



Федеральное государственное бюджетное учреждение
«Национальный медицинский исследовательский центр реабилитации и курортологии»
Министерства здравоохранения Российской Федерации



№ 1

**Russian Journal of
Environmental and Rehabilitation Medicine**

Российский журнал экологической и восстановительной медицины

ISSN: 2949-083

Москва 2022 год

РЕДАКЦИОННАЯ КОЛЛЕГИЯ

Главный редактор:

Бобровницкий Игорь Петрович, д.м.н., проф., чл.-корр. РАН

Заместители главного редактора:

Фесюн Анатолий Дмитриевич, д.м.н.

Нагорнев Сергей Николаевич, д.м.н., проф.

Водянова Мария Александровна, к.б.н.

Яковлев Максим Юрьевич, д.м.н.

Ответственный секретарь:

Березкина Елена Сергеевна, к.б.н.

ЧЛЕНЫ РЕДКОЛЛЕГИИ

Агасаров Лев Георгиевич, д.м.н., проф.

Айвазян Татьяна Альбертовна, д.м.н., проф.

Алексанин Сергей Сергеевич, д.м.н., проф., чл.-корр. РАН

Бадтиева Виктория Асланбековна, д.м.н., проф.,

чл.-корр. РАН

Бояринцев Валерий Владимирович, д.м.н., проф.

Бухтияров Игорь Валентинович, д.м.н., проф., акад. РАН

Герасименко Николай Федорович, д.м.н., акад. РАН

Гильмутдинова Лира Талгатовна, д.м.н., проф.

Гончаров Сергей Федорович, д.м.н., проф., акад. РАН

Даминов Вадим Дамирович, д.м.н.

Ефименко Наталья Викторовна, д.м.н., проф.

Ингель Фаина Исаковна, д.б.н.

Капцов Валерий Александрович, д.м.н., чл.-корр. РАН

Киричук Анатолий Александрович, д.б.н.

Князева Татьяна Александровна, д.м.н., проф.

Кончугова Татьяна Венедиктовна, д.м.н., проф.

Корчажкина Наталья Борисовна, д.м.н., проф.

Круглова Лариса Сергеевна, д.м.н., проф.

Кузьмина Людмила Павловна, д.б.н., проф.

Мешков Николай Алексеевич, д.м.н., проф.

Митрохин Олег Владимирович, д.м.н., проф.

Пономаренко Геннадий Николаевич, д.м.н., проф.,

чл.-корр. РАН

Пузин Сергей Никифорович, д.м.н., проф., акад. РАН

Рахманин Юрий Анатольевич, д.м.н., проф., акад. РАН

Рачин Андрей Петрович, д.м.н., проф.

Русаков Николай Васильевич, д.м.н., проф., акад. РАН

Рыбников Виктор Юрьевич, д.м.н., д.п.н., проф.

Салтыкова Марина Михайловна, д.б.н.

Сичинава Нина Владимировна, д.м.н.

Скальный Анатолий Викторович, д.м.н., проф.

Ушаков Игорь Борисович, д.м.н., проф., акад. РАН

Хан Майя Алексеевна, д.м.н., проф.

Хотимченко Сергей Анатольевич, д.м.н., проф.,

чл.-корр. РАН

Хрипач Людмила Васильевна, д.б.н.

Шабров Александр Владимирович, д.м.н., проф., акад. РАН

Шакула Александр Васильевич, д.м.н., проф.

Шашлов Сергей Валентинович, к.м.н.

Юдин Владимир Егорович, д.м.н., проф.

Юрова Ольга Валентиновна, д.м.н., проф.

РЕДАКЦИОННЫЙ СОВЕТ

Разумов Александр Николаевич, д.м.н., проф., акад. РАН
(Москва) – председатель

Быков Анатолий Тимофеевич, д.м.н., проф., чл.-корр. РАН
(Сочи) – заместитель председателя

Беляев Анатолий Федорович, д.м.н., проф. (Владивосток)

Белякин Сергей Анатольевич, д.м.н., проф. (Москва)

Бойко Евгений Рафаилович, д.м.н., проф. (Сыктывкар)

Владимирский Евгений Владимирович, д.м.н.,
проф. (Пермь)

Воевода Михаил Иванович, д.м.н., проф.,
акад. РАН (Новосибирск)

Гигинейшвили Георгий Ревазович, д.м.н., проф. (Москва)

Горбатова Любовь Николаевна, д.м.н., проф. (Архангельск)

Гусакова Елена Викторовна, д.м.н. (Москва)

Еделев Дмитрий Аркадьевич, д.м.н., проф. (Москва)

Зилов Вадим Георгиевич, д.м.н., проф., акад. РАН (Москва)

Каспаров Эдуард Вильямович, д.м.н., проф. (Красноярск)

Левицкий Евгений Федорович, д.м.н., проф. (Томск)

Никитюк Дмитрий Борисович, д.м.н., проф.,
акад. РАН (Москва)

Полунина Наталья Валентиновна, д.м.н., проф.,
акад. РАН (Москва)

Попов Валерий Иванович, д.м.н., проф.,
чл.-корр. РАН (Воронеж)

Рассулова Марина Анатольевна, д.м.н., проф. (Москва)

Соколов Александр Владимирович, д.м.н., проф.
(Московская область)

Тутельян Виктор Александрович, д.м.н., проф.,
акад. РАН (Москва)

Чащин Максим Валерьевич, д.м.н., проф. (Санкт-Петербург)

Giancarlo Pantaleoni, проф. (Рим, Италия)

Olga Palumbo (Лугано, Швейцария)

Umberto Solimene, проф. (Милан, Италия)

ОБРАЩЕНИЕ ГЛАВНОГО РЕДАКТОРА К АВТОРАМ И ЧИТАТЕЛЯМ

Дорогие коллеги!



Современный этап развития восстановительной медицины характеризуется актуализацией научных исследований и разработок, направленных на здоровьесбережение человека с применением преимущественно немедикаментозных технологий, нацеленных на восстановление функциональных и адаптивных возможностей человека в процессе первичной и вторичной профилактики, медицинской и медико-социальной реабилитации, а также санаторно-курортного лечения граждан.

Этот актуальный тренд определяется многими причинами, связанными с приоритетами научно-технологического развития Российской Федерации, с необходимостью решения важных современных проблем обеспечения биологической, химической, физической, социальной и, в целом, экологической безопасности населения, а также с противодействием росту распространённости экологически обусловленной патологии, которая по данным Всемирной организации здравоохранения составляет в настоящее время более 35% от всех заболеваний в популяции развитых стран Мира.

Следует заметить, что в силу сложившейся практики в поле зрения восстановительной медицины попадает в большей степени та часть так называемой экопатологии, которая характеризуется неинфекционной природой и снижением адаптивных резервов организма. В качестве изучаемых при этом патогенных стрессоров можно перечислить неблагоприятные физические факторы: холод, гипоксия, шум, вибрация, гелиогеофизические и метеоклиматические факторы, различные виды излучения, эмоциональные и чрезмерные физические нагрузки, а также воздействие агрессивных химических веществ и дефицит нутрицевтических веществ, в первую очередь витаминов и макро- и микроэлементов, снижающих потенциал антиоксидантной и других стресс-протекторных систем организма.

Все вышеперечисленное послужило основанием к тому, что учредители журнала решили дополнить название журнала, включив туда направление экологической медицины, и 18 января 2022 г. было получено новое свидетельство о регистрации СМИ Эл №ФС77-82612 в связи со сменой названия: *Russian Journal of Environmental and Rehabilitation Medicine (RJERM, Российский журнал экологической и восстановительной медицины)*.

В соответствии с новой редакционной политикой журнал RJERM призван содействовать прогрессу в получении новых знаний и поддерживать высокий научный уровень дискуссии по актуальным проблемам развития экологической и восстановительной медицины, вовлекая в этот процесс наиболее квалифицированных экспертов – исследователей и практиков; доносить научные знания о перспективных направлениях

науки и практики в достижении задач здоровьесбережения, повышения качества и продолжительности жизни населения, подверженного воздействию неблагоприятных факторов окружающей среды и деятельности. Одновременно журнал направлен на обеспечение возможности для обмена мнениями между профессиональными исследователями и организаторами здравоохранения, теми, кто реально принимает решения и теми, кто их исполняет.

Область интересов RJERM: санитарно-эпидемиологические, гигиенические, клинические и экспериментальные исследования в сфере восстановительной медицины, гигиены и медицины окружающей среды, медицинской реабилитации и санаторно-курортного лечения, в направлении разработки новых технологий восстановительной медицины и организационно-методических подходов в целях здоровьесбережения, повышения качества и продолжительности активной жизни населения, в т.ч. проживающего и работающего в неблагоприятных условиях среды обитания, в частности в Арктической зоне Российской Федерации, в районах Крайнего Севера и на приравненных к ним территориях.

Хочу выразить благодарность и искреннюю признательность всему очень авторитетному и уважаемому составу нашей редколлегии и редакционного совета журнала, моим близким соратникам и коллегам, которые любезно согласились усилить состав творческого коллектива нашего электронного издания. Уверен, что общими усилиями мы сможем в ближайшее время решить задачи повышения качества и цитируемости публикуемых в нашем издании статей, вхождения журнала в международные базы данных и в ядро РИНЦ.

*Доктор медицинских наук, профессор, член-корреспондент РАН
Игорь Петрович Бобровицкий*

ОБЗОРНАЯ СТАТЬЯ

УДК 614.2

**СОВЕРШЕНСТВОВАНИЕ НОРМАТИВНО-ПРАВОВОЙ БАЗЫ В СИСТЕМЕ
ОРГАНИЗАЦИИ И ОКАЗАНИЯ МЕДИЦИНСКОЙ ПОМОЩИ ПАЦИЕНТАМ С
ЭКОЛОГИЧЕСКИ ОБУСЛОВЛЕННЫМИ ЗАБОЛЕВАНИЯМИ**

Прилипко Н.С.^{1*}, Бобровицкий И.П.^{2,3}

¹Федеральное государственное бюджетное учреждение «Центр стратегического планирования» Федерального медико-биологического агентства, г. Москва, Россия

²Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр реабилитации и курортологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Москва, Россия,

³Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Научно-исследовательский институт общей патологии и патофизиологии», г. Москва, Россия

Резюме. Патогенное влияние неблагоприятных факторов среды обитания сводится к развитию так называемых экологически обусловленных заболеваний. Вопросы диагностики, профилактики и лечения экологически обусловленных заболеваний являются предметом медицины окружающей среды. С целью осуществления профилактики экологически обусловленных заболеваний и проведения мероприятий по формированию здорового образа жизни в статье предложены изменения в нормативно-правовой базе по оказанию медицинской помощи, включающие изменения в порядке организации и осуществления профилактики неинфекционных заболеваний и проведения мероприятий по формированию здорового образа жизни в медицинских организациях, в структуре и функциях Центров здоровья, введение должности врача по общей гигиене и врача-экопатолога в медицинских организациях, внесение научных направлений по профилактике и лечению экопатологии в систему подготовки научных работников (в проекты новых паспортов специальностей научных работников). Предложено включить проведение

¹Адрес для переписки:

Прилипко Нина Станиславовна, NPrilipoko@cspmz.ru

Цитирование: Прилипко Н.С., Бобровицкий И.П. Совершенствование нормативно-правовой базы в системе организации и оказания медицинской помощи пациентам с экологически обусловленными заболеваниями. *Russian Journal of Environmental and Rehabilitation Medicine*. 2022. 1: 1-30.

диагностических исследований в Центрах здоровья с целью оценки функциональных резервов и адаптивных возможностей человека, подверженного влиянию неблагоприятных факторов окружающей среды, назначению соответствующих оздоровительных и профилактических мероприятий. Осуществление предложенных мероприятий в Центрах здоровья позволит повысить эффективность медико-профилактической работы медицинских организаций и снизить уровень неопределённости осуществляемых профилактических мероприятий, ожидаемых результатов профилактической деятельности врача терапевта и врача общей практики (семейного врача). Предлагаемые изменения в нормативно-правовой базе будут способствовать выявлению причинно-следственных связей между состоянием здоровья населения и воздействием неблагоприятных факторов окружающей среды, формированию групп риска взрослого населения в соответствии с диагностическими критериями факторов риска развития патологических состояний и заболеваний, связанных с воздействием неблагоприятных факторов окружающей среды, повышающих вероятность развития экологически обусловленных заболеваний, направлению нуждающихся при наличии факторов риска в медицинскую организацию для углубленного обследования, проведения необходимых лечебно-профилактических мероприятий и диспансерно-динамического наблюдения.

Ключевые слова: гигиена и медицина окружающей среды, неблагоприятные факторы окружающей среды, профилактика неинфекционных заболеваний, экологически обусловленные заболевания, экопатология, Центры здоровья.

Введение

Здоровая окружающая среда является одним из решающих факторов охраны здоровья и профилактики неинфекционных заболеваний человека. В этом отношении важно отметить, что только химическое загрязнение воздуха, которое представляет собой один из самых серьезных факторов риска для здоровья, ежегодно вызывает в мире семь миллионов случаев смерти от предотвратимых причин, при этом более 90% людей дышат загрязненным воздухом и почти 3 миллиарда человек все еще вынуждены пользоваться загрязняющими окружающую среду видами топлива, такими как твердое топливо или керосин, для освещения, отопления помещений и приготовления пищи². Более половины мирового населения до сих пор пользуется водоснабжением, организованным без

²Выпуск новостей ВОЗ. Во всем мире девять человек из 10 дышат загрязненным воздухом. Женева: Всемирная организация здравоохранения; 2018 г. (<https://www.who.int/ru/news-room/detail/02-05-2018-9-out-of-10-people-worldwide-breathe-polluted-air-but-more-countries-are-taking-action>, по состоянию на 26 марта 2019 г.).

соблюдения требований безопасности, и ненадлежащими средствами санитарии, а также страдает от низкого уровня гигиены, в результате чего каждый год происходит свыше 800 000 предотвратимых случаев смерти. Ежегодно более одного миллиона работающих умирают из-за отсутствия мер безопасности на рабочем месте и свыше одного миллиона человек гибнут в результате воздействия химических веществ³.

Отсутствие серьезного внимания к экологическим угрозам здоровью, непосредственно ведущим к возникновению заболеваний, ставят под угрозу устойчивость развития системы общественного здравоохранения и эффективность всех мер медицинской профилактики. На цели здравоохранения в мире расходуется примерно 10% глобального валового внутреннего продукта, но ничтожно мало – на профилактику заболеваний. Повторяющийся характер и высокая распространенность респираторных инфекций и особенно неинфекционных заболеваний, обусловленных влиянием вредных факторов окружающей среды, создают тяжелую нагрузку на службы здравоохранения. Уровень финансовых и кадровых ресурсов, выделяемых на цели укрепления здоровья и первичной профилактики, остается недостаточным для сокращения значительного бремени заболеваний, вызванных экологическими рисками для здоровья. Если методы ценообразования не будут учитывать все возможные экономические последствия недальновидной политики игнорирования экологических угроз здоровью и необходимость принятия превентивных мер по здоровьесбережению населения, то это неизбежно приведет к росту заболеваемости, инвалидизации и смертности населения, снижению качества жизни и человеческого потенциала в экономике, росту расходов системы здравоохранения и граждан на лечение болезней.

В целях устойчивого социально-экономического развития на период до 2030 г. необходимо предусмотреть новый подход к вопросам охраны здоровья и окружающей среды [1,2]. Увязывая социально-экономическое развитие с задачами охраны окружающей среды и укрепления здоровья и благополучия, необходимо закладывать общий механизм учета видов деятельности, непосредственно ведущих к усугублению экологических рисков для здоровья, при выработке мер политики или принятии ключевых решений на основе принципов предупреждения и устойчивости в противовес реагированию на повторяющиеся неблагоприятные явления.

³Prüss-Üstün A, Corvalán C. Preventing disease through healthy environments: towards an estimate of the environmental burden of disease. Geneva: World Health Organization; 2006, и Prüss-Üstün A, Wolf J, Cornavalán CF, Bos R, Neira MP. Preventing disease through healthy environments: a global assessment of the burden of disease from environmental risks. Geneva: World Health Organization; 2016 (<https://apps.who.int/iris/handle/10665/43457> and https://www.who.int/quantifying_

В целом, несмотря на относительно небольшое число работ по изучению влияния загрязнения атмосферы на здоровье населения, можно увидеть по основным классам болезней на популяционном уровне зависимости между загрязнением атмосферного воздуха и нарушением здоровья. Это обусловлено раздражающим, цитотоксическим и сенсибилизирующим эффектами химических веществ при ингаляционном поступлении в организм [3].

Так как наступление конкретного заболевания все же нельзя однозначно связать с неблагоприятной экологической обстановкой, в оценке возможного влияния на здоровье может использоваться понятие риска для здоровья, которое включает канцерогенный риск и опасность возникновения различных неонкологических заболеваний [4].

Основное патогенное влияние неблагоприятных факторов окружающей среды сводится к развитию так называемых экологически обусловленных заболеваний. Вопросы диагностики, профилактики и лечения экологически обусловленных заболеваний являются предметом медицины окружающей среды [5,6, 7].

В соответствии с мнением экспертов ВОЗ, медицина окружающей среды (Environmental Medicine) – это система научных знаний и практической медицинской деятельности, направленная на изучение заболеваний или дисфункций у человека, развивающихся вследствие воздействия неблагоприятных факторов окружающей среды и на разработку методов их диагностики, профилактики и лечения [6].

На наш взгляд, медицина окружающей среды (МОС) как наука изучает механизмы патогенного влияния факторов окружающей среды, резервы адаптации организма при их воздействии, закономерности развития экологически детерминированных заболеваний и обосновывает рекомендации по их диагностике, профилактике и лечению. А как раздел практического здравоохранения медицина окружающей среды должна быть интегрирована в клинические рекомендации, стандарты и порядки оказания медицинской помощи по её видам (первичной медико-санитарной и специализированной медицинской помощи, медицинской реабилитациии), а также по профилям и отдельным заболеваниям (группам заболеваний) в отношении диагностики, профилактики и лечения профильной экологически детерминированной патологии.

Необходимость совершенствования системы здоровьесбережения населения, подверженного неблагоприятному воздействию факторов среды обитания, включая загрязнение атмосферного воздуха, определяется положениями, содержащимися в следующих нормативно-правовых документах:

1. В федеральных законах:

- 323-ФЗ «Об основах охраны здоровья граждан в Российской Федерации»,
 - 52-ФЗ «О санитарно-эпидемиологическом благополучии населения»,
 - 127-ФЗ «О науке и государственной научно-технической политике»;
2. В указах Президента Российской Федерации:
- «О национальных целях и стратегических задачах развития Российской Федерации на период до 2024 года» от 21.07.2020 №474,
 - «О Стратегии национальной безопасности Российской Федерации» от 31.12.2015 №683,
 - «О стратегии научно-технологического развития Российской Федерации» от 1 декабря 2016 года №642,
 - «О Стратегии развития здравоохранения в Российской Федерации на период до 2025 года» от 6 июня 2019 г. №254,
 - «Об Основах государственной политики Российской Федерации в области обеспечения химической и биологической безопасности на период до 2025 года и дальнейшую перспективу» от 11 марта 2019 г. №97,
 - «О Стратегии развития Арктической зоны Российской Федерации и обеспечения национальной безопасности на период до 2035 года» от 26 октября 2020 г. №645;
3. В Послании Президента Российской Федерации Федеральному Собранию Российской Федерации от 21.04.2021 г.;
4. В Программе фундаментальных научных исследований в Российской Федерации на долгосрочный период (2021-2030 годы), утверждённой распоряжением Правительства Российской Федерации от 31 декабря 2020 г. №3684-р;
5. В государственных программах Российской Федерации «Развитие здравоохранения» и «Научно-технологическое развитие Российской Федерации».

