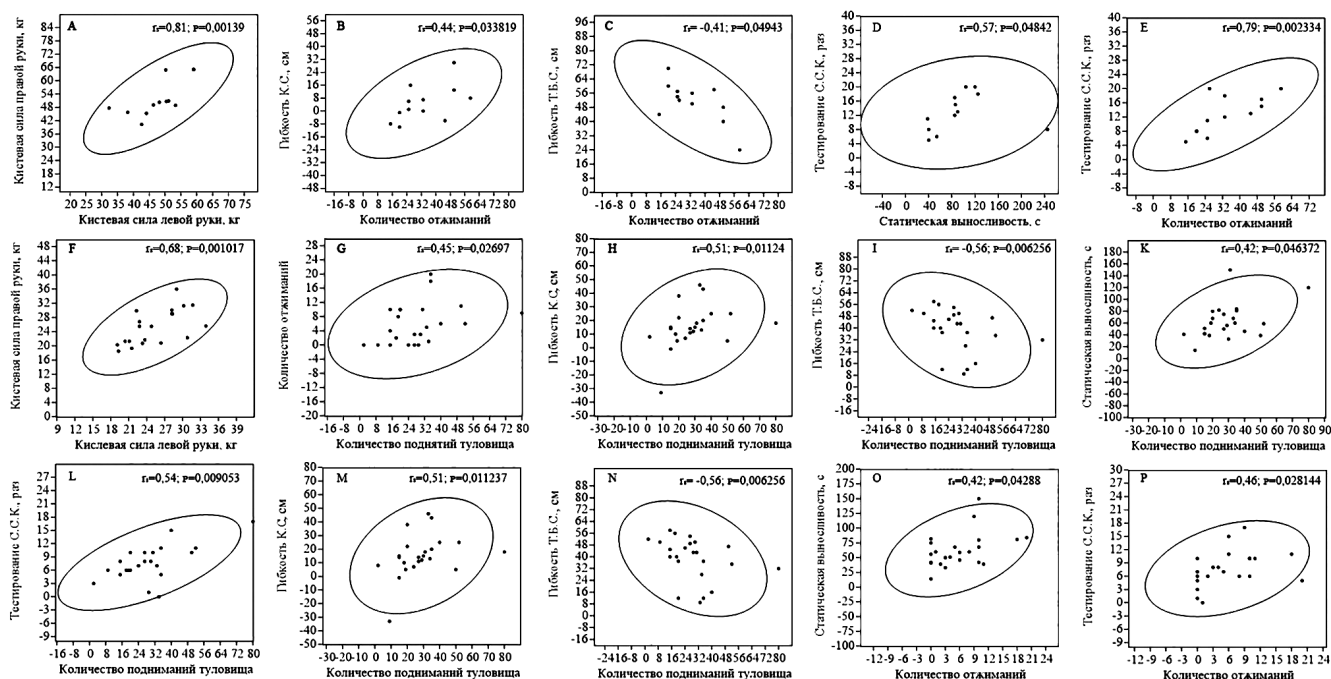


Рис. 2. Корреляция между значениями, оценивающими некоторые силовые качества и гибкость и их 95% доверительный интервал у юношей (А–Е) и девушек (F–P)

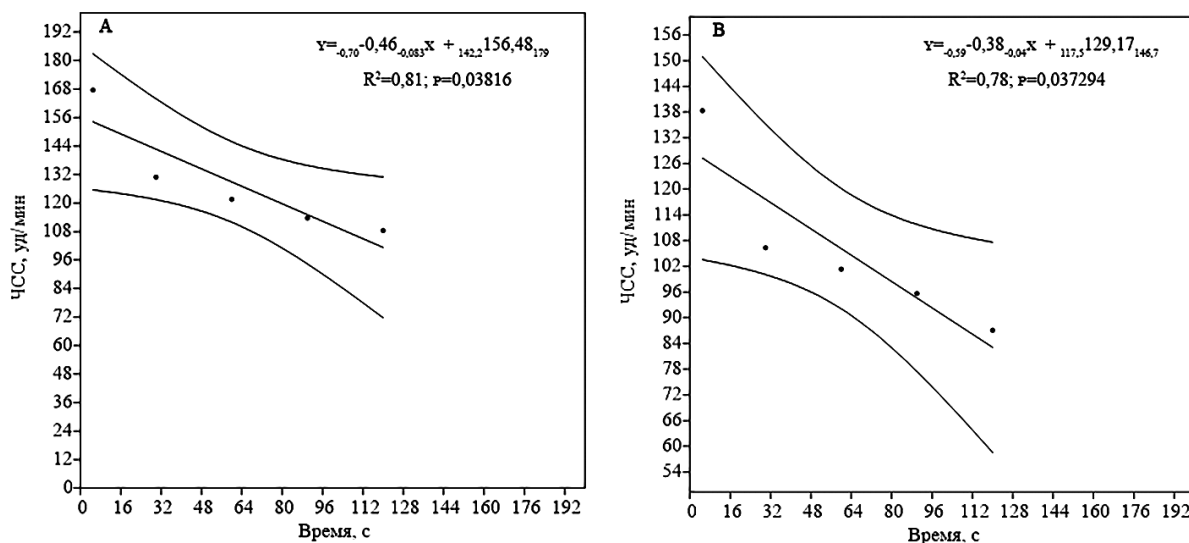


Рис. 3. Модель линейной регрессии изменения ЧСС после выполнения всего комплекса тестовых заданий-упражнений у юношей (А) и девушек (В).

Условные обозначения: цифрами в нижнем регистре в уравнении и сплошными изогнутыми линиями на графике показан 95% доверительный интервал значений ЧСС

Анализируя полученные данные необходимо отметить факты, свидетельствующее в пользу функциональной пригодности данной методики. Выявлены гендерные различия физических качеств (табл. 1), определенных с ее применением: ожидаемо то, что в группе испытуемых с исходно одинаковой спортивной подготовкой мужчины имеют большую физическую силу и выносливость, чем женщины. Обнаружена линейная закономерность реакции ЧСС после выполнения

комплекса упражнений (рис 1, 3): резкое увеличение сначала, а затем постепенное снижение. Установленные корреляционные связи показателей, оценивающих силовые качества и гибкость говорят о зависимости развития одних двигательных навыков от других и в целом характеризуют комплексность предлагаемой методики. Логично было бы предположить, что, если бы полученные данные не имели бы привязки к полу, или в группе девушек были бы получены лучшие результаты,

то наблюдалась бы мозаичность в закономерности развития физических навыков или отсутствие изменений ЧСС, и такая методика требовала бы основательной доработки и переработки.

Однако предложенная методика не претендует на немедленное внедрение в педагогические или медицинские учреждения, а имеет исключительно триггерную функцию в отношении ее дальнейшей разработки и включения в протокол функционального обследования. Необходима ее апробация в больших группах студентов и школьников, формирование нормативов выполнения того или иного теста. В дальнейшем она может быть расширена дополнительными упражнениями, характеризующими скоростные, скоростно-силовые, силовые физические качества, выносливость, гибкость и координацию у испытуемых. «Расширенный» или «базовый» комплекс тестов может быть использован для поперечного или лонгитудинального изучения уровня физической подготовки школьников и студентов непрофильных вузов.

Результаты подобных исследований могут быть полезны в качестве механизма, объединяющего деятельность школьных учителей физкультуры, тренеров, школьных и спортивных врачей, родителей, а также самих школьников и студентов по направлению развития физической культуры и массового спорта как необходимой составляющей здоровьесберегающих технологий [21].

Необходимо также отметить, что в работе содержатся данные, характеризующие уровень физической подготовки у студентов СПбГПМУ. Дальнейшая интерпретация полученных результатов с этой точки зрения представляет собой самостоятельную задачу.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- Алешин И.Ю., Шлемова М.В., Чернышева И.В., Егорычева Е.В. Физическая культура и её роль в общем развитии человека. *Международный студенческий научный вестник*. 2015; № 5–3: 443–443.
- Ачкасов Е.Е., Ландырь А.П. Влияние физической нагрузки на основные параметры сердечной гемодинамики и частоту сердечных сокращений. *Спортивная медицина: наука и практика*. 2012; № 2: 38–46.
- Войткова М.В., Хурса Р.В. Линейная регрессия параметров артериального давления для определения риска развития вторичной гипотензии. *Вестні Нацыянальнай акадэміі навук Беларусі. Серыя фізіка-матэматычных навук*. 2013; № 1: 117–122.
- Воронцов И.М., Шаповалов В.В., Шерстюк Ю.М. Здоровье. Создание и применение автоматизированных систем для мониторинга и скринирующей диагностики нарушений здоровья. Опыт разработки и обоснование применения автоматизированных систем для мониторинга и скринирующей диагностики нарушений здоровья. СПб., 2006.
- Глотов Н.В., Животовский Л.А., Хованов Н.В., Хромов-Борисов Н.Н., Тихомирова М.М. ред. *Биометрия: учебное пособие*. Л.: ЛГУ; 1982.
- Карпман В.Л., Белоцерковский З.Б., Гудков И.А. Тестирование в спортивной медицине. М.: Физкультура и спорт; 1988.
- Лытаев С.А., Шанин Ю.Н., Шевченко С.Б. Адаптивные механизмы системы движения. Патогенетическое обоснование раннего восстановительного лечения ортопедо-травматологических больных. СПб., 2001.
- Мельников Д.А. Тестирование физических качеств старшеклассников, занимающихся спортивным туризмом. *Технологии физического воспитания подрастающего поколения: материалы Всерос. науч.-практич. конф. Чайковский*; 2009: 118–120.
- Набиуллин Р.Р. Влияние мышечных нагрузок на частоту сердечных сокращений детей дошкольного возраста. *Теория и практика физической культуры*. 2009; № 10: 35–36.
- Новикова Х.В., Ильина А.А., Чернобай А.П. Физическая культура и массовый спорт — здоровье нации. *Экономическая среда*. 2016; № 18 (4): 118–122.
- Прахин Е.И., Грицинская В.Л. Характеристика методов оценки физического развития детей. *Педиатрия. Журнал им. Г.Н. Сперанского*. 2004; 83 (2): 60–62.
- Тарасова О.С., Боровик А.С., Кузнецов С.Ю., Попов Д.В., Орлов О.И., Виноградова О.Л. Динамика физиологических показателей при изменении интенсивности физической нагрузки. *Физиология человека*. 2013; 39 (2): 70–78.
- Холодов Ж.К., Кузнецов В.С. Теория и методика физического воспитания и спорта: учебное пособие для студентов высших учебных заведений. М.: Издательский центр «Академия»; 2000.
- Хурса Р.В. Пульсовое давление крови: роль в гемодинамике и прикладные возможности в функциональной диагностике. *Медицинские новости*. 2013; 223 (4): 13–18.
- Яшина Ю.Е., Чернышева И.В., Егорычева Е.В., Шлемова М.В. Занятия физической культурой со студентами специальных медицинских групп. *Международный студенческий научный вестник*. 2015; № 5–4: 509–509.
- Csanyi T., Welk G., De Saint-Maurice M. P., Kaj M., Marton O., Ihasz F., Laurson K., Zhu W., Finn K., Karsai I. Health-related fitness among 10–18 y hungarian students: results of a nationally representative study with the hungarian national student fitness test (Netfit®). *10th Annual Meeting and 5th Conference of HEPA Europe*. Zurich; 2014: 12–12.
- Csanyi T., Welk J., Saint-Maurice P., Marton O., Kaj M., Zhu W., Karsai I. Health-related physical fitness achievement rates among hungarian high school students — results from the hungarian national youth fitness study. *9th FIEP European Congress and 7th International Scientific Congress «Sport, Stress, Adaptation»*. Sofia; 2014: 9–12.
- Csanyi T., Finn K. J., Welk G. J., Zhu W., Karsai I., Ihasz F., Vass Z., Molnar L. Overview of the hungarian national youth fitness study. *Research Quarterly for Exercise and Sport*. 2015; 86 (S1): S3–S12.
- Finn K. Overview and design of the hungarian national fitness study. *Hungarian International Conference on Physical Education*. Budapest; 2014: 18–18.
- Saint-Maurice P. F., Laurson K. R., Karsai I., Kaj M., Csanyi T. Establishing normative reference values for handgrip among hungarian youth. *Research Quarterly for Exercise and Sport*. 2015; 86(S1): S29–S36.
- Vowell C. The fitness education process: best practices for utilizing student fitness assessment data. *Hungarian International Conference on Physical Education*. Budapest; 2014: 18–18.

22. Welk J.D. Distribution of health-related fitness in hungarian youth. Hungarian International Conference on Physical Education. Budapest; 2014: 16–18.

REFERENCES

- Aleshin I.Yu., Shlemova M.V., Chernysheva I.V., Egorycheva E.V. Fizicheskaya kul'tura i ee rol' v obshchem razvitiy cheloveka [Physical culture and its role in the overall development of man]. *Mezhdunarodnyy studencheskiy nauchnyy vestnik*. 2015; № 5–3: 443–443 (In Russian).
- Achkasov E.E., Landyr A.P. Vliyaniye fizicheskoy nagruzki na osnovnye parametry serdechnoy gemodinamiki i chastotu serdechnykh sokrashcheniy [Influence of physical activities on the main cardiac hemodynamic parameters and heart rate]. *Sports medicine: research and practice*. 2012; № 2: 38–46. (In Russian).
- Voytikova M.V., Khursa R.V. Lineynaya regressiya parametrov arterial'nogo davleniya dlya opredeleniya riska razvitiya vtorichnoy gipotenzii [Linear regression of blood pressure parameters to determine the risk of secondary hypotension]. *Vestsi Natsyyanal'nay akademii navuk Belarusi. Seryya fizika-matematichnykh navuk*. 2013; № 1: 117–122. (In Russian).
- Vorontsov I.M., Shapovalov V.V., Sherstyuk Yu.M. Zdorov'e. Sozdanie i primeneniye avtomatizirovannykh sistem dlya monitoringa i skriniruyushchey diagnostiki narusheniy zdorov'ya. [Health. Creation and application of automated systems for monitoring and screening diagnostics of health disorders.]. *Opyt razrabotki i obosnovaniye primeneniya avtomatizirovannykh sistem dlya monitoringa i skriniruyushchey diagnostiki narusheniy zdorov'ya*. SPb., 2006. (In Russian).
- Glotov N.V., Zhivotovskiy L.A., Khovanov N.V., Khromov-Borisov N.N., Tikhomirova M.M. red. *Biometriya: uchebnoe posobie [Biometrics: a textbook]*. L.: LGU, 1982. (In Russian).
- Karpman V.L., Belotserkovskiy Z.B., Gudkov I.A. *Testirovaniye v sportivnoy meditsine [Testing in sports medicine]*. M.: Fizkul'tura i sport; 1988. (In Russian).
- Lytaev S.A., Shanin Yu.N., Shevchenko S.B. *Adaptivnyye mekhanizmy sistemy dvizheniya. Patogeneticheskoye obosnovaniye rannego vosstanovitel'nogo lecheniya ortopedo-travmatologicheskikh bol'nykh. [Adaptive mechanisms of the motion system. Pathogenetic substantiation of early restorative treatment of orthopaedic-traumatologic patients]*. SPb., 2001. (In Russian).
- Mel'nikov D.A. *Testirovaniye fizicheskikh kachestv starsheklassnikov, zanimayushchikhsya sportivnym turizmom [Testing the physical qualities of high school students engaged in sports tourism]*. *Tekhnologii fizicheskogo vospitaniya podrastayushchego pokoleniya: materialy Vseros. nauch.-praktich. konf. Chaykovskiy*; 2009: 118–120. (In Russian).
- Nabiullin R.R. Vliyaniye myshechnykh nagruzok na chastotu serdechnykh sokrashcheniy detey doshkol'nogo vozrasta [The influence of muscular loads on heart rate of preschool children]. *Theory and Practice of Physical Culture*. 2009; № 10: 35–36. (In Russian).
- Novikova H.V., Ilijina A.A., Chernobay A.P. *Fizicheskaya kul'tura i massovyy sport — zdorov'e natsii [Physical training and mass sports — nation's health]*. *Ekonomicheskaya sreda*. 2016; № 18 (4): 118–122. (In Russian).
- Prakhin E.I., Gritsinskaya V.L. *Kharakteristika metodov otsenki fizicheskogo razvitiya detey. [Characteristics of methods of estimation of physical development of children]*. *Pediatriya. Zhurnal im. G.N. Speranskogo*. 2004; 83 (2): 60–62. (In Russian).
- Tarasova O.S., Borovik A.S., Kuznetsov S.Y., Popov D.V., Orlov O.I., Vinogradova O.L. *Dinamika fiziologicheskikh pokazateley pri izmenenii intensivnosti fizicheskoy nagruzki [The pattern of changes in physiological parameters in the course of changes in physical exercise intensity]*. *Human Physiology*. 2013; № 2 (39): 70–78. (In Russian).
- Kholodov Zh.K., Kuznetsov B.C. *Teoriya i metodika fizicheskogo vospitaniya i sporta: uchebnoe posobie dlya studentov vysshihkh uchebnykh zavedeniy [Theory and methods of physical education and sport: a textbook for students of universities]*. M.: Izdatel'skiy tsentr «Akademiya»; 2000. (In Russian).
- Khursa R.V. *Pul'sovoye davleniye krovi: rol' v gemodinamike i prikladnyye vozmozhnosti v funktsional'noy diagnostike [Pulse blood pressure: a role in hemodynamics and applications in functional diagnostics]*. *Meditsinskie novosti*. 2013; № 4 (223): 13–18. (In Russian).
- Yashina Yu.E., Chernysheva I.V., Egorycheva E.V., Shlemova M.V. *Zanyatiya fizicheskoy kul'turoy so studentami spetsial'nykh meditsinskikh grupp [Physical training with students of special medical groups]*. *Mezhdunarodnyy studencheskiy nauchnyy vestnik*. 2015; № 5–4: 509–509. (In Russian).
- Csanyi T., Welk G., De Saint-Maurice M. P., Kaj M., Marton O., Ihasz F., Laurson K., Zhu W., Finn K., Karsai I. *Health-related fitness among 10–18 y hungarian students: results of a nationally representative study with the hungarian national student fitness test (Netfit®)*. 10th Annual Meeting and 5th Conference of HEPA Europe. Zurich; 2014: 12–12.
- Csanyi T., Welk J., Saint-Maurice P., Marton O., Kaj M., Zhu W., Karsai I. *Health-related physical fitness achievement rates among hungarian high school students — results from the hungarian national youth fitness study*. 9th FIEP European Congress and 7th International Scientific Congress «Sport, Stress, Adaptation». Sofia; 2014: 9–12.
- Csanyi T., Finn K.J., Welk G.J., Zhu W., Karsai I., Ihasz F., Vass Z., Molnar L. *Overview of the hungarian national youth fitness study*. *Research Quarterly for Exercise and Sport*. 2015; №86 (S1): S3–S12.
- Finn K. *Overview and design of the hungarian national fitness study*. Hungarian International Conference on Physical Education. Budapest; 2014: 18–18.
- Saint-Maurice P. F., Laurson K. R., Karsai I., Kaj M., Csanyi T. *Establishing normative reference values for handgrip among hungarian youth*. *Research Quarterly for Exercise and Sport*. 2015; 86(S1): S29–S36.
- Vowell C. *The fitness education process: best practices for utilizing student fitness assessment data*. Hungarian International Conference on Physical Education. Budapest; 2014: 18–18.
- Welk J.D. *Distribution of health-related fitness in hungarian youth*. Hungarian International Conference on Physical Education. Budapest; 2014: 16–18.



РОЛЬ ДИСЛИПИДЕМИИ И ВОСПАЛИТЕЛЬНЫХ БЕЛКОВ В РАЗВИТИИ ИЗОЛИРОВАННОГО И МУЛЬТИФОКАЛЬНОГО АТЕРОСКЛЕРОТИЧЕСКОГО ПОВРЕЖДЕНИЯ СОСУДОВ ГОЛОВНОГО МОЗГА И СЕРДЦА

© Роберт Сергеевич Билютин-Асланян¹, Николай Валентинович Хайцев², Лев Дмитриевич Балашов², Алефтина Алексеевна Кравцова²

¹ СПб ГБУЗ Городская поликлиника № 56. 192241, Санкт-Петербург, ул. Пражская, 40.

² Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет. 194100, Санкт-Петербург, ул. Литовская, 2.