На современном этапе медицина окружающей среды полностью сформировалась на стыке профилактической и клинической медицины, а также антропоэкологии. Профилактическая медицина направлена на предупреждение заболеваний, сохранение и укрепление здоровья, трудоспособности и продления жизни населения, а клиническая медицина имеет своей целью выявление больных людей, их лечение, а также предотвращение рецидивов заболеваний. Антропоэкология – наука о закономерностях взаимоотношений человека как биосоциального существа и людей в целом с окружающей средой [8]. Она разрабатывает вопросы оптимизации взаимоотношений человека, отдельных групп населения и популяций со средой, решает проблемы управления средой, вырабатывает пути рационального природопользования, оптимизации условий жизни в

различных антропоэкосистемах. В медицине в настоящее время формируется принцип экологической целостности здоровья, заключающийся в том, что здоровье человека и биосферы является здоровьем единого организма, зависящим от состояния всех его частей, а для обеспечения здоровья и предупреждения болезней человека необходимо способствовать оптимальному режиму функционирования биосферы [9].

В Программу фундаментальных научных исследований в Российской Федерации на долгосрочный период (2021-2030 годы) в направлении⁴ 3.4. «Профилактическая медицина» внесен раздел 3.4.1. «Разработка технологий здоровьесбережения», который предполагает изучение проблем организации здравоохранения и медицинской науки в области воздействия окружающей среды на здоровье и разработку научных и организационно-методических основ развития МОС как перспективного направления профилактической медицины.

Актуальность развития системы МОС подкрепляется тем обстоятельством, что в МКБ-11, введение которой в практику ВОЗ планируется с 2023 г., в класс «Болезни органов дыхания» внесены «заболевания легких, вызванных вдыханием внешних агентов, профессиональными вредностями и экологическими условиями».

Целью данной работы является необходимость проработки имеющейся нормативно-правовой базы и внесение в нее дополнений, направленных на профилактику возникновения и лечение экологически обусловленных заболеваний, развивающихся вследствие воздействия вредных и опасных для здоровья факторов окружающей среды [10].

С этой целью представляется необходимым решение следующих задач:

1. Совершенствование законодательства и нормативно-правового регулирования в сфере здоровьесбережения населения, подверженного неблагоприятному воздействию факторов среды обитания, включая загрязнение атмосферного воздуха.

2. Обоснование введения специальности и должности врача для оказания помощи пациентам с экологически обусловленными заболеваниями, и использования имеющихся мощностей, а при необходимости и возможности – развертывание новых мощностей в структуре медицинских организаций, в том числе центров экологической патологии.

3. Разработка нормативов кадровых ресурсов, включая специалистов с высшим и средним медицинским образованием.

⁴Распоряжение Правительства Российской Федерации от 31 декабря 2020 г. №3684-р «Программа фундаментальных научных исследований Российской Федерации на долгосрочный период (2021 - 2030 годы)

4. Разработка проектов порядка оказания медицинской помощи при экопатологии.

В целях совершенствования законодательства и нормативно-правового регулирования в сфере здоровьесбережения населения, подверженного неблагоприятному воздействию факторов среды обитания, включая загрязнение атмосферного воздуха, был разработан ряд предложений в нормативно-правовую базу по вопросу медицины окружающей среды.

Результаты исследования

Был проведен анализ нормативных правовых документов в области совершенствования профилактики хронических неинфекционных заболеваний, формирования здорового образа жизни и гигиенического воспитания населения, утвержденных и предложенных в качестве проектов Правительством, Министерством здравоохранения, Министерством труда и социального развития Российской Федерации.

В Федеральный закон «Об основах охраны здоровья граждан в Российской Федерации» №323-ФЗ от 21 ноября 2011 г. предлагается внести дополнения: в статью 12 «Приоритет профилактики в сфере охраны здоровья» в пункт 1 после слов «...предупреждения и борьбы с немедицинским потреблением наркотических средств и психотропных веществ» добавить слова «а также программ, направленных на устранение вредного влияния на здоровье человека факторов среды его обитания». В статью 23 «Информация о факторах, влияющих на здоровье» после слов «...включая информацию о санитарно-эпидемиологическом благополучении района проживания, состоянии среды обитания» добавить слова «с учетом риска развития экологически обусловленных заболеваний».

В приказ Министерства здравоохранения Российской Федерации «Об утверждении Порядка организации и осуществления профилактики неинфекционных заболеваний и проведения мероприятий по формированию здорового образа жизни в медицинских организациях» №1177н от 29.10.2020 (далее Приказ) предлагаем внести следующие изменения.

В Приказ не внесены положения о профилактике, касающейся устранения влияния неблагоприятных факторов окружающей среды, в том числе связанных с погодными условиями. В связи с этим, в Приложение к Приказу необходимо в п.3 «Профилактика неинфекционных заболеваний осуществляется медицинскими работниками в рамках оказания медицинской помощи пациентам с неинфекционными заболеваниями по профилю

медицинской организации и включает» абзац 4 «выявление и коррекция основных факторов риска развития неинфекционных заболеваний» изложить в следующей редакции: «выявление и коррекция факторов риска с учетом факторов окружающей среды, оказывающих вредное влияние на здоровье человека, в том числе связанных с погодными условиями».

В Приложение 1 «Правила организации деятельности отделений (кабинетов) медицинской профилактики для взрослых» в п. 6 «Для организации работы отделения медицинской профилактики для взрослых в его структуре рекомендуется предусматривать» абзац 2 «кабинет диагностики и коррекции основных факторов риска развития неинфекционных заболеваний» изложить в следующей редакции «кабинет диагностики и коррекции социальных факторов риска и факторов образа жизни развития неинфекционных заболеваний»; после абзаца 2 добавить «кабинет оценки риска влияния факторов окружающей среды и метеопрофилактики». В п. 9 «Основными функциями отделения (кабинета) медицинской профилактики для взрослых являются» в абзац 8 «определение (диагностика) факторов риска развития неинфекционных заболеваний, включая риск пагубного потребления алкоголя, и риска потребления наркотических средств и психотропных веществ без назначения врача, выявление нарушений основных условий ведения здорового образа жизни» после слов «выявление нарушений основных условий ведения здорового образа жизни» добавить слова «выявление вредных факторов окружающей среды, в том числе рисков развития метеопатических реакций организма». В абзац 15 «участие в разработке и реализации мероприятий по профилактике неинфекционных заболеваний, формированию здорового образа жизни, включая профилактику потребления наркотических средств и психотропных веществ без назначения врача» после слов «включая профилактику потребления наркотических средств и психотропных веществ без назначения врача» добавить слова «воздействия факторов окружающей среды, в том числе погодных».

В Приложение 2 в таблицу «Рекомендуемые штатные нормативы отделения (кабинета) медицинской профилактики для взрослых» внести в графу «Наименование должностей» в строку 4 следующее наименование должности – «Врач по общей гигиене», а в графу «Количество должностей, ед.» в строку 4 внести «1 на 40 тыс. взрослого населения».

В Приложение 3 в таблицу «Стандарт оснащения отделения (кабинета) медицинской профилактики для взрослых» в графу «Наименование» в строку 7 внести «Анализатор variability сердечного ритма», в строку 8 внести «Материал для проведения

вербально-коммуникативного обследования на предмет наличия метеопатических реакций»; в графу «Количество шт.» в строки 7 и 8 внести «не менее 1».

В Приложение 4 «Правила организации деятельности Центров здоровья» в п. 5 «Для организации работы Центра в его структуре рекомендуется предусматривать» после абзаца 3 «кабинеты тестирования, инструментального и лабораторного обследования» добавить «кабинет врача по общей гигиене». В п. 7 «Основными функциями Центра являются» абзац 2 «проведение обследования граждан с целью оценки функциональных и адаптивных резервов здоровья, выявления факторов риска развития неинфекционных заболеваний, включая риск пагубного потребления алкоголя, и риска потребления наркотических средств и психотропных веществ без назначения врача, прогноза состояния здоровья, включающего определение антропометрических параметров, скрининг-оценку уровня психофизиологического и соматического здоровья, функциональных и адаптивных резервов организма, экспресс-оценку состояния сердечно-сосудистой системы, оценку показателей функций дыхательной системы, органа зрения, выявление патологических изменений зубов, болезней пародонта и слизистой оболочки полости рта» изложить в следующей редакции «проведение обследования граждан с целью выявления факторов риска развития неинфекционных заболеваний, включая риск пагубного потребления алкоголя, риск потребления наркотических средств и психотропных веществ без назначения врача, прогноз состояния здоровья, включающего определение антропометрических параметров, скрининг-оценку уровня психофизиологического и соматического здоровья, риск воздействия вредных факторов окружающей среды, в том числе рисков развития метеопатических реакций организма, функциональных и адаптивных резервов организма, экспресс-оценку состояния сердечно-сосудистой системы, оценку показателей функций дыхательной системы, органа зрения, выявление патологических изменений зубов, болезней пародонта и слизистой оболочки полости рта». После абзаца 3 «индивидуальное консультирование граждан по вопросам ведения здорового образа жизни, включая рекомендации по рациональному питанию, двигательной активности, занятиям физической культурой и спортом, режиму сна, условиям быта, труда (учебы) и отдыха, психогигиене и управлению стрессом, профилактике факторов риска развития неинфекционных заболеваний, ответственному отношению к своему здоровью и здоровью членов своей семьи, принципам ответственного родительства» внести абзац 4 «индивидуальное консультирование граждан по вопросам риска воздействия вредных факторов окружающей среды на здоровье человека, включая

погодные, профилактике метеопатических реакций, состояния функциональных и адаптивных резервов организма».

В Приложение 5 в таблицу «Рекомендуемые штатные нормативы Центра здоровья» внести в графу «Наименование должностей» в строку 4 следующее наименование должности «Врач по общей гигиене», а в графу «Количество должностей, ед.» в строку 4 внести «1 на 40 тыс. взрослого населения».

В Приложение 6 в таблицу «Стандарт оснащения центра здоровья» в графу «Наименование» в строку 2 внести «Анализатор variability сердечного ритма», в строку 11 – «Материал для проведения вербально-коммуникативного обследования на предмет наличия метеопатических реакций», в строку –14«Рабочее место врача по общей гигиене»; в графу «Количество шт.» в строки 2, 11 и 14 внести «не менее 1».

В Приложение 7 «Правила организации деятельности центра общественного здоровья и медицинской профилактики» в п. 3 «Основными функциями Центра являются» в абзац 3 после слов «мониторинг и анализ факторов риска» добавить слова «включая показатели распространенности вредных факторов риска окружающей среды с учетом погодных». Внести абзац 6 «разработка и внедрение программ, направленных на выявление вредных факторов риска окружающей среды, в том числе рисков развития метеопатических реакций организма». Внести абзац 12 «разработка, реализация и оценка эффективности мер по совершенствованию предотвращения воздействия вредных факторов риска окружающей среды, в том числе рисков развития метеопатических реакций организма».

В Приложение 8 «Рекомендуемые штатные нормативы центра общественного здоровья и медицинской профилактики» внести в графу «Наименование должностей» в строку 6 следующее наименование должности «Врач по общей гигиене», а в графу «Количество должностей, ед.» в строку 4 внести «1 на 100 тыс. населения».

Также были разработаны следующие предложения в национальный проект «Демография» в федеральный проект «Укрепление общественного здоровья»:

1. В целях охраны здоровья и профилактики возникновения (обострения) хронических неинфекционных заболеваний (далее ХНИЗ) у работников промышленных предприятий предлагаем в структуру медико-санитарной части и(или) других подразделений, оказывающих медицинскую помощь работникам промышленных предприятий и членам их семей, добавить Центры здоровья.

2. В функции Центров здоровья, созданных на предприятиях, включить:

- анализ рисков здоровью, связанных с неблагоприятным воздействием факторов окружающей среды (биологических, химических, физических и социальных) для каждого конкретного человека, с учетом условий среды его обитания;

- анализ медико-биологических рисков здоровью, обусловленных неблагоприятными факторами окружающей среды, с учетом выявленных особенностей функционального состояния человека на момент обследования;

- выявление метеопатических реакций и их связи с неблагоприятными погодными условиями в динамике наблюдений в различные сезоны года;

- индивидуальное и групповые консультирования граждан по вопросам ограничения влияния неблагоприятных факторов окружающей среды, включая погодные и гелиогеофизические, профилактики метеопатических реакций, состояния функциональных и адаптивных резервов организма;

- разработка индивидуальных программ оздоровления и профилактики заболеваний, обусловленных неблагоприятным влиянием факторов окружающей среды (биологических, химических и физических);

- разработка рекомендаций по углубленной диспансеризации и диспансерно-динамическому наблюдению с учетом выявленных факторов риска здоровью;

- мониторинг и ведение базы данных диспансерно-динамического наблюдения и проведения индивидуальных оздоровительно-профилактических мероприятий.

В целях развития медицины окружающей среды как перспективного направления системы здравоохранения и медицинской науки с учетом детализированного плана по программе фундаментальных научных исследований в Российской Федерации на долгосрочный период (2021-2030 годы) актуальным является включение дополнительных предложений в разрабатываемые паспорта научных специальностей номенклатуры научных специальностей, по которым присуждаются ученые степени⁵.

Проект паспорта специальности научных работников «Медицина окружающей среды», на наш взгляд, должен иметь следующее определение специальности: Медицина окружающей среды – комплексная специальность, занимающаяся изучением механизмов патогенного воздействия факторов окружающей среды (химических, физических, биологических, природно-климатических, в т. ч. гелиогеофизических, метеорологических

⁵ Приказ Министерства науки и высшего образования Российской Федерации от 24.02.2021 года №118 «Об утверждении номенклатуры научных специальностей, по которым присуждаются ученые степени, и внесении изменения в Положение о совете по защите диссертаций на соискание ученой степени кандидата наук на соискание ученой степени доктора наук, утвержденное приказом Министерства образования и науки Российской Федерации от 10 ноября 2017 г. №1093»

и социальных) и разработкой методов диагностики, лечения и профилактики экологически детерминированной патологии, изучением закономерностей развития функциональных нарушений и патологических процессов в организме человека при воздействии неблагоприятных факторов окружающей среды. Отрасль знаний: биологические науки, медицинские науки.

В частности, предлагаем дополнить направления исследований по научной специальности 1.5.15 «Экология» следующими предложениями:

1. Разработка фундаментальных проблем медицины окружающей среды, теорий и концепций ее развития с учетом существующих угроз развития экологически обусловленной патологии и необходимости разработки системы мер по ее диагностике, профилактике и лечению.

2. Изучение механизмов воздействия экологических факторов на человека и человеческую популяцию, адаптации организма человека к различным факторам среды обитания и их комплексам, включая погодные и гелиогеофизические, характерным для разных климатогеографических зон с целью профилактики развития экологически обусловленной патологии.

3. Разработка инновационных систем оценки состояния функциональных резервов организма, управления рисками развития экологически обусловленных заболеваний, в том числе профилактики метеопатических реакций, при неблагоприятном воздействии факторов окружающей среды.

4. Создание математической модели адаптивных реакций организма человека на неблагоприятное воздействие факторов окружающей среды в зависимости от фенотипа и разработка предложений по ее внедрению для индивидуальной профилактики хронических неинфекционных заболеваний и формирования здорового образа жизни.

5. Разработка и совершенствование технологии отбора, физиологического контроля и управления функциональными резервами организма человека для улучшения процессов адаптации населения к экстремальным природно-климатическим условиям Арктической зоны Российской Федерации.

6. Выявление критериев и биомаркеров адаптации/дезадаптации человека к природно-климатическим и современным социально-экономическим условиям в различных субъектах Российской Федерации (климатогеографических зонах).

7. Разработка комплексной программы по изучению общих законов взаимодействия человека и биосферы и исследованию влияния условий среды обитания на

людей (на уровне индивидуума и популяции), как ведущей составляющей формирования и повышения качества человеческого капитала.

В паспорт научной специальности 3.1.9. «Хирургия» с учетом приоритетов научно-технологического развития Российской Федерации предусмотреть среди направлений исследований по данной специальности следующее: «Совершенствование организации и технологий хирургической помощи пациентам, пребывающим в осложненных условиях среды обитания, в том числе при освоении Арктики, Антарктики, Мирового океана и Космоса».

В паспорт научной специальности 3.2.3. «Общественное здоровье и организация здравоохранения, социология и история медицины» включить следующие направления исследований:

1. Разработка научных и организационно-методических основ развития медицины окружающей среды, направленной на своевременное выявление, профилактику и лечение экологически обусловленной патологии, включая нарушения адаптации и распространённые метеопатические реакции.

2. Обоснование мер по модернизации первичного звена здравоохранения, развитию специализированной и высокотехнологичной медицинской помощи, разработка организационных технологий сбережения здоровья и увеличения продолжительности жизни населения Арктической зоны Российской Федерации.

Паспорт научной специальности 3.2.1. «Гигиена» дополнить следующими предложениями:

1. Изучение механизмов и разработка профилактических мер по устранению вредного влияния факторов среды обитания на здоровье коренного и пришлого населения в районах Крайнего Севера и приравненных к ним местностях.

2. Обоснование гигиенических мероприятий по оптимизации условий для вахтовых форм труда в районах Крайнего Севера, Сибири и Дальнего Востока;

3. Изучение особенностей, обоснование и разработка гигиенических мероприятий по оптимизации питания коренного и пришлого населения Арктической зоны Российской Федерации.

По специальности 3.2.4. «Медицина труда»:

«Управление рисками развития, профилактика профессионально и экологически обусловленных заболеваний у лиц, работающих во вредных условиях среды обитания, в т.ч. в районах Крайнего Севера и приравненных к ним местностях».

По специальности 3.1.5. Офтальмология: «Разработка технологий профилактики и коррекции нарушений психофизиологического и функционального состояния зрительной системы человека, характерных для воздействия экстремальных климатогеографических условий, в т.ч. в Арктике и Антарктике».

По специальности 3.1.7. Стоматология: «Изучение особенностей развития и распространенности патологических состояний зубочелюстной системы и полости рта, оптимизация организации и технологий стоматологической помощи коренному и пришлому населению в Арктической зоне Российской Федерации».