Контактная информация: Роберт Сергеевич Билютин-Асланян — врач невролог 2 категории. E-mail.: bio-wolf87@mail.ru

РЕЗЮМЕ: В настоящее время отмечается неблагоприятная тенденция к увеличению частоты заболеваемости атеросклерозом. Изучение факторов риска мультифокального поражения церебрального и кардиального бассейнов представляет важный научный и практический интерес, т.к. данная нозологическая форма связана с наиболее тяжелыми клиническими проявлениями — инфарктами и инсультами. В исследование включены 207 участников, сопоставимые по возрасту: без клинических признаков атеросклеротического поражения, но с факторами риска их развития (артериальная гипертония, гиперхолестеринемия, избыточный вес) и больные атеросклерозом. Все обследованы по единой программе, включающей опрос жалоб, сбор анамнеза, проведение антропометрических измерений и лабораторных исследований — биохимического анализа крови по стандартным методикам (определение фракций холестерина, триглицеридов, фибриногена, СРБ (13 часовое голодание)). Проведено сравнение влияния биохимических маркеров при изолированном и сочетанном поражении сосудов головы и сердца ХС, ЛНП. Полученные результаты показывают, что на всех стадиях атеросклеротического процесса по уровню ХС и ЛНП статистически значимого различия не выявлено, что указывает на их односторонне направленное влияние. Повышенные титры ХС и ЛНП оказывают универсальное влияние на атеросклеротическое повреждение артерий, а утяжеление процесса сопровождается прогрессивным ростом СРБ и индекса атерогенности, т. е. механизм патогенного действия «традиционных» факторов риска ассоциирован с воспалительным атеросклеротическим процессом. Концентрации воспалительных белков достоверно выше на стадии манифестации с мультифокальным поражением, причем на наиболее опасные и тяжелые осложнения атеросклероза указывает их совместное значительное повышение. Высокий уровень триглицеридов характерен для изолированных вариантов. Полученные результаты свидетельствуют о значимом влиянии атерогенных липидов и острофазных воспалительных белков на атеросклеротический процесс, что диктует необходимость формирования и применения концепции факторов риска, как основы профилактики и связанной с этим политики ранней диагностики тяжелых сосудистых осложнений.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: факторы риска ССЗ, атеросклеротические повреждения, липопротеиды, ТГ, белки острой фазы воспаления.

THE ROLE OF DYSLIPIDEMIA AND INFLAMMATORY PROTEINS IN THE DEVELOPMENT OF ISOLATED VS MULTIFOCAL ATHEROSCLEROTIC PROCESS IN CEREBRAL AND CARDIAC BLOOD VESSELS

© Robert S. Bilyutin-Aslanyan¹, Nicholas V. Khaitsev², Lion D. Balashov², Alevtina A. Kravtsova²

¹ SPb GBUZ Gorodskaya POLIKLINIKA № 56. 192241, St.-Petersburg, street Prague, 40.

² Saint-Petersburg State Pediatric Medical University. 194100, Saint-Petersburg, Litovskaya st., 2.

Contact Information: Robert S. Bilyutin-Aslanyan — neurologist in 2 categories. E-mail.: bio-wolf87@mail.ru

ABSTRACT: Nowadays there is an unfavorable trend of increasing incidence of atherosclerosis. The study of risk factors for multifocal lesions of cerebral and cardiac basins is of great scientific and practical interest, since this nosological

form is associated with the most severe clinical manifestations — heart attacks and strokes. The study included 207 participants, matched for age: no clinical signs of atherosclerotic lesions, but with their risk factors (hypertension, hypercholesterolemia, obesity) and patients with atherosclerosis. All of them were examined by a program including a survey of complaints, interviewing, anthropometric measurements, and laboratory studies — biochemical blood analysis, performed according to standard procedures with the definition of fractions of cholesterol, triglycerides, fibrinogen, CRP (13 hour starvation). Comparison of the effects of biochemical markers was performed in case of isolated and combined lesions of vessels of head and heart. The results show that at all stages of atherosclerotic process, according to the levels of TC and LDL, no statistically significant differences were detected, which indicates their one-sided directional influence. Elevated titers of cholesterol and LDL have a universal effect on atherosclerotic damage of arteries and severing process is accompanied by a progressive increase in CRP and the atherogenic index, i.e. the mechanism of pathogenic action of the "traditional" risk factors associated with the inflammatory atherosclerotic process. The concentration of inflammatory proteins was significantly higher in manifestation stage with multifocal lesions, and the most dangerous and severe complications of atherosclerosis indicates their joint significant increase. High level of triglycerides is specific for the isolated variants. The results indicate a significant role of atherogenic lipids and high-sensitive inflammatory proteins in the atherosclerotic process that necessitates the establishment and application of risk factors concept as the basis for prevention and related policies in the early diagnosis of severe vascular complications.

KEY WORDS: atherosclerotic vascular disease; acute phase reactant; fibrinogen, lipid metabolism, risk factors.

Изучение патофизиологии атеросклероза подтверждает основополагающую роль в его возникновении комбинаций разнообразных факторов риска: дислипидемии, артериальной гипертензии, стеноза артерий головного мозга, скорости кровотока, ТКИМ, уровней СРБ и фибриногена. Однако предметом дискуссий остается вопрос о значимости влияния как «традиционных» факторов, так и относительно новых и их сочетаний на поражения церебральных и коронарных артерий. Конкретные механизмы атеросклеротического поражения сосудов различных бассейнов едины, и, следовательно, аналогичным является набор факторов риска, но, в то же время, значимость различных факторов риска не идентична [1; 3; 4]. Существует мнение, что одни факторы риска и их комбинации в зависимости от стадии процесса имеют преимущественное влияние при изолированном атеросклеротическом процессе определенного сосудистого бассейна, а другие, наоборот, преимущественно характеризуют мультифокальное поражение артерий нескольких бассейнов. Повышенный интерес к этим вопросам обусловлен тем, что атеросклеротическое поражение одного из сосудистых бассейнов является фактором риска для другого [2]. А сочетанный вариант, как системное поражение двух сосудистых бассейнов мозга и сердца, многократно увеличивает риск развития тяжелых сердечно-сосудистых осложнений и значительно затрудняет лечение больных [2; 5; 7], и конкретно эти локализации атеросклероза обуславливают самую высокую инвалидизацию и смертность. Выявление этого «набора» факторов риска необходимо для рационального использования современных методов диагностики и выбора оптимальной тактики лечения и профилактики мозговых и кардиальных осложнений.

Цель настоящего исследования — изучить связи и оценить степень влияния разнообразных факторов риска: ли-

попротеидов, индекса массы тела, белков острой фазы воспаления на развитие атеросклероза, провести сравнение ее у больных при сочетанном и изолированном поражении сосудов головного мозга и сердца, в зависимости от стадии процесса, с целью выбора оптимальных методов профилактики и лечения сердечнососудистых и цереброваскулярных заболеваний.

На базе неврологического отделения многопрофильной клиники было проведено комплексное обследование 207 пациентов, из которых было сформировано пять групп. В обследование были включены 162 пациента (основная группа), и 45 человек группы контроля, из них 106 мужчин и 101 женщина в возрасте $60,9 \pm 8,5$ лет. Рассматривались пациенты без клинических признаков атеросклеротического поражения, но с факторами риска их развития (артериальная гипертензия, гиперхолестеринемия, избыточный вес) и больные с атеросклерозом: с ИБС, с ИМ, ИИ, ДЭ, ХНМК. В отобранные группы не включались больные сахарным диабетом, больные средней степени тяжести артериальной гипертензией, с заболеваниями печени, почек, болезнями щитовидной железы, а также пациенты, которые последние 2 месяца принимали статины, и пациенты, уровень СРБ которых превышал 10 мг/л.

Все участники, в зависимости от диагноза, были распределены на 5 групп:

- 1 группа (риска) — пациенты с риском атеросклероза, с начальным проявлением недостаточности мозгового кровообращения ($n=49$). Средний возраст $59,6 \pm 11,2$ лет.
- 2 группа (коронарный АС) — больные с ИБС, с начальными стадиями недостаточности мозгового кровообращения и дисциркуляторной энцефалопатии ($n=33$). Средний возраст $58,2 \pm 10,4$ лет.

- 3 группа (церебральный АС) — пациенты с острым и хроническим нарушением мозгового кровообращения, ДЭ 2-3 ст. ИИ (n=53). Средний возраст $60,6 \pm 10,2$ лет.
- 4 группа (сочетанный АС) — пациенты с острым и хроническим нарушением мозгового кровообращения ИИ и ИБС, ИМ (n=27). Средний возраст $64,5 \pm 4,8$ лет.
- 5 группа (без АС) — контрольная группа (группа практически здоровых лиц) (n=45). Средний возраст $61,4 \pm 5,8$ лет. Диагнозы рассматриваемых больных были подтверждены результатами комплексного обследования.

Сравнение проводили по методу «случай — контроль». Критериями для сравнения являлись: жалобы, анамнез, анализ данных (возраст, степень тяжести АГ, избыточный вес), биохимические показатели крови с определением уровня воспалительных маркеров, уровень С-реактивного белка (СРБ), фибриногена, липидного спектра, что позволило оценить влияние этих факторов на АС процесс и выявить корреляционные связи выше указанных параметров на поражение артерий головы и сердца на разных стадиях АС процесса.

Данные антропометрического и клинического обследования представлены в таблицах 1, 2 и 3.

Таблица 1

Антропометрическая и клиническая характеристика пациентов, с учетом патологии

Группа	ИМТ (кг/м ²)	Систолическое давление (мм.рт.ст.)	Диастолическое давление (мм.рт.ст.)
1 — риск АС	$29,1 \pm 2,6^*$	$137,2 \pm 19,2^*$	$82,2 \pm 11,9^*$
2 — коронарный АС	$29,3 \pm 3,5^*$	$133,9 \pm 14,7^*$	$84,7 \pm 9,2^*$
3 — церебральный АС	$28,6 \pm 2,5^*$	$133,8 \pm 15,4^*$	$80,2 \pm 10,7^*$
4 — коронарный и церебральный АС	$27,9 \pm 2,4^*$	$132,9 \pm 11,9^*$	$78,9 \pm 7,9^*$
5 — контрольная — без АС	$27,4 \pm 1,1^*$	$130,9 \pm 6,7^*$	$72,7 \pm 5,4^*$

У подавляющего большинства (98,2%), выявлена избыточная масса тела и у 90,6% АД ($\geq 130/85$ мм рт. ст.), из них (у 84,2%) мягкой (1-й степени, согласно рекомендациям АНА/

АСCF, (2010) уровень АД $\geq 120/80$ мм рт. ст. является критерием риска ССЗ, даже при отсутствии диагностированной артериальной гипертензии.

Показатели ИМТ и АД (1–4 гр.), статистически отличаются у пациентов с изолированными вариантами атеросклероза, включая начальную стадию (риска) по сравнению с группой контроля. Важно отметить, что при мультифокальном поражении (4 гр.) эти показатели наиболее близки по значению к группе здоровых, чем к группе риска и к группам изолированных атеросклеротических поражений сосудов мозга и сердца.

По результатам исследования SPARCL (2008), с числом участников (n=4731) сообщается, что дислиппротеинемии служат своеобразной основой атеросклеротического процесса [7]. Нарушения липидного обмена характеризуются увеличением уровня атерогенных фракций — холестерина липопротеинов низкой плотности и очень низкой плотности, способствующих доставке холестерина в ткани и снижения уровня ЛВП, благодаря которому происходит экстракция холестерина из периферии.

При анализе данных липидного спектра (табл. 2) в группах установлено, что наблюдается рост уровня ЛНП по сравнению с 1-й группой в 2–4 группах соответственно: 7% — 8% — 8%. Рост показателя ЛНП между 1 и 5-й (контрольной) группой составляет — 24%, между 2 и 5-й — 28%, между 3 и 5-й гр. — 30%, 4–5 гр. — 30% между 1–5-й, 2–5, 3–5, 4–5 по показателю ЛНП зафиксирована статистически значимая разница ($p < 0,001$).

При анализе результатов измерений ХС в группах наблюдаем, что с 1-й гр. по 4-ю гр. статистическое различие не значимо (рост показателя холестерина с 1 по 3-ю группу составляет 4%). Между 1–4 группами по уровню липопротеидов низкой плотности и ХС, статистически значимого отличия не выявлено, т.е. демонстрируется сопоставленность действия липидного спектра, причем без наличия прямой зависимости между концентрациями ХС и ЛНП. Т.е. оба фактора ХС и ЛНП влияют на развитие эндотелиальной дисфункции уже на начальной стадии атеросклероза. То есть повышение концентраций ХС и ЛНП одно из основных условий развития атеросклероза [2; 8; 9; 29; 30] и соответственно их низкий уровень может прогнозировать и низкую частоту атеросклеротических ССЗ [10].

На начальной стадии атеросклеротического повреждения большое значение придается повышенному уровню ЛВП, как

Таблица 2

Биохимический (липидный) профиль обследованных пациентов с атеросклеротическим сочетанным и изолированными вариантами поражения артерий сердца и мозга

Группа	Атерогенный Индекс (ИА)	ХС (мг/дл.)	ЛНП (мг/дл.)	ЛВП (мг/дл.)	Триглицериды (мг/дл.)
1	$3,3 \pm 1,2^*$	$217,5 \pm 44,4^*$	$139,9 \pm 35,5^*$	$50,6 \pm 11,5^*$	$146,7 \pm 49,6^*$
2	$3,8 \pm 1,7^*$	$223,5 \pm 48,1^*$	$146,5 \pm 43,7^*$	$46,2 \pm 13,7^*$	$174,6 \pm 80,9$
3	$4,3 \pm 1,4^*$	$227,5 \pm 7,3^*$	$151,1 \pm 39,3^*$	$43,9 \pm 10,9^*$	$171,2 \pm 77,6$
4	$4,4 \pm 1,8^*$	$221,0 \pm 54,2^*$	$151,6 \pm 41,6^*$	$44,6 \pm 7,3^*$	$148,3 \pm 62,7^*$
5	$2,6 \pm 0,9^*$	$169,5 \pm 14,4^*$	$105,1 \pm 18,2^*$	$44,4 \pm 6,4^*$	$127,9 \pm 13,7^*$

фактору сохранения холестеринового гомеостаза. Существует мнение и о протективной роли ЛВП в отношении риска ССЗ атеросклеротического генеза [21; 26; 28].

В 1-й гр. отмечается рост ЛВП на 8% по сравнению с 2-й гр. Рост ЛВП в соотношении: 1–3 гр. на 14%, 1–4 гр. — 11,8%, а по сравнению с 5-й гр. — 12,8%. Статистически значимая разница была зафиксирована между 1–3, 1–4, 1–5 группами ($p < 0,001$). Самый высокий уровень ЛВП отмечен в 1-й группе (группа риска АС). Значимая разница между 1 (риска) — 5 (контрольной) группами объясняется тем, что ЛВП выполняют на начальной стадии атеросклероза антиатерогенную функцию.

Наблюдается рост индекса атерогенности между 1–4 группами. Анализируя полученные результаты, видим рост ИА между 1–3 группой на 14% и соответственно между 1–4 группами на 16%, 1–2 группой на 11%, 2–4 группой на 13%. По отношению к показателям, полученным в 5 группе, в 1–4 группах увеличение составило соответственно 30, 32, 40, 41% ($p < 0,05$), что свойственно прогрессирующему атеросклеротическому процессу. По данным результатов исследования триглицеридов установлено, что между 1 и 2-й группами наблюдается значительный рост триглицеридов на 14%. Статистически значимая разница зафиксирована между 1–3, 2–3, 2–4 группами ($p < 0,001$). Резкий скачок гипертриглицеридемии отмечен во 2-й и 3-й гр., т.е. она характерна для изолированных вариантов повреждений как сосудов сердца [9], так и сосудов мозга. Зафиксирована статистически значимая разница между 1–3, 2–3, 2–4 группами ($p < 0,05$). Не выявлено существенного влияния ТГ на начальной стадии АС и в случае сочетанного поражения артерий церебрального и коронарного бассейнов (4 гр.).

За последние годы все больше появляется исследований, ставящих под сомнение роль исключительно дислипидемий в генезе атеросклеротического процесса [14; 24] и придающих важнейшее значение хроническому воспалению [24]. Необходи-

мость дополнения к «традиционным» — новых факторов для оценки риска ССЗ — одна из главных рекомендаций АНА/ACCf по оценке сердечнососудистого риска [12]. Условно «новые» факторы риска — это биомаркеры — СРБ, ФГ и др., позволяющие выявить субклиническое воспаление — тема, которая активно обсуждается в специальной литературе последних лет [11; 21]. Соответственно, атеросклеротическое повреждение сосудов рассматривается как воспалительная реакция. СРБ, связываясь с модифицированными ЛНП, накапливаясь в местах атеросклеротического поражения артерий, приводит к дисфункции эндотелия и далее к тромбообразованию [25; 26], причем, по мнению многих авторов, СРБ является его важным прогностическим маркером.

По мнению ряда современных авторов [11; 23] хроническое воспаление непосредственно влияет на прогрессирование атеросклероза, а сопровождающий это воспаление СРБ служит независимым фактором высокого кардиоваскулярного риска, в том числе острого коронарного синдрома [12], включая риск развития инфаркта миокарда, инсульта а также указывает на утяжеление его течения. Disease Control and Prevention и American Heart Association рекомендуют использовать уровень СРБ в качестве маркера кардиоваскулярного риска, особенно у лиц без клинических признаков кардиоваскулярных заболеваний. Многие исследователи [18; 25] относят больных с высокими уровнями СРБ в группы высокого риска сердечнососудистых заболеваний, даже при наличии базовых уровней холестерина в крови. Предполагается, что СРБ может быть ответственен за вовлечение в АС процесс нескольких сосудистых бассейнов [10].

Наиболее прогрессивной в настоящее время считается гипотеза [16; 22], что риск развития атеросклеротического повреждения артерий значительно возрастает лишь при одновременно повышенных уровнях концентраций не только СРБ, но и холестерина, ЛНП, фибриногена, и в патогенезе атеро-

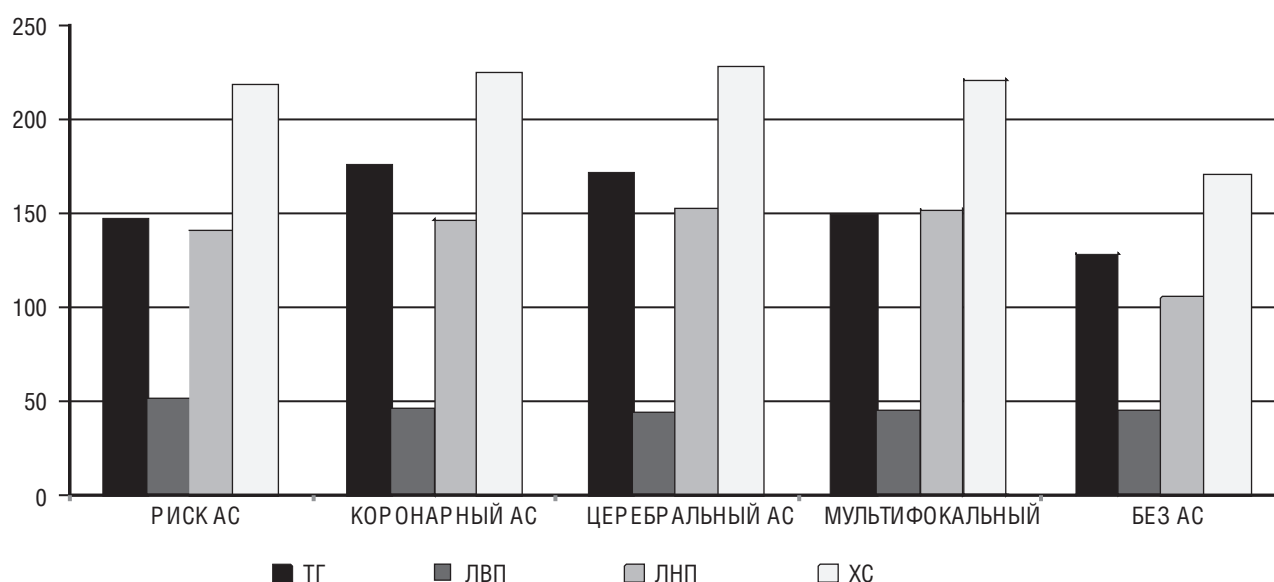


Рис. 1. Связь показателей липидного спектра с распространенностью атеросклероза

склероза воспаление и дисбаланс липидов, следует рассматривать, как два взаимосвязанных механизма [15].

При оценке состояния концентрации С-реактивного воспалительного белка во всех группах выяснено, что его уровни достоверно превышали базовые показатели (табл. 3). Данные исследований белков острой фазы воспаления, в расчетах сравнивались с V контрольной группой — «практически здоровы».

При исследовании содержания СРБ было установлено, что его средний показатель во II группе по сравнению с I группой вырос на 20%, в III группе — на 50% в IV группе — на 67%, отмечено увеличение СРБ между II–IV и III–IV соответственно на 58 и 41%. Выявлена статистически достоверная разница в группах I–III, I–IV, II–IV, III–IV, V–II, V–III, V–IV ($p < 0,05$).

Прослеживается явная тенденция к гиперболическому росту концентрации СРБ (рис. 2), которая достигает максимального значения на стадии манифестации АС (сочетанный вариант поражения артерий головы и сердца).

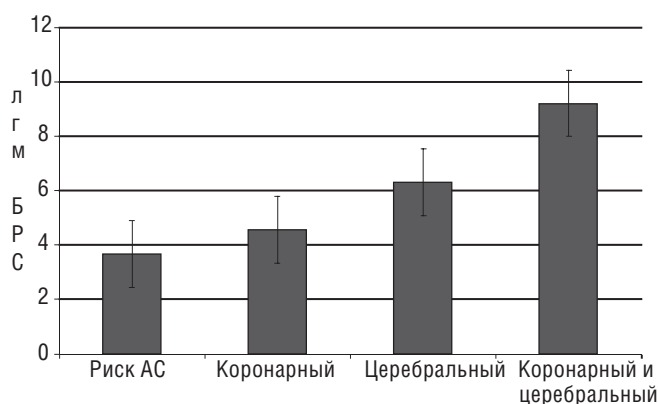


Рис. 2. Показатель СРБ в зависимости от распространенности атеросклеротического процесса

Таблица 3

Сравнительная характеристика изменения уровня биохимических показателей воспалительных белков при мультифокальном и изолированном вариантах АС

Группа	СРБ, (мг/л)	Фибриноген, (мг/дл)
1 — риск АС	3,66±1,4*	397,3±104,5*
2 — коронарный АС	4,55±2,5*	421,4±60,6*
3 — церебральный АС	6,3±2,1*	416,6±110,3*
4 — коронарный и церебральный АС	9,2±1,1*	468,8±78,6*
5 — контрольная — без АС	3,5±1,6*	321,1±40,3*

Не только СРБ, но и фибриноген играет немаловажную роль в процессах атерогенеза и его осложнений, а концентрация фибриногена в плазме крови может являться маркером риска возникновения ИБС [17; 19]. Учитывая, что существует корреляция между концентрациями в плазме крови СРБ и фи-

бриногена в общей популяции, существует мнение, что правомочно использование этих факторов для прогнозирования риска развития сердечнососудистой патологии в течение ближайших 10 лет [24]. Гиперфибриногемия отражает нарушения гемостаза, стимулируя пролиферацию ГМК, агрегацию тромбоцитов, повышает вязкость крови. т.о. указывая, на воспалительную острофазную реакцию сосудистой стенки — признак воспаления, непосредственно связанного с атеросклерозом.

При анализе результатов измерений уровня фибриногена в группах установлено, что между I и IV группами наблюдался рост уровня фибриногена на 15, между II–IV группами — на 10%. По отношению к показателям, полученным в V группе, в I, II, III и IV группах увеличение составило соответственно 19, 25, 22 и 31%. Статистически значимые различия по показателю фибриногена зафиксированы между I–IV, II–IV, III–IV группами ($p < 0,05$), аналогично по V–I, V–II, V–III и V–IV группам ($p < 0,05$).

Выраженное увеличение плазменного уровня ФГ является следствием дисфункции сосудистого эндотелия и повышенного выхода в плазму из секреторных гранул эндотелиальных клеток. Наибольшие уровни фибриногена отмечены в сыворотке крови у пациентов с подтвержденной ИБС (2, 4 гр.), что подтверждает наличие связи между повышенным показателем фибриногена и ИБС [14].

Таким образом, в результате изучения влияния липидного спектра и воспалительных СРБ и ФГ, удалось уточнить данные о степени значимости «традиционных» и относительно новых (СРБ, фибриногена) факторов риска ССЗ. Для мультифокального АС поражения артерий головы и сердца, в отличие от изолированных вариантов характерно:

1. на фоне снижения уровня ХС и триглицеридов значимый рост концентрации СРБ, фибриногена, при плавном повышении уровня атерогенного потенциала;
2. показатели индекса атерогенности и СРБ имеют общую тенденцию роста, указывающую на прогрессирование и возможное утяжеление атеросклеротического воспалительного процесса, и на повышенный риск его осложнений;
3. достоверно более высокие уровни воспалительных белков (ФГ и СРБ), совокупный высокий титр которых, указывает на агрессивное течение атеросклероза, на наличие опасных осложнений — инфаркта миокарда и инсульта (в 4 группе 66% пациентов имеют ИМ и 27% с ИИ).

ЛИТЕРАТУРА

1. Алекперов Э.З. Современные концепции о роли воспаления при атеросклерозе. Э.З. Алекперов, Р.Н. Наджафов. Кардиология. 2010; № 6: 88–91.
2. Барабаш О. Л., Зыков М. В., Кашталап В. В. Распространенность и клиническая значимость мультифокального атеросклероза у пациентов с ишемической болезнью сердца. Кардиология. 2011; № 8: 66–71.
3. Барановский А.Ю., Белоногов Л.И., Билецкая М.П., Богданов Н.Н., Волкова Е.А., Ворохобина Н.В., Кирьянова В.В., Королькова Т.Н., Кузнецова О.Ю., Макаров А.К., Малахов С.Ф., Медведев В.П., Назаренко Л.И., Ноздрачев А.Д., Петров Д.П.,

- Полийчук Т.П., Пономаренко Г.Н., Строев Ю.И., Фролова Е.В., Чурилов Л.П. и др. Ожирение (клинические очерки). СПб., 2007.
4. Васильев А.Г., Хайцев Н.В., Трашков А.П. Практикум по патофизиологии. Учебное пособие под редакцией профессоров А.Г. Васильева и Н.В. Хайцева. СПб.; 2014.
 5. Зайчик А.Ш., Чурилов Л.П. Основы общей патологии. Учебник пособие для студентов медицинских ВУЗов. Часть 2 Основы патохимии. СПб., 2000.
 6. Лутай М. И. Мультифокальный атеросклероз: польза статинов. Диабет и сердце; Статины в лечении пациентов высокого риска. 2011; № 6: 152.
 7. Чарчян Э.Р., Степаненко А.Б., Белов Ю.В., Генс А.П., Кабанова М.Н., Тураев М.М. Одномоментные хирургические вмешательства на коронарном и каротидном бассейнах в лечении мультифокального атеросклероза. Кардиология. 2014; 54 (9): 46–51.
 8. Anderson T.J., Gregoire J., Hegele R.A., Couture P., Mancini G.B., McPherson R., Francis G.A., Poirier P., Lau D.C., Grover S., Genest J., Jr, Carpentier A.C., Dufour R., Gupta M., Ward R., Leiter L.A., Lonn E., Ng D.S., Pearson G.J., Yates G.M., Stone J.A., Ur E 2012 update of the Canadian Cardiovascular Society guidelines for the diagnosis and treatment of dyslipidemia for the prevention of cardiovascular disease in the adult. *Can J Cardiol.* 2013; 29(2): 151–167.
 9. Catapano A.L., Reiner Z., De Backer G. et al. ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias. The Task Force for the management of dyslipidaemias of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Atherosclerosis Society (EAS). *Atherosclerosis.* 2011; 217: 3–46.
 10. Ference B.A., Yoo W., Alesh I. et al. Effect of long-term exposure to lower low-density lipoprotein cholesterol beginning early in life on the risk of coronary heart disease: a Mendelian randomization analysis. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2012; 60: 2631–2639.
 11. Ge Y., Wang T.J. Identifying novel biomarkers for cardiovascular disease risk prediction *J. Intern Med.* 2012; 272(5): 430–439.
 12. Goff D.C. Jr., Lloyd-Jones D.M., Bennett G. et al. 2013 ACC/AHA Guideline on the Assessment of Cardiovascular Risk: A Report of the American College of Cardiology. American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *J Am Coll Cardiol.* 2014; 63(25): 2935–2959.
 13. Kaptoge S, Di Angelantonio E, Pennells L, et al: C-reactive protein, fibrinogen, and cardiovascular disease prediction. *N Engl J Med.* 2012; 367: 1310–1320.
 14. Koenig W. Atherosclerosis involves more than just lipids: focus on inflammation. *Eur. Heart J.* 1999 234: 19–26.
 15. Krintus M., Kozinski M., Kubica J., Sypniewska G. Critical appraisal of inflammatory markers in cardiovascular risk stratification. *Crit Rev Clin Lab Sci.* 2014: 1–17.
 16. Krzesinski P., Uzieblo-Zyczkowska B., Gielerak G., Stanczyk A., Kurpaska M., Piotrowicz K. Global longitudinal two-dimensional systolic strain is associated with hemodynamic alterations in arterial hypertension. *J Am Soc Hypertens.* 2015; 9: 680–689.
 17. Kurtul A., Yarlioglu M., Murat S.N., Demircelik M.B., Acikgoz S.K., Ergun G., et al. Red cell distribution width predicts contrast-induced nephropathy in patients undergoing percutaneous coronary intervention for acute coronary syndrome. *Angiology.* 2015; 66: 433–440.
 18. Lim P., Moutereau S., Simon T., Gallet R., Probst V., Ferrieres J., et al. Usefulness of fetuin-A and C-reactive protein concentrations for prediction of outcome in acute coronary syndromes (from the French Registry of acute ST-Elevation Non-ST-Elevation Myocardial Infarction). *Am J Cardiol.* 2013; 111: 9.
 19. Maple-Brown L.J., Cunningham J., Nandi N., Hodge A., O'Dea K. Fibrinogen and associated risk factors in a high-risk population: urban Indigenous Australians, the DRUID Study. *Cardiovascular Diabetology.* 2010; 9(69).
 20. Miller M., Stone N.J., Ballantyne C. Triglycerides and Cardiovascular Disease A Scientific Statement From the American Heart Association *Circulation.* 2011; 123: 2292–2333.
 21. Mureddu G.F., Brandimarte F., Faggiano P. et al. Between risk charts and imaging: how should we stratify cardiovascular risk in clinical practice *Eur Heart J Cardiovasc Imaging.* 2013; 14(5): 401–416.
 22. Obradovic M.M. et al. Interrelatedness between C-Reactive protein and oxidized low-density Lipoprotein *Clin Chem Lab Med.* 2015; 53 (1): 29–34.
 23. Rajput M.R., Lakhair M. A., Shaikh M. A., Rind, M. S. Reactive Protein - CRP - Cardiac Disease and Stroke. *J. LUMHS.* 2011 10(3).
 24. Ridker P.M. Inflammation, infection and cardiovascular risk. How good in clinical evidence? *Circulation.* 1998; 98.
 25. Rohla M. Metabolic syndrome, inflammation and atherothrombosis. M. Rohla, T. W. Weiss. *Hamostaseologie.* 2013; 33(4): 283–294.
 26. Silva D., A. Pais de Lacerda. High-sensitivity C-reactive protein as a biomarker of risk in coronary artery disease., *Cardiologia.* 2012; 31(11): 733–745.
 27. Tarantini G., Napodano M., Gasparetto N., et al. Impact of multivessel coronary artery disease on early ischemic injury, late clinical outcome, and remodeling in patients with acute myocardial infarction treated by primary coronary angioplasty. *Coron. Artery. Dis.* 2010; 21 (2): 78–86.
 28. Teramoto T., Sasaki J., Ishibashi S., et al. Executive summary of the Japan Atherosclerosis Society (JAS) guidelines for the diagnosis and prevention of atherosclerotic cardiovascular diseases in Japan-2012. *J. Atheroscler Thromb.* 2013; 20(6): 517–523.
 29. Varbo A., Benn M., Tybjorg-Hansen A., Jorgensen A.B., Frikke-Schmidt R., Nordestgaard B.G. Remnant cholesterol as a causal risk factor for ischemic heart disease. *J Am Coll Cardiol.* 2013; 61(4): 427–436.
 30. Watts G.F., Sullivan D.R., Poplawski N., van Bockxmeer F., Hamilton-Craig I., Clifton P.M., O'Brien R., Bishop W., George P., Barter P.J., Bates T., Burnett J.R., Coakley J., Davidson P., Emery J., Martin A., Farid W., Freeman L., Geelhoed E., Juniper A., Kidd A., Kostner K., Krass I., Livingston M., Maxwell S., O'Leary P., Owaimrin A., Redgrave T.G., Reid N., Southwell L., Suthers G., Tonkin A., Towler S., Trent R. Familial Hypercholesterolaemia Australasia Network Consensus Group (Australian Atherosclerosis Society). Familial hypercholesterolaemia: a model of care for Australia. *Atherosclerosis Supplements.* 2011; 12: 221–263.

REFERENCES

1. Alekperov E.Z Modern concepts about the role of inflammation in atherosclerosis. Alekperov E.Z R. N. Nadzharov J., *Cardiology.* 2010; 6: 88–91.



2. Barabash O.L., Zikov M.V., Kashtalov V.V. Prevalence and clinical significance of multifocal atherosclerosis in patients with coronary heart disease. *J. Cardiology*. 2011; 8: 66–71.
3. Baranovskiy A.Yu., Belonogov L.I., Biletskaya M.P., Bogdanov N.N., Volkova E.A., Vorokhobina N.V., Kir'yanova V.V., Korol'kova T.N., Kuznetsova O.Yu., Makarov A.K., Malakhov S.F., Medvedev V.P., Nazarenko L.I., Nozdrachev A.D., Petrov D.P., Poliyuchuk T.P., Ponomarenko G.N., Stroev Yu.I., Frolova E.V., Churilov L.P. i dr. *Ozhirenie (klinicheskie ocherki)*. [Obesity (clinical essays)]. SPb., 2007.
4. Vasilyev A.G., Hajcev N.V., Trashkov A.P. *Praktikum po patofiziologii. Pathophysiology Manual. Uchebnoe posobie pod redakciej professora A.G. Vasil'eva i N.V. Hajceva*. SPb.; 2014. (in Russian).
5. Zaychik A.Sh., Churilov L.P. *Osnovy obshchey patologii. Uchebnik posobie dlya studentov meditsinskikh VUZov. Chast' 2 Osnovy patokhimii*. [Fundamentals of General pathology. A tutorial guide for medical students. Part 2 fundamentals of pathochemistry]. SPb., 2000.
6. Lutai M.I. Multifocal atherosclerosis: the use of statins. *Diabetes and the heart; Statins in the treatment of high-risk patients*. 2011; 6: 152.
7. Charchyan E.R., Stepanenko A.B., Belov U.V., Gens A.P., Kabanova M.N. Simultaneous surgical intervention to coronary and carotid basins in the treatment of multifocal atherosclerosis. *J. Cardiology*. 2014; 9(54): 46–51.
8. Anderson T.J., Gregoire J., Hegele R.A., Couture P., Mancini G.B., McPherson R., Francis G.A., Poirier P., Lau D.C., Grover S., Genest J., Jr, Carpentier A.C., Dufour R., Gupta M., Ward R., Leiter L.A., Lonn E., Ng D.S., Pearson G.J., Yates G.M., Stone J.A., Ur E 2012 update of the Canadian Cardiovascular Society guidelines for the diagnosis and treatment of dyslipidemia for the prevention of cardiovascular disease in the adult. *Can J Cardiol*. 2013; 29(2): 151–167.
9. Catapano A.L., Reiner Z., De Backer G. et al. ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias. The Task Force for the management of dyslipidaemias of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Atherosclerosis Society (EAS). *Atherosclerosis*. 2011; 217: 3–46.
10. Ference B.A., Yoo W., Alesh I. et al. Effect of long-term exposure to lower low-density lipoprotein cholesterol beginning early in life on the risk of coronary heart disease: a Mendelian randomization analysis. *J. Am. Coll. Cardiol*. 2012; 60: 2631–2639.
11. Ge Y., Wang T.J. Identifying novel biomarkers for cardiovascular disease risk prediction. *J. Intern Med*. 2012; 272(5): 430–439.
12. Goff D.C. Jr., Lloyd-Jones D.M., Bennett G. et al. 2013 ACC/AHA Guideline on the Assessment of Cardiovascular Risk: A Report of the American College of Cardiology. American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *J Am Coll Cardiol*. 2014; 63(25): 2935–2959.
13. Kaptoge S., Di Angelantonio E., Pennells L. et al: C-reactive protein, fibrinogen, and cardiovascular disease prediction. *N Engl J Med*. 2012; 367: 1310–1320.
14. Koenig W. Atherosclerosis involves more than just lipids: focus on inflammation. *Eur. Heart J*. 1999; 234: 19–26.
15. Krintus M., Kozinski M., Kubica J., Sypniewska G. Critical appraisal of inflammatory markers in cardiovascular risk stratification. *Crit Rev Clin Lab Sci*. 2014: 1–17.
16. Krzesinski P., Uzieblo-Zyczowska B., Gielerak G., Stanczyk A., Kurpaska M., Piotrowicz K. Global longitudinal two-dimensional systolic strain is associated with hemodynamic alterations in arterial hypertension. *J Am Soc Hypertens*. 2015; 9: 680–689.
17. Kurtul A., Yarlioglu M., Murat S.N., Demircelik M.B., Acikgoz S.K., Ergun G., et al. Red cell distribution width predicts contrast-induced nephropathy in patients undergoing percutaneous coronary intervention for acute coronary syndrome. *Angiology*. 2015; 66: 433–440.
18. Lim P., Moutereau S., Simon T., Gallet R., Probst V., Ferrieres J. et al. Usefulness of fetuin-A and C-reactive protein concentrations for prediction of outcome in acute coronary syndromes (from the French Registry of acute ST-Elevation Non-ST-Elevation Myocardial Infarction). *Am J Cardiol*. 2013; 111: 9.
19. Maple-Brown L.J., Cunningham J., Nandi N., Hodge A., O'Dea K. Fibrinogen and associated risk factors in a high-risk population: urban Indigenous Australians, the DRUID Study. *Cardiovascular Diabetology*. 2010; 9(69).
20. Miller M., Stone N.J., Ballantyne C. Triglycerides and Cardiovascular Disease A Scientific Statement From the American Heart Association. *Circulation*. 2011; 123: 2292–2333.
21. Mureddu G.F., Brandimarte F., Faggiano P. et al. Between risk charts and imaging: how should we stratify cardiovascular risk in clinical practice. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging*. 2013; 14(5): 401–416.
22. Obradovic M.M. et al. Interrelatedness between C-Reactive protein and oxidized low-density Lipoprotein. *Clin Chem Lab Med*. 2015; 53 (1): 29–34.
23. Rajput M.R., Lakhair M. A., Shaikh M. A., Rind, M. S. Reactive Protein — CRP — Cardiac Disease and Stroke. *J. LUMHS*. 2011 10(3).
24. Ridker P.M. Inflammation, infection and cardiovascular risk. How good in clinical evidence? *Circulation*. 1998; 98.
25. Rohla M. Metabolic syndrome, inflammation and atherothrombosis. *M. Rohla, T. W. Weiss. Hamostaseologie*. 2013; 33(4): 283–294.
26. Silva D., A. Pais de Lacerda. High-sensitivity C-reactive protein as a biomarker of risk in coronary artery disease. *Cardiologia*. 2012; 31(11): 733–745.
27. Tarantini G., Napodano M., Gasparetto N., et al. Impact of multivessel coronary artery disease on early ischemic injury, late clinical outcome, and remodeling in patients with acute myocardial infarction treated by primary coronary angioplasty. *Coron. Artery Dis*. 2010; 21 (2): 78–86.
28. Teramoto T., Sasaki J., Ishibashi S., et al. Executive summary of the Japan Atherosclerosis Society (JAS) guidelines for the diagnosis and prevention of atherosclerotic cardiovascular diseases in Japan-2012. *J. Atheroscler Thromb*. 2013; 20(6): 517–523.
29. Varbo A., Benn M., Tybjorg-Hansen A., Jorgensen A.B., Frikke-Schmidt R., Nordestgaard B.G. Remnant cholesterol as a causal risk factor for ischemic heart disease. *J Am Coll Cardiol*. 2013; 61(4): 427–436.
30. Watts G.F., Sullivan D.R., Poplawski N., van Bockxmeer F., Hamilton-Craig I., Clifton P.M., O'Brien R., Bishop W., George P., Barter P.J., Bates T., Burnett J.R., Coakley J., Davidson P., Emery J., Martin A., Farid W., Freeman L., Geelhoed E., Juniper A., Kidd A., Kostner K., Krass I., Livingston M., Maxwell S., O'Leary P., Owaimrin A., Redgrave T.G., Reid N., Southwell L., Suthers G., Tonkin A., Towler S., Trent R. Familial Hypercholesterolaemia Australasia Network Consensus Group (Australian Atherosclerosis Society). Familial hypercholesterolaemia: a model of care for Australia. *Atherosclerosis Supplements*. 2011; 12: 221–263.

ИЗБРАННЫЕ ЛЕКЦИИ ПО ВНУТРЕННИМ БОЛЕЗНЯМ ДЛЯ СТУДЕНТОВ-МЕДИКОВ. ЧАСТЬ 1. ВВЕДЕНИЕ. РАССПРОС И ЖАЛОБЫ БОЛЬНОГО

© Юрий Иванович Строев, Леонид Павлович Чурилов

Санкт-Петербургский государственный университет. 199034, Санкт-Петербург, Университетская наб., д. 7–9.