По специальности 3.1.21 – Педиатрия: «Изучение особенностей формирования, сбережения и восстановления здоровья детей и подростков, проживающих в неблагоприятных условиях среды обитания, включая районы Крайнего Севера и приравненные к ним местности, в т.ч.с учетом их этнической принадлежности».

Важным аспектом в реализации мероприятий по профилактике ХНИЗ и формированию здорового образа жизни является подготовка кадров для практического здравоохранения. Для этого необходимо построить адекватную поставленным задачам систему профессионального образования по специальностям: «Организация здравоохранения и общественного здоровья», «Медико-профилактическое дело» и «Гигиена» [11].

Врачи по специальности «Организация здравоохранения и общественное здоровье», подготовленные по профессиональному стандарту «Специалист в области организации здравоохранения и общественного здоровья»⁶, проходят обучение по вопросам первичной профилактики, контроля и снижения заболеваемости ХНИЗ в рамках учебной дисциплины «Гигиена и эпидемиология».

Охраной здоровья, решением проблем образа жизни населения, а также воздействием факторов внешней среды на здоровье населения также занимаются врачи, имеющие диплом по специальности «Медико-профилактическое дело».

Согласно приказу Министерства труда и социальной защиты Российской Федерации «Профессиональный стандарт. Специалист в области медико-профилактического дела»⁷ врач должен иметь высшее образование - специалитет по направлению подготовки (специальности) «Медико-профилактическое дело», закончить ординатуру и иметь сертификат специалиста в зависимости от должностных обязанностей по конкретной

⁶Приказ Министерства труда и социальной защиты Российской Федерации от 7 ноября 2017 г. N 768н «Профессиональный стандарт. Специалист в области организации здравоохранения и общественного здоровья»

⁷Приказ Министерства труда и социальной защиты Российской Федерации от 25 июня 2015 года №399н «Профессиональный стандарт. Специалист в области медико-профилактического дела»⁷

специальности: «Бактериология», «Вирусология», «Гигиена детей и подростков», «Гигиена питания», «Гигиена труда», «Гигиеническое воспитание», «Дезинфектология», «Клиническая лабораторная диагностика», «Коммунальная гигиена», «Общая гигиена», «Организация здравоохранения и общественное здоровье», «Паразитология», «Радиационная гигиена», «Санитарно-гигиенические лабораторные исследования», «Социальная гигиена и организация госсанэпидслужбы», «Эпидемиология» (до 1 января 2016 года).

Считаем целесообразным для совершенствования системы здоровьесбережения населения, подверженного неблагоприятному воздействию факторов среды обитания, включая загрязнение атмосферного воздуха, введение в номенклатуру должностей медицинских и фармацевтических работников должности⁸ «Врач-экопатолог». Для этой цели нами были разработаны предложения по обоснованию должности «Врач – экопатолог».

На сегодняшний день, в номенклатуру должностей медицинских и фармацевтических работников включены врач – профпатолог и врач по медицинской профилактике.

Целью профессиональной деятельности врача-профпатолога в кабинетах и центрах профпатологии является⁹ оказание первичной специализированной медицинской помощи по профилю «профпатология» при профессиональных заболеваниях, проведение медицинских осмотров и медицинских экспертиз.

На должности медицинских работников кабинета врача-профпатолога и центров профпатологии назначаются лица, соответствующие Квалификационным требованиям к медицинским и фармацевтическим работникам¹⁰, имеющие высшее образование по одной из специальностей «Лечебное дело», «Педиатрия», проходящие подготовку в ординатуре по специальности «Профпатология» или профессиональную переподготовку по специальности «Профпатология» при наличии подготовки в интернатуре / ординатуре по одной из специальностей: «Общая врачебная практика (семейная медицина)», «Терапия» и назначаемые на должности врача-профпатолога или заведующего (начальника) структурного подразделения медицинской организации.

⁸Приказ Минздрава России от 07.10.2015 N 700н (ред. от 09.12.2019) "О номенклатуре специальностей специалистов, имеющих высшее медицинское и фармацевтическое образование"

⁹Приказ Минздрава России от 13 ноября 2012 г. N 911н порядок оказания медицинской помощи при острых и хронических профессиональных заболеваниях

¹⁰ Приказ Минздрава России от 08.10.2015 N 707н (ред. от 04.09.2020) "Об утверждении Квалификационных требований к медицинским и фармацевтическим работникам с высшим образованием по направлению подготовки "Здравоохранение и медицинские науки"

Целью профессиональной деятельности врача по медицинской профилактике в отделениях (кабинетах) медицинской профилактики и центрах здоровья являются¹¹ – организация и участие в проведении диспансеризации и профилактических медицинских осмотров взрослого населения для определения (диагностики) факторов риска и проведения мероприятий по их коррекции при развитии неинфекционных заболеваний, включая риск пагубного потребления алкоголя, и риска потребления наркотических средств и психотропных веществ без назначения врача, выявление нарушений основных условий ведения здорового образа жизни; участие в разработке и реализации мероприятий по профилактике неинфекционных заболеваний, формированию здорового образа жизни, включая профилактику потребления наркотических средств и психотропных веществ без назначения врача; проведение обследования граждан с целью оценки функциональных и адаптивных резервов здоровья, выявления факторов риска развития неинфекционных заболеваний, включая риск пагубного потребления алкоголя, и риска потребления наркотических средств и психотропных веществ без назначения врача, прогноза состояния здоровья, включающего определение антропометрических параметров, скрининг-оценку уровня психофизиологического и соматического здоровья, функциональных и адаптивных резервов организма, экспресс-оценку состояния сердечно-сосудистой системы, оценку показателей функций дыхательной системы, органа зрения, выявление патологических изменений зубов, болезней пародонта и слизистой оболочки полости рта; индивидуальное консультирование граждан по вопросам ведения здорового образа жизни, включая рекомендации по рациональному питанию, двигательной активности, занятиям физической культурой и спортом, режиму сна, условиям быта, труда (учебы) и отдыха, психогигиене и управлению стрессом, профилактике факторов риска развития неинфекционных заболеваний, ответственному отношению к своему здоровью и здоровью членов своей семьи; направление пациентов в необходимых случаях к врачам-специалистам, включая направление граждан с табачной зависимостью в кабинет оказания медицинской помощи по прекращению потребления табака, а граждан с выявленным риском пагубного потребления алкоголя или риском потребления наркотических средств и психотропных веществ – к врачу-психиатру-наркологу специализированной медицинской организации или иной медицинской организации, оказывающей наркологическую помощь.

На должности медицинских работников отделения (кабинета) медицинской профилактики и Центров здоровья назначаются лица, соответствующие

¹¹ Приказ Минздрава России от 29.10.2020 N 1177н "Об утверждении Порядка организации и осуществления профилактики неинфекционных заболеваний и проведения мероприятий по формированию здорового образа жизни в медицинских организациях"

Квалификационным требованиям к медицинским и фармацевтическим работникам¹², имеющие высшее образование по специальности «Медико-профилактическое дело», проходящие непрерывное повышение квалификации в течение всей трудовой деятельности, назначаемые на должности врач по общей гигиене, врач-эпидемиолог.

Кроме того, если в кабинете врача-профпатолога рекомендуемые штатные нормативы составляют из расчета не менее 1 на 1200 человек обслуживаемого контингента, то в отделении (кабинете) врача по медицинской профилактике – 1 на 20 тыс. взрослого населения, в центре здоровья – 1 на 40 тыс. взрослого населения, что не предполагает проведение лечения пациентов с экологически обусловленной патологией.

Другими словами, врачи кабинетов медицинской профилактики и Центров здоровья не могут заниматься лечением больных, в том числе с экологически обусловленной патологией.

В связи с этим, на сегодняшний день врачей, занимающихся внедрением в практическое здравоохранение технологий диагностики, профилактики и лечения экологически обусловленных заболеваний, в том числе технологий персонализированной профилактики, выявлением метеозависимых болезней, возникших при неблагоприятном воздействии факторов окружающей среды, главным образом загрязнением атмосферного воздуха, и климатических условий, а также применением адресных медико-профилактических программ оздоровления населения с целью снижения уровня распространения экологически обусловленных заболеваний и повышения качества жизни населения, владеющих персонализированной оценкой влияния химических загрязнений питьевой воды, атмосферного воздуха и почвы на здоровье человека, определением естественно-природных и антропогенных факторов риска для конкретного человека, установлением связи выявленных заболеваний и патологических состояний с действием тех или иных факторов окружающей среды, распознаванием их экологической обусловленности, владеющего особенностями клинических проявлений экологически обусловленных заболеваний и патологических состояний и особенностями подхода к диагностике, лечению и профилактике болезней с позиции экологической медицины в номенклатуре должностей медицинских и фармацевтических работников нет.

¹²Приказ Минздрава России от 15.06.2017 N 328н "О внесении изменений в Квалификационные требования к медицинским и фармацевтическим работникам с высшим образованием по направлению подготовки "Здравоохранение и медицинские науки", утвержденные приказом Министерства здравоохранения Российской Федерации от 8 октября 2015 г. N 707н"

Следовательно, считаем необходимым в номенклатуру должностей медицинских и фармацевтических работников внести должность «Врач-экопатолог», который должен иметь высшее образование по одной из специальностей «Лечебное дело», «Педиатрия». Дополнительное профессиональное образование данных специалистов можно осуществлять через повышение квалификации по «Медицине окружающей среды (экологической медицине)» при наличии подготовки в интернатуре / ординатуре по одной из специальностей: «Общая врачебная практика (семейная медицина)», «Терапия» и «Педиатрия».

На сегодняшний день в Российской Федерации нет единой системы подготовки специалистов в области медицины окружающей среды. Также отсутствует федеральный государственный образовательный стандарт высшего образования в этом направлении.

В целях подготовки кадров в сфере медицины окружающей среды можно сказать следующее. В 1992 г. на факультете фундаментальной медицины МГУ открыта кафедра «Экологической и экстремальной медицины».

Ряд учебных заведений в РФ и странах СНГ имеют в своей программе дисциплину «Медицинская экология», «Экологическая медицина». В ряде ВУЗов страны на различных кафедрах проводится подготовка кадров по вопросам медицины окружающей среды: факультет фундаментальной медицины Московского государственного университета имени М.В. Ломоносова имеет кафедру «Экологической и экстремальной медицины»; Казанский (Приволжский) федеральный университет в своем составе имеет Институт фундаментальной медицины и биологии с кафедрой «Биоэкологии, гигиены и общественного здоровья»; Крымский федеральный университет им. В.И. Вернадского имеет кафедру «Гигиены общей с экологией»; Санкт-Петербургский государственный университет имеет кафедру «Организации здравоохранения и медицинского права» с курсом «Гигиена с основами экологии человека»; медицинский институт в составе Петрозаводского государственного университета имеет курс «Медицинская экология»; медицинский институт Майкопского государственного технологического университета имеет курс «Медицинской экологии»; институт медицины и психологии Новосибирского национального исследовательского государственного университета имеет курс «Биология с экологией (экология: основы общей экологии, экология человека, медицинская экология)»; Сеченовский университет на кафедре «Биологии и общей генетики» имеет дисциплину по выбору «Медико-биологические основы экологии»; Дагестанский государственный медицинский университет имеет кафедру «Общей гигиены и экологии человека» с курсом «Гигиена и экология человека»; факультет экологической медицины Белорусского

Международного государственного экологического университета им. А.Д. Сахарова имеет кафедру «Экологической медицины и радиобиологии»; Белорусский государственный медицинский университет имеет кафедру радиационной медицины и экологии;

Образовательные программы по дисциплине «Медицинская экология» разработаны в Федеральных государственных и государственных автономных образовательных учреждениях высшего профессионального образования Министерства образования и науки Российской Федерации (Федеральном государственном автономном учреждении высшего профессионального образования «Казанский (Приволжский) федеральный университет»; Федеральном государственном автономном образовательном учреждении высшего образования «Новосибирский национальный исследовательский государственный университет»; Государственном автономном образовательном учреждении высшего профессионального образования «Московский городской университет управления Правительства Москвы» и ряде других).

Для дополнительного профессионального образования врачей, занимающих должность «врач-экопатолог», необходимо в учреждениях высшего профессионального образования Минобрнауки разработать образовательную программу по «Медицине окружающей среды».

После повышения квалификации врач-экопатолог должен знать современные проблемы экологии и медицинской экологии, основные понятия медицинской экологии, ее значение для профилактического здравоохранения и клинической медицины, основные факторы риска среды обитания человека, их роль в формировании заболеваемости, особенности клинических проявлений экологически обусловленных заболеваний и патологических состояний, особенности подхода к диагностике, лечению и профилактике болезней с позиции экологической медицины, механизмы воздействия экологических факторов на человека и человеческую популяцию и адаптацию человека к действию экологических факторов, специфические и неспецифические механизмы защиты от неблагоприятного воздействия факторов внешней среды, принципы организации и проведения медико-экологической реабилитации в группах риска, основы здорового образа жизни, как средства профилактики заболеваний, связанных с экологическим неблагополучием.

А также он должен уметь применять знание законодательства в области медицинской экологии для управления качеством окружающей среды, пользоваться методами изучения влияния состояния окружающей среды на здоровье населения и техниками сбора экологической информации, связывать выявленные заболевания и

патологические состояния с действием тех или иных факторов окружающей среды, распознать их экологическую обусловленность, оценивать вероятность неблагоприятного действия на организм естественно-природных, социальных и антропогенных факторов окружающей среды в конкретных условиях жизнедеятельности человека, выделять группы риска на популяционном и групповом уровнях, планировать приоритетные направления профилактических и реабилитационных мероприятий, проводить экологическое воспитание и обучение населения по вопросам здорового образа жизни.

Врач-экопатолог должен владеть современными приемами и методами диагностики экологически обусловленных заболеваний и методами проведения медико-экологической реабилитации в группах риска, навыками коррекции поведения и питания человека, проживающего в условиях повышенного экологического риска и другими навыками.

В рамках утвержденных Минздравом России «Концепции охраны здоровья здоровых в Российской Федерации»¹³ отраслевой программы «Охрана и укрепление здоровья здоровых»¹⁴ профилактическая медицина сформировала необходимую для решения вопросов здоровьесбережения инфраструктуру – Центры здоровья (ЦЗ), представляющие собой создаваемые на функциональной основе структурные подразделения лечебно-профилактических учреждений. Исходная функциональная направленность ЦЗ охватывала оценку функциональных резервов организма и на ее основе выработку рекомендаций по проведению индивидуальной профилактики заболеваний и повышению адаптивных возможностей человека, сниженных в результате действия неблагоприятных факторов среды, т.е. оздоровлению [12].

В настоящее время ЦЗ переориентированы на проведение профилактических медицинских осмотров и диспансеризации населения в сокращенном объеме. При этом деятельность Центров общественного здоровья и медицинской профилактики, нацеленных на профилактику ХНИЗ, во многом носит популяционный характер и сводится лишь к модификации поведенческих факторов риска.

Вместе с тем, в соответствии с «Основами государственной политики Российской Федерации «Развитие здравоохранения»»¹⁵, решение ключевых задач в сфере развития системы здравоохранения неразрывно связано с созданием и внедрением технологий здоровьесбережения, которые предусматривают управление медико-биологическими рисками здоровью, в том числе снижение влияния антропогенных нагрузок и воздействия

¹³ Приказ Минздрава России от 21 марта 2003 года №113 «Об утверждении Концепции охраны здоровья здоровых в Российской Федерации»

¹⁴ Приказ Минздрава России от 21 марта 2003 «Охрана и укрепление здоровья здоровых на 2003-2010 годы

¹⁵ Постановление Правительства Российской Федерации от 26 декабря 2017 года №1640 «Об утверждении государственной программы Российской Федерации «Развитие здравоохранения»

других неблагоприятных факторов среды обитания (ФСО). В этой связи для достижения целевых показателей, указанных в документах стратегического планирования, возникает необходимость реструктуризации ЦЗ, в результате которой появится возможность проведения комплексной оценки адаптационных резервов организма человека в условиях вредного воздействия ФСО и рисков развития экологически детерминированных распространенных хронических неинфекционных заболеваний (ХНИЗ), а также своевременной реализации индивидуальных программ профилактики ХНИЗ и оздоровления населения [13]. Этот комплекс задач ЦЗ должен в полной мере предусматривать анализ влияния всех неблагоприятных климатогеографических, экологических и производственных факторов на здоровье населения. Для эффективной первичной профилактики ХНИЗ на индивидуально-групповом и популяционном уровне ЦЗ должны, на наш взгляд, претерпеть ряд организационно-технических изменений, направленных на совершенствование их деятельности. В частности, необходимо ввести в штат специалистов ЦЗ врача по общей гигиене и медицинскую сестру функциональной диагностики, что позволит дополнить основные направления деятельности Центров мероприятиями по оценке степени вредного влияния факторов среды обитания и риска развития экологически детерминированной патологии; ввести в стандарт оснащения ЦЗ «Аппаратно-программный комплекс для скрининг-оценки уровня психофизиологического и соматического здоровья, функциональных и адаптивных резервов организма с комплектом оборудования для измерения параметров физического развития» (АПК) с новым программным обеспечением, позволяющим оценивать уровни функциональных резервов и адаптивных возможностей организма, а также риски неблагоприятного влияния ФСО [14], формировать адресные оздоровительные программы на основе корректирующих технологий восстановительной медицины; внедрить применение телемедицинских технологий в практике ЦЗ, что позволит добиться широкого охвата целевого контингента первичными профилактическими мероприятиями, направленными на повышение уровня медицинской грамотности и приверженности населения к здоровому образу жизни; организовать ЦЗ на предприятиях, что позволит проводить диагностику и мониторинг состояния здоровья работающего населения в условиях воздействия профессиональных факторов, а также разработать корпоративные программы укрепления здоровья работников в соответствии с заданными целями федерального проекта «Укрепление общественного здоровья»¹⁶.

¹⁶ Федеральный проект «Укрепления общественного здоровья»

Дополнительным механизмом в реализации технологий здоровьесбережения могут стать подразделения медицинских организаций (в том числе Центры здоровья), осуществляющие профилактические медицинские осмотры и диспансеризацию определенных групп взрослого населения, подверженных неблагоприятному влиянию ФСО. Медицинские мероприятия, проводимые в соответствии с приказом Минздрава России от 28.07.2020 №748н в рамках профосмотров¹⁷ и диспансеризации, направлены на профилактику и раннее выявление ХНИЗ, определение группы здоровья и необходимого объема при проведении профилактических, лечебных, реабилитационных и оздоровительных мероприятий для граждан с ХНИЗ, а также проведение профилактического консультирования и определение группы диспансерного наблюдения лиц с ХНИЗ.