Контактная информация: Леонид Павлович Чурилов – заведующий кафедрой патологии медицинского факультета Санкт-Петербургского государственного университета, действительный член Международной академии наук (Здоровье и экология).
E-mail: elpach@mail.ru

РЕЗЮМЕ. Данная публикация открывает цикл авторских лекций, посвященных вопросам пропедевтики внутренних болезней, в первую очередь – на материале сердечно-сосудистой, эндокринной и бронхолёгочной патологии. Пропедевтика толкуется авторами широко, как введение во внутреннюю медицину, поэтому лекции содержат и терапевтический, и клинко-патофизиологический материал. Лекция сопоставляет достижения и традиции отечественной терапевтической школы с принципами преподавания внутренней медицины, сложившимися в практике зарубежного медицинского образования. В первой части рассматривается методология общения врача и пациента, сбора анамнеза и интерпретации жалоб пациента.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: Анамнез; Бронхолёгочные заболевания; Врачебные ошибки и халатность; Жалобы больного; Коммуникативные навыки врача; Личность пациента; Общение врача и пациента; Сердечно-сосудистые заболевания; Физикальное обследование

SELECTED LECTURES IN INTERNAL MEDICINE FOR M.D. STUDENTS. PART I. INTRODUCTION. PATIENT INTERVIEWING AND COMPLAINTS

© Yuri I. Stroeve, Leonid P. Churilov

Saint Petersburg State University. 199034, Saint Petersburg, bld. 7–9, Universitetskaya embk.

Contact information: Leonid P. Churilov – M. D., Ph. D., Full Member of the International Academy of Sciences (Health and Ecology), Assoc. Prof., Chairman of Pathology Dept., Faculty of Medicine, Saint-Petersburg State University, Phone. E-mail: elpach@mail.ru

ABSTRACT. This publication opens a series of authorial lectures devoted to questions of Propaedeutics of Internal Diseases, primarily based on the material of cardiovascular, endocrine and bronchopulmonary pathology. Propedeutics is widely interpreted by authors as an Introduction to Internal Medicine; therefore, these lectures also contain clinical pathophysiological material. The lectures compare the achievements and traditions of Russian traditional therapeutic school with the principles of Internal Medicine that have evolved in the practice of foreign medical education. The first lecture is devoted to doctor-patient communication as regards to patient's interview and complaints interpretation.

KEYWORDS: Anamnesis; Cardiovascular Diseases; Communicative skills; Doctor-Patient Communication; Malpractice; Patient's Complaints; Patient interviewing; Personality; Physical Examination; Pulmonary Diseases.

«The road to a clinic goes through the pathologic museum;
and not through the apothecary's shop»
Sir William Whitney Gull, baronet (1816–1890)

PREFACE

Authors created these lectures based on their personal 50 year- clinical and 35 year- pathophysiological experience. 35 or

50 years is not a very long term. St. Petersburg was founded 314 years ago. Today students from many countries come here to study an array of disciplines, including Medicine. The field



of Medicine has become international, and there is no national Medicine, as well as there is no national Mathematics or national Physics. Medicine is based on international laws of natural sciences. Every time a medical doctor checks the arterial blood pressure from one of his or her patients, this physician (in any country of the world) applies the achievements of different national medical schools. This is plain medical fact, because the mercury sphygmomanometer device for this purpose was invented by an Italian doctor Scipione Riva-Rocci (1863–1937), the stethoscope used for this procedure was invented by a French physician Rene-Theophile-Hyacinthe Laennec (1781–1826) and the physiological phenomenon of specific murmurs heard for arterial blood pressure check was discovered by a Russian surgeon Nicolai Sergeievich Korotkov (1874–1920). All that made it possible to control arterial blood pressure in clinics non-invasively. Therefore, in a simple medical procedure, the achievements of three different national medical schools are combined, and the same principle applies in other areas of Medicine [40]. After the years of medical teaching, consulting and research in Russia and few other countries, with experience of having medical and dentistry students from almost 70 different states, we do believe that the principles of medical education are similar all over the world.

In our current teaching, at the Medical Faculty of Saint Petersburg State University, we subscribe to the principles of early patient contact of the students, full integration between the Basic Sciences and Clinical Medicine, and the intermingled interdisciplinary approach that combines the concepts and findings taken from different medical disciplines.

Although the Science of Medicine is similar worldwide, the sphere of Health Care still is divided with national borders and has pretty much of specifics in every country, with their different legislations, standards, traditions, mentalities and cultures. Even in the epoch of globalization this should be taken in account by international medical students and medical doctors, traveling for employment [34]. The phenomenon called ‘white thrombus’ on this side of English Channel, is called ‘platelet plug’ in Britain and all its former colonies. It does not mean that medical doctors living on particular shore of the sea are more (or less) sophisticated. However, it means difference in their thesaurus and their traditions.

The main foundation for clinical reasoning is a clinical language. Nevertheless, this great pre-requisite of medical professionalism is not identical in different countries and even in the same country, but within the various specialties and occupations of Medicine [5–6]. In order to improve the performance of international medical students and make the tasks of the guest physicians easier, we have composed this cycle of lectures both for Russian and Foreign readers, persuading the goal to acquire and apply medical skills globally.

More than three centuries ago, the Tsar of Russia, Peter the Great, has founded the city of St. Petersburg and – a bit later (1724) – also our University. His idea was to create a place, which was suitable for hybridization and interaction between the

Russian mind and spirit and European culture. That is why today, Saint Petersburg is probably the right place to study Medicine. Here you can combine the achievements of Russian and European cultures, with fundamentals of Russian and international Medicine. The University puts together the intellectual efforts and creative potential of many people of different ethnic origin. The authors wish you success on your way to medical professionalism and good achievements in future career of physician. In order to accomplish this goal contemporary medical doctor has to be a multilingual person. Let the words of famous English physician Dr. W.W. Gull, opening the text of lectures as an epigraph [43], accompany you on your way.

ROLE OF PHYSICAL EXAMINATION IN DIAGNOSIS

The modern medicine, although armed with many instrumental and laboratory methods, is not able to establish the correct diagnosis without taking into account the results of direct one-to-one conversation between a doctor and a patient, because there is no instrumental or laboratory screening method, which can entirely substitute it. Current literature recognized that and even emphasized the negative impact of the rapid development of telemedicine and electronic data recording in health care on doctor-patient communication [45, 49]. Medical schools of different countries introduced in late XX – early XXI century early patient contact as a kind of useful innovation for their system of medical education [39, 44]. For Russia, however, it is not an innovation, but a firm element of traditional basis of teaching physicians, a corollary of so-called N.I. Pirogov’s three-step system of clinical medical teaching, a principle elaborated in XIX age by S.P. Botkin and G.A. Zakhar’in [12, 28].

Moreover, it is not possible to use in full scale the results of instrumental and laboratory probing itself not analyzing the results of direct interaction with a patient.

First contact with patient proceeds during an interview taken by doctor. To take patient’s interview (“to collect anamnesis”) is a matter of great proficiency. The goal of this interview is to obtain maximal information concerning the patient. This is to be resulted from relatively short dialogue, in order to construct mentally the appropriate conceptual model of a concrete case of disease and suggest diagnostic proposals.

The beginners of medical practice sometimes fail to reach this purpose even in the end of a prolonged intercourse.

However, the experience like this is vital for a doctor because it lays the fundament of “first glance diagnosis” art for all future, more adept practice. To establish correct diagnosis after the first glimpse demands doctor’s gift and immense experience of everyday work.

When a doctor interviews the patient for the first time, the most essential thing is to provoke patient’s frankness in order to complete the comprehension of patient’s personality, aspiration to recuperate, and compliance to be treated. It helps to understand either a patient is alarmed with his/her status and plays important part in complex treatment due to its benign psychotherapeutic effect.

The questioning of the patient's complaints is considered to be the most intricate and difficult part of medical interview, but at the same time a crucial one. In a majority of cases, the key role in disease distinguishing belongs to patient's complaints. This classical point of view expressed long ago in G.A. Zakharyn's trope: "Anamnesis if correctly taken is a half of diagnosis" [15], which became proverbial among medics and has been repeatedly confirmed by later special studies [41].

For the freshmen of medical practice it is vital to beware of hasty questioning and rushed examination, which often may cause a wrong guesses about the disease.

The questions a doctor put is to be clear for a patient of any intellectual and educational level. It is important for the avoidance of wrong and ambiguous answers.

Not any patient's answer should satisfy a doctor, but only earnestly clear, competent and unequivocal. It is malpractice of a doctor to append the characters, not named by a patient him/herself, into the list of symptoms. Otherwise, doctor may implant into patient's head the symptoms of a disease, physician mistakenly suggested at first glance.

Doctor never should accept for diagnosis desirable things instead of real ones. During the initial steps of diagnosis, establishing the false tentative diagnosis is not exclusion. This situation is not dangerous. The real danger is to put involuntary this false point of doctor's view into patient's mind. Because of this, you may arise the patient's suspicions of symptoms, which he/she, in fact, does not have. The hypnotizing style of interviewing should be carefully avoided.

In medical practice commonly, three kinds of diagnosis are in use: *Provisional, main and final*. They reflect the separate cognitive steps of the diagnostic process, which is not a magic procedure, but just a kind of recognition.

Provisional (or preliminary) diagnosis is established during first appearance and initial patient examination, starting from the first questioning. At this point, the reliability of diagnostics is doubtful because the doctor still has not enough information about the patient. Of course, there is a long row of cases, when even the provisional diagnosis is correct and already well established.

The *main (or clinical, detailed)* diagnosis arises as a result of dynamic observation and patient's investigation, by means of analysis and synthesis of numerous pathologic symptoms and distinguishing procedure, made in doctor's thoughts.

The rules, accepted by physicians globally, require defining this diagnosis, if possible, during first three days of patient care.

The *final (or firm, conclusive)* diagnosis is established by medical doctor after repetitive examinations and on the base of treatment results, on the final stage of patient observation or in connection with patient's death and autopsy (postmortem).

In some cases, the diagnosis may be established only as a result of prolonged observation. This diagnosis is called *retrospective*.

INTERVIEWING A PATIENT

The first medic who paid much attention to patient interview and wrote special recommendations on this matter was probably ancient Greek physician Rufus of Ephesus (1st century A.D.) [47].

The questioning is an important and difficult diagnostic method, most hard among all of them, as emphasized classic of Russian Medicine M.V. Yanovsky [38]. To acquire this skill, a doctor must strive to improve his/her proficiency and cultivate her/his abilities.

You may auscultate your patient by means of stethoscope, but it is more important merely listen to him/her by ears and calm the patient down [13].

The lower is the doctor's proficiency level; the less he/she speaks to a patient. The patients use to narrate the same their diseases unequally to different doctors. The greater is the doctor's experience, the more data he/she obtains by means of patients interviewing.

The great Russian physician and clinical pathophysiological Sergey Petrovich Botkin used to underline the role of "certain dominant idea" governing the anamnestic facts collection [7].

Usually the patient starts with complaints, which are principal in his/her opinion, but objectively these are not always the foremost ones. That is why it is incorrect to listen passively to the patient's complaints. Active questioning is utmostly recommended.

Thus, the interview consists of two parts: Passive one with spontaneous patient's narrating and active one – with skillful professional doctor's questioning.

The most considerable part of the interview is the anamnesis. Anamnesis is a patient's remembrances concerning the onset and development of the disease, as the patients him/herself interprets it. Anamnesis consists of unconstrained patient's narrating about the beginning and progress of the disease and targeted doctor's questioning. During anamnesis talking, the doctor appreciates meaningful and inconsiderable information in patient's story, at the same time observing patient's neuropsychological status.

Hence, the questioning is a process which must be planned and organized by physician. It takes usually more time, than certain other kinds of diagnostics. However, doctor should never save time at the expense of anamnesis [14].

Not infrequently, during subsequent clinical managing the necessity of returning to anamnesis arises several times: In order to add something, or reach proper exactness or re-estimate some data.

The common therapeutic mistakes in the anamnesis gathering are the following:

- Underestimation of the complaints' character;
- Misjudgment of the difference between the onset and exacerbation of the illness;
- Neglecting of epidemiological, pharmacological and immunological anamnesis;
- Living conditions and family/sexual matters miscalculated.

After the complaints' clarification and "anamnesis morbi et vitae" detailed collection, doctor proceeds to objective investigations.

OBJECTIVE EXAMINATION

The basic objective investigation methods at physician's disposal are the following: Examination, palpation, percussion, auscultation and the checking of certain specific symptoms, dependent on the concrete disease.

The development of medical science and health industry only gives the possibilities to amplify the simple physical methods, comprehend them by means of instrumental approaches, which, undoubtedly, improve the quality of diagnostics.

Yet, it is accounted, that all the modern achievements in cardiologic laboratory and instrumental diagnosis, although they are in fashion up to now, contribute only 10% of diagnostic value, while the old simplest physical methods, beginning with questioning and ending with just auscultation, contribute 90% of diagnostic value.

Usual physical methods are often more revealing than instrumental ones; the main thing is to acquire them properly. It requires habitual, serious and prolonged training and hardly can be accomplished distantly. That is why there is no legal M.D. programmes based exclusively on distance learning: You cannot become physician by correspondence.

DIAGNOSIS OF CARDIOVASCULAR DISEASES

The recognition of cardiovascular diseases also starts with patient's questioning. At first, doctor has to reveal the character of complaints.

The list of main cardiovascular patient's complaints includes:

- Breathlessness (dyspnea);
- Cardiac and retrosternal pain;
- Palpitations;
- Pulse intermissions;
- Bloody expectoration (in some cases);
- Feeling of heaviness in right subcostal area;
- Oedemata;
- Dyspepsia;
- Easy fatigability, reduced work capacity;
- Erythrim, sleep-wake disorders;
- Headache and vertigo (often);
- In some cardiovascular diseases patient may have elevated body temperature, pain in low extremities on and after walking (intermittent claudicating) etc.

BREATHLESSNESS

Breathlessness (or dyspnea) – the breath disorder, distressing for patient. In cardiac patients, dyspnea is a manifestation of circulatory insufficiency. It may be of various severity, graded. That's why, it is necessary to reveal when and under which conditions it arises in a patient (e.g.: In rest state, on walking, on running, on going upstairs, on climbing a hill or, finally, during arduous exercises, physical work or in certain sports training).

Ask, if the patient gets relief in some specific posture/position.

The doctor needs to know is the breathlessness permanent or intermittent, setting in with attacks, is it accompanied with the sense of fear.

The dyspnea in heart failure is caused by hypercapnic, hypoxic and other influences on the integrative brain respiratory center.

The most severe dyspnea is that of rest state, when a patient may suffer from it even staying in bed. Dyspnea is common for valve disease patients, particularly in mitral stenosis, but also occurs in atherosclerotic cardiosclerosis, pericarditis, myocardial infarction and other cardiac diseases, e.g. cardiomyopathies.

Commonly, the breath shortness in cardiac diseases is of inspiratory (Traube's¹ dyspnea) or mixed type. Dyspnea is both objective and subjective symptom. The extreme severity of dyspnea may force a patient keep a sitting position, holding some support with his hands in order to bring the additional respiratory musculature in action (constrained posture).

Dyspnea is brought in by congestive disorders in lesser circulation, which deteriorate the blood gases exchange and impair the blood arterialization by the lungs, hampering the blood flow in greater circulation.

As a result, growing blood levels of carbon dioxide and metabolic products of incomplete oxidation overexcite the respiratory center. Reflex influence from pulmonary J-receptors and via anaesthetic elements of sinocarotid zone are also essential. The extreme irritation of the center may decrease its excitability, elevate the threshold of hypercapnic reaction, thus causing Chayne-Stokes ' (tidal) respiration², which is considered to be rather unfavorable for prognosis. Usually it occurs in the nighttime, when sleeping. However, sometimes it is observed in apparently healthy person (in weakness of hypoxic reflex drive from sinocarotid area, as if it happens in sleeping infants or very old people) [35].

Sometimes sudden assaults of breath shortness may occur. These are so-called asphyxia attacks. They should be distinguished from the breathlessness of constant character. The asphyxia may occur in resting state, after exercises or stress as well, more often with time intervals, while sleeping. Permanent dyspnea may serve as a background for the asphyxia assaults. Obesity is associated with such asphyxia episodes in sleep.

The useful questions to the patient suffering from dyspnea will be:

- If he/she feels some moist gurgling rales in his chest on breathing?
- Does he/she get breath shortness mostly when breaths in or out (or both phases of breathing are hard)?
- Is there any sputum, in particular rusty or with blood expectoration of scarlet color?

The asphyxia attacks of above said kind are referred to as "cardiac asthma". Typically, it is caused by left ventricular pump failure, e.g. occurs in mitral stenosis or other heart disease decompensation, in aortic valve diseases, in myocardial infarction, cardiosclerosis or aneurysm of left-ventricular localization, in

¹ Ludwig Traube, Austro-German internist and clinical pathophysiologist, born January 12, 1818, Ratibor in Oberschlesien; died April 11, 1876, Vienna.

² Chayne John, 1777–1836, Scottish physician; Stokes William, 1804–1878, Irish physician.

arterial hypertension of greater circulation (e. g., renal, provoked by acute nephritis or other kidney disease). Sudden asphyxia may accompany the attack of ciliary arrhythmia.

PAINS AND ACHES

The pains in cardiac area are the complaints of great importance. The necessary questions concerning these pains will be:

- Where do you get this pain?
- Show me exactly where (mind the retrosternal or heart apical localization)
- What kind of pain is it? (Mind the character of the pain: Pang, gnawing, burning, smart, stabbing, piercing, beating, bursting, aching, dull, boring, throbbing, sharp, steady, cramp, spasmodic, cutting, shooting, claspings, dragging, drawing, pressing, dagger-like, straining, tearing, tingling, twinkle, gripping etc.)
- Are the pains accompanied by the feeling of retrosternal squeezing and heaviness or pressure?
- Are they constant or spasmodic?
- Did it come on slowly or suddenly?
- What is the duration of a pain attack?
- Does anything special bring it on? (e.g.: Rest station, excitement, walking, exercises, beginning of meal or satiety)
- Do they occur in daytime or in night, or both?
- Does it spread anywhere else? (e. g.: To left or right shoulder, towards left arm, to abdomen, under left shoulder blade).
- Does anything relieve it? (Any drug, comfortable position, turning right side down or laying on patient's back or his/her tummy, bowed position etc.)

The case history without the detailed description of the character of the pain is invalid. The diligent registration of this sign in all details is very helpful in diagnosis.

Most often, the pains in the heart result from coronary perfusion insufficiency. It is due to ischemia, provoked by permanent or intermittent spasms or occlusion of coronary arteries.

Unfortunately, typical angina pectoris with characteristic spasmodic gripping or burning retrosternal pain (called by patients "squeezing", as a rule with making of appropriate gesture of heart tightening) takes place only when the arterial lumen is already narrowed at least to a quarter of the normal.

Besides the ischemic heart disease, cardiac pain may be a result of myocarditis, pericarditis, endocarditis, aortic aneurysm, for example, in syphilitic mesaortitis, as well as neural disorders. Finally, it may be of noncardiac origin (left dry pleurisy, intercostal neuralgia, herpes zoster, myositis, spinal osteochondrosis, pancreatitis, phrenic hernia, costal fractures, rib or sternum periostitis, tuberculosis, multiple myeloma disease etc).

Sometimes detailed questioning about the character of cardiac pains gives the possibility to establish the correct diagnosis.

For example, the pains in angina pectoris (in Continental Europe preferably called stenocardia) are quite specific. They arise in exercise, in walking, forcing the patients to stop. After stopping the walk, they come down. These pains ("exertional

stenocardia") may be provoked by wind, by coming out of a warm chamber in the open air, sometimes it is precipitated by overeating.

More rarely, it comes on in nighttime, when sleeping (rest angina pectoris and Prinzmetal's³ stenocardia).

The pains are usually retrosternal, having, most often, squeezing, and pinching character. Pain may occur as spasmodic attacks and lasts few minutes or about half an hour.

Common pain irradiation in stenocardia is towards left arm and shoulder blade, sporadically to mandible. Resting state or coronary vasodilatation drugs (Glonoin or other nitrates, beta-adrenoblockers, etc) relieve it. Frequently, during attacks the patients are anxious, suffer from death fear and try to lie in bed still, without any movements. The pain in myocardial infarction is just of another kind. It is more intensive and prolonged – lasts for several hours or even days, it does not come down after Glonoin and other vasodilatation drugs. In majority of patients, myocardial infarction follows some physical or negative emotional stress. The patient with the infarction often does not suffer from fear of death and usually can walk. It is a common knowledge that in many cases myocardial infarction was revealed long time after the angina attack, or occasionally - by accidental ECG or postmortem in autopsy. Thus, the patient may sustain through myocardial infarction "on feet". In myocarditis the pain is less pronounced, weak, dull, changeable, usually pressing, pinching, but much weaker than in angina pectoris. In pericarditis the pain is durable and varies in intensity; some postures (e. g. half-bowed, sitting with the hands around the knees, lying on the tummy) may relieve it. In endocarditis the pain is, usually, dull and constant, not so severe, as in myocardial infarction or angina pectoris. In aortitis (including syphilitic type) retrosternal pain is permanent, not depending on worry or exercises, resistant to therapy with above mentioned coronary dilation drugs and curable only by narcotic analgesics. "Cardioneurosis" is commonly manifested by durable piercing or vague pain in the heart apical region, without any spread, but provoked by different emotions. In heart disease, pain in the right subcostal area may be a result of the congestion of the greater circulation and liver plethora, leading to extreme distension of Glisson's⁴ capsule, rich in pain receptors. Acute pain of extreme severity in the right or left side may arise in thromboembolism of the pulmonary artery and its branches. Cough and bloody sputum expectoration accompanies it.

PALPITATION

Palpitation is a relatively frequent symptom in cardiovascular patients, one of the main complaints. Palpitation is a feeling of abnormally high pulse rate, usually arising in real tachycardia, but sporadically occurring as only a subjective sensation, in

³ Prinzmetal Myron (1908–1987), American cardiologist and numismatist. Special form of stenocardia described by him differs from other cases of rest state angina in that ST-interval on ECG is not depressed, but elevated like in myocardial infarction.

⁴ Glisson Francis — British physician, anatomist, physiologist, and pathologist, born 1597, Rampisham, Dorsetshire; died October 14, 1677, London.

normal or even low heart rate. Commonly, palpitation is related to increased excitability of the neuroendocrine apparatus regulating heart activity. Palpitation may occur in a healthy person, which makes it useful to ask if palpitation arises in any special condition (e. g., in a state of rest, in making efforts, in doing exercises etc., after drinking alcohol, strong tea or coffee, when smoking or being anxious). High temperature, infections and various cardiac diseases may be accompanied by palpitations (e. g. including in congestive heart failure, pulmonary embolism, pancarditis, toxic carditis, myocardial infarction, risk of vascular collapse, thyrotoxic cardiomyopathy, neurocirculatory dystonia⁵). Certain drugs may bring on palpitation. Among them sympathomimetics (Epinephrine, Ephedrin, Alupent, Asthmopent, Euspiran), cholinolytics (Atropine, remedies with Belladonna). The attack of palpitation with heart rate > 160 beats per minute is called paroxysmal tachycardia. The latter may be the result of improper neuroendocrine regulation, cervical spinal disorders, and latent foci of infection, as well as toxic or degenerative cardiomyopathy. The ventricular form is connected with atherosclerosis and has a less favorable prognosis.

PULSE INTERMISSIONS

Intermissions of pulse are also a frequent complaint of cardiologic patients. Patients may say that their "heart stops or sinks", they may have a feeling of "a lump in the throat." Usually, it is a sign of extrasystoles. The latter may be registered in persons with a delicate autonomous nervous system, but sometimes also present a manifestation of serious heart disease. A regular type of pulse intermissions (like bigeminy) suggests possible overdose of Digitalis.

BLOOD EXPECTORATION

Blood expectoration is a sign of noticeable congestion in the lesser circulation and consequent diapedesis of RBC out of dilated capillaries. Most often it is observable in mitral stenosis, and may occur in the left ventricular failure, or myocardial infarction. The sputum may be either rusty or scarlet. Blood expectoration is typical of pulmonary artery embolism and subsequent lung infarction. Blood expectoration also accompanies some cases of mitral valve disease, myocardial infarction, may appear in thrombophlebitis, erythrocytosis, and pulmonary involvement in periarteriitis nodosa. Iatrogenic blood expectoration is provoked by indirect anticoagulants in overdosing (Fenilin, Warfarin, Dicumarol). This cause should be excluded by questioning. Blood expectoration may progress to real pulmonary bleeding. Cardiac asthma is characterized by foamy rose-colored sputum, containing a small amount of blood.

⁵ "Neurocirculatory dystonia" or "vegetative vascular dystonia" — an outdated term, which nevertheless is still in broad use in Russian medical texts, authored by specialists from exUSSR republics. It is never used in English medical literature. The closest correct English equivalent is: Somatoform autonomic dysfunction. Some types of it are qualified by International Classification of Diseases (10th revised edition) as: Panic attacks. We still keep this term in the texts of these lectures, because it is designated for the readers, learning or working in Russia.

EDEMA

Usually, edema accompanies advanced congestion in the greater circulation. A doctor must clarify the localization of dropsy. The most frequent correlations are the following:

- Low extremities — advanced heart failure;
- All over the body and extremities — dreadfully severe heart failure (anasarca);
- Face — it can be renal disorders.

The useful questions are:

- When does the dropsy appear? (After walking, at night, in the morning);
- Does it subside after resting in bed?
- Is the dropsy connected with the hot season? (Some women in menopausal period suffer from leg dropsy in hot weather. The syndrome is associated with systemic leakage of capillaries and hypothalamic disorders, as well as with action of some drugs).

The edema may be aggravated by consuming too much salt and excessive drink. Ascites (which is known as abdominal dropsy) is the accumulation of the fluid collected in the peritoneal cavity, which causes complaints of abdominal protrusion, heavy feeling "in the tummy", flatulence, stretching in abdomen. Partly heaviness and distension are caused on by liver swelling and Glisson's capsule strain. In congestion of the greater circulation, we first observe liver enlargement, and later cardiac dropsy may be observed.

DYSPEPSIA

In cardiovascular diseases dyspepsia manifests as sickness, sometimes vomiting. The patients complain of belching (gaseous, or meal eructation), also celiectasia (abdominal distension) may occur. Sometimes it appears as constipation or, vice versa, loose (watery) stools. The circulatory congestion within liver and gut causes these digestive disorders [9].

PATIENT'S GENERAL CONDITION

Cardiac patients may feel exhausted, weak. They complain of easy fatigability. Their work capacity is diminished. Immoderate nervousness is common. Sleep disorder, headaches and dizziness are usually displayed in arterial hypertension, particularly in its "essential" type. This may also be conditioned by meninx swelling and congestion in cerebral circulation. A typical cerebral form of myocardium infarction is manifested mainly by neurologic symptoms. Hypotensive patients regularly suffer from cerebral disorders, particularly depending on weather changes (meteoropathy).

TEMPERATURE ELEVATION

Temperature elevation may be revealed in several inflammatory diseases of cardiovascular system (myocarditis and endocarditis, vasculites of various etiologies). Sporadically, the temperature may be quite high. Ask if the patient has chills or profuse sweating in fever, whether is it accompanied by pain in the joints, how long it lasts, etc.

OTHER COMPLAINTS

Cardiovascular patients may present a variety of other complaints. Some of them seem, at first glance, unrelated to the heart and vessels. Examples may include:

- Hoarse voice in advanced mitral stenosis;
- Cough in lesser circulation congestion;
- Stomachache in an atypical abdominal form of myocardium infarction and thromboembolism of mesenteric artery;
- Black stools and coffee-like vomits in acute gut ulcer, caused by stress in myocardium infarction.
- Muscular and joint pains and ache in the left side may manifest Dressler's⁶ post-infarction syndrome (autoimmune polyserositis-synovitis).

Every complaint must be carefully analyzed and explained in accordance with the other ones. Patients usually tell the truth, with the exception of aggravators. It is advisable for a beginning practitioner to write down the case history in the course of questioning lest he/she should forget some important details. Growing experience will train the memory and allow postponing this process. Tape recording is not a proper aid during an interview, because some patients get too conscious of it, so the attempt of tape recording makes a patient inhibited and less communicable. After the complaints have been acquired, it is necessary to proceed to anamnesis morbi.

That will be the subject of our next lecture. Meanwhile, please find below [1–4, 8, 10–11, 13, 16–27, 29–33, 36–37] a list of literature, recommended for self-studies.

ACKNOWLEDGEMENT

Authors are grateful to their American students for whom this project was primarily intended, especially to Dr. S.G. Huneycutt M.D., F.A.A.F.P., D.C. and to untimely deceased Dr. William G. Scoggins M.D., B.A., D.C. (1948–2010) for their valuable help in preparation of these lectures.

No conflict of interest to declare. The authors equally contributed to the text.

ЛИТЕРАТУРА

1. Авдеев С. Н. и соавт. Кардиология: национальное руководство. Под ред. Ю. Н. Беленкова, Р. Г. Оганова. Крат. изд. М.: ГЭОТАР-Медиа: АСМОК; 2012: 835.
2. Алмазов В.А., Атьков О.Ю., Беленков Ю.Н., Богатов Ю.П. Болезни органов кровообращения. Под ред. Чазова Е.И. М.: Медицина; 1997: 831.
3. Армстронг Г. и др. Кардиология. Под ред. Б. Гриффина и др. Пер. с англ. М.: Практика; 2011: 1248.
4. Арутюнов Г.П. Диагностика и лечение заболеваний сердца и сосудов. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2015: 504.
5. Баукин В.Н., Строев Ю.И., Чурилов Л.П. Размышления о русском языке в медицине. Часть 1. Мир русского слова; 2016; № 2: 50–59.
6. Баукин В.Н., Строев Ю.И., Чурилов Л.П. Размышления о русском языке в медицине. Часть II. Мир русского слова; 2016; № 3. С. 41–51.
7. Боткин С.П. Курс клиники внутренних болезней и клинические лекции, тт. 1-2. М.: Медгиз; 1950: 181.
8. Василенко В.Х., Гребенев А.Л., Голочевская В.С., Плетнева Н.Г., Шептулин А.А. Пропедевтика внутренних болезней. 5-е изд. М: Медицина; 2001: 592.
9. Васильев А.Г., Хайцев Н.В., Трашков А.П. Практикум по патофизиологии. Учебное пособие (под редакцией профессоров А.Г. Васильева и Н.В. Хайцева). СПб.; 2014: 344 с.
10. Грабб Н. Р. Кардиология. Пер. с англ. под ред. Д. А. Струтынского. М.: МЕДпресс-информ; 2006: 698.
11. Губергриц М.М. Клиническая диагностика. Руководство для студентов и врачей. Киев; Медгиз; 1939: 852.
12. Денисов И.Н., Резе А.Г., Волнухин А.В. К истории обучения российских врачей коммуникативным навыкам. Проблемы социальной гигиены, здравоохранения и истории медицины. 2010; 5: 57–9.
13. Диагностика и лечение в кардиологии. Пер. с англ. под ред. М. Х. Кроуфорда. Под общ. ред. Р. Г. Оганова. М.: МЕДпресс-информ; 2007: 799.
14. Древаль А.В. Искусство беседы. Мед. газета. 19 июня 1992; 36: 12.
15. Захарьин Г.А. Клинические лекции. Изд-е 2-е, М.: Университетская типография, 1894.
16. Кардиология: рук. для врачей. Под ред. Р. Г. Оганова, И. Г. Фоминой. М.: Медицина; 2004: 847.
17. Качковский М. А. Кардиология: справочник. Ростов-на-Дону: Феникс, 2012: 475.
18. Левайн Г. Н. Секреты кардиологии. Пер. с англ. под ред. С. Н. Терещенко. М.: МЕДпресс-информ; 2012: 542.
19. Мадьяр И. Дифференциальная диагностика заболеваний внутренних органов. Пер. с венг. Том 1-2. Будапешт: Изд-во АН Венгрии, 1987: 1157.
20. Мазур Н. А. Практическая кардиология. 3-е доп. изд. М.: Медпрактика-М; 2012: 678.
21. Милькаманович В.К. Методическое обследование, симптомы и симптомо-комплексы в клинике внутренних болезней: Рук. для студентов и врачей. Минск; ООО «Полифакт-Альфа»; 1994: 672.
22. Окорочков А. Н. Диагностика болезней внутренних органов: Диагностика болезней сердца и сосудов, Том 6. М.: Медицинская литература; 2002: 464.
23. Окорочков А.Н. Диагностика болезней внутренних органов: Диагностика болезней сердца и сосудов, Т. 7. М.: Медицинская литература; 2003: 416.
24. Окорочков А.Н. Диагностика болезней внутренних органов: Диагностика болезней сердца и сосудов, Т. 8. М.: Медицинская литература; 2004: 432.
25. Отто В., Хамбш К., Тройтлер Г. Медицинская поликлиническая диагностика. Пер. с нем. М.: Медицина; 1979: 500.
26. Ройтберг Г.Е. Внутренние болезни. Сердечно-сосудистая система. 5-е изд. М.: МЕДпресс-информ; 2017: 895.
27. Руководство по кардиологии. Т. 1: Физиология и патофизиология сердечно-сосудистой системы. Под ред. Е. И. Чазова. М.: Практика; 2014: 395.

⁶ Dressler William – American physician (1890–1969).



28. Строев Ю.И., Чурилов Л.П. Н.И. Пирогов и высшее медицинское образование в России. Вестник Санкт-Петербургского университета. Серия 11 Медицина. 2010; 3 (Приложение: Всероссийский форум «Пироговская хирургическая неделя»): 117–8.
29. Трухан Д.И. Клиника, диагностика и лечение основных заболеваний сердечно-сосудистой системы. Омск: ОмГМА; 2014:235.
30. Тэйлор Д. Д. Основы кардиологии. Пер. с англ. Р. Г. Оганова. М.: МЕД-пресс-информ; 2004: 366.
31. Хохлунов С.М. и соавт. Клинико-патофизиологические синдромы в кардиологии. Самара: Офорт; 2015: 83.
32. Чазов Е. И. Болезни сердца и сосудов. Руководство для врачей в четырех томах. Т. 4. М.: Медицина; 1993: 448.
33. Черноруцкий М.В. Диагностика внутренних болезней. Изд. 3-е. Л.: Медгиз; 1949: 624.
34. Чурилов Л.П. Глобализация, постмодерн и международное медицинское образование. Здоровье-основа человеческого потенциала, 2013; Т 8 (1): 119–159.
35. Чурилов Л.П., Беляева И.В., Колобов А.В., Строев Ю.И., Утехин В.И., Фокин А.С. Практикум по экспериментальной и клинической патологии. Изд. 3-е. Под ред. Л.П. Чурилова. СПб.: СпецЛит, 2017: 600.
36. Шелагуров А.А. Пропедевтика внутренних болезней. М.: Медицина; 1975: 480.
37. Эдейр О.В. Секреты кардиологии / Пер. с англ. М.: МЕД пресс-информ.; 2004: 456.
38. Яновский М.В. Курс диагностики внутренних болезней. Изд. 5-е. М.-Л.: ГИЗ; 1928: 668.
39. Cade J. An evaluation of early patient contact for medical students. *MedEduc*. 1993; 27(3): 205–10.
40. Churilov L. P., Stroeв Yu. I., Utekhin V. J., Konashenok I. N., Myasnikov A. A., Huneycutt S. G., Scoggins W. G. English for Medical Students. 2nd edition. Saint Petersburg: ELBI-SPb Publishers; 2017; 8: 304.
41. Conen D, Besch W, Dubach UC, Berner U. Verstehen die Arzte ihre Patienten? *Dtsch Med Wochenschr*. 1986; 111(2):51–5.
42. Diener I, Kargela M, Louw A. Listening is therapy: Patient interviewing from a pain science perspective. *Physiother Theory Pract*. 2016; 32(5): 356-67. Doi: 10.1080/09593985.2016.1194648.
43. Gull W.W. *The New Encyclopedia Britannica*. 1986; 5: 566.
44. Johannessen T. Leger-pasient kurse time diskut danning i Trondheim. *Tidsskr Nor Laegeforen*. 1994; 114(27): 3202–6.
45. Kazmi Z. Effects of exam room EHR use on doctor-patient communication: a systematic literature review. *Inform Prim Care*. 2013; 21(1): 30–9. Doi: 10.14236/jhi.v21i1.37.
46. Lassen LC, Larsen JH, Almind G, Backer P. Medical students experience early patient contact in general practice. A description and evaluation of a new course in the medical curriculum. *Scand J Prim Health Care*. 1989; 7(1): 53–5.
47. Letts M. Questioning the Patient, Questioning Hippocrates: Rufus of Ephesus and the Pursuit of Knowledge. *Stud Anc Med*. 2016; 45: 81–103.
48. Thomas P, Thomas JM. Specificite de la communication en pratique generale. *Rev Med Brux*. 2017; 38(4): 377–80.
49. Wenrich MD, Jackson MB, Wolfhagen I, Ramsey PG, Scherpbier AJJ. What are the benefits of early patient contact? A comparison of three preclinical patient contact settings. *BMC Medical Education* 2013;13:80. <https://doi.org/10.1186/1472-6920-13-80>.

REFERENCES

1. Avdeev S. N. et al. *Kardiologija: natsional'noe rukovodstvo*. Pod red. Yu. N. Belenkova, R. G. Oganova. *Krat. izd.*[Cardiology. National Guide. Eds:Yu. N. Belenkov, R. G. Oganov. Brief edition]. Moscow: GEOTAR-Media: ASMOK Publishers; 2012: 835.
2. Almazov V.A., At'kov O.Ju., Belenkov Ju.N., Bogatov Ju.P. *Bolezni organov krovoobrashhenija*. Pod red. Chazova E.I. [Diseases of the organs of circulation. Editor: E.I. Chazov]. Moscow: Meditsina; 1997: 831.
3. Armstrong G. et al. *Kardiologija* [Cardiology]. Eds: B. Griffin et al. Translated from English. Moscow: Praktika Publishers, 2011: 1248.
4. Arutjunov G.P. *Diagnostika i lechenie zabolevanij serdtsa i sosudov* [Diagnosis and treatment of cardiovascular diseases]. Moscow: GEOTAR-Media Publishers, 2015: 504.
5. Baukin V.N., Stroeв Yu.I., Churilov L.P. *Razmyshlenija o russskom jazyke v medicine. Chast' 1*. [Reflections on Russian Language in Medicine. Part I]. *Mir russkogo slova*. 2016; 2: 50–9.
6. Baukin V.N., Stroeв Yu.I., Churilov L.P. *Razmyshlenija o russskom jazyke v medicine. Chast' II*. *Mir russkogos lova* [Reflections on Russian Language in Medicine. Part II]. 2016; 3: 41–51.
7. Botkin S.P. *Kurs kliniki vnutrennih boleznej i klinicheskie lekci*, tt. 1-2 [Course of Internal Diseases Clinics and Clinical Lectures. Vv 1-2]. M.: Medgiz Publishers, 1950: 181.
8. Vasilenko V.H., Grebenev A.L., Golochevskaja V.S., Pletneva N.G., Sheptulin A.A. *Propedevtika vnutrennih boleznej*. 5-e izd. [Introduction to Internal Medicine. 5thed.]. Moscow: Meditsina, 2001: 592.
9. Vasiliev A.G., Khaitsev N.V., Trashkov A.P. *Praktikum po patofiziologii (pod red. A.G. Vasilieva i N.V. Khaitseva)* [Manual in Pathophysiology] (in Russian) St. Petersburg; 2014: 344.
10. Grabb N. R. *Kardiologija*. Per. s angl.pod red. D. A. Strutynskogo [Cardiology. Translated from English, edited by D. A. Strutynsky]. M.: MEDpress-inform Publishers; 2006: 698.
11. Gubergrits M.M. *Klinicheskaja diagnostika. Rukovodstvo dlja studentov i vrachej* [Clinical diagnosis: Guide for students and physicians]. Kiev: Medgiz Publishers; 1939: 852.
12. Denisov I.N., Reze A.G., Volnuhin A.V. *K istorii obuchenija rossijskih vrachej komunikativnym navykam* [On the history of teaching to Russian physicians the communicative skills]. *Problemy Socialnoi Gigieny, Zdravookhraneniia i Istorii Meditsiny*. 2010; 5: 57–9.
13. *Diagnostika i lechenie v kardiologii*. Per. s angl. pod red. M. H. Krouforda. Pod obshh. red. R. G. Oganova[Diagnosis and Treatment in Cardiology. Translated from English. Editor: M.H. Crawford. Editor of translation: R.G. Oganov]. Moscow: MEDpress-inform Publishers, 2007: 799.
14. Dreval' A.V. *Iskusstvo besedy* [Skill of Conversation]. *Med. gazeta*. 19 June 1992; 36: 12.
15. Zahar'in G.A. *Klinicheskie lekci*. *Izd-e 2-e* [Clinical Lectures. 2nd ed.], Moscow: Universitetskaja tipografija publishers, 1894.
16. *Kardiologija: rukovodstvo dlja vrachej*. Pod red. R. G. Oganova, I. G. Fominoj. [Cardiology. Guide for Physicians. Eds: Oganov R.G., Fomina I.G.]. Moscow: Meditsina Publishers; 2004: 847.