Применение новых программных продуктов в деятельности ЦЗ, использование возможностей телемедицины, а также изменения организационно-штатной структуры Центров (введение врача по общей гигиене) – все это позволит существенно снизить риски отрицательного воздействия ФСО на здоровье населения России. При этом под факторами внешней среды (среды обитания) понимаются биологические (вирусные, бактериальные, паразитарные и иные), химические, физические (шум, вибрация, ультразвук, инфразвук, тепловые, ионизирующие, неионизирующие и иные излучения), социальные (питание, водоснабжение, условия быта, труда, отдыха) и иные факторы среды обитания, которые оказывают или могут оказывать воздействие на человека и (или) на состояние здоровья будущих поколений¹⁸

Дополненный «Программой скрининга групп взрослого населения с высоким риском развития болезней системы кровообращения» [15] АПК «Здоровье-экспресс» позволяет объективизировать состояние обследуемого с помощью трех диагностических модулей: осциллометрический анализатор параметров кровообращения «АПКО-8-РИЦ-М»; анализатор variability сердечного ритма; метод дисперсионного картирования ЭКГ. АПК формирует автоматизированный итоговый протокол с указанием диагноза по МКБ-10 на основании полученных данных исследований; показателя риска развития БСК и сердечно-сосудистых осложнений на ближайшие 10 лет; рекомендаций к выполнению дополнительных обследований и осмотров врачами-специалистами для уточнения диагноза

¹⁷ Приказ Минздрава России от 28 июля 2020 №748 н «О внесении изменений в порядок организации и осуществления профилактики инфекционных заболеваний и проведения мероприятий по формированию здорового образа жизни в медицинских организациях, утвержденных приказом Министерства здравоохранения Российской Федерации»

¹⁸Федеральный закон от 30.03.1999 N 52-ФЗ (ред. от 13.07.2020) «О санитарно-эпидемиологическом благополучии населения».

заболевания (состояния) в рамках второго этапа диспансеризации. Дополнительно АПК позволяет получить информацию об уровнях функциональных резервов и адаптационных возможностей человека. В настоящее время рассматриваются перспективы использования данного АПК в санаторно-курортных организациях с целью персонализации программ санаторно-курортного лечения и оздоровления пациентов, имеющих проявления илирически развития экологически обусловленных заболеваний [16].

Заключение

На основании анализа нормативно-правовой базы в сфере медицины окружающей среды, развития технологий здоровьесбережения и формирования здорового образа жизни, профилактики развития экологически обусловленных заболеваний сформулированы предложения по совершенствованию медико-профилактической работы за счёт внесения дополнений в нормативную правовую базу, расширения методического обеспечения по выявлению, анализу и управлению влиянию неблагоприятных факторов окружающей среды, использования методов оценки и управления факторами медико-биологического и экологического риска здоровью. Для реализации предлагаемых мероприятий предлагается расширить круг специалистов, организующих и осуществляющих сбор и анализ информации о воздействии неблагоприятных факторов окружающей среды на здоровье населения и проводящих соответствующие диагностические и профилактические мероприятия.

Конфликт интересов: авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Литература:

1. Вялков А.И., Бобровницкий И.П., Рахманин Ю.А., Разумов А.Н. Пути совершенствования организации здравоохранения в условиях растущих экологических вызовов безопасности жизни и здоровью населения. В кн: Здоровье здорового человека. Научные основы организации здравоохранения, восстановительной и экологической медицины. Руководство. М.; 2010: 158-164.
2. Рахманин Ю.А., Бобровницкий И.П. Научные и организационно-методические основы медицины окружающей среды как нового направления профилактического здравоохранения. Гигиена и санитария. 2017; 96(10): 917-921. <https://doi.org/10.47470/0016-9900-2017-96-10-917-921>.
3. Петров С.Б., Онучина Е.Н., Петров Б.А. «Эколого-эпидемическое исследования влияния атмосферных выбросов городского промышленно-энергетического комплекса на

- здоровье населения. Экология человека. 2012; 3: 11-15.
<https://doi.org/10.17816/humeco17492>.
4. Зайцева Н.В., Устинова О.Ю., Землянова М.А. Медико-профилактические технологии управления риском нарушений здоровья, ассоциированных с воздействием факторов среды обитания. Гигиена и санитария. 2015; 2: 109-113.
 5. Рахманин Ю.А. и др. Руководство по комплексной профилактике экологически обусловленных заболеваний на основе оценки риска. М.; 2017. 68с.
 6. Рахманин Ю.А., Румянцев Г.И., Новиков С.М., Ревазова Ю.А., Иванов С.И. Интегрирующая роль медицины окружающей среды в профилактике, ранней диагностике и лечении нарушений здоровья, связанных с воздействием факторов среды обитания человека. Гигиена и санитария. 2005; 84(6): 3–6.
 7. Прилипко Н.С., Турбинский В.В., Бобровницкий И.П. Гигиеническая оценка персонализированного риска здоровью для профилактики экологически обусловленных заболеваний в системе первичной медико-санитарной помощи населению. Обзор. Russian Journal of Rehabilitation Medicine. 2020; 3: 5-35.
 8. Фрумин Г.Т. Экология человека (Антропоэкология). Учебное пособие. СПб.; Изд. РГГМУ; 2012: 350.
 9. Бурак И.И., Григорьева С.В., Миклис Н.И., Черкасова О.А. Экологическая медицина. Пособие в 2 ч. Ч.1. Витебск: ВГМУ 2018. 189 с.
 10. Прилипко Н.С., Турбинский В.В., Бобровницкий И.П. Совершенствование нормативно-правовой базы по оказанию первичной медико-санитарной помощи населению в сфере профилактики неинфекционных заболеваний и проведению мероприятий по формированию здорового образа жизни. Менеджер здравоохранения. 2020; 3: 44-52.
 11. Бобровницкий И.П., Прилипко Н.С., Турбинский В.В. Яковлев М.Ю. Окружающая среда и общественное здоровье: актуальные вопросы организации здравоохранения медицинского образования. Менеджер здравоохранения. 2021; 1:5-14.
 12. Разумов А.Н., Какорина Е.П., Бобровницкий И.П., Зубкова И.И., Нагорнев С.Н., Яковлев М.Ю. Совершенствование методологии и организации деятельности Центров здоровья. Russian Journal of Rehabilitation Medicine. 2016; 4: 3-34.
 13. Бобровницкий И.П., Нагорнев С.Н., Худов В.В., Яковлев М.Ю. Основные направления совершенствования деятельности центров здоровья в Арктической зоне Российской Федерации. Russian Journal of Rehabilitation Medicine. 2020; 3: 35-55.
 14. Бобровницкий И.П., Лебедева О.Д., Яковлев М.Ю. Оценка функциональных резервов организма и выявление лиц групп риска распространенных заболеваний. Вопросы курортологии, физиотерапии и лечебной физической культуры. 2011; 6: 40-43.
 15. Программа скрининга групп взрослого населения с высоким риском развития болезней системы кровообращения (система поддержки принятия врачебных решений "Диспансеризация. этап 1-й") Бобровницкий И.П., Нагорнев С.Н., Яковлев М.Ю., Салтыкова М.М., Марасанов А.В., Худов В.В., Фролков В.К., Банченко А.Д., Балакаева А.В. Свидетельство о регистрации программы для ЭВМ 2022610036, 10.01.2022. Заявка №2021681489 от 23.12.2021.
 16. Актуализация научных подходов восстановительной медицины к совершенствованию санаторно-курортного лечения. Под общей редакцией А.Д. Фесюна, И.П. Бобровницкого / Алексанин С. С., Бобровницкий И. П., Быков А. Т., Вильк М. Ф.,

Гайдук С. В., Герасименко Н. Ф., Гречко А. В., Долгих С. В., Зайцева Н. В., Землянова М. А., Зубкова И. И., Капцов В. А., Ковлен Д. В., Королев А. А., Никитин М. В., Никитюк Д. Б., Павлов А. И., Погожева А. В., Пузин С. Н., Разумов А. Н., Рудакова С. М., Рыбников В. Ю., Соболевская Ю. А., Тришкин, Д. В., Туманова-Пономарева Н. Ф., Тутельян В. А., Устинова О. Ю., Фесюн А.Д., Фисун А. Я., Хлудеева Т. А., Хотимченко С. А., Чехонин В. П., Шакула А.В., Шургая М. А., Яковлев М.Ю. Москва. 2022. 224.

IMPROVEMENT OF THE REGULATORY AND LEGAL FRAMEWORK IN THE SYSTEM OF ORGANIZATION AND PROVISION OF MEDICAL CARE FOR PATIENTS WITH ENVIRONMENTALLY CAUSED DISEASES

Prilipko N.S.¹, Bobrovniksiy I.P.^{2,3}

¹Federal State Budgetary Institution "Center for Strategic Planning" of the Federal Medical and Biological Agency, Moscow, Russia

²Federal State Budgetary Institution "National Medical Research Center for Rehabilitation and Balneology" of the Ministry of Health of the Russian Federation, Moscow, Russia

³Federal State Budgetary Scientific Institution "Research Institute of General Pathology and Pathophysiology", Moscow, Russia

Abstract. The pathogenic influence of adverse environmental factors comes down to the development of the so-called environmentally conditioned diseases. Issues of diagnostics, prevention and treatment of environmentally conditioned diseases are the subject of environmental medicine. In order to prevent environmentally conditioned diseases and take measures to promote a healthy lifestyle, the article proposes changes in the legal framework for the provision of medical care, including changes in the organization and implementation of prevention of non-communicable diseases and the implementation of measures to promote a healthy lifestyle in medical organizations, in the structure and functions of Health Centers, the introduction of the position of a doctor in general hygiene and an ecopathologist in medical organizations, the introduction of scientific areas for the prevention and treatment of ecopathology in the system of training scientists (in drafts of new passports for scientific workers' specialties). It is proposed to include diagnostic studies in Health Centers in order to assess the functional reserves and adaptive capabilities of a person exposed to the influence of adverse environmental factors, the appointment of appropriate health and preventive measures. The implementation of the proposed activities in the Health Centers will increase the efficiency of medical and preventive work of medical organizations and reduce the level of uncertainty of the preventive measures being taken, the expected results of the preventive activities of the general physician and general practitioner

(family doctor). The proposed changes in the regulatory framework will help identify causal relationships between the state of public health and exposure to adverse environmental factors, the formation of risk groups for the adult population in accordance with the diagnostic criteria for risk factors for the development of pathological conditions and diseases associated with exposure to adverse environmental factors that increase the likelihood of developing environmentally conditioned diseases, referring of those in need in the presence of risk factors to a medical organization for an in-depth examination, carrying out the necessary therapeutic and preventive measures and dispensary and dynamic observation.

Keywords: hygiene and environmental medicine, adverse environmental factors, prevention of non-communicable diseases, environmentally conditioned diseases, ecopathology, Health centers.

References:

1. Vyalkov A.I., Bobrovnitskiy I.P., Rakhmanin Yu.A., Razumov A.N. Ways to improve the organization of health care in the context of growing environmental challenges to the safety of life and public health. In: Health of a healthy person. Scientific bases of the organization of health care, restorative and ecological medicine. Management. M.; 2010: 158-164 (in Russ.).
2. Rakhmanin Yu.A., Bobrovnitskiy I.P. Scientific, organizational and methodological foundations of environmental medicine as a new direction of preventive healthcare. Hygiene and sanitation. 2017; 96(10): 917-921 (in Russ.).
3. Petrov S.B., Onuchina E.N., Petrov B.A. "Ecological-epidemic study of the impact of atmospheric emissions from the urban industrial and energy complex on the health of the population. Human ecology. 2012; 3:11-15 (in Russ.).
4. Zaitseva N.V., Ustinova O.Yu., Zemlyanova M.A. Medical and preventive technologies for managing the risk of health disorders associated with the impact of environmental factors. Hygiene and sanitation. 2015; 2:109-113 (in Russ.).
5. Rakhmanin Yu.A. Guidance on integrated prevention of environmentally conditioned diseases based on risk assessment. M.; 2017. 68s (in Russ.).
6. Rakhmanin Yu.A., Rummyantsev G.I., Novikov S.M., Revazova Yu.A., Ivanov S.I. The integrating role of environmental medicine in the prevention, early diagnosis and treatment of health disorders associated with exposure to human environmental factors. Hygiene and sanitation. 2005; 84(6): 3–6 (in Russ.).
7. Prilipko N.S., Turbinskiy V.V., Bobrovnitskiy I.P. Hygienic assessment of personalized health risk for the prevention of environmentally caused diseases in the system of primary health care for the population. Review. Russian Journal of Rehabilitation Medicine. 2020; 3: 5-35 (in Russ.).
8. Frumin G.T. Human ecology (Anthropoecology). Tutorial. St. Petersburg; Ed. RSHU; 2012: 350 (in Russ.).
9. Burak I.I., Grigoryeva S.V., Miklis N.I., Cherkasova O.A. Ecological medicine. Allowance In 2 parts. Part 1. Vitebsk: VSMU 2018. 189 p (in Russ.).
10. Prilipko N.S., Turbinskiy V.V., Bobrovnitskiy I.P. Improving the legal framework for the provision of primary health care to the population in the field of prevention of non-

- communicable diseases and the implementation of measures to promote a healthy lifestyle. *Public Health Manager*. 2020; 3:44-52 (in Russ.).
11. Bobrovnitskiy I.P., Prilipko N.S., Turbinskiy V.V., Yakovlev M.Yu. Environment and public health: topical issues of healthcare organization and medical education. *Public Health Manager*. 2021; 1:5-14 (in Russ.).
 12. Razumov A.N., Kakorina E.P., Bobrovnitskiy I.P., Zubkova I.I., Nagornev S.N., Yakovlev M.Yu. Improving the methodology and organization of the activities of Health Centers. *Russian Journal of Rehabilitation Medicine*. 2016; 4:3-34 (in Russ.).
 13. Bobrovnitskiy I.P., Nagornev S.N., Khudov V.V., Yakovlev M.Yu. Main directions of improving the activities of health centers in the Arctic zone of the Russian Federation. *Russian Journal of Rehabilitation Medicine*. 2020; 3: 35-55 (in Russ.).
 14. Bobrovnitskiy I.P., Lebedeva O.D., Yakovlev M.Yu. Evaluation of the functional reserves of the body and identification of persons at risk of common diseases. *Issues of balneology, physiotherapy and therapeutic physical culture*. 2011; 6:40-43 (in Russ.).
 15. Screening program for adult population groups at high risk of developing circulatory system diseases (medical decision support system "Prophylactic medical examination. Stage 1") Bobrovnitskiy I.P., Nagornev S.N., Yakovlev M.Yu., Saltykova M.M., Marasanov A.V., Khudov V.V., Frolkov V.K., Banchenko A.D., Balakaeva A.V. Certificate of registration of the computer program 2022610036, 01/10/2022. Application No. 2021681489 dated 12/23/2021 (in Russ.).
 16. Actualization of scientific approaches of restorative medicine to the improvement of sanatorium treatment. Ed. A.D. Fesyun, I.P. Bobrovnitskiy / Aleksanin S. S., Bobrovnitskiy I. P., Bykov A. T., Vilk M. F., Gaiduk S. V., Gerasimenko N. F., Grechko A. V., Dolgikh S. V., Zaitseva N. V., Zemlyanova M. A., Zubkova I. I., Kaptsov V. A., Kovlen D. V., Korolev A. A., Nikitin M. V., Nikityuk D. B., Pavlov A. I., Pogozheva A. V., Puzin S. N., Razumov A. N., Rudakova S. M., Rybnikov V. Yu., Sobolevskaya Yu. A., Trishkin, D. V., Tumanova-Ponomareva N. F., Tutelyan V. A., Ustinova O. Yu., Fesyun A. D., Fisun A. Ya., Khludeeva T. A., Khotimchenko S. A., Chekhonin V. P., Shakula A. V., Shurgaya M. A., Yakovlev M. Yu. Moscow; 2022. 224 (in Russ.).

Сведения об авторах

Прилипко Нина Станиславовна, д.м.н., ведущий научный сотрудник ФГБУ «Центр стратегического планирования и управления медико-биологическими рисками здоровью» ФМБА России, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-1034-2640>

Бобровницкий Игорь Петрович, д.м.н., профессор, член-корреспондент РАН, главный научный сотрудник ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр реабилитации и курортологии» Минздрава России, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-1805-4010>

ОБЗОРНАЯ СТАТЬЯ

УДК 615.8: 612.015.3

МИТОХОНДРИИ – ОДНА ИЗ КЛЮЧЕВЫХ МИШЕНЕЙ ПРИ РЕАБИЛИТАЦИИ ПАЦИЕНТОВ, ПЕРЕНЕСШИХ COVID-19

Фесюн А.Д., Яковлев М.Ю., Туманова-Пономарева Н.Ф.*

Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр реабилитации и курортологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Москва, Россия

Резюме. В статье представлен обзор патогенеза COVID-19 и вызванная вирусом SARS-CoV-2 митохондриальная недостаточность. Рассмотрены механизмы проникновения вируса в клетку и дальнейшее его распространение. Представлена роль нарушения митохондриальной динамики в патогенезе COVID-19. В статье приведено обоснование необходимости использования митохондрии как важной мишени для лечения острого периода и реабилитации пациентов с COVID-19, поскольку восстановление митохондриальной функции определяет выздоровление. Описаны основные методы лечения митохондриальной дисфункции при COVID-19.

Ключевые слова: патогенез COVID-19, SARS-CoV-2, митохондриальная недостаточность, АТФ.

С тех пор, как в декабре 2019 г. началась пандемия новой коронавирусной инфекции, вызываемой вирусом SARS-CoV-2, представление о патогенезе и течении этого заболевания претерпело существенные изменения. Если вначале предполагали, что данное вирусное заболевание имеет преимущественно респираторную симптоматику, то к настоящему времени определен чрезвычайно широкий перечень внелегочных симптомов: заболевание может сопровождаться выраженными общими симптомами интоксикации,

*Адрес для переписки:

Туманова-Пономарева Наталья Федоровна, e-mail: TumanovaNF@nmicrk.ru

Цитирование: Фесюн А.Д., Яковлев М.Ю., Туманова-Пономарева Н.Ф. Митохондрии – одна из ключевых мишеней при реабилитации пациентов, перенесших COVID-19. Russian Journal of Environmental and Rehabilitation Medicine. 2022. 1: 31-48.

артралгии, миалгии, поражением ЦНС, органов чувств, сердечно-сосудистой, мочевыделительной систем, органов пищеварительного тракта, опорно-двигательного аппарата; характерны также различные виды кожной сыпи. Кроме этого, по мере накопления морфологического материала и клинических наблюдений, серьезность отдаленных последствий COVID-19 привела к появлению нового термина – «постковидный синдром» (англ. long COVID, post-COVID-19 syndrome) [1]. Определено, что не только тяжелое течение COVID-19 может привести к длительному (до 12 и более недель) сохранению после выздоровления патологических изменений в организме, но перенесенное даже в легкой форме заболевание нередко сопровождается длительно сохраняющимися симптомами постковидного синдрома. Данный термин был внесён в Международный классификатор болезней (МКБ-10), код рубрики U09.9 «Состояние после COVID-19 неуточненное» [2,3] и включает в себя также обширный перечень разнородных симптомов: персистенцию лихорадочного состояния, астению, головную боль, когнитивные нарушения, различные нарушения сна, поражение ЦНС, преимущественно сосудистого генеза, кардиопатии, гастропатии, нарушение обоняния (аносмия), кашель, одышку и т.д. [1,4].