17. Kachkovskij M. A. Kardiologija: spravochnik [Cardiology: handbook]. Rostov-on-Don: Feniks; 2012: 475.
18. Levine G. N. Sekrety kardiologii. Per. s angl.pod red. S. N. Terechenko [Cardiology Secrets. Translated from English. Ed. Tereschenko S.N.]. Moscow: MEDpress-inform Publishers; 2012: 542.
19. Magyar I. Differencial'naja diagnostika zabolevanij vnutrennih organov. Per. s veng. Tom 1-2. [Differential diagnosis of internal diseases. Translated from Hungarian. Vv. 1–2] Budapesht: Akademiai Kiado Publishers; 1987: 1157.
20. Mazur N. A. Prakticheskaja kardiologija. 3-e dop. izd. [Practical Cardiology, 3rd edition improved]. Moscow: Medpraktika-M Publishers; 2012: 678.
21. Mil'kamanovich V.K. Metodicheskoeobsledovanie, simptomy i simptom-kompleksy v klinike vnutrennih boleznej: Rukovodstvo dlja studentovi vrachej [Methodical Investigation, symptoms and symptom complexes: Guide for students and physicians]. Minsk: OOO Polifakt-Al'fa Publishers; 1994: 672.
22. Okorokov A. N. Diagnostika boleznej vnutrennih organov: Diagnostika boleznej serdtsa i sosudov, Tom 6. [Diagnosis of Internal Diseases: Diagnosis of cardiovascular diseases, v. 6]. Moscow: Medicinskaja literatura publishers; 2002: 464.
23. Okorokov A.N. Diagnostikaboleznejvnutrennih organov: Diagnostika boleznej serdtsa i sosudov, Tom 7[Diagnosis of Internal Diseases: Diagnosis of Cardiovascular Diseases, v. 7]. Moscow: Medicinskaja literatura publishers; 2003: 416.
24. Okorokov A.N. Diagnostika boleznej vnutrennih organov: Diagnostika boleznej serdtsa i sosudov, Tom 8[Diagnosis of Internal Diseases: Diagnosis of Cardiovascular Diseases, v. 8]. Moscow: Medicinskaja literatura publishers; 2004: 432.
25. Otto V., Hambsh K., Trojtler G. Medicinskaja poliklinicheskaja diagnostika [Medical Outpatient Diagnosis. Translated from German]. Moscow: Meditsina publishers; 1979: 500.
26. Roitberg G.E. Vnutrennie bolezni. Serdechno-sosudistaja sistema. 5-e izd. [Internal Diseases. Cardiovascular System. 5thed.]. Moscow: MEDpress-inform publishers; 2017: 895.
27. Rukovodstvo po kardiologii. T. 1: Fiziologija i patofiziologija serdechno-sosudistoj sistemy. Pod red. E. I. Chazova [Guide in Cardiology. V.I. Physiology and Pathophysiology of Cardiovascular System. Ed.: Chazov E.I.]. Moscow: Praktika publishers; 2014: 395.
28. StroevYu.I., Churilov L.P. N.I. Pirogov i vysshee medicinskoe obrazovanie v Rossii [N.I. Pirogov and Higher Medical Education in Russia]. Vestnik Sankt-Peterburgskogo universiteta. Ser. 11 Meditsina; 2010; 3 (Suppl.): 117–8.
29. Truhan D.I. Klinika, diagnostika i lechenie osnovnyh zabolevanij serdechno-sosudistoj sistemy [Clinical Manifestation, Diagnosis and Treatment of the Main Cardiovascular Diseases]. Omsk: OmS-MA Publishers; 2014: 235.
30. Taylor D. D. Osnovy kardiologii. Per. s angl. R. G. Oganova [Fundamentals of Cardiology. Translated from English by R.G. Oganov]. Moscow: MED-press-inform publishers; 2004: 366.
31. Hohlnunov S.M. et al. Kliniko-patofiziologicheskie sindromy v kardiologii [Clinical Pathophysiologic Syndromes in Cardiology]. Samara: Ofort Publishers; 2015: 83.
32. Chazov E. I. Bolezni serdca i sosudov. Rukovodstvo dlja vrachej v chetyreh tomah. T. 4. [Diseases of Heart and Blood Vessels. Guide for Physicians in 4 volumes. V. 4] Moscow: Meditsina Publishers; 1993: 448.
33. Chernorutsky M.V. Diagnostika vnutrennih boleznej. Izd. 3-e [Diagnosis of Internal Diseases. 3rd ed.]. Leningrad: Medgiz Publishers; 1949: 624.
34. Churilov L.P. Globalizacija, postmodern i mezhdunarodnoe medicinskoe obrazovanie [Globalization, post-modern and international medical education]. Zdorov'e – osnova chelovecheskogo potencijala; 2013; 8(1): 119–59.
35. Churilov L.P., Beljaeva I.V., Kolobov A.V., StroevYu.I., Utehin V.I., Fokin A.S. Praktikum po eksperimental'noj klinicheskoj patologii. Izd. 3-e. [Practicum in Experimental and Clinical Pathology. 3rd rd.]. Pod red. L.P. Churilova. Saint Petersburg: SpecLit Publishers; 2017: 600.
36. Shelagurov A.A. Propedevtika vnutrennih boleznej [Introduction to Internal Medicine]. Moscow: Meditsina publishers; 1975: 480.
37. Adair O.V. Sekrety kardiologii. Per. s angl. Cardiology Secrets. Translated from English]. Moscow: MEDpress – inform publishers; 2004: 456.
38. Yanovskij M.V. Kurs diagnostiki vnutrennih boleznej. Izd. 5-e. [Course of Internal Medicine Diagnosis. 5th ed.]. Moscow-Leningrad: GIZ Publisher; 1928: 668.
39. Cade J. An evaluation of early patient contact for medical students. Med Educ. 1993; 27(3): 205–10.
40. Churilov L. P., Stroev Yu. I., Utekhin V. J., Konashenok I. N., Myasnikov A. A., Huneycutt S. G., Scoggins W. G. English for Medical Students. 2ndedition. Saint Petersburg: ELBI-SPb Publishers; 2017; 8: 304.
41. Conen D, Besch W, Dubach UC, Berner U. Verstehen die Arztreihe Patienten? Dtsch Med Wochenschr; 1986; 111(2): 51–5.
42. Diener I, Kargela M, Louw A. Listening is therapy: Patient interviewing from a pain science perspective. Physiother Theory Pract. 2016; 32(5): 356–67. Doi: 10.1080/09593985.2016.1194648.
43. Gull W.W. The New Encyclopedia Britannica. 1986; 5: 566.
44. Johannessen T. Leger-pasient kurse time disinskut danning i Trondheim. Tidsskr Nor Laegeforen. 1994; 114(27): 3202–6.
45. Kazmi Z. Effects of exam room EHR use on doctor-patient communication: a systematic literature review. Inform Prim Care. 2013; 21(1): 30–9. Doi: 10.14236/jhi.v21i1.37.
46. Lassen LC, Larsen JH, Almind G, Backer P. Medical students experience early patient contact in general practice. A description and evaluation of a new course in the medical curriculum. Scand J Prim Health Care. 1989; 7(1): 53–5.
47. Letts M. Questioning the Patient, Questioning Hippocrates: Rufus of Ephesus and the Pursuit of Knowledge. Stud Anc Med. 2016; 45: 81–103.
48. Thomas P, Thomas JM. Specificite de la communication en pratiquegenerale. Rev Med Brux. 2017; 38(4): 377–80.
49. Wenrich MD, Jackson MB, Wolfhagen I, Ramsey PG, Scherpbier AJJ. What are the benefits of early patient contact? A comparison of three preclinical patient contact settings. BMC Medical Education 2013;13:80. <https://doi.org/10.1186/1472-6920-13-80>.

ОСТЕОГЕНЕЗ КОСТЕЙ ПРЕДПЛЕЧЬЯ И КИСТИ КАК НАДЕЖНЫЙ КРИТЕРИЙ ОПРЕДЕЛЕНИЯ БИОЛОГИЧЕСКОГО ВОЗРАСТА

© Аида Равильевна Хисамутдинова, Наталья Рафаиловна Карелина

Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет. 194100, Санкт-Петербург, ул. Литовская, 2.

Контактная информация: Аида Равильевна Хисамутдинова – к.м.н, доцент. кафедры анатомии человека. E-mail: karelina_nr@gpma.ru

РЕЗЮМЕ: В статье приведены основные принципы оценки общей морфологической дифференцировки организма (биологического возраста). Подробно рассмотрены процессы остеогенеза костей предплечья и кисти, являющиеся критериями определения костного возраста детей и подростков. Описано влияние половых гормонов на рост и развитие костей на разных этапах полового созревания подростков. Особенности дифференцирования костной ткани, в частности порядок и сроки появления точек окостенения и синостозов в отдельных частях скелета, объективно отражающие процессы роста и развития организма ребенка, прижизненно определяются рентгенологически и являются одним из надёжных индикаторов биологического возраста. Скелетный возраст наиболее объективно отражает процессы роста и развития организма и позволяет оценить уровень полового развития подростков. Понимание процессов роста и развития костей обеспечивает возможность индивидуального подхода при обследовании, лечении и реабилитации детей.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: остеогенез костей предплечья и кисти, костный возраст, биологический возраст, дети и подростки, этапы полового созревания, половое развитие.

OSTEOGENESIS OF FOREARM AND HAND — A VALID CRITERION FOR DETERMINING BIOLOGICAL AGE

© Aida R. Hisamutdinova, Natalia R. Karelina

Saint-Petersburg State Pediatric Medical University. 194100, Saint-Petersburg, Litovskaya st., 2.

Contact Information: Aida R. Hisamutdinova – k. m. n., associate Professor. Department of human anatomy. E-mail: karelina_nr@gpma.ru

ABSTRACT. The paper deals with basic principles for assessment of general morphological differentiation of human organism (biological age). A detailed description is given of forearm and hand osteogenesis which can serve as criterions for determination of bone age for children and adolescents. The influence of sex hormones upon the growth and development of bones at various stages of sex maturation of adolescents is described. Bone tissue differentiation peculiarities, namely the order and terms for debut of ossification foci and synostoses in various parts of the skeleton objectively reflecting the processes of growth and development of children can be supravivally determined rentgenologically and are considered to be among the most reliable indicators for determining biological age. Skeletal age is the most objective reflection of growth and development processes, it gives opportunity to assess the adolescents sex development level. The understanding of bones' growth and development processes is a basis for individual approach during examination, treatment and rehabilitation of children patients.

KEY WORDS: osteogenesis of forearm and hand, bone age, biological age, children and adolescents, stages of sex maturation, sexual development

Возраст — продолжительность периода от момента рождения до настоящего или любого другого момента времени. Возраст хронологический (паспортный) — период времени от момента рождения до настоящего или любого другого момента исчисления (календарный возраст). Возраст анатомо-физиологический — это возраст, определяемый по совокупности

обменных, структурных, физиологических, регуляторных процессов. Этот возраст может не соответствовать календарному возрасту [5, 6].

Индивидуальные колебания процессов роста и развития послужили основанием для введения такого понятия, как биологический возраст. Биологический возраст — понятие собирательное, отражающее индивидуальный уровень морфофункциональной зрелости отдельных тканей, органов, систем и целостного организма, то есть онтогенетическую зрелость индивидуума. Основными критериями биологического возраста считаются: 1) зрелость, оцениваемая по степени развития вторичных половых признаков — в период полового созревания; 2) скелетная зрелость (порядок и сроки окостенения скелета) — объективно отражает уровень биологической зрелости во все возрастные периоды; 3) зубная зрелость (сроки прорезывания молочных и постоянных зубов); 4) показатели зрелости отдельных физиологических систем организма на основании возрастных изменений микроструктур различных органов; 5) морфологическая и психологическая зрелость [17].

Нередко физическое и умственное созревание, функциональная организация двигательного аппарата и внутренних органов, то есть все, что характеризует биологический возраст, не согласуются с календарным возрастом, опережая его, или, наоборот, отставая. Примерно 30% детей опережают, а около 15–20% отстают в своем развитии от сверстников [2].

Признаки, используемые для оценки биологического возраста, должны удовлетворять целому ряду требований. Прежде всего, они должны отражать четкие возрастные изменения, которые поддаются описанию или измерению.

Способ оценки этих изменений не должен наносить вред здоровью испытуемого и вызывать у него неприятные ощущения. И, наконец, он должен быть пригоден для скрининга большого количества индивидуумов.

Для правильной оценки биологического возраста желательно использовать несколько показателей в их сочетании. Однако на практике при массовых обследованиях о биологическом возрасте приходится судить по каким-то отдельным показателям, достаточно хорошо отражающим развитие ребенка.

Темпы индивидуального развития представляют собой основную биологическую характеристику организма человека, а ее выраженные изменения оцениваются как фактор риска в ходе нормального онтогенеза.

Возрастная эволюция скелета — это показатель физического развития человека. По срокам появления центров окостенения и наступления синостозов можно судить о состоянии общей морфологической дифференцировки организма [20].

Существует определенная последовательность появления точек окостенения по мере роста ребенка, которая к настоящему времени достаточно хорошо изучена и изложена в литературе:

Скелет новорожденного оксифицирован не полностью. Костными являются диафизы и частично метафизы трубчатых костей, часть тел и дуг позвонков, части лопатки, костей таза, а также таранной, пяточной и кубовидной костей стопы. Эпифизы и часть метафизов трубчатых костей, апофизы, кости запястья и переднего отдела предплюсны, краевые отделы лопатки, костей таза, тел позвонков имеют хрящевое строение. Исключение из этого перечня представляют только точки окостенения в области коленного сустава, в нижнем эпифизе бедра, которое к моменту рождения достигает размера 5–7 мм, затем — в верхнем эпифизе большеберцовой кости, далее — в пяточной, таранной, кубовидной костях. У 40% новорожденных определяется центр окостенения в головке плечевой кости. Наличие этих ядер окостенения является признаком доношенности плода. Диафизы всех трубчатых костей к моменту рождения уже окостеневают [11].

Постнатальный остеогенез может быть представлен несколькими этапами.

Первый этап. Ориентировочная его продолжительность — от момента рождения до начала оксификации эпифизов трубчатых костей — от 0 до 6–10 месяцев. Выделение этого этапа достаточно условно, так как степень оксифицированности костей остается такой же, какая была достигнута к концу внутриутробного развития. Основным проявлением костеобразовательного процесса является продольный и поперечный рост костей.

Второй этап. Продолжается от 6–10 месяцев до 3,5–4 лет. Может быть охарактеризован как начальный этап процесса окостенения эпифизов трубчатых костей, костей запястья и переднего отдела предплюсны. Подавляющее большинство эпифизов трубчатых костей появляется в возрастном периоде от 6 месяцев до 1 года. С интервалом приблизительно в 1–1,5 года начинается окостенение коротких трубчатых костей кисти и костей переднего отдела предплюсны. К 4-летнему возрасту ядра окостенения имеются практически во всех эпифизах трубчатых костей. Исключение составляет только блок дистального эпифиза плечевой кости и головка локтевой кости.

Наблюдаются также ядра окостенения и во всех костях переднего отдела предплюсны. Период оксификации костей запястья значительно более продолжительный, в связи с чем к 4-м годам точки окостенения имеются только в 4 из них. Параллельно указанным процессам происходит также полная оксификация метафизов трубчатых костей, исключая расположенные на них апофизы, полностью оксифицируются ветви лобковой и седалищной костей, значительно увеличивается объем костной ткани в плоских костях, телах и дужках позвонков, на значительном протяжении позвоночного столба синостозируют половинки дужек позвонков (кроме L4, L5, S1).

Третий этап. Продолжается от 4 до 8–9 лет. Это период полного окостенения хрящевых моделей эпифизов трубчатых костей, костей запястья и предплюсны. Наблюдается также оксификация краев суставной впадины лопатки и тел позвонков, происходит слияние ветвей лобковой и седалищной

костей, начинается окостенение вертлужной впадины. Происходит также начальное оформление архитектоники костной структуры — создаются системы так называемых силовых линий, то есть линий, формирующихся под действием статико-динамической нагрузки.

Четвертый этап. Возрастной срок — от 9 до 15 лет. Характеризуется окостенением апофизов, бугристостей длинных трубчатых костей, костей таза и стопы, тел и отростков позвонков. Возрастные сроки начала окостенения различны для различных апофизов разных костей. Еще более различны темпы их окостенения. Процесс полной оссификации одних апофизов занимает временной промежуток в 5–6 лет, полное окостенение других успевает произойти всего за несколько месяцев. Одновременно с окостенением апофизов и бугристостей окончательно оформляется архитектура костной структуры (создаются системы силовых линий в области прикрепления мышц), синостиозируют половинки дужек L5, S1 и крестцовые позвонки.

Пятый, этап завершающий. Ориентировочный возрастной срок 15–17–18 лет. Наблюдается синостиозирование метаэпифизарных и апофизарных ростковых зон [1, 3].

Наиболее информативным для оценки биологического возраста является рентгенологическое исследование развития костей кисти и дистального отдела предплечья. Рассмотрим более подробно их остеогенез.

Лучевая кость (*radius*). В формировании этой кости участвуют 4 ядра окостенения, возникающие в хрящевой модели кости. Основное (диафизарное) ядро появляется в средней трети диафиза на 2-м месяце эмбрионального развития, из него формируется тело и шейка лучевой кости. Проксимальное эпифизарное ядро (в головке лучевой кости) появляется в возрасте 3–6 лет (в среднем, на 5-м году жизни), оно имеет форму диска. Дистальное эпифизарное ядро треугольной формы появляется на 1–3 году жизни. Из него формируется шиповидный отросток и запястная суставная поверхность лучевой кости, развитие которой продолжается до 10–12 лет. В возрасте 13–14 лет появляется последнее дополнительное ядро окостенения для бугристости лучевой кости. Синостиозирование лучевой кости на проксимальном ее конце происходит в 15–18 лет, а на дистальном — в 17–25 лет.

Локтевая кость (*ulna*). Развивается из хрящевого остова с помощью 3-х ядер. В начале 2-го месяца внутриутробной жизни появляется основное (диафизарное) ядро. Из него развиваются тело, венечный отросток, нижние две трети локтевого отростка и верхняя половина головки локтевой кости. Верхнее эпифизарное ядро появляется в возрасте 10–12 лет. Оно обычно бывает двойным: для верхней трети локтевого отростка и для верхушки локтевого отростка. Нижнее эпифизарное ядро начинает определяться в среднем в 7–10 лет. Из него формируется нижняя половина головки и основание шиповидного отростка локтевой кости. В эти же сроки в верхушке отростка появляется добавочный центр окостенения. Слияние проксимального эпифиза с диафизом локтевой кости происходит в 16–20 лет, а дистального — от 18 до 22 лет.

Кости запястья (*ossa carpi*). К моменту рождения остаются хрящевыми. В последовательности появления костей запястья могут наблюдаться вариации, но, в основном, она такова: на 1-м году жизни (от 1 до 6 месяцев) появляются ядра окостенения в головчатой (чаще в 2 месяца) и крючковидной костях (чаще в 3 месяца). При этом крючок крючковидной кости может иметь дополнительное ядро окостенения, и его развитие продолжается до 11-летнего возраста. На 2–4-м году жизни (обычно к 3-м годам) появляется ядро окостенения для трехгранной кости; от 3 до 6 лет — центры оссификации для полулунной кости (от 3 до 5 лет), для кости трапеции и трапецевидной (от 4,5 до 6 лет), для ладьевидной (в 5–6 лет), — для гороховидной кости (в 10–12 лет).

Пястные кости (*ossa metacarpalia*). Каждая пястная кость развивается из двух ядер окостенения — диафизарного и эпифизарного. Диафизарное ядро появляется на 3-м месяце внутриутробного развития и формирует тело и проксимальный эпифиз II–V пястных костей и дистальный эпифиз I пястной кости. Эпифизарные ядра появляются на 3–4-м году жизни и располагаются соответственно в основании I пястной кости и головках II–V пястных костей. Синостиозирование раньше всего происходит в I пястной кости (в 13–15 лет), синостиозы II–V пястных костей возникают в возрасте 18–20 лет.

Фаланги (*phalanges digitorum manus*). Окостенение происходит с помощью двух ядер: основного диафизарного, из которого развивается тело и головка фаланги (появляется на втором месяце внутриутробного развития в проксимальных и дистальных фалангах и на третьем месяце в средних фалангах II–V пальцев) и эпифизарного, появляющегося в основании фаланг в возрасте 1–3 лет (в 1–2,5 года в проксимальных фалангах и в 2,5–3 года в остальных фалангах). Синостиозы несколько раньше возникают в дистальных фалангах (в 15–16 лет), чуть позже в проксимальных и средних фалангах (в 16–18 лет).

Поскольку только один из эпифизов коротких трубчатых костей кисти имеет самостоятельное ядро окостенения, а второй развивается вместе с диафизом, эти кости называются моноэпифизарными [1].

В настоящее время большое внимание уделяется изучению гормонального статуса в различные периоды роста и развития детей и подростков. Данные об изменении общих размеров тела, темпов роста и сроков полового созревания подростков широко представлены в литературе. Наиболее интересны сведения о степени вовлечения в этот процесс костной системы и особенностях развития скелета на разных стадиях полового созревания.

Накопленные экспериментальные и клинические данные позволяют считать, что на обмен кальция влияют не только паратгормон, кальцитонин и производные витамина Д, но и половые стероиды. Половые стероиды оказывают прямое анаболическое действие на кость, стимулируют активность остеобластов, снижают экскрецию кальция с мочой и калом. Недостаток половых стероидов считается фактором риска развития остеопороза [16].

Половые гормоны оказывают выраженное ростовое воздействие, обеспечивая пубертатный скачок в росте; ведут к окончательной дифференцировке костной системы, способствуют закрытию зон роста. В литературе рассматриваются два противоположных механизма действия половых гормонов:

- 1) непосредственное воздействие на костные структуры через локализованные в костной ткани рецепторы;
- 2) опосредованное воздействие через ослабление или усиление действия других гормонов (кальцитонина, паратормона, гормона роста).

Большинство авторов считает, что влияние половых гормонов осуществляется посредством одновременного действия двух этих механизмов [5, 16, 20]. Однако некоторые авторы полагают, что имеет место лишь механизм опосредованного действия, так как в костной ткани отсутствуют рецепторы к половым гормонам [14].

Андрогены и эстрогены взаимодействуют друг с другом, усиливая эпифизарный и аппозиционный рост кости. Под влиянием половых гормонов рост практически останавливается благодаря оссификации эпифизарных хрящей. Эстрогены и андрогены принимают участие как в механизмах бурного роста в пубертатном периоде, так и в закрытии эпифизарных щелей. В детстве и в период полового созревания эстрогены и андрогены обеспечивают преобладание процессов костеобразования над резорбцией [10].

Андрогены определяют формирование вторичных половых признаков, развитие скелета по мужскому типу, оказывают общий анаболический эффект в присутствии соматотропного гормона. Стимулирующее действие на рост продолжается до закрытия зон роста.

Тестостерон оказывает существенное влияние на рост мальчиков и девочек. Он определяет длительность пубертатного периода. Однако влияние андрогенов на рост в длину ограничивается их воздействием на эпифизарные хрящи. Андрогены как у мужчин, так и у женщин оказывают влияние на пубертатное ускорение роста [9].

Биологические эффекты андрогенов зависят от возраста. Во время пубертата андрогены стимулируют рост за счет усиления секреции гормона роста и усиления продукции инсулиноподобного ростового фактора I. Они оказывают генерализованное анаболическое действие на белковый обмен, стимулируют формирование кости, её плотность, обеспечивают созревание остеобластов и хондроцитов, что описано многими авторами. Андрогены, являясь анаболическими гормонами, стимулируют развитие костного матрикса. Андрогены в одинаковой степени влияют на костный возраст, длину тела и возраст менархе. Закрытие эпифизарных зон роста обусловлено действием тестостерона, и в то же время считается, что тестостерон снижает процессы созревания хрящевой ткани, а в этом случае должна наблюдаться задержка закрытия эпифизарных зон роста [14].

Наличие достаточного уровня эстрогенов снижает катаболическое действие паратормона. Паратормон осуществляет остеокластическую резорбцию в связи с активацией остео-

кластов и остеоцитарный остеолиз в результате стимуляции остеоцитов. Также указанный гормон тормозит синтез коллагена в остеобластах и превращение преостеокластов в остеокласты с высвобождением кальция, фосфора и других солей.

Эстрогены оказывают тормозящее влияние на скорость роста, активизируя окостенение эпифизарных зон трубчатых костей. И в то же время по данным некоторых авторов в пубертатном периоде, даже при отсутствии влияния андрогенов, эстрогены могут вызвать ускорение роста. При отсутствии воздействия андрогенов, время наступления ростового скачка одинаково для девочек и мальчиков [4].

Эстрогены активируют остеобласты, дезактивируют остеокласты, стимулируют создание матрикса кости, за счет усиления синтеза коллагеновых волокон. Кроме того, эти гормоны, в отличие от андрогенов, задерживают рост метаэпифизарных хрящей, угнетая биосинтез ДНК и гликозаминогликанов в хондроцитах. В раннем постнатальном периоде высокая концентрация эстрогенов способствуют старению хрящевой ткани и деструктивным изменениям в ней [8].

Влияние прогестерона на костную ткань изучено недостаточно. Существуют две точки зрения: 1) гормон не оказывает прямого действия на скелет; 2) гормон увеличивает прочность эпифизарного хряща, стимулирует его рост и задерживает дифференцировку [6, 16].

Таким образом, из приведенного выше видно, что изменение темпов и силы роста во многом связано со стадией полового созревания, на которой находится организм в определенный период времени. Описанные процессы определяют взаимосвязь между стадией полового развития организма и процессами остеогенеза костей кисти и дистального отдела предплечья:

Фарбер Д.А. (2000) отмечает, что на 1-й стадии полового созревания (соответствующей препубертатному периоду, приблизительно в возрасте 10 лет у девочек и 12 лет у мальчиков), наблюдается препубертатное ускорение роста [18]. Однако это ускорение в настоящее время считается необязательным [5]. На этой стадии появляются очаги окостенения в гороховидной (у мальчиков в период от 12–13 лет, у девочек в 10,5–11,5 лет) и сесамовидных костях кисти (у мальчиков в 13–14 лет, а у девочек в 12–13 лет).

На 2-й стадии полового созревания (12–13 лет у мальчиков, 10,5–13 лет у девочек) происходит усиленная пролиферация эпифизарных хрящей трубчатых костей, и таким образом, увеличение размеров тела в длину.

На 3-й стадии полового созревания (14 лет) на передний план выступают процессы роста, поскольку соотношение соматотропина и половых гормонов приобретает оптимальное значение. Именно на этой стадии скорость роста в длину становится максимальной (до 10–15 см в год). При этом под влиянием половых гормонов начинается активное формирование архитектоники тела по половым признакам. С 14 лет у девочек увеличивается скорость нарастания тазового диаметра. У мальчиков же с 15 лет увеличивается интенсивность скорости роста плечевого диаметра. Дефинитивная длина

тела, а также характер будущего соматотипа во многом зависят от сроков наступления этой стадии: чем позже наступит максимальная скорость роста, тем большей окажется длина тела и менее вирильным телосложение. У мальчиков прибавка роста происходит более резко, чем у девочек.

4 стадия (15–16 лет) — стадия максимального (отчасти избыточного по сравнению с дефинитивным) стероидогенеза, характеризуется интенсивным замещением хрящевой ткани костными структурами, что приводит к сужению эпифизарных щелей и резкому падению скорости роста [12].

Период полового созревания длится у мальчиков около 4,5 лет, а у девочек — почти 6 лет. В его начале наблюдается бурный рост организма, а значит отдельные органы, а также системы органов функционируют разлаженно, дисгармонично и развиваются неравномерно. Поэтому в это время организм подростка наиболее уязвим. По мере перехода от низкой к высокой стадии полового созревания увеличивается и массивность скелета. В разные возрастные периоды степень связи между признаками полового созревания и окостенения скелета различна: у мальчиков она максимальна в 14–15 лет, у девочек в 12–13 лет [1, 19].

Наиболее показательным для оценки степени полового созревания является уровень костной зрелости. Считают, что фаза окостенения скелета кисти, характеризующаяся лишь наличием сесамовидных костей в области 1 пястно-фалангового сустава свидетельствует о том, что половые железы ещё не активны [18].

Рохлин Д.Г. (1957) утверждал, что наступление синостоза в 1 пястной кости, является косвенным показателем включения половых желез в работу [15]. Это было неоднократно подтверждено позднее. Процесс синостозирования в первой пястной кости связан с отчетливо выраженным скачком кривой роста — девочки за 1 год вырастают в среднем на 7 см, мальчики — на 9 см. В период наступления синостозов в концевых и основных фалангах интенсивность роста ещё довольно велика: мальчики вырастают в течение года в среднем на 5 см, девочки — на 2 см. В период наступления синостозов, в средних фалангах и во 2–5 пястных костях, интенсивность роста слаба. В дальнейшем, ещё до наступления синостозов во всех трубчатых костях, рост в длину незначителен [2].

Различия в росте между мальчиками и девочками можно объяснить тем, что соответствующие фазы окостенения во время полового созревания более продолжительны у мальчиков, именно в те периоды, когда энергия роста велика. Так, по мнению большинства авторов [2, 13, 20], мальчики более длительно пребывают в фазе окостенения, характеризующейся наличием шиловидного отростка локтевой кости (2,3 года), чем девочки (1,3 года), при этом энергия роста составляет у мальчиков 5 см, у девочек 4,6 см в год; а также в фазе, характеризующейся наличием синостоза в I пястной кости — продолжительность 0,8 лет, энергия роста 9,0 см/год (у девочек 0,5 лет и 7,0 см/год). Однако, в исследованиях Агафоновой Н.Н. (1997) отмечено, что процесс синостозирования костей кисти и дистального отдела предплечья начинается у девочек

раньше, но имеет большую продолжительность, по сравнению с мальчиками того же типа соматического развития [1].

Таким образом, в период детства в костях наблюдается преобладание темпов костеобразования над резорбцией, результатом чего является рост скелета. В отдельные возрастные периоды процессы роста и развития протекают неравномерно. Развитие детского организма отличается тем, что процессы роста совершаются крайне интенсивно, причём степень интенсивности, наибольшая в течение первого года жизни ребенка, в последующие годы значительно понижается и колеблется в отдельные периоды детства. Но в любой период развития процессы роста подчиняются следующим законам:

1. Замедление скорости роста с возрастом.
2. Неравномерность изменений скорости роста.
3. Краниокаудальный градиент роста.
4. Чередование направлений роста.
5. Половая специфичность темпа роста [12].

Особенности дифференцирования костной ткани, в частности порядок и сроки появления точек окостенения и синостозов в отдельных частях скелета, объективно отражающие процессы роста и развития организма ребенка, прижизненно определяются рентгенологически и являются одним из надёжных индикаторов биологического возраста. Скелетный возраст наиболее объективно отражает процессы роста и развития организма и позволяет оценить уровень полового развития подростков. Понимание процессов роста и развития костей обеспечивает возможность индивидуального подхода при обследовании, лечении и реабилитации детей.

ЛИТЕРАТУРА

1. Агафонова Н.Н. Морфогенез костей кисти и дистального отдела предплечья у подростков в зависимости от их росто-весовых показателей. Автореферат дис. ... канд. мед. наук. СПб.; 1997.
2. Алексина Л.А., Хайруллина Т.П. Динамика продольных размеров костей кисти в постнатальном остеогенезе. Сборник научн. тр. Закономерности морфогенеза опорных структур позвоночника и конечностей на различных этапах онтогенеза. Ярославль; 1999: 36–42.
3. Алешина Е.И. с соавт. Оценка основных антропометрических показателей и некоторых физиологических параметров у детей Северо-Запада. Под. ред. В.В. Юрьева, А.С. Симаходского. СПб.; 2000.
4. Баранов А.А., Щеплягина Л. А., Баканов М. И. Возрастные особенности изменений биохимических маркеров костного ремоделирования у детей. Российский педиатрический журнал. 2002; № 3: 7–12.
5. Воронцов И.М. с соавт. Современное состояние, тенденции и проблемы оценки физического развития детей из разных экологических и экономических районов России. Педиатрия. 1995; № 4: 50–51.
6. Воронцов И.М. Закономерности физического развития детей и методы его оценки. Учебно-методическое пособие. СПб., 1986.

7. Дедов И. И., Семечева Т. В., Петеркова В. А. Половое развитие детей. Норма и патология. М.; 2002.
8. Князев Ю.А., Беспалова В.А. Гормонально-метаболические диагностические параметры. М.; 2000.
9. Корнилов Н. В., Михайлов С. А., Малинин В. Я. Минеральная плотность костной ткани подростков и юношей в популяционной выборке Санкт-Петербурга и Ленинградской области. Остеопороз и остеопатии. 2003; № 3: 6–9.
10. Котова С. М., Карлова Н.А., Максимцева И. М. и др. Формирование скелета у детей и подростков в норме и патологии: пособие для врачей. СПб.; 2002.
11. Крутикова Н. Ю., Щеплягина Л. А., Козлова Л. В. Особенности костного метаболизма новорожденных детей. Российский педиатрический журнал. 2006; № 3: 16–21.
12. Лавринова А.П. Показатели физического развития Севера в различных стадиях полового созревания. Сборник научн. ст.: Проблемы экологии человека. Архангельск; 2000: 116–118.
13. Мартинчик А.Н. Батуринов А.К. Рост и масса детей России по данным поперечного исследования. Гигиена и санитария. 2000; № 1: 68–71.
14. Некачалов В. В. Патология костей и суставов: руководство для врачей. СПб.; 2000.
15. Рохлин Д.Г. Кости и суставы в рентгеновском изображении. Конецности. Л.: Медгиз; 1957.
16. Старкова Н. Т. Клиническая эндокринология: руководство для врачей. СПб.; 2002.
17. Туркина З.В., Швырина И.А. К вопросу о некоторых показателях физического развития детей 7–10 лет. Сборник научн. тр.: Общая патология: на пороге третьего тысячелетия. Рязань; 2001: 74–75.
18. Фарбер Д.А. с соавт. Физиология роста и развития детей и подростков. М.; 2000.
19. Щеплягина Л.А., Моисеева Т. Ю., Круглова И. В., Богатырева А. О. Проблемы подросткового возраста. М.; 2003.
20. Юрьев В.В., Симаходский А.С., Воронович Н.Н., Хомич М.М. Рост и развитие ребенка. Краткий справочник. СПб., 2003.
4. Baranov A.A., Scheplyagina L. A., Bakanov M. I. Vozrastnyie osobennosti izmeneniy biohimicheskikh markerov kostnogo remodelirovaniya u detey. Rossiyskiy pediatricheskiy zhurnal. 2002; № 3: 7–12. (In Russian).
5. Vorontsov I.M. s soavt. Sovremennoe sostoyanie, tendentsii i problemy otsenki fizicheskogo razvitiya detey iz raznykh ekologicheskikh i ekonomicheskikh rayonov Rossii. Pediatriya. 1995; № 4: 50–51. (In Russian).
6. Vorontsov I.M. Zakonomernosti fizicheskogo razvitiya detey i metody ego otsenki. Uchebno-metodicheskoe posobie. [Laws of physical development of children and methods of its assessment. Educational-methodical manual]. SPb., 1986. (In Russian).
7. Dedov I. I., Semecheva T. V., Peterkova V. A. Polovoe razvitie detey. Norma i patologiya. M.; 2002. (In Russian).
8. Knyazev Yu.A., Bepalova V.A. Gormonalno-metabolicheskie diagnosticheskie parametry. M.; 2000. (In Russian).
9. Kornilov N. V., Mihaylov S. A., Malinin B. Ya. Mineralnaya plotnost kostnoy tkani podrostkov i yunoshey v populyatsionnoy vyiborke Sankt-Peterburga i Leningradskoy oblasti. Osteoporoz i osteopatii. 2003; № 3: 6–9. (In Russian).
10. Kotova S. M., Karlova N.A., Maksimtseva I. M. i dr. Formirovanie skeleta u detey i podrostkov v norme i patologii: posobie dlya vrachey. SPb.; 2002. (In Russian).
11. Krutikova N. Yu., Scheplyagina L. A., Kozlova L. V. Osobennosti kostnogo metabolizma novorozhdennykh detey. Rossiyskiy pediatricheskiy zhurnal. 2006; № 3: 16–21. (In Russian).
12. Lavrinova A.P. Pokazateli fizicheskogo razvitiya Severa v razlichnykh stadiyakh polovogo sozrevaniya. Sbornik nauchn. st.: Problemy ekologii cheloveka. Arhangelsk; 2000: 116–118. (In Russian).
13. Martinchik A.N. Baturin A.K. Rost i massa detey Rossii po dannym poperechnogo issledovaniya. Gigena i sanitariya. 2000; № 1: 68–71. (In Russian).
14. Nekachalov V. V. Patologiya kostey i sustavov: rukovodstvo dlya vrachey. SPb.; 2000. (In Russian).
15. Rohlin D.G. Kosti i sustavyi v rentgenovskom izobrazhenii. Konechnosti. L.: Medgiz; 1957. (In Russian).
16. Starkova N. T. Klinicheskaya endokrinologiya: rukovodstvo dlya vrachey. SPb.; 2002. (In Russian).
17. Turkina Z.V., Shvyirina I.A. K voprosu o nekotorykh pokazatelyakh fizicheskogo razvitiya detey 7–10 let. Sbornik nauchn. tr.: Obschaya patologiya: na poroge tretego tysyacheletiya. Ryazan; 2001: 74–75. (In Russian).
18. Farber D.A. s soavt. Fiziologiya rosta i razvitiya detey i podrostkov. M.; 2000. (In Russian).
19. Scheplyagina L.A., Moiseeva T. Yu., Kruglova I. V., Bogatyireva A. O. Problemyi podrostkovogo vozrasta. M.; 2003. (In Russian).
20. Yur'ev V.V., Simakhodskiy A.S., Voronovich N.N., Khomich M.M. Rost i razvitie rebenka. Kratkiy spravochnik. SPb., 2003. (In Russian).

REFERENCES

1. Agafonova N.N. Morfogenez kostey kisti i distalnogo otdela predplechya u podrostkov v zavisimosti ot ih rosto-vesovyykh pokazateley. Avtoreferat dis. ... kand. med. nauk. SPb.; 1997. (In Russian).
2. Aleksina L.A., Nayrullina T.P. Dinamika prodolnykh razmerov kostey kisti v postnatalnom osteogeneze. Sbornik nauchn. tr. Zakonomernosti morfogeneza opornykh struktur pozvonochnika i konechnostey na razlichnykh etapah ontogeneza. Yaroslavl; 1999: 36–42. (In Russian).
3. Aleshina E.I. s soavt. Otsenka osnovnykh antropometricheskikh pokazateley i nekotorykh fiziologicheskikh parametrov u detey Severo-Zapada. Pod. red. V.V. Yureva, A.S. Simahodskogo. SPb.; 2000. (In Russian).



ПРАВИЛА ДЛЯ АВТОРОВ

Утв. приказом и.о. ректора
ФГБОУ ВО СПбГПМУ Минздрава России от 23.06.16

НАСТОЯЩИЕ ПРАВИЛА ДЛЯ АВТОРОВ ЯВЛЯЮТСЯ ИЗДАТЕЛЬСКИМ ДОГОВОРОМ

Условия настоящего Договора (далее «Договор») являются публичной офертой в соответствии с п. 2 ст. 437 Гражданского кодекса Российской Федерации. Данный Договор определяет взаимоотношения между редакцией журнала «**Russian Biomedical Research**» (далее по тексту «Журнал»), зарегистрированного Управлением Федеральной службы по надзору в сфере связи, информационных технологий и массовых коммуникаций по Северо-Западному федеральному округу, свидетельство: ПИ № ТУ78-01871 от 17 мая 2016 г., именуемой в дальнейшем «Редакция» и являющейся структурным подразделением ФГБОУ ВО СПбГПМУ Минздрава России, и автором и/или авторским коллективом (или иным правообладателем), именуемым в дальнейшем «Автор», принявшим публичное предложение (оферту) о заключении Договора.

Автор передает Редакции для издания авторский оригинал или рукопись. Указанный авторский оригинал должен соответствовать требованиям, указанным в разделе «Представление рукописи в журнал», «Оформление рукописи». При рассмотрении полученных авторских материалов Журнал руководствуется «Едиными требованиями к рукописям, представляемым в биомедицинские журналы» (Intern. committee of medical journal editors. Uniform requirements for manuscripts submitted to biomedical journals // Ann. Intern. Med. 1997; 126: 36–47).

В Журнале печатаются ранее не опубликованные работы по профилю Журнала.

Журнал не рассматривает работы, результаты которых по большей части уже были опубликованы или описаны в статьях, представленных или принятых для публикации в другие печатные или электронные средства массовой информации. Представляя статью, автор всегда должен ставить редакцию в известность обо всех направлениях этой статьи в печать и о предыдущих публикациях, которые могут рассматриваться как множественные или дублирующие публикации той же самой или очень близкой работы. Автор должен уведомить редакцию о том, содержит ли статья уже опубликованные материалы, и предоставить ссылки на предыдущую, чтобы дать редакции возможность принять решение, как поступить в данной ситуации. Не принимаются к печати статьи, представляющие собой отдельные этапы незавершенных исследований, а также статьи с нарушением «Правил и норм гуманного обращения с биообъектами исследований».

Размещение публикаций возможно только после получения положительной рецензии.

Все статьи, в том числе статьи аспирантов и докторантов, публикуются бесплатно.

Подача статей в журнал «Педиатр» осуществляется только через он-лайн форму с сайта СПбГПМУ: <http://grma.ru/science/pediatr/> с пометкой «для Russian Biomedical Research».

Требования к отправке статей

Перед заполнением анкеты авторам рекомендуется подготовить все необходимые для ввода данные, а также выбрать автора (в случае коллектива авторов статьи), ОТВЕТСТВЕННОГО ЗА ПЕРЕПИСКУ. Для успешного заполнения анкеты необходимо иметь всю указанную информацию и на русском и на английском языках!!!

Все названия на английском языке, включая названия статьи, названия учреждений, их подразделений должны приводиться с заглавных букв (например: Sex Differences In Aging, Life Span And Spontaneous Tumorigenesis; Bulletin of Experimental Biology and Medicine; Saint Petersburg State Pediatric Medical University) и непременно в соответствии с официальными наименованиями без самодеятельности.

Анкетные данные всех авторов — ФИО (полностью), ученая степень, звание, должность, место работы (кафедра, отделение), название учреждения, адрес учреждения, E-mail, телефон, ФИО автора, ответственного за переписку, и т.д. — заполняются в соответствующих полях формы заявки.

Резюме, ключевые слова и название статьи — также заполняются он-лайн.

Статья предоставляется в электронной форме (файл MS Word версии не старше 2003, т.е. с расширением doc, архивированный в формат .zip, .rar).