В настоящее время очевидно, что в проведении реабилитационных мероприятий нуждаются подавляющее количество пациентов, перенесших COVID-19, а не только после тяжелого течения и обширного поражения легких, или страдающие выраженным постковидным синдромом [5,6]. Безусловно, реактивность организма различных людей чрезвычайно вариабельна, не все нуждаются в существенных реабилитационных мероприятиях, и эта необходимость определяется индивидуально в зависимости от клинической картины. Однако существование данной проблемы очевидно и не является предметом дискуссии, поэтому медицинское сообщество вынуждено срочно искать эффективные и патогенетически обоснованные методы реабилитации пациентов, перенесших COVID-19, так как количество нуждающихся в реабилитации стремительно растет, а методы реабилитации, доказавшие свою эффективность при других заболеваниях, не экстраполируются автоматически на данную категорию пациентов.

Нельзя сказать, что в 2019 г. человечество столкнулось с совершенно новым вирусом. Последние десятилетия РНК-содержащие вирусы, произошедшие из зоонозных резервуаров, уже вызывали массовые вспышки заболеваний: лихорадка Эбола, грипп H1N1, SARS, MERS. Быстрые мутации этих вирусов обеспечиваются отсутствием корректирующей активности РНК-полимеразы, однако именно пандемия COVID-19 из этой когорты оказалась наиболее глобальной.

Как и в борьбе с любым другим заболеванием, в лечении и реабилитации пациентов, перенесших новую коронавирусную инфекцию, важно понимание патогенеза заболевания и правильное воздействие на его звенья [7].

Вирусы в целом являются облигатными паразитами, полностью зависящими от энергии клетки-хозяина и молекулярного механизма для размножения. Чтобы достичь клеточной среды человека, благоприятной для собственной пролиферации, вирусы стратегически воздействуют на метаболизм и физиологию клеток-хозяев таким образом, чтобы изменить клеточную и субклеточную архитектуру и функционирование клеток [8].

В организме человека митохондрии являются одними из ключевых органелл при обеспечении необходимого клеточного гомеостаза, поддержании метаболизма, реализации врожденного иммунитета, процессов старения, апоптоза и других задач, так как основная функция митохондрий – обеспечение клетки энергией. Этот процесс происходит за счет синтеза аденозинтрифосфорной кислоты (АТФ) [1]. На субклеточном уровне размер, форма и подвижность митохондрий регулируются митохондриальной динамикой, основу которой составляют непрерывные процессы деления и слияния митохондрий с одной стороны, и митофагия поврежденных митохондрий – с другой. Митохондриальная динамика и митофагия играют решающую роль в метаболизме. Динамика митохондрий поддерживает митохондриальный гомеостаз и составляет важную часть контроля качества митохондрий. Этот динамический процесс чувствителен к изменениям клеточных физиологических, метаболических условий и защищает клетки от различных стрессов, нарушающих клеточный гомеостаз [1,9]. Количество митохондрий в клетке различных тканей не одинаково и динамично, зависит от потребности тканей в энергии для выполнения своих функций. Так, в клетках кожи человека находится в среднем 5-6 митохондрий, так как выполнение своей функции не требует от тканей кожи высокоэнергетических процессов, в клетках мышечной ткани их значительно больше – до 1000, в клетках печени, где осуществляются интенсивные биохимические реакции количество митохондрий может достигать 2500, и т.д. Соответственно, не все функциональные нарушения имеют прямую корреляцию со степенью нарушения митохондриальной динамики, однако достаточно много заболеваний и состояний связано именно несостоятельностью митохондрий, так как именно от этих органелл зависят ключевые моменты жизнедеятельности организма, осуществляемые за счет потребления АТФ: внутриклеточная передача сигнала, поддержание функционального состояния и клеточного состава тканей, органов и систем организма, контроль пролиферации, дифференцировки, апоптоза клеток, иммунного ответа организма и выработка гормонов.

Патофизиологами митохондриальная динамика широко изучалась в контексте нейродегенеративных заболеваний, таких как болезни Паркинсона, Альцгеймера, Хантингтона [10,11], в то время как роль митохондриальной динамики в вирусных инфекциях изучена недостаточно.

В настоящее время представление о процессах митохондриальной динамики и митофагии при вирусных инфекциях все еще недостаточно изучено, но, вне сомнений, представляет собой важнейшее направление молекулярных исследований в вирусологии. Неотъемлемая роль митохондрий как центра метаболизма клеток врожденного иммунитета подразумевает их роль патогенезе вирусного заболевания. Наиболее вероятны два варианта развития патологического процесса: или вирусные белки нацелены непосредственно на митохондрии, или на митохондрии во время вирусного поражения влияют физиологические изменения клеточной среды, такие как нарушение регуляции кальциевого гомеостаза, стресс эндоплазматического ретикулума, окислительный стресс и гипоксия [10-13].

Дальнейшее изучение влияния митохондриальной динамики на развитие вирусной инфекции в организме человека расширит понимание взаимодействий «вирус-хозяин», их роли в патогенезе и поможет определить возможные рычаги воздействия на основные звенья патогенеза [14].

Изучение роли митохондриальной динамики в передаче и реализации различных «сигналов» иммунитета является весьма перспективным направлением. Недавние исследования указывают на роль митохондриальной динамики и митофагии в модуляции внутренней стратегии защиты организма от подавления вирусом [15].

Митохондриальное слияние и деление играют центральную роль в усилении или ослаблении передачи информации внутри клетки и выработки иммунного ответа. Слияние митохондрий служит для увеличения синтеза интерферона, а их деление приводит к снижению синтеза интерферона и провоспалительных цитокинов в ответ на вирусную инфекцию [16]. Отсутствие слияния приводит к потере потенциала митохондриальной мембраны в пораженных вирусом клетках. Также предполагается, что слияние митохондрий и возникающее в результате образование трубчатой митохондриальной сети вокруг участков репликации вируса способствует подавлению способности вируса к репликации [16-18].

Двойной механизм влияния вирусов на целостность и функционирование митохондрий обеспечивает вирусам гарантированное вмешательство в жизнедеятельность клетки организма хозяина, то есть человека. Вирусы непосредственно влияют на

жизнедеятельность митохондрий, нарушая их функционирование, а также воздействуют на митохондриальное функционирование опосредованно, посредством изменения клеточной среды [19].

Вирусная инфекция вызывает множество физиологических изменений в клетке-хозяине, и многие из этих изменений могут напрямую влиять на митохондриальную динамику и митофагию.

Коронавирус тяжелого острого респираторного синдрома (SARS-CoV) стал жизнеугрожающим патогеном для человека. Каким образом SARS-CoV ускользает от сигналов врожденного иммунитета, до настоящего времени недостаточно изучено. Однако точно определено, что вирус SARS-CoV после проникновения в клетку локализуется в митохондриях [20]. Он манипулирует митохондриальной динамикой и нацеливается на передачу сигналов митохондриального врожденного иммунитета, чтобы уклониться от врожденного иммунитета хозяина.

Несмотря на имеющиеся данные, требуется продолжение клинических исследований, чтобы полностью выяснить физиологическое значение усиленного митохондриального слияния в патогенезе вирусных заболеваний, так как многие вопросы остаются нерешенными.

Несомненно, что существует тесная связь между митохондриальной динамикой и вирусными инфекциями, но также важно определить, как участники митохондриальной динамики и митофагии по-разному регулируются во время развития в организме хозяина вирусных инфекций, и выяснить, каким образом вирусы используют эти изменения в своих интересах. Выяснение функциональной значимости митохондриальной динамики в процессе реализации звеньев патогенеза вирусного заболевания откроет новые возможности для разработки стратегий борьбы как с вирусными инфекциями, так и с их последствиями. Выраженная и длительно сохраняющаяся астения, миалгия, поражения желудочно-кишечного тракта и т.д., наблюдающиеся как в острой фазе COVID-19, так и при постковидном синдроме, связаны в значительной степени с вирусным поражением митохондриального аппарата при данном заболевании. В силу объективных причин еще неизвестны отдаленные последствия влияния вируса SARS-CoV-2 на репродуктивную систему, однако такое негативное влияние предполагается. При изучении патогенеза COVID-19 было обнаружено нарушение выработки женских половых гормонов, нарушения созревания яйцеклеток, и другие патологические изменения в функционировании женской репродуктивной системы. У мужчин также выявлено снижение экспрессии генов в ACE2-

позитивных клетках Лейдига и Сертоли, связанных с митохондриями, что свидетельствует о повышенном нарушении функции митохондрий у этих пациентов [21].

В будущих исследованиях необходимо стремиться к полному пониманию роли в развитии вирусной инфекции таких определяющих функций митохондрий, как биоэнергетика, апоптоз, врожденная противовирусная передача сигналов и др., что позволит досконально выяснить влияние вирусных инфекций на митохондрии и митохондриальную динамику.

Изучение функциональной значимости митохондриальной динамики и звеньев вирусного патогенеза откроет новые возможности для разработки стратегий борьбы с вирусными инфекциями и связанными с ними заболеваниями [8,22].

С патогенезом вируса SARS-CoV-2 ситуация аналогичная. На сегодняшний день тому, что митохондрии являются основной клеточной мишенью вируса SARS-CoV-2, получены достаточно убедительные доказательства:

- 1) компьютерный анализ показал, что РНК SARS-CoV-2 локализуется преимущественно в митохондриях,
- 2) обнаружено высокое сходство последовательностей между белками, кодируемыми SARS-CoV-2, и белками, локализованными в митохондриях,
- 3) экспериментальные данные выявили взаимодействие белков, кодируемых SARS-CoV-2, с митохондриями,
- 4) доказано изменение динамики функционирования митохондрий у пациентов с COVID-19 [19].

Известно, что для проникновения в клетку вирусу SARS-CoV-2 нужны два обязательных «элемента проникновения»: ангиотензин-превращающий фермент (англ.: angiotensin-convertingenzyme 2, ACE2), располагающийся в цитоплазматической мембране клеток, и мембрано-связанная сериновая протеаза (англ: transmembraneprotease, serine 2, TMPRSS2), которые содержатся в клетках различных органов и используются вирусом SARS-CoV-2 как транспорт, с помощью которого он преодолевает «входные ворота». С помощью TMPRSS2 активируется характерный для вируса SARS-CoV-2 шиповидный S-белок, называемый также спайковым белком, (англ.: spike-protein), вследствие чего вирус связывается с ACE2 и проникает вместе с ним в клетку. ACE2 и TMPRSS2 содержатся в различных тканях: в клетках органов дыхательной, пищеварительной систем, в головном мозге, сердце, надпочечниках, в органах мочевыводящей и репродуктивной систем, что и определяет обширный спектр симптомов и множественных поражений внутренних органов, которые могут быть вовлечены в патологический процесс именно за счет

повреждения митохондриального аппарата клеток, не ограничиваясь очевидной, «респираторной» симптоматикой.

Как уже упоминалось, первоначально предполагали, что основным органом, участвующим в патогенезе COVID-19, являются легкие, однако накопленный со временем объем клинических данных продемонстрировал, что COVID-19 является мультисистемным заболеванием с чрезвычайно разнообразными проявлениями. Широкое распространение ACE2 и TMPRSS2 в организме человека объясняет то, что вирус потенциально может использовать множество органов в качестве «входных ворот» для вируса. Также возможность значительных мультисистемных повреждений обусловлена прямой вирусной токсичностью SARS-CoV-2, нарушением регуляции иммунного ответа хозяина, вовлечением ренин-ангиотензиновой системы в патологический процесс, что вызывает достаточно специфическую воспалительную реакцию в ответ на инфекционное воздействие и тромбоз макро- и микрососудов.

Процесс жизнедеятельности вируса SARS-CoV-2 в клетках человека приводит к митохондриальной дисфункции, а так как основной функцией митохондрии является выработка энергии, в результате повреждения митохондрий возникает дефицит образования энергии в клетках. (см. рис.).

Этот патологический процесс организм пытается компенсировать метаболическим переключением на гликолиз, протекающий в основном в цитоплазме, что, в свою очередь, приводит к усиленной системной и местной воспалительных реакций, выражается в окислительном стрессе, повышенной продукции активных форм кислорода (АФК) и клинически проявляется усугублением тяжести течения COVID-19.

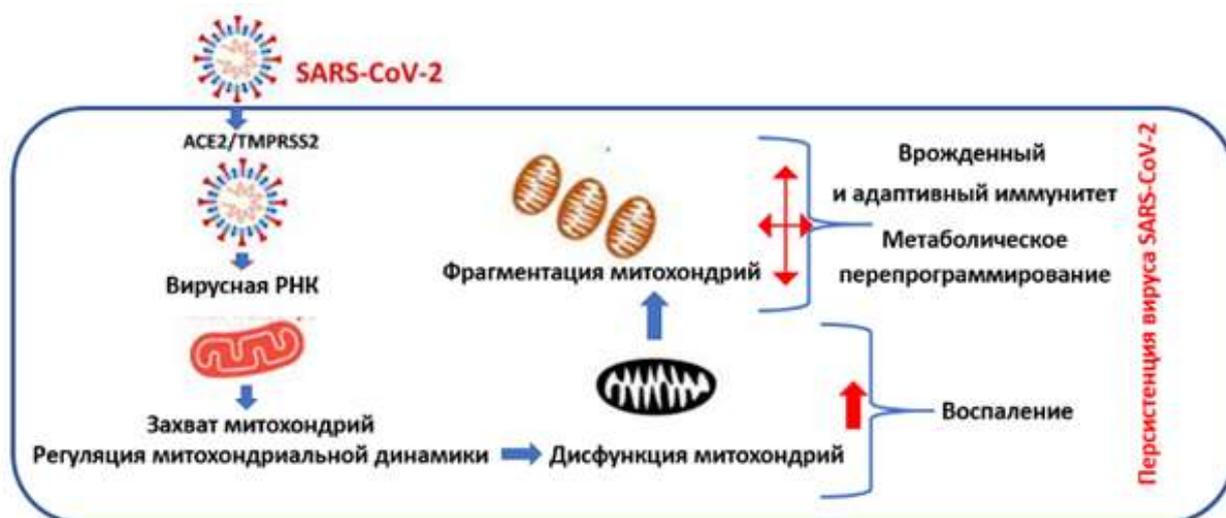


Рисунок. Схема распространение вируса SARS-CoV-2 в клетке [20]

В частности, как только вирусные геномы распознаются врожденной иммунной системой, индуцируемые ретиноевой кислотой ген I (RIG-I)-подобные рецепторы (RLR), взаимодействуют с митохондриальным противовирусным сигнальным белком (MAVS). MAVS, в свою очередь, активирует внутриклеточный сигнальный каскад, индуцирующий транскрипцию генов, кодирующих интерфероны типа I, которые, в свою очередь, влияют на экспрессию митохондриальных генов и компоненты врожденного иммунитета.

Таким образом, становится очевидно, что митохондрии должны стать важнейшей мишенью для лекарственной и нелекарственной терапии как во время острого периода COVID-19, так и во время реабилитации, поскольку восстановление митохондриальной функции определяет выздоровление пациентов с COVID-19 [24-27].

Установлено, что несмотря на важное регуляторное участие митохондрий в иммунной системе, ответ митохондрий на внедрение в клетку вируса SARS-CoV-2 в значительной степени игнорируется. Анализ секвенирования РНК в морфологических образцах дыхательных путей показал, что экспрессия генов в митохондриальном геноме или в ядре на появление в клетке SARS-CoV-2 недостаточна [26].

При анализе данных секвенирования РНК как массовых, так и одиночных клеток у пациентов с COVID-19 было обнаружено, что по сравнению с контрольной группой наблюдается значительное снижение уровней экспрессии генов митохондриальной ДНК (мтДНК) в образцах из различных органов. Изменение экспрессии гена мтДНК преимущественно происходит в клетках иммунной системы, тогда как эпителиальные клетки дыхательных путей имеют тенденцию демонстрировать менее заметные изменения. Данные различия связаны, вероятно, с различными механизмами образования энергии в клетке. Выбор механизма зависит, в частности, от типа ткани, где вырабатывается энергия, и типа клеток, дающих отрицательный ответ на регуляцию экспрессии митохондриальных генов у пациентов с COVID-19. Восстановление митохондриальной функции определяет улучшение состояния здоровья пациентов с COVID-19, что подчеркивает митохондрии как важную мишень для лечения [26].

Одна из основных опасностей группы вирусов SARS-CoV заключается в том, что легкое течение на ранних стадиях развития инфекционного процесса может стремительно перерасти в острый респираторный дистресс-синдром (ОРДС) и полиорганную недостаточность. Вирус SARS-CoV-2 может эффективно изменять профиль цитокинов, способствуя выработке провоспалительных генов и блокируя стимуляцию генов интерферона. Для этого процесса предназначен целый арсенал вирусных белков, и митохондрии хозяина играют ключевую роль в раннем ответе на инфекцию [28].

Во время борьбы с вирусной инфекцией механизм клеточной защиты систематически индуцирует ряд цитокинов (как про-, так и противовоспалительных), что в некоторых случаях может привести к гиперстимуляции иммунного ответа в петле положительной обратной связи [29-31].

Эти процессы приводят к катастрофическому повреждению окружающих клеток, что клинически проявляется симптомами лихорадки, выраженной интоксикации, полиорганной недостаточностью [32,33]. Подобная реакция наблюдается не только у пациентов с COVID-19, но и при гриппе, а также при заражении вирусами MERS-CoV и SARS-CoV, приводящих к тяжелому респираторному дистресс-синдрому и повышению уровня смертности [32,34].

Возникает вопрос: может ли в митохондриях точно регулироваться иммунный ответ таким образом, чтобы предотвратить недостаточную или чрезмерную реакцию иммунных клеток? Поскольку митохондрии обеспечивают первую линию защиты от вирусной инфекции, то сигналы, сходящиеся в митохондриях, должны жестко регулироваться, чтобы предотвратить случайное повреждение тканей хозяина [34].

Компьютерное моделирование демонстрирует, что вирус SARS-CoV-2, внедряясь в клетку, влияет на морфологию митохондрий и компонентов дыхательной цепи, таким образом манипулируя энергетическим обменом. Вследствие деятельности SARS-CoV-2 наблюдается снижение выработки АТФ и увеличение продукции АФК, что является результатом измененной функции митохондрий и активности дыхательной цепи. Кроме того, под воздействием вируса митохондрии уменьшаются в размере, а внутрикристаллическое пространство и плотность матрикса в инфицированных клетках увеличиваются. Оказавшись внутри клетки, SARS-CoV-2 транслирует свой генетический материал в ядро после высвобождения в цитоплазму [33]. SARS-CoV-2, вероятно, манипулирует функцией митохондрий для того, чтобы подавить противовирусный ответ иммунной системы хозяина. Возникающее в результате нарушение энергетического метаболизма и продукции АТФ может привести к множественным нарушениям вследствие энергетического дефицита клеток [33]. Кроме того, предполагается, что АФК продуцируются все чаще, особенно в тяжелых случаях COVID-19 из-за гипоксии, цитокинового шторма и дисфункции митохондрий. Это может привести к окислительному стрессу и способствовать усилению воспаления [36].