Файл статьи называется Фамилией первого автора, например, Иванов.doc или Petrov.doc

Статья должна соответствовать правилам оформления статей к публикации (см. ниже)

К каждой статье прилагается файл Экспертного Заключения (ЭЗ). Для авторов СПбГПМУ ЭЗ может только подписываться авторами статьи, печать необязательна. Для авторов других учреждений — ЭЗ оформляется обязательно полностью, с печатями (круглая печать учреждения) и подписями руководителей и комиссий данного учреждения. Заполненный, подписанный и «опечатанный» ЭЗ для отправки он-лайн предварительно сканируется или фотографируется. Образец ЭЗ можно запросить по адресу: scrcenter@mail.ru

Отправленные анкетные данные авторов, статья, ЭЗ поступают на E-mail автору-отправителю (для подтверждения и проверки отправки) и на E-mail редакции scrcenter@mail.ru техническому редактору журнала «Russian Biomedical Research», с которым осуществляется вся дальнейшая работа по подготовке статьи в печать.

Все вопросы по отправке статей можно адресовать на электронный адрес scrcenter@mail.ru техническому редактору журнала «Russian Biomedical Research» Марии Александровне Пахомовой.

Рукопись считается поступившей в Редакцию, если она представлена комплектно и оформлена в соответствии с описанными требованиями. Предварительное рассмотрение рукописи, не заказанной Редакцией, не является фактом заключения между сторонами издательского Договора.

При представлении рукописи в Журнал Авторы несут ответственность за раскрытие своих финансовых и других конфликтных интересов, способных оказать влияние на их работу. В рукописи должны быть упомянуты все лица и организации, оказавшие финансовую поддержку (в виде грантов, оборудования, лекарств или всего этого вместе), а также другое финансовое или личное участие.

Правила оформления статей к публикации

1. Статья предоставляется в электронной форме (файл MS Word версии не старше 2003, т.е. с расширением doc, заархивированный в формат .zip, .rar), шрифт — 14, интервал — полуторный.

Файл статьи называется по Фамилии первого автора, например, Иванов.doc или Petrov.doc. Никаких других слов в названии не должно быть!

Ориентировочный размер статьи, включая указатель литературы, таблицы и резюме, — 10–12 стр. текста через полтора интервала или 20–25 тысяч знаков с пробелами. Рекомендуемый размер обзора — 18–20 страниц «машинописного» текста или 35–40 тысяч знаков с пробелами. Примерное число литературных ссылок для экспериментальной статьи — 20, для обзоров и проблемных статей — 50.

Файл статьи должен содержать

- название статьи (русское и английское);
- ФИО авторов на русском и английском языке;
- текст статьи, включая таблицы и рисунки непосредственно в теле статьи, каждый из которых имеет номер и название с обязательными ссылками на них в тексте статьи — в контексте предложения (например: «...как показано на рисунке 1...») или в конце предложения в круглых скобках (например: «...выявлена положительная корреляционная связь умеренной степени ($r=0,41$) между уровнем ТТГ матери и новорожденного (рис. 2)2); просьба учитывать, что в печатной версии журнала рисунки будут воспроизводиться в черно-белом варианте.
- список литературы обязательно в алфавитном порядке (сперва все отечественные потом иностранные авторы (см.

пункт 5) с дополнительным транслитерированным списком (методика транслитерации описана подробно ниже).

2. Текст статьи должен быть подготовлен в строгом соответствии с настоящими правилами и тщательно выверен автором. В случае обнаружения значительного количества опечаток, небрежностей, пунктуационных и орфографических ошибок, нерасшифрованных сокращений, отсутствия основных компонентов и других технических дефектов оформления статей редакция возвращает статью автору для доработки. Небольшие погрешности редакция может исправить сама без согласования с автором. Кроме того, редакция оставляет за собой право осуществления литературного редактирования статей.

Сокращений, кроме общеупотребляемых, следует избегать. Сокращения в названии статьи, названиях таблиц и рисунков, в выводах недопустимы. Если аббревиатуры используются, то все они должны быть непременно расшифрованы полностью при первом их упоминании в тексте (например: «Наряду с данными о РОН (резидуально-органической недостаточности), обуславливающей развитие ГКС (гиперкинетического синдрома), расширен диапазон исследований по эндогенной природе данного синдрома».

3. Все цитирования производятся следующим образом:

ФИО автора, год издания и прочая информация не упоминаются в тексте. Вместо этого указывается ссылка на источник литературы в виде номера в квадратных скобках (пример: «Ряд исследователей отмечает различные нарушения речевых функций при эпилепсии в детском возрасте [17, 21, 22].»), который включен в расставленный в алфавитном порядке список источников в конце статьи.

Все ссылки должны иметь соответствующий источник в списке, а каждый источник в списке — ссылку в тексте.

4. В виде исключения в тексте могут приводиться ФИО конкретных авторов в формате И. О. Фамилия, год и даже название источника, но при этом все равно обязательна ссылка (в квадратных скобках в конце предложения) на источник, включенный в список литературы.

(Например: «В 1892 году великий Эраст Гамильтонский описал в своем бессмертном труде «Об открытии третьего уха у человека» третье (непарное) ухо [34].»)

5. Литература (References)

Учитывая требования международных систем цитирования, список литературы приводится не только в обычном виде, но также и дополнительно в транслитерированном (см. п. 5.9. Транслитерация).

В статье приводятся ссылки на все упоминаемые в тексте источники.

Фамилии и инициалы авторов в пристатейном списке приводятся в алфавитном порядке, сначала русского, затем латинского алфавита.



В описании указываются все авторы публикации.

Библиографические ссылки в тексте статьи даются в квадратных скобках.

Ссылки на неопубликованные работы не допускаются.

Список литературы комплектуется в следующем порядке:

5.1. Нормативные акты

Приказы, нормативные акты, методические письма и прочие законные акты, патенты, полезные модели не вносятся в список литературы, оформляются в виде сносок. Сноска — примечание, помещаемое внизу страницы (постраничная сноска). Знак сноски ставят цифрой после фрагмента основного текста, где есть упоминание об этих источниках. Рекомендуется сквозная нумерация сносок по тексту.

5.2. Интернет-ресурс

1. Интернет-ресурс, где есть название источника, автор — вносится в список литературы (в порядке алфавита) с указанием даты обращения (см. ниже пример оформления).

2. Если есть только ссылка на сайт — вносится в список литературы в конце, с указанием даты обращения.

Щеглов И. Насколько велика роль микрофлоры в биологии вида-хозяина? Живые системы: научный электронный журнал. Доступен по: http://www.biorf.ru/catalog.aspx?cat_id=396&d_no=3576 (дата обращения 02.07.2012).

Kealy M. A., Small R. E., Liamputtong P. Recovery after caesarean birth: a qualitative study of women's accounts in Victoria, Australia. BMC Pregnancy and Childbirth. 2010. Available at: <http://www.biomedcentral.com/1471-2393/10/47/> (Accessed 11.09.2013).

5.3. Книга:

Автор(ы) название книги (знак точка) место издания (двоеточие) название издательства (знак точка с запятой) год издания. Если в качестве автора книги выступает редактор, то после фамилии следует ред.

Айламазан Э. К., Новиков Б. Н., Зайнулина М.С., Палинка Г. К., Рябцева И. Т., Тарасова М. А. Акушерство: учебник. 6 изд. СПб.; 2007.

Преображенский Б. С., Темкин Я.С., Лихачев А.Г. Болезни уха, горла и носа. М.: Медицина; 1968.

Радзинский В. Е., ред. Перинеология: учебное пособие. М.: РУДН; 2008.

Brandenburg J.H., Ponti G.S., Worring A.F. eds. Vocal cord injection with autogenous fat. 3 rd ed. N Y: Mosby; 1998

Domeika M. Diagnosis of genital chlamydial infection in humans as well as in cattle. Uppsala; 1994.

5.4. Глава из книги:

Автор(ы) название главы (знак точка) В кн.: или In: далее описание книги [Автор(ы) название книги (знак точка) место издания (двоеточие) название издательства (знак точка с запятой) год издания] (двоеточие) стр. от и до.

Коробков Г.А. Темп речи. В кн.: Современные проблемы физиологии и патологии речи: сб. тр. Т. 23. М.; 1989: 107–11.

5.5. Статья из журнала:

Автор(ы) название статьи (знак точка) название журнала (знак точка) год издания (знак точка с запятой) том (если есть

в круглых скобках номер журнала) затем знак (двоеточие) страницы от и до.

Кирющенко А.П., Совчи М.Г., Иванова П.С. Поликистозные яичники. Акушерство и гинекология. 1994; N 1: 11–4.

Brandenburg J.H., Ponti G.S., Worring A.F. Vocal cord injection with autogenous fat: a long-term magnetic resonance. Laryngoscope. 1996; 106(2,pt 1): 174–80.

Simpson J. et al. Association between adverse perinatal outcomes and serially obtained second and third trimester MS AFP measurements. Am. J. Obstet. Gynecol. 1995; 173: 1742.

Deb S., Campbell B. K., Pincott-Allen C. et al. Quantifying effect of combined oral contraceptive pill on functional ovarian reserve as measured by serum anti-Müllerian hormone and small antral follicle count using three-dimensional ultrasound. Ultrasound. Obstet. Gynecol. 2012; 39 (5): 574–80.

5.6. Тезисы докладов, материалы научных конференций
Бабий А.И., Левашов М.М. Новый алгоритм нахождения кульминации экспериментального нистагма (миниметрия). III съезд оториноларингологов Респ. Беларусь: тез. докл. Минск; 1992: 68–70.

Салов И.А., Маринушкин Д.Н. Акушерская тактика при внутриутробной гибели плода. В кн.: Материалы IV Российского форума «Мать и дитя». М.; 2000; ч. 1: 516–9.

5.7. Авторефераты:

Петров С.М. Время реакции и слуховая адаптация в норме и при периферических поражениях слуха. Автореф. дис... канд. мед. наук. СПб.; 1993.

5.8. Прочее

World Health Organization. Prevalence and incidence of selected sexually transmitted infections, 2005 global estimates. Geneva: World Health Organization; 2011.

5.9. Транслитерация

Список литературы подается в двух вариантах: первый на языке оригинала (русскоязычные источники кириллицей, англоязычные латиницей), второй — (References) в романском алфавите (для Scopus и других международных баз данных, повторяя в нем все источники литературы, независимо от того, имеются ли среди них иностранные. Если в списке есть ссылки на иностранные публикации, они полностью повторяются в списке, готовящемся в романском алфавите.

В романском алфавите для русскоязычных источников требуется следующая структура библиографической ссылки: автор(ы) (транслитерация), [перевод названия книги или статьи на английский язык], название источника (транслитерация), выходные данные в цифровом формате, указание на язык статьи в скобках (in Russian).

Пример:

Preobrazhenskiy B. S., Temkin Ya. S., Likhachev A. G. Bolezni ukha, gorla i nosa [Diseases of the ear, nose and throat]. M.: Meditsina; 1968. (in Russian).

Технология подготовки ссылок с использованием системы автоматической транслитерации и переводчика:



На сайте <http://www.translit.ru> можно бесплатно воспользоваться программой транслитерации русского текста в латиницу. Программа очень простая.

Входим в программу Translit.ru. В окошке «варианты» выбираем систему транслитерации BGN (Board of Geographic Names). Вставляем в специальное поле весь текст библиографии на русском языке и нажимаем кнопку «в транслит».

Копируем транслитерированный текст в готовящийся список References. Переводим на английский язык название книги, статьи, постановления и т.д., переносим его в готовящийся список. **Внимание!** Необходим авторский корректный перевод названия. Автоматический перевод, предполагающий возможное искажение сути названия статьи, недопустим.

Объединяем описания в соответствии с принятыми правилами и редактируем список. В конце ссылки в круглых скобках указывается (in Russian). Ссылка готова.

Примеры транслитерации русскоязычных источников литературы для англоязычного блока статьи.

Книга: Avtor (y) Nazvanie knigi (znak tochka) [The title of the book in english]. mesto izdaniya (dvoetochie) nazvanie izdatel'stva (znak tochka s zapyatoy) god izdaniya.

Preobrazhenskiy B. S., Temkin Ya. S., Likhachev A. G. Bolezni ukha, gorla i nosa [Diseases of the ear, nose and throat]. M.: Meditsina; 1968. (in Russian).

Radzinskiy V. E., ed. Perioneologiya: uchebnoe posobie [Perineology tutorial]. M.: RUDN; 2008. (in Russian).

Глава из книги: Avtor (y) nazvanie glavy (znak tochka) [The title of the article in english]. In: Avtor (y) nazvanie knigi (znak tochka) mesto izdaniya (dvoetochie) nazvanie izdatel'stva (znak tochka s zapyatoy) god izdaniya. (dvoetochie) str. ot i do.

Korobkov G. A. Temp rechi [Rate of speech]. V kn.: Sovremennye problemy fiziologii i patologii rechi: sb. tr. T. 23. M.; 1989:107–11. (in Russian).

Статья из журнала: Avtor (y) nazvanie stat'i [The title of the article in english] (znak tochka) nazvanie zhurnala (znak tochka) god izdaniya (znak tochka s zapyatoy) tom (esli est' v kruglykh skobkakh nomer zhurnala) zatem znak (dvoetochie) stranitsy ot i do.

Kiryushchenkov A. P., Sovchi M. G., Ivanova P. S. Polikistoznye yaichniki [Polycystic ovary]. Akusherstvo i ginekologiya. 1994; N 1: 11–4. (in Russian).

Тезисы докладов, материалы научных конференций

Babiy A. I., Levashov M. M. Novyy algoritm nakhozhdeniya kul'minatsii eksperimental'nogo nistagma (minimetriya) [New algorithm of finding of the culmination experimental nystagmus (minimetriya)]. III s'ezd otorinolaringologov Resp. Belarus': tez. dokl. Minsk; 1992: 68–70. (in Russian).

Salov I. A., Marinushkin D. N. Akusherskaya taktika pri vnutritrobnoy gibeli ploda [Obstetric tactics in intrauterine fetal death]. V kn.: Materialy IV Rossiyskogo foruma «Mat' i ditya». M.; 2000; ch.1:516–9. (in Russian).

Авторефераты

Petrov S. M. Vremya reaktsii i slukhovaya adaptatsiya v norme i pri perifericheskikh porazheniyakh slukha [Time of reaction and

acoustical adaptation in norm and at peripheral defeats of hearing]. PhD thesis. SPb.; 1993. (in Russian).

Описание Интернет-ресурса

Shcheglov I. Naskol'ko velika rol' mikroflory v biologii vida-khozyaina? [How great is the microflora role in type-owner biology?]. Zhivye sistemy: nauchnyy elektronnyy zhurnal. Available at: http://www.biorf.ru/catalog.aspx?cat_id=396&d_no=3576 (accessed 02.07.2012). (in Russian).

6. Пример списка литературы, включающего транслитерированный вариант:

ЛИТЕРАТУРА

1. Кофиади И.А. Генетическая устойчивость к заражению ВИЧ и развитию СПИД в популяциях России и сопредельных государств. Автореф. дис... канд. биол. наук. М.; 2008. Доступен по: <http://www.dnatechnology.ru/files/images/d/0b136b567d25d4be1dfa26a8b39ec2b9.pdf> (дата обращения 18.09.2014).
 2. Николаева И.А., Максимова Н.Р., Николаева Т.Я., Пузырев В.П. Делеционный полиморфизм гена рецептора хемокина 5 и риск развития рассеянного склероза в Якутии. Якутский медицинский журнал. 2007; 2 (18): 10–12.
 3. Ghorban K., Dadmanesh M., Hassanshahi G., Momeni M., Zare-Bidaki M., Arababadi M.K., Kennedy D. Is the CCR5 Δ 32 mutation associated with immunosystem-related diseases? Inflammation. 2013; 36 (3): 633–42.
 4. Hinks A., Martin P., Flynn E., Eyre S., Packham J. Childhood Arthritis Prospective Study (CAPS), UKRAG Consortium, BSPAR Study Group, Barton A., Worthington J., Thomson W. Association of the CCR5 gene with juvenile idiopathic arthritis. Genes Immun. 2010; 11 (7): 584–89.
 5. ...
 6. ...
- И т.д.

REFERENCES

1. Kofiadi I.A. Geneticheskaya stoychivost' k zarazheniyu VICH i razvitiyu SPID v populyatsiyakh Rossii i sopredel'nykh gosudarstv [Genetic resistance to HIV infection and development of AIDS in populations of Russia and neighboring countries]. PhD-thesis. M.; 2008. Available from: <http://www.dna-technology.ru/files/images/d/0b136b567d25d4be1dfa26a8b39ec2b9.pdf> (accessed 18.09.2014) (in Russian).
2. Nikolaeva I.A., Maksimova N.R., Nikolaeva T.Ya., Puzyrev V.P. Deletсионnyy polimorfizm gena retseptora khemokina 5 i risk razvitiya rasseyannogo skleroza v Yakutii [Deletion polymorphism in the gene for the receptor of the chemokine 5 and the risk of developing multiple sclerosis in Yakutia]. Yakutskiy meditsinskiy zhurnal. 2007; 2 (18): 10–12. (in Russian).
3. Ghorban K., Dadmanesh M., Hassanshahi G., Momeni M., Zare-Bidaki M., Arababadi M. K., Kennedy D. Is the CCR5 Δ 32 mutation associated with immunosystem-related diseases? Inflammation. 2013; 36 (3): 633–42.



4. Hinks A., Martin P., Flynn E., Eyre S., Packham J. Childhood Arthritis Prospective Study (CAPS), UKRAG Consortium, BSPAR Study Group, Barton A., Worthington J., Thomson W. Association of the CCR5 gene with juvenile idiopathic arthritis. *Genes Immun.* 2010; 11 (7): 584–89.
 5. ...
 6. ...
- Etc.
7. Еще раз напоминаем, что рисунки, схемы, фотографии и прочих иллюстративный материал в печатной версии журнала будет выполнен в черно-белом варианте.

Для всех статей, имеющих DOI, индекс необходимо указывать в конце библиографического описания.

ОТВЕТСТВЕННОСТЬ ЗА ПРАВИЛЬНОСТЬ БИБЛИОГРАФИЧЕСКИХ ДАННЫХ НЕСЕТ АВТОР.

АВТОРСКОЕ ПРАВО

Редакция отбирает, готовит к публикации и публикует переданные Авторами материалы. Авторское право на конкретную статью принадлежит авторам статьи. Авторский гонорар за публикации статей в Журнале не выплачивается. Автор передает, а Редакция принимает авторские материалы на следующих условиях:

- 1) Редакции передается право на оформление, издание, передачу Журнала с опубликованным материалом Автора для целей реферирования статей из него в Реферативном журнале ВИНТИ, РНИЦ и базах данных, распространение Журнала/авторских материалов в печатных и электронных изданиях, включая размещение на выбранных либо созданных Редакцией сайтах в сети Интернет в целях доступа к публикации в интерактивном режиме любого заинтересованного лица из любого места и в любое время, а также на распространение Журнала с опубликованным материалом Автора по подписке;
- 2) территория, на которой разрешается использовать авторский материал, — Российская Федерация и сеть Интернет;
- 3) срок действия Договора — 5 лет. По истечении указанного срока Редакция оставляет за собой, а Автор подтверждает бессрочное право Редакции на продолжение размещения авторского материала в сети Интернет;
- 4) Редакция вправе по своему усмотрению без каких-либо согласований с Автором заключать договоры и соглаше-

- ния с третьими лицами, направленные на дополнительные меры по защите авторских и издательских прав;
- 5) Автор гарантирует, что использование Редакцией предоставленного им по настоящему Договору авторского материала не нарушит прав третьих лиц;
- 6) Автор оставляет за собой право использовать предоставленный по настоящему Договору авторский материал самостоятельно, передавать права на него по договору третьим лицам, если это не противоречит настоящему Договору;
- 7) Редакция предоставляет Автору возможность безвозмездного получения справки с электронными адресами его официальной публикации в сети Интернет;
- 8) при перепечатке статьи или ее части ссылка на первую публикацию в Журнале обязательна.

ПОРЯДОК ЗАКЛЮЧЕНИЯ ДОГОВОРА И ИЗМЕНЕНИЯ ЕГО УСЛОВИЙ

Заключением Договора со стороны Редакции является опубликование рукописи данного Автора в журнале «Russian Medical Visualization» и размещение его текста в сети Интернет. Заключением Договора со стороны Автора, т. е. полным и безоговорочным принятием Автором условий Договора, является передача Автором рукописи и экспертного заключения.

РЕЦЕНЗИРОВАНИЕ

Статьи, поступившие в редакцию, обязательно рецензируются. Если у рецензента возникают вопросы, то статья с комментариями рецензента возвращается Автору. Датой поступления статьи считается дата получения Редакцией окончательного варианта статьи. Редакция оставляет за собой право внесения редакторских изменений в текст, не искажающих смысла статьи (литературная и технологическая правка).

АВТОРСКИЕ ЭКЗЕМПЛЯРЫ ЖУРНАЛА

Редакция обязуется выдать Автору 1 экземпляр Журнала с опубликованной рукописью. Авторы, проживающие в Санкт-Петербурге, получают авторский экземпляр Журнала непосредственно в Редакции. Иногородним Авторам авторский экземпляр Журнала высылается на адрес автора по запросу.

АДРЕС РЕДАКЦИИ

194100, Санкт-Петербург, Литовская ул., 2
e-mail: lt2007@inbox.ru. Сайт журнала: http://www.gpmu.org/science/pediatrics-magazine/Russian_Biomedical_Research