Более высокие уровни АФК могут привести к большему апоптозу и, следовательно, к потере, в частности, функциональных кардиомиоцитов и распространению вирусных частиц, что объясняет высокую частоту кардиальных проявлений COVID-19. С другой

стороны, более высокий уровень апоптоза также может привести к более эффективной элиминации вируса и предотвращению развития хронических заболеваний: известно, например, что высокие показатели апоптоза коррелируют с функциональным восстановлением у пациентов с миокардитом, тогда как ингибирование апоптоза коррелирует с хроническим миокардитом [31,35].

Таким образом, установлено, что вирусные белки также нуждаются в митохондриальной энергии, поэтому они захватывают митохондрии для собственного выживания и репликации РНК, модулируя митохондриальную динамику. Клеткам хозяина, тем временем, необходимо изменить метаболизм таким образом, чтобы купировать митохондриальную дисфункцию, обеспечить синтез АТФ для собственных нужд, и подавить оксидативный стресс. При достижении этой цели будет нарушен процесс репликации РНК вируса и созданы условия для морфологического и функционального восстановления пораженной вирусом SARS-Cov-2 клетки хозяина, а также будет обеспечен адекватный клеточный иммунный ответ на внедрение вируса [31].

Пациенты из группы риска (пожилые, лица, страдающие сахарным диабетом, онкологическими заболеваниями и т.д.) уже имеют в связи со своим основным заболеванием нарушение функционирования митохондрий, что приводит к прооксидантному окислительно-восстановительному дисбалансу на клеточном уровне. Это связано с дисбалансом клеточного рН, благоприятным для присутствия протонов, которые облегчают взаимодействие между вирусом и рецептором ACE2, таким образом облегчая его проникновение в клетку [37-39].

Кроме того, старение организма и митохондриальные заболевания усугубляются блокадой рецепторов ACE2 и их активации, блокируя их физиологическую функцию и сосудорасширяющее, антиоксидантное, подщелачивающее и противовоспалительное действие, при этом усиливая процессы окисления, воспаления и вазоконстрикции [40].

Митохондрии являются важнейшими органеллами клетки, ответственными не только за производство энергии, но также участвующими в биосинтезе метаболитов, апоптозе, некоторых аспектах иммунного ответа и т.д. Энергетический обмен играет ключевую роль в клетках, участвующих во врожденном иммунитете. По этой причине поддержание целостности и активности митохондриальной сети является ключевым аспектом функционирования иммунной системы. Селективная митохондриальная аутофагия (митофагия) участвует в контроле количества митохондрий в клетке путем удаления поврежденных органелл, что помогает клетке выживать и реагировать на агрессии, включая

инфекции. Дефицитная функция механизма аутофагии приведет к обострению воспалительной реакции [40,41].

Кроме того, было высказано предположение, что механизм, с помощью которого SARS-CoV-2 ускользает от врожденного иммунного надзора, основан на митохондриальных изменениях, что делает стареющие митохондрии фактором повышения восприимчивости к вирусу и ключевым агентом в уклонении от иммунного ответа [42].

Таким образом, лекарственная терапия, физиотерапевтические и иные процедуры, способствующие восстановлению морфологической и функциональной состоятельности митохондрий, будут оказывать как защитное действие, снижающее восприимчивость к вирусу SARS-CoV-2, так и уменьшать обусловленные инфекцией патологические эффекты.

В настоящее время имеется много публикаций, посвященных роли витаминов и микроэлементов в профилактике и лечении различных заболеваний, в том числе и COVID-19. Не подвергается сомнению тот факт, что для поддержания жизнедеятельности и защиты от болезней организма в целом, и в частности структурной целостности и выполнения своих функций митохондриями, необходимо адекватное поступление в организм различных витаминов, в первую очередь группы В (В1, В2, В3, В5, В6), С, Д, Е; микроэлементов (железо, магний, селен, медь, цинк); аминокислот, жирных кислот и т.д. Необходимые вещества поступают в организм с пищей, в качестве дополнительной витаминотерапии, применяются в виде лекарственных препаратов. Несомненно, существенное значение имеют факторы общего состояния здоровья: положительное влияние оказывает образ жизни человека с наличием достаточного количества часов сна, физической активности, и пагубное – наличие стрессов, гиподинамии, хронические заболевания, особенно в состоянии декомпенсации. Все упомянутые вещества и факторы образа жизни человека играют роль в прогнозе исхода и тяжести течения COVID-19. Результаты клинических исследований эффективности витаминотерапии и приема микроэлементов для лечения острой фазы COVID-19 достаточно многочисленны, однако результаты их несколько противоречивы. Тем не менее активно изучаются способности витаминов и макроэлементов воздействовать на элементы воспалительных реакций, вызванных вирусом SARS-CoV-2, в частности, способность витамина С защищать организм от окислительного стресса, и возможности приема высоких доз витамина С для лечения COVID-19. Вероятнее всего, в ближайшее время будет сформировано мнение относительно возможности использования в лечении COVID-19 витамина Д [43-47].

Крайне интересным для поддержания митохондрий представляется использование субстанций, которые принимают участие в биохимических реакциях выработки АТФ.

Возможность использования данных веществ в качестве лекарственных препаратов подтверждается тем, что при изучении патогенеза COVID-19 воздействие вируса SARS-CoV-2 на организм человека сопровождалось метаболизмом с более низким уровнем эндогенного биосинтеза элементов биохимических цепочек образования АТФ. К таким веществам можно отнести янтарную кислоту, фосфокреатин, коэнзим Q10, левокарнитин, цитохром С, мексидол, цитруллина малат, триметазидин [48-49,52].

Формирование доказательной базы посредством проведения клинических исследований затрудняет проведение оценки эффективности ввиду чрезвычайно широкой фенотипической вариабельности необходимых доз препаратов для купирования митохондриальной недостаточности, сложности сравнения в группах по оценке астенических и тп. симптомов. Таким образом, в первую очередь необходима разработка унифицированных объективных критериев оценки для формирования выводов высокого уровня достоверности.

Тем не менее, исходя из биохимических основ, очевидно, что в состоянии митохондриальной дисфункции имеется дефицит АТФ, как универсального источника энергии, необходимой для осуществления биохимических реакций с участием поступающих в организм питательных веществ и лекарственных препаратов. Может сформироваться патологический круг, в котором ввиду дефицита АТФ будет затруднительно способствовать дальнейшей выработке АТФ в митохондриях, так как для осуществления биохимических реакций также необходима энергия. Данное явление широко изучено при ишемии миокарда [50,51]. Таким образом, при развитии митохондриальной недостаточности дополнительное введение субстрата биохимических реакций может быть неэффективно ввиду невозможности его переработать, так как данные процессы тоже потребуют затраты энергии. Выходом их сложившейся ситуации может стать использование веществ, выработка АТФ с помощью которых максимально проста. Несомненным лидером в данной ситуации является фосфокреатин, субстанция, которая является макроэргическим соединением. Распад поступающих в организм питательных веществ обеспечивает процессы жизнедеятельности посредством высвобождения свободной энергии, – той части химической энергии питательных веществ, которая может быть использована для выполнения полезной работы. Для того, чтобы быть использованной, свободная энергия аккумулируется в макроэргических соединениях (макроэргах), которые затем используются для образования АТФ. Из фосфокреатина без дополнительных трансформаций образуется АТФ из АДФ путем присоединения фосфатной группы от фосфокреатина: $\text{Фосфокреатин} + \text{АДФ} = \text{АТФ} + \text{Креатин}$. Важно, что

данная биохимическая реакция не требует дополнительной затраты энергии и может осуществляться в состоянии митохондриальной дисфункции. Также важно, что фосфокреатин как лекарственный препарат вводится внутривенно, что обеспечивает стопроцентную биодоступность [9,51,52].

Несомненную важность в повышении функциональной способности митохондрий имеет также физическая активность. Важна как ЛФК, которую необходимо начинать как можно раньше, так и прогулки на свежем воздухе.

В арсенале врачей также имеются также физиотерапевтические процедуры, способные улучшить возможности восстановления поврежденной функции митохондрий при COVID-19: магнитотерапия, лазерная терапия, баротерапия, а также различные процедуры, относящиеся к гидротерапии (ванны, души, подводный массаж, обливания, обертывания).

Подводя итог, необходимо отметить, что работа по изучению патогенеза COVID-19, методам лечения и реабилитации данного заболевания далека от завершения. Описанные выше механизмы развития заболевания с вовлечением митохондрий тем не менее не вызывают сомнений, что косвенно доказывается симптоматикой, свойственной митохондриальной недостаточности. Аномально длительное сохранение симптомов говорит о выраженности повреждений митохондриального аппарата и крайней важности восстановления его работы для выздоровления. Понимание патогенеза развития процесса и целенаправленное воздействие на основные звенья патогенеза является ключевыми моментами для успеха в лечении заболеваний, в том числе COVID-19. Обозначенные методы лечения уже показали свою высокую клиническую эффективность, однако требуют и дальнейшего укрепления доказательной базы.

Конфликт интересов: авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Литература / References:

1. Kumar A., Narayan R.K., Prasoon P., Kumari C., Kaur G., Kumar S., Kulandhasamy M., Sesham K., Pareek V., Faiq M.A., Pandey S.N., Singh H.N., Kant K., Shekhawat P.S., Raza K., Kumar S. (2021). COVID-19 Mechanisms in the Human Body – What We Know So Far. *Front Immunol.* 12: 693938. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2021.693938>.
2. Международный классификатор болезней (МКБ-10). [International classifier of diseases (ICD-10)] (in Russ.). URL: <https://mkb-10.com/index.php?pid=23014>.

3. World Health Organization. ICD codes for emergency use during a COVID-19 disease outbreak. URL: <https://www.who.int/classifications/classification-of-diseases/emergency-use-icd-codes-for-covid-19-disease-outbreak>.
4. Lopez-Leon S., Wegman-Ostrosky T., Perelman C. et al. More than 50 Long-term effects of COVID-19: a systematic review and meta-analysis. medRxiv [Preprint]. 2021; 30: 2021.01.27.21250617. <https://doi.org/10.1101/2021.01.27.21250617>.
5. Соколов А.В., Лебедев Н.Н., Разумов А.Н. Эффективность единой программы реабилитационно-восстановительного лечения для переболевших COVID-19 в условиях санатория "Газпром". Russian Journal of Rehabilitation Medicine. 2021; 1: 3-16. [Sokolov A.V., Lebedev N.N., Razumov A.N. Efficiency of the unified program of rehabilitation and recovery treatment for COVID-19 diseased in the conditions of the sanatorium of "Gazprom". Russian Journal of Rehabilitation Medicine. 2021; 1: 3-16. (in Russ.)]
6. Фесюн А.Д., Лобанов А.А., Рачин А.П., Яковлев М.Ю., Андронов С.В., Кончугова Т.В., Гильмутдинова И.Р., Барашков Г.Н., Митрошкина Е.Е., Богданова Е.Н., Лебедев Я.О., Никитина А.М. Вызовы и подходы к медицинской реабилитации пациентов, перенесших осложнения Covid-19. Вестник восстановительной медицины. 2020; 3(97): 3-13. [Fesyun A.D., Lobanov A.A., Rachin A.P., Yakovlev M.Y., Andronov S.V., Konchugova T.V., Gilmutdinova I.R., Barashkov G.N., Mitroshkina E.E., Bogdanova E.N., Lebedev YA, Nikitina A.M. Challenges and approaches to medical rehabilitation of patients with Covid-19 complications. Bulletin of Rehabilitation Medicine. 2020; 3(97): 3-13. (in Russ.)] <https://doi.org/10.38025/2078-1962-2020-97-3-3-13>.
7. Путин М.Е., Цибарев А.Н., Соколов А.В., Лебедев Н.Н. Организация реабилитационно-восстановительного лечения работников, переболевших COVID-19, в системе производственной медицины ПАО "Газпром". Russian Journal of Rehabilitation Medicine. 2021; 1: 70-82. [Putin M.E., Tsibarev A.N., Sokolov A.V., Lebedev N.N. Organization of rehabilitation and recovery treatment for of patients with Covid-19 complications in the industrial medicine system of PJSC "Gazprom". Russian Journal of Rehabilitation Medicine. 2021; 1:70-82. (in Russ.)]
8. Khan M., Syed G.H., Kim S.J., Siddiqui A. Mitochondrial dynamics and viral infections: A close nexus. Biochimica et biophysica acta. 2015; 1853(10, Part B): 2822–2833. <https://doi.org/10.1016/j.bbamcr.2014.12.040>.
9. Волков Н.И. Биохимия мышечной деятельности. М.: Олимпийский спорт. 2001. 503 с. [Volkov N.I. Biochemistry of muscular activity. M.: Olympic sport. 2001. 503 p.] (in Russ.)]
10. Detmer S.A., Chan D.C. Functions and dysfunctions of mitochondrial dynamics. Nat Rev Mol Cell Biol. 2007; 8(11): 870-9. <https://doi.org/10.1038/nrm2275>.
11. Su B., Wang X., Zheng L., Perry G., Smith M.A., Zhu X. Abnormal mitochondrial dynamics and neurodegenerative diseases. Biochim. Biophys. Acta. 2010; 1802: 135–142. <https://doi.org/10.1016/j.bbadis.2009.09.013>.
12. Chan D.C. Mitochondria: dynamic organelles in disease, aging, and development. Cell. 2006; 125(7): 1241-52. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2006.06.010>.

13. Anand S.K., Tikoo S.K. Viruses as modulators of mitochondrial functions. *Adv Virol.* 2013; 2013: 738794. <https://doi.org/10.1155/2013/738794>.
14. Claus C., Liebert U.G. A renewed focus on the interplay between viruses and mitochondrial metabolism. *Arch Virol.* 2014; 159(6): 1267-77. <https://doi.org/10.1007/s00705-013-1841-1>.
15. Castanier C., Garcin D., Vazquez A., Arnoult D. Mitochondrial dynamics regulate the RIG-I-like receptor antiviral pathway. *EMBO Rep.* 2010; 11: 133–138. <https://doi.org/10.1038/embor.2009.258>.
16. Koshihara T., Yasukawa K., Yanagi Y., Kawabata S. Mitochondrial membrane potential is required for MAVS-mediated antiviral signaling. *Sci. Signal.* 2011; 4(158): ra7. <https://www.science.org/doi/10.1126/scisignal.2001147>.
17. West A.P., Shadel G.S., Ghosh S. Mitochondria in innate immune responses. *Nat. Rev. Immunol.* 2011; 11: 389–402. <https://doi.org/10.1038/nri2975>.
18. Onoguchi K., Onomoto K., Takamatsu S., Jogi M., Takemura A., Morimoto S., Julkunen I., Namiki H., Yoneyama M., Fujita T. Virus-infection or 5'ppp-RNA activates antiviral signal through redistribution of IPS-1 mediated by MFN1. *PLoS Pathog.* 2010; 6(7): e1001012. <https://doi.org/10.1371/journal.ppat.1001012>.
19. Seth R.B., Sun L., Ea C.K., Chen Z.J. Identification and characterization of MAVS, a mitochondrial antiviral signaling protein that activates NF-kappaB and IRF 3. *Cell.* 2005; 122: 669–682. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2005.08.012>.
20. Shi C.S., Qi H.Y., Boullaran C., Huang N.N., Abu-Asab M., Shelhamer J.H., Kehrl J.H. SARS-coronavirus open reading frame-9b suppresses innate immunity by targeting mitochondria and the MAVS/TRAF3/TRAF6 signalosome. *J. Immunol.* 2014; 193: 3080–3089. <https://doi.org/10.4049/jimmunol.1303196>.
21. Wang Z., Xu X. scRNA-seq profiling of human testes reveals the presence of the ACE2 receptor, A target for SARS-CoV-2 infection in spermatogonia, Leydig and Sertoli cells. *Cells.* 2020; 9(4): 920. <https://doi.org/10.3390/cells9040920>.
22. Lai J.H., Luo S.F., Ho L.J. Operation of mitochondrial machinery in viral infection-induced immune responses. *Biochem Pharmacol.* 2018; 156: 348-356. <https://doi.org/10.1016/j.bcp.2018.08.044>.
23. Singh K.K., Chaubey G, Chen J.Y., Suravajhala P. Decoding SARS-CoV-2 hijacking of host mitochondria in COVID-19 pathogenesis. *Am J Physiol Cell Physiol.* 2020; 319(2): C258-C267. <https://doi.org/10.1152/ajpcell.00224.2020>.
24. Ajaz S., McPhail M.J., Singh K.K., Mujib S., Trovato F.M., Napoli S. and Agarwal K. Mitochondrial metabolic manipulation by SARS-CoV-2 in peripheral blood mononuclear cells of patients with COVID-19. *American Journal of Physiology-Cell Physiology.* 2021; 320(1): C57-C65. <https://doi.org/10.1152/ajpcell.00426.2020>.
25. Sun J., Liu Q., Zhang X., Dun S., Liu L. Mitochondrial hijacking: a potential mechanism for SARS-CoV-2 to impair female fertility. *Med Hypotheses.* 2022; 25: 110778. <https://doi.org/10.1016/j.mehy.2022.110778>.

26. Medini H., Zirman A., Mishmar D. Immune system cells from COVID-19 patients display compromised mitochondrial-nuclear expression co-regulation and rewiring toward glycolysis. *iScience*. 2021; 24(12): 103471. <https://doi.org/10.1016/j.isci.2021.103471>.
27. Srinivasan K., Pandey A.K., Livingston A., Venkatesh S. Roles of host mitochondria in the development of COVID-19 pathology: Could mitochondria be a potential therapeutic target? *Mol Biomed*. 2021; 2: 38. <https://doi.org/10.1186/s43556-021-00060-1>.
28. Maier H.J., Bickerton E., Britton P. Coronaviruses: Methods and protocols. Part of the book series: *Methods in Molecular Biology*. 2015; 1282; 1-282. <https://doi.org/10.1007/978-1-4939-2438-7>.
29. Geoghegan J.L., Senior A.M., Di Giallonardo F., Holmes E.C. Virological factors that increase the transmissibility of emerging human viruses. *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* 2016; 113: 4170–4175. <https://doi.org/10.1073/pnas.1521582113>.
30. Shrivastava G., León-Juárez M., García-Cordero J., Meza-Sánchez D.E., Cedillo-Barrón L. Inflammasomes and its importance in viral infections. *Immunol. Res.* 2016; 64; 1101–1117. <https://doi.org/10.1007/s12026-016-8873-z>.
31. Orzalli M.H., Kagan J.C. Apoptosis and necroptosis as host defense strategies to prevent viral infection. *Trends Cell Biol.* 2017; 27: 800–809. <https://doi.org/10.1016/j.tcb.2017.05.007>.
32. Dutta S., Das N., Mukherjee P. Picking up a Fight: Fine Tuning Mitochondrial Innate Immune Defenses Against RNA Viruses. *Front Microbiol.* 2020; 11: 1990. <https://doi.org/10.3389/fmicb.2020.01990>.
33. Hackbart M., Deng X., Baker S.C. Coronavirus endoribonuclease targets viral polyuridine sequences to evade activating host sensors. *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* 2020; 117: 8094–8103. <https://doi.org/10.1073/pnas.1921485111>.
34. Liang Y., Wang M.L., Chien C.S., Yarmishyn A.A., Yang Y.P., Lai W.Y. et al. Highlight of immune pathogenic response and hematopathologic effect in SARS-CoV, MERS-CoV, and SARS-Cov-2 infection. *Front. Immunol.* 2020; 11: 1022. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2020.01022>.
35. Ho H.T., Peischarde S., Strutz-Seebohm N., Klingel K., Seebohm G. Myocardial Damage by SARS-CoV-2: Emerging Mechanisms and Therapies. *Viruses*. 2021; 13(9): 1880. <https://doi.org/10.3390/v1309188>.
36. Cecchini R., Cecchini A.L. SARS-CoV-2 infection pathogenesis is related to oxidative stress as a response to aggression. *Med. Hypotheses*. 2020; 143: 110102. <https://doi.org/10.1016/j.mehy.2020.110102>.
37. Haas R.H. Mitochondrial Dysfunction in Aging and Diseases of Aging. *Biology (Basel)*. 2019; 8(2): 48. <https://doi.org/10.3390/biology8020048>.
38. Quiles J.L., Rivas-García L., Varela-López A., Llopis J., Battino M., Sánchez-González C. Do nutrients and other bioactive molecules from foods have anything to say in the treatment against COVID-19? *Environmental research*. 2020; 191: 110053. <https://doi.org/10.1016/j.envres.2020.110053>.

39. Yao Y., Lawrence D.A. Susceptibility to COVID-19 in populations with health disparities: Posited involvement of mitochondrial disorder, socioeconomic stress, and pollutants. *J Biochem Mol Toxicol.* 2021; 35(1): e22626. <https://doi.org/10.1002/jbt.2262>.
40. Gheblawi M., Wang K., Viveiros A., Nguyen Q., Zhong J.-C., Turner A.J., Raizada M.K., Grant M.B., Oudit G.Y. Angiotensin-converting enzyme 2: SARS-CoV-2 receptor and regulator of the renin-angiotensin system: celebrating the 20th anniversary of the discovery of ACE2. *Circ. Res.* 2020; 126: 1456–1474. <https://doi.org/10.1161/CIRCRESAHA.120.317015>.
41. Michaličková D., Hrnčíř T., Canová N.K., Slanař O. Targeting Keap 1/Nrf 2/ARE signaling pathway in multiple sclerosis. *Eur. J. Pharmacol.* 2020; 873: 172973. <https://doi.org/10.1016/j.ejphar.2020.172973>.
42. Malavolta M., Giacconi R., Brunetti D., Provinciali M., Maggi F. Exploring the relevance of senotherapeutics for the current SARS-CoV-2 emergency and similar future global health threats. *Cells.* 2020; 9(4): 909. <https://doi.org/10.3390/cells9040909>.
43. Shakoor H., Feehan J., Al Dhaheri A.S., Ali H.I., Platat C., Ismail L.C., Apostolopoulos V., Stojanovska L. Immune-boosting role of vitamins D, C, E, zinc, selenium and omega-3 fatty acids: Could they help against COVID-19? *Maturitas.* 2021; 143: 1-9. <https://doi.org/10.1016/j.maturitas.2020.08.003>.
44. Cámara M., Sánchez-Mata M.C., Fernández-Ruiz V., Cámara R.M., Cebadera E., Domínguez L. A Review of the Role of Micronutrients and Bioactive Compounds on Immune System Supporting to Fight against the COVID-19 Disease. *Foods.* 2021; 10(5): 1088. <https://doi.org/10.3390/foods10051088>.
45. Junaid K., Ejaz H., Abdalla A.E., Abosalif K., Ullah M.I., Yasmeen H., Younas S., Hamam S., Rehman A. Effective Immune Functions of Micronutrients against SARS-CoV-2. *Nutrients.* 2020; 12(10): 2992. <https://doi.org/10.3390/nu12102992>.
46. Alexander J., Tinkov A., Strand T.A. Alehagen U., Skalny A., Aaseth J. Early Nutritional Interventions with Zinc, Selenium and Vitamin D for Raising Anti-Viral Resistance Against Progressive COVID-19. *Nutrients.* 2020; 12(8): 2358. <https://doi.org/10.3390/nu12082358>.
47. Bae M., Kim H. The Role of Vitamin C, Vitamin D, and Selenium in Immune System against COVID-19. *Molecules.* 2020; 25: 5346. <https://doi.org/10.3390/molecules25225346>.
48. Sumbalova Z., Kucharska J., Palacka P., Rausova Z., Langsjoen P.H., Langsjoen A.M., Gvozdjakova A. Platelet mitochondrial function and endogenous coenzyme Q10 levels are reduced in patients after COVID-19. *Bratisl Lek Listy.* 2022; 123(1): 9-15. https://doi.org/10.4149/BLL_2022_002.
49. Derouiche S. Oxidative Stress Associated with SARS-Cov-2 (COVID-19) Increases the Severity of the Lung Disease - A Systematic Review. *J Infect Dis Epidemiol*; 2020; 6: 121. <https://doi.org/10.23937/2474-3658/1510121>.
50. Whittington H.J., Ostrowski P.J., McAndrew D.J., Cao F., Shaw A., Eykyn T.R., Lake H. A., Tyler J., Schneider J.E., Neubauer S., Zervou S., Lygate C.A. Over-expression of mitochondrial creatine kinase in the murine heart improves functional recovery and protects against injury following ischaemia-reperfusion. *Cardiovascular research.* 2018; 114(6): 858–869. <https://doi.org/10.1093/cvr/cvy054>.

51. Guimarães-Ferreira L. Role of the phosphocreatine system on energetic homeostasis in skeletal and cardiac muscles. *Einstein* (Sao Paulo, Brazil). 2014; 12(1): 126–131. <https://doi.org/10.1590/S1679-45082014RB2741>.
52. Регистр лекарственных средств России [Register of Medicines of Russia] (in Russ.). URL: <https://www.rlsnet.ru/>.

MITOCHONDRIA ARE ONE OF THE KEY TARGETS IN THE REHABILITATION OF PATIENTS AFTER COVID-19

Fesyun A.D., Yakovlev M.Yu., Tumanova-Ponomareva N.F.

Federal State Budgetary Institution National Medical Research Center for Rehabilitation and Balneology, Ministry of Health of Russia, Moscow, Russia

Abstract. The article presents review of the pathogenesis of COVID-19 and mitochondrial insufficiency caused by the SARS CoV-2 virus. The mechanisms of virus penetration into the cell and its further spread are considered. The role of mitochondrial dynamics disorders in the pathogenesis of COVID-19 is considered. The article provides a justification for the need to use mitochondria as an important target for the treatment of the acute period and rehabilitation of patients with COVID-19, since the restoration of mitochondrial function determines recovery. The main methods of treatment of mitochondrial dysfunction in COVID-19 are described.

Keywords: pathogenesis of COVID-19, SARS-CoV-2, mitochondrial dysfunction, ATP.

Сведения об авторах

Фесюн Анатолий Дмитриевич, д.м.н., и.о. директора ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр реабилитации и курортологии» Минздрава России, ORCID ID: <http://orcid.org/0000-0003-3097-8889>

Яковлев Максим Юрьевич, д.м.н., заместитель директора по стратегическому развитию медицинской деятельности, ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр реабилитации и курортологии» Минздрава России, ORCID ID: <http://orcid.org/0000-0002-9996-6176>

Туманова-Пономарева Наталья Федоровна, к.м.н., врач – клинический фармаколог, начальник отдела анализа лекарственного обеспечения и оборота медицинских изделий ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр реабилитации и курортологии» Минздрава России, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-7021-857X>

УДК 616.5-003.92:615.844.6/837.3:577.334

**ЦИТОКИНОВЫЙ ПРОФИЛЬ У БОЛЬНЫХ С ХРОНИЧЕСКИМ
ГЕНЕРАЛИЗОВАННЫМ ПАРОДОНТИТОМ И ЕГО ДИНАМИКА ПРИ
ПРИМЕНЕНИИ НЕМЕДИКАМЕНТОЗНЫХ ТЕХНОЛОГИЙ**

Дзгоева И.В.*

Общество с ограниченной ответственностью «Витам», г. Москва, Россия

Резюме. Выполненное исследование посвящено оценке уровня провоспалительных цитокинов и медиаторов воспаления при проведении комплексного лечения больных хроническим генерализованным пародонтитом с применением инфракрасной лазеротерапии и нормобарической интервальной гипоксической тренировки. Установленный высокий уровень цитокинов в крови указывает на патогенетическую значимость иммунопатологического механизма в развитии хронического воспалительно-деструктивного процесса в тканях пародонта и развитии системной воспалительной реакции. Показано, что дополнение стандартного протокола лечения больных пародонтитом курсовым применением лазеротерапии и гипоксической тренировки вызывает снижение концентрации провоспалительных факторов иммунной природы, что свидетельствует о проявлении иммуномодулирующей активности физиотерапевтических факторов. Комплексное использование лазерного излучения на ткани пародонта и тренирующего влияния гипоксии реализуется по механизму аддитивного синергизма и сопровождается развитием максимально выраженного корригирующего эффекта в отношении цитокинов и гистамина.

Ключевые слова: хронический генерализованный пародонтит, лазеротерапия, нормобарическая интервальная гипоксическая тренировка, цитокины, гистамин.

* Адрес для переписки:

Дзгоева Илона Васильевна, dzgoeva.ilona94@mail.ru

Цитирование: Дзгоева И.В. Цитокиновый профиль у больных с хроническим генерализованным пародонтитом и его динамика при применении немедикаментозных технологий. *Russian Journal of Environmental and Rehabilitation Medicine*. 2022. 1: 49-62.

Введение

Воспалительные заболевания пародонта, обусловленные воздействием патогенного фактора, характеризуются дисбалансом иммунных механизмов и нарушениями реактивности организма, которые проявляются апоптозом лимфоцитов, наработкой суперантигенов, нарушением равновесия в системе цитокинов, высоким уровнем простагландинов и матриксных протеиназ в зоне хронического воспаления [1]. Одним из объективных параметров развития иммунопатологических реакций, приводящих к рецидивирующему течению заболевания и определяющих активность хронического воспаления, является динамика цитокинового профиля, и в первую очередь, уровня провоспалительных интерлейкинов 1 и 6 (ИЛ-1 и ИЛ-6), а также фактора некроза опухоли (ФНО- α) [2-4]. Большинство исследований, выполненных в этом направлении, посвящены состоянию локального иммунитета, когда концентрация цитокинов определяется в слюне или жидкости десневых карманов [5-7], тогда как исследования системных иммунных механизмов, вовлеченных в воспалительный процесс тканей пародонта, носят единичный характер [8].

Между тем заболевания пародонта с позиций хронического воспаления имеют ряд системных последствий в виде усиления воспалительных и иммунных реакций с высвобождением ряда медиаторов воспаления и цитокинов, проявляют коморбидность с сердечно-сосудистыми заболеваниями, атеросклерозом, сахарным диабетом, ожирением, артритом, патологией нервной системы и др. [9-11]. В этой связи исследования, направленные на разработку методов коррекции системных механизмов воспаления у больных хроническим генерализованным пародонтитом (ХГП), оцениваемых по регрессу провоспалительных факторов и нормализации цитокинового профиля, приобретают не только теоретическую значимость, но и перспективу практического применения. В этом плане особого внимания заслуживают немедикаментозные методы восстановительной медицины, комплексное применение которых оказывает активирующее влияние на саногенетические процессы как в зоне патологического очага, так и на уровне системной регуляции процессов восстановления [12-14]. Из широкого спектра таких методов можно выделить два, которые позволяют рассчитывать на высокую терапевтическую эффективность при их комплексном применении: низкоинтенсивное инфракрасное лазерное излучение (НИЛИ) с выраженным местным влиянием на процессы микроциркуляции в тканях пародонта и бактерицидным эффектом [15-17] и нормобарическую интервальную гипоксическую тренировку (НИГТ), оказывающую активирующее действие на центральные механизмы регуляции адаптивных и

саногенетических процессов [18]. Подобных исследований при ХГП до настоящего времени не проводилось.

В связи с изложенным, целью настоящего исследования явилась оценка динамики уровня медиаторов воспаления и цитокинов при комплексном применении НИЛИ и НИГТ.

Материалы и методы исследования

Исследования проведены на 120 пациентах с ХГП легкой и средней тяжести (71 мужчина и 49 женщин) в возрасте от 19 до 60 лет (в среднем $41,3 \pm 0,62$ года) с давностью заболевания $4,9 \pm 0,27$ года.

В соответствии с процедурой рандомизации все пациенты были разделены на 4 группы. Первая группа (контрольная группа, 30 пациентов) получала стандартную пародонтологическую терапию. Вторая группа (группа сравнения I, 30 пациентов), наряду со стандартным лечением, получала курс низкоэнергетического инфракрасного лазера. Третья группа (группа сравнения II, 30 пациентов), наряду со стандартным лечением, получала курс нормобарической гипоксии. Пациентам четвертой группы (основная группа, 30 пациента), на фоне стандартной терапии был проведен курс комбинированного применения этих физических факторов.

Для получения референсных значений цитокинового профиля и системных параметров, характеризующих активность воспалительного процесса, были обследованы 20 практически здоровых добровольцев (12 мужчин и 8 женщин в среднем возрасте $43,6 \pm 1,15$ года).

Стандартное лечение больных ХГП, согласно Клиническим рекомендациям [19], включало проведение профессиональной гигиены полости рта, удаление над- и поддесневых отложений, проведение антимикробной и противовоспалительной терапии (хлоргексидин 0,06% в растворе, метронидазол, индометацин, АСК), функциональное пришлифовывание зубов. Кроме того, пациентам были даны подробные рекомендации по гигиене полости рта. Длительность курса лечения составила 3 недели.

Воздействие лазерным излучением осуществлялось с помощью аппарата «АЗОР-2К-02» (РУ №ФСР 2009/05839 от 13.10.2009), в импульсном режиме с частотой 1500 Гц и мощностью 0,4 мВт. Для доставки лазерного излучения к пародонтальной зоне использовали стоматологическую насадку. Время воздействия составляло 5 мин, курс лазеротерапии включал 10 процедур, проводимых через день.

Нормобарическую интервальную гипоксическую тренировку (НИГТ) осуществляли с использованием гипоксикатора «ГИПО-ОКСИ-1» фирмы «СЕЛЛДЖИМ-РУС» (РУ №ФСР

2009/06438 от 25.03.2020). Первые три сеанса осуществлялись при концентрации кислорода 12%, а при последующих сеансах – 10%. Продолжительность гипоксической фазы цикла составляла 3-7 мин, нормоксической – 3-5 мин. Лечебный сеанс состоял из 4 циклов, каждый из которых включал в себя гипоксическую фазу и фазу реоксигенации (дыхание воздухом). Продолжительность циклов составляла 7-10 мин. Всего каждому пациенту 2 и 4 групп было выполнено по 14 сеансов гипоксической тренировки.

В крови пациентов определяли иммунохимическим методом концентрации интерлейкинов ИЛ-1, ИЛ-6, фактора некроза опухоли (ФНО- α) и гистамина.

Статистический анализ результатов исследования проводился с помощью программного комплекса Statistica (v.7.0). Для повышения статистической доказательности полученных данных для каждого показателя были применены параметрические и непараметрические методы, как описательного характера, так соответствующие критерии (Стьюдента, Вилкоксона) для оценки динамики показателей в процессе лечения.

Результат исследований и их обсуждение

Нами установлено, что у пациентов с ХГП отмечаются выраженные признаки воспаления системного характера, что проявляется в значительном увеличении концентрации в крови ИЛ-1, ИЛ-6 и ФНО- α , а также гистамина, причем этот феномен подтверждался как параметрическими, так и непараметрическими критериями различия (табл. 1).

Особо следует отметить высокую степень взаимозависимости этих показателей: коэффициент ранговой корреляции Спирмена между ними варьировал от +0,44 до +0,85 ($p < 0,001$), при этом на роль своеобразного центра корреляционных плеяд претендовал гистамин, который коррелировал с другими маркерами воспаления в диапазоне от +0,67 до +0,85. Примечательно, что увеличенная концентрация гистамина в крови ассоциировалась с некоторым повышением индекса массы тела и артериального давления у больных с ХГП (соответствующие значения коэффициентов корреляции Спирмена составили +0,39; $p < 0,05$ и +0,43; $p < 0,05$), что лишний раз подтверждает неспецифический характер процессов воспаления на организменном уровне.

Повышенное содержание провоспалительных цитокинов в крови больных свидетельствует о важной патогенетической роли медиаторов воспаления при ХГП, а также указывает на развитие системной воспалительной реакции в организме. Известно, что микробные липополисахариды даже в минимальных количествах провоцируют каскадное увеличение продукции провоспалительных ИЛ, что приводит к повреждающему

Таблица 1. Системная характеристика процессов воспаления у пациентов с хроническим генерализованным пародонтитом

Медиаторы воспаления и цитокины	Здоровые добровольцы	Больные с хроническим генерализованным пародонтитом
Интерлейкин (ИЛ-1), пг/мл	21,9 ± 0,84 23 [14; 30]	82,4 ± 0,11* 84 [53; 109]*
Интерлейкин (ИЛ-6), пг/мл	4,05 ± 0,16 4,3 [1,9; 5,5]	66,7 ± 0,09* 64,5 [45; 82]*
Фактор некроза опухоли (ФНО-α), пг/мл	0,91 ± 0,07 1,0 [0,43; 1,48]	13,8 ± 0,23* 15,2 [10,3; 19,6]*
Гистамин, нмоль/л	3,52 ± 0,26 3,4 [1,1; 5,3]	11,4 ± 0,09* 12,0 [8,1; 15,6]*

Примечание: в каждой клетке таблицы верхние значения – параметрическая оценка параметра (среднее значение и его ошибка), нижние значения – медиана, первый и третий квартили. Звездочкой отмечены достоверные различия соответственно по критерию Стьюдента и Вилкоксона.

воздействию на ткани пародонта с деструкцией костной ткани альвеолярного отростка [20,21], а также обуславливают системные реакции со стороны целостного организма, вовлекая в процесс нервную, эндокринную, кроветворную и другие системы [2].

Таким образом, ХГП характеризуется многократным увеличением маркеров системных проявлений воспалительного процесса, что требует применения соответствующих методов терапевтического воздействия как на местные проявления патологического процесса, так и на общеорганизменные механизмы пато- и саногенеза воспаления.

Одной из проблем разработки методов комплексного применения лечебных факторов с принципиально разным механизмом действия является анализ вклада каждого из них в общий терапевтический результат. Как известно, в реализации комплексного применения физических факторов принято выделять четыре типа взаимодействия, из которых три являются синергическими, а одно антагонистическим [22]. Вариант аддитивного взаимодействия, сопровождающийся эффектом потенцирования, привлекает внимание большинства ученых, пытающихся проанализировать внутренние механизмы этого явления. Исследование механизмов потенцирования, наряду с теоретическим интересом, обладает определенной прикладной значимостью, проявляющейся, прежде всего, тем, что понимание внутренних механизмов синергичного взаимодействия открывает возможность

построения прогностической модели взаимодействия других физических факторов, наделенных потенциальной клинической эффективностью. Это существенно облегчит поиск и выбор таких сочетаний из большого числа возможных комбинаций. В то же время, научное обоснование синергичного взаимодействия физических факторов повышает надежность и доверие к технологиям их применения.

Для решения некоторых вопросов этой проблемы было принято решение не ограничиваться традиционным для физиотерапии формированием контрольной и основной исследовательских групп, когда речь идет о сравнении предлагаемого алгоритма комплексного воздействия и стандартной схемы лечения. В этой связи дизайн исследования был дополнен еще двумя исследовательскими группами, в которых анализировались эффекты каждого фактора (в данном случае, инфракрасного лазера и нормобарической гипоксии), применяемого на фоне стандартного метода лечения ХГП.

Такой алгоритм научной работы позволяет количественно оценить тип взаимодействия физических факторов, для чего используется коэффициент синергического усиления или коэффициент синергизма [22], рассчитываемый по формуле:

$$K_c = \frac{\text{Эффект сочетанного воздействия}}{\text{Сумма отдельных эффектов факторов}}$$

Данный коэффициент показывает, во сколько раз увеличился биологический эффект при комплексном действии по сравнению с тем, который ожидался при независимом сложении эффектов от каждого фактора.

В результате проведенных исследований установлено несколько важных фактов (табл. 2).

Во-первых, стандартная терапия оказывала, на первый взгляд, вполне значимый противовоспалительный эффект, который проявился в достоверном регрессе уровня провоспалительных цитокинов (ИЛ-1, ИЛ-6 и ФНО- α) и гистамина в крови. При этом необходимо отметить, что динамика этих показателей были относительно невелика: она варьировала от 3,8 до 13,5%.

Во-вторых, дополнение стандартной терапии преформированными физическими факторами существенно усиливало терапевтический эффект, который был более выражен при применении низкоинтенсивного инфракрасного лазера на ткани пародонта (динамика показателей составила от 23,7 до 38,2%), тогда как после применения нормобарической гипоксии регресс параметров варьировал от 17,3 до 27,3%.

Таблица 2. Динамика системных проявлений воспалительного процесса у пациентов с хроническим генерализованным пародонтитом при применении различных схем лечения

Медиаторы воспаления и цитокины	Группа 1 (стандартная терапия)	Группа 2 (стандартная терапия + НИЛИ)	Группа 3 (стандартная терапия + НИГТ)	Группа 4 (стандартная терапия + НИЛИ + НИГТ)
Интерлейкин (ИЛ-1), пг/мл	79,6 ± 0,71 75,0 ± 0,63* -6,0%	83,4 ± 0,79 51,5 ± 0,60* -38,2%	81,3 ± 0,75 66,7 ± 0,69* -18,0%	80,1 ± 0,74 45,2 ± 0,58* -43,6%
Интерлейкин (ИЛ-6), пг/мл	66,3 ± 0,55 63,8 ± 0,44* -3,8%	63,6 ± 0,58 41,4 ± 0,38* -34,9%	68,1 ± 0,57 49,5 ± 0,43* -27,3%	64,9 ± 0,50 37,7 ± 0,35* -42,0%
Фактор некроза опухоли (ФНО-α), пг/мл	14,1 ± 0,32 12,9 ± 0,30* -8,5%	13,5 ± 0,31 10,3 ± 0,25* -23,7%	15,0 ± 0,36 12,4 ± 0,32* -17,3%	14,3 ± 0,33 8,97 ± 0,26* -37,3%
Гистамин, нмоль/л	11,0 ± 0,22 10,2 ± 0,19* -7,2%	12,2 ± 0,24 8,64 ± 0,16* -29,2%	11,8 ± 0,21 9,53 ± 0,18* -19,3%	10,9 ± 0,19 7,62 ± 0,10* -30,1%

Примечание: в каждой клетке таблицы верхние значение – до лечения, нижние – после лечения. Звездочкой обозначены достоверные отклонения показателя в процессе лечения.

В-третьих, и это главное, комбинированное применение этих факторов значительно усилило противовоспалительный эффект (отрицательная динамика всех показателей менялась от 30,1 до 42,0%).

Анализируя наиболее вероятные механизмы влияния физиотерапевтических факторов на уровень цитокинов в крови, необходимо иметь в виду, что исследуемые модуляторы воспаления являются типичными индуцибельными белками, экспрессирующиеся клетками иммунной системы [2]. НИЛИ и НИГТ имеют различную модальность и точки приложения в реализации своего биологического потенциала, что позволяет рассматривать механизмы их влияния на секрецию провоспалительных интерлейкинов раздельно. К настоящему времени выполнено достаточно большое количество исследований, посвященных влиянию НИЛИ на цитокиновый профиль, при этом провоспалительные цитокины изучены намного лучше, чем противовоспалительные [20]. Что же касается внутриклеточных механизмов, то большинство авторов отмечают снижение экспрессии гена, ответственного за синтез ИЛ-1 (α и β), ИЛ-2, ИЛ-6, ФНО-α и др. [24-26]. Дополнительно рассматривается роль митохондриальных сигнальных путей,

способных в условиях лазерного излучения снижать фосфорилирование митоген-активированных протеинкиназ p38, что приводит к угнетению синтеза м-РНК ИЛ-6 [27].

Имеющиеся в литературе научные данные о влиянии гипоксических тренировок на уровень цитокинов позволяют рассматривать эффекты гипоксических воздействий через призму возросшего уровня интерферона, который реализует свой противовоспалительный потенциал за счет ингибирования иммунных реакций, опосредованных Т-хелперами 2 типа, а также прямой супрессии на выработку ИЛ-4, ИЛ-6 и IgE [28-30].

Вместе с тем, вопрос ожидаемой суммации биологических эффектов физиопроцедур оказался не так прост. Расчет коэффициента синергизма для каждого параметра показал, что его величина во всех случаях была меньше единицы, что свидетельствует о субаддитивном характере взаимодействия биологических потенциалов низкоинтенсивного инфракрасного лазерного излучения и нормобарической гипоксии (рис. 1).

Такой результат достаточно часто встречается при симультанном применении физических факторов [22] и его смысл состоит в том, что выраженность эффекта комплексного использования факторов превышает эффект каждого из факторов, но оказывается меньше суммы эффектов этих факторов. Как правило, это может быть обусловлено схожестью механизмов или точек приложения анализируемых физиотерапевтических воздействий, но в данном случае, скорее всего, отсутствие потенцирующего взаимодействия связано с анализом отдельных сторон сложного патогенетического механизма, определяющего характер заболевания, а также терапевтическую эффективность применения комплексной технологии.

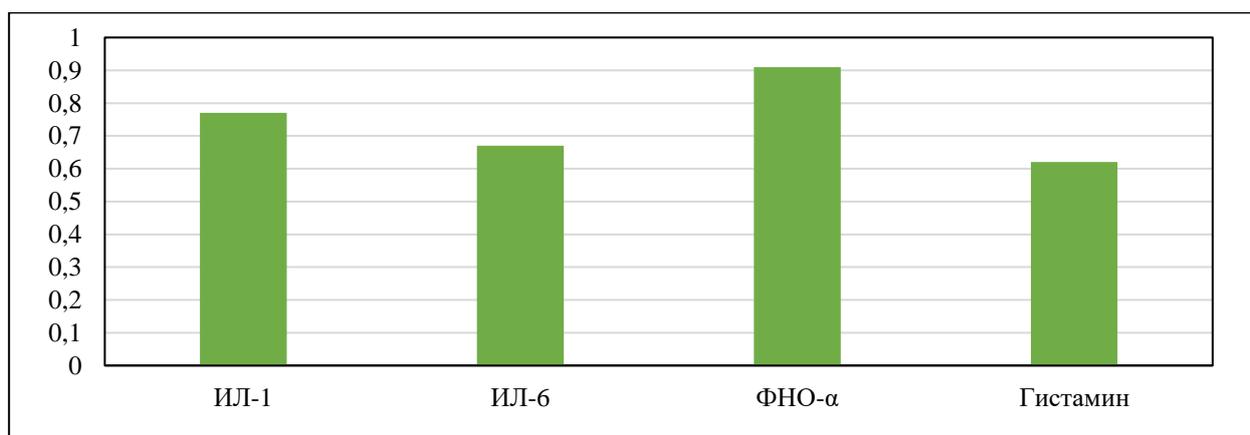


Рисунок 1. Значения коэффициента синергизма для комбинированного применения низкоинтенсивного инфракрасного лазерного излучения и нормобарической гипоксии у пациентов с хроническим генерализованным пародонтитом

Заключение

В целом, полученные результаты позволяют заключить, что развитие ХГП характеризуется повышением уровня провоспалительных цитокинов и медиаторов воспаления, указывающих на патогенетическую значимость иммунопатологического механизма в развитии хронического воспалительно-деструктивного процесса в тканях пародонта. При этом высокая концентрация в крови интерлейкинов свидетельствует о развитии системной воспалительной реакции с вовлечением нейроэндокринной, кроветворной и других систем организма, что позволяет рассматривать исследуемые маркеры воспаления в качестве информативных критериев и предикторов эффективности лечения пациентов с ХГП. Дополнение стандартной схемы лечения пациентов с ХНП физиотерапевтическими факторами в виде низкоинтенсивного лазерного излучения и интервальной гипоксической тренировки способствует снижению концентрации провоспалительных факторов иммунной природы, что свидетельствует о проявлении иммуномодулирующей активности. Интеграция воздействия лазерного излучения на ткани пародонта и тренирующего влияния гипоксии на центральные механизмы регуляции саногенетических реакций, реализуемая в виде аддитивного синергизма, сопровождается развитием максимально выраженного корректирующего эффекта в отношении цитокинов и гистамина.

Конфликт интересов: автор декларирует отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Литература:

1. Ганковская Л.В., Хелминская Н.М., Молчанова Е.А., Свитич О.А. Роль факторов врожденного иммунитета в патогенезе пародонтита. Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунобиологии. 2016; 2: 100-107. <https://doi.org/10.36233/0372-9311-2016-2-100-107>.
2. Симбирцев А.С., Тотолян А.А. Цитокины в лабораторной диагностике. Инфекционные болезни: новости, мнения, обучение. 2015; 2(11): 82-98.
3. Антонов И.И., Мудров В.П., Нелюбин В.Н., Мураев А.А. Актуальные аспекты иммунопатогенеза хронического пародонтита (обзор). Клиническая стоматология. 2021; 1(97): 46-58. https://doi.org/10.37988/1811-153X_2021_1_46.
4. Тихомирова Е.А. Генетические предикторы развития пародонтита: проблемы и перспективы (обзор литературы). Пародонтология. 2022; 27(1): 32-60. <https://doi.org/10.33925/1683-3759-2022-27-1-32-59>.

5. Цепов Л.М., Орехова Л.Ю., Николаев А.И., Михеева Е.А. Факторы местной резистентности и иммунологической реактивности полости рта. Способы их клинико-лабораторной оценки (обзор литературы). Часть II. Пародонтология. 2005; 3(36): 3-9.
6. Рогова М.А. Цитокины в зубодесневой жидкости человека. Автореф. дис. к.м.н. М. 2002.
7. Пиндус Т., Деньга О. Содержание интерлейкинов IL-8 И IL-12 в слюне пациентов с хроническим генерализованным пародонтитом и метаболическим синдромом. ModernScience - ModerniVeda. 2018; 5(1): 121-126.
8. Мудрая В.М. Концентрация провоспалительных цитокинов (ФНО α , IL-1 β) в сыворотке крови и их продукция в культурах мононуклеаров больных хроническим генерализованным пародонтитом, подлежащих дентальной имплантации. Український морфологічний альманах. 2011; 9(1): 85-88.
9. Лебедева И.А., Маградзе Г.Н., Парцерняк С.А. и др. Общность патогенеза сердечно-сосудистых заболеваний и воспалительных процессов полости рта и челюстно-лицевой области с позиций взаимосвязи системных провоспалительных биомаркеров. Кардиология: новости, мнения, обучение. 2021; 1(26): 39-48.
10. Linden G.J., Lyons A., Scannapieco F.A. Periodontal systemic associations: review of the evidence. J. Periodontol. 2013; 84: 8–19. <https://doi.org/10.1111/jcpe.12064>.
11. Kocher T., König J., Borgnakke W.S., Pink C., Meisel P. Periodontal complications of hyperglycemia/diabetes mellitus: epidemiologic complexity and clinical challenge. Periodontology 2000. 2018; 78(1): 59–97. <https://doi.org/10.1111/prd.12235>.
12. Фролков В.К., Нагорнев С.Н., Козлова В.В. и др. Перспективы активизации саногенетических реакций в восстановительной медицине (полемиические заметки). Курортная медицина. 2015; 2: 212-215.
13. Налобина А.Н., Фёдорова Т.Н., Таламова И.Г., Курч Н.М. Основы физической реабилитации: учебник. Под редакцией А. Н. Налобиной. Саратов: Ай Пи Эр Медиа. 2019. 331 с.
14. Дзгоева И.В., Ремизова А.А. Системный анализ предикторов эффективности комбинированной физиотерапии хронического генерализованного пародонтита. Russian Journal of Rehabilitation Medicine. 2021; 4: 16-29.
15. Любомирский Г.Б. Клинико-функциональные показатели состояния пародонта у пациентов с хроническим генерализованным пародонтитом в динамике лазеротерапии. Российская стоматология. 2020; 13(2): 3-11. <https://doi.org/10.17116/rosstomat2020130213>.
16. Дзгоева И.В., Ремизова А.А. Оценка эффективности применения низкоинтенсивного инфракрасного лазера и нормобарической гипоксии при хроническом генерализованном пародонтите в отдаленном периоде наблюдений. Russian Journal of Rehabilitation Medicine. 2021; 3: 64-76.
17. Поддубная О.А. Низкоинтенсивная лазеротерапия в клинической практике (Часть №1). Вестник восстановительной медицины. 2020; 6 (100): 92-99.
18. Рыгина К.В. Интервальная гипоксическая тренировка в коррекции функционального состояния организма при хроническом пародонтите. Автореф. дис. к.м.н. М. 2010.
19. Клинические рекомендации (протоколы лечения) при диагнозе пародонтит / О.О. Янушевич, Э.М. Кузьмина, Ю.М. Максимовский, А.Ю. Малый, Л.А. Дмитриева, З.Э.

- Ревазова, В.А. Почтаренко, А.И. Эктова, В.Д. Вагнер, А.И. Грудянов, Л.Е. Смирнова / Утв. Решением Совета Ассоциации общественных объединений «Стоматологическая Ассоциация России» 23.04.2013 г. с изменениями и дополнениями на основании Постановления №18 Совета Ассоциации общественных объединений «Стоматологическая Ассоциация России» от 30 сентября 2014 года, актуализированы 02.08.2018 г. М.: МГМСУ им. А.И. Евдокимова, НМИЦ «ЦНИИСиЧЛХ», 2018. – 124 с.
20. Романова Ю.Г., Золотухина Е.Л. Участие провоспалительных цитокинов в регуляции метаболизма костной ткани и их роль в развитии хронического генерализованного пародонтита. *Стоматология. Эстетика. Инновации.* 2017; 1(1): 48-54.
 21. Зорина О.А., Амхадова М.А., Хамукова А.А. и др. Особенности остеоиммунологических аспектов остеорезорбции при периимплантите, хроническом пародонтите и раке альвеолярного отростка и альвеолярной части челюстей. *Стоматология.* 2020; 99(4): 27-32.
 22. Улащик В.С. Сочетанная физиотерапия: общие сведения, взаимодействие физических факторов. *Вопросы курортологии, физиотерапии и лечебной физической культуры.* 2016; 6: 4-11.
 23. Ефремова Ю.И., Навратил Л. Влияние низкоинтенсивного лазерного излучения на продукцию цитокинов. *Медико-биологические проблемы жизнедеятельности.* 2011; 2(6): 6-13.
 24. Sakata S., Kunimatsu R., Tsuka Y. et al. High-Frequency Near-Infrared Diode Laser Irradiation Attenuates IL-1 β -Induced Expression of Inflammatory Cytokines and Matrix Metalloproteinases in Human Primary Chondrocytes. *J Clin Med.* 2020; 9(3): 881. <https://doi.org/10.3390/jcm9030881>.
 25. de Brito A.A., da Silveira E.C., Rigonato-Oliveira N.C. et al. Low-level laser therapy attenuates lung inflammation and airway remodeling in a murine model of idiopathic pulmonary fibrosis: Relevance to cytokines secretion from lung structural cells. *J Photochem Photobiol B.* 2020; 203: 111731. <https://doi.org/10.1016/j.jphotobiol.2019.111731>.
 26. Yin K., Zhu R., Wang S. et al. Laser (LLL) attenuate LPS-induced inflammatory responses in mesenchymal stem cells via the suppression of NF- κ B signaling pathway in vitro. *PLoS One.* 2017; 12(6): e0179175. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0179175>.
 27. Chu Y.H., Chen S.Y., Hsieh Y.L. et al. Low-level laser therapy prevents endothelial cells from TNF- α /cycloheximide-induced apoptosis. *Lasers Med Sci.* 2018; 33(2): 279-286. <https://doi.org/10.1007/s10103-017-2364-x>.
 28. Серебровская ТВ., Никольский И.С., Ищук В.А., Никольская В.В. Адаптация человека к периодической гипоксии: влияние на гемопоэтические стволовые клетки и иммунную систему. *Вестник Международной академии наук (Русская секция).* 2010; 2: 12-17.
 29. Удалова В.А., Латышева Т.В., Варфоломеева М.И. и др. Перспективы изучения цитокинового профиля у больных бронхиальной астмой. *Рос. аллергол. журн.* 2005; 3: 12-20.
 30. Алеманова Г.Д., Попова Л.Ю. Влияние прерывистой барокамерной гипоксии на клиникоиммунологическую эффективность и нейрогуморальную регуляцию при бронхиальной астме у детей и подростков на этапе реабилитации. *Оренбургский медицинский вестник.* 2014; 1(5): 50-52.

CYTOKINE PROFILE IN PATIENTS WITH CHRONIC GENERALIZED PERIODONTITIS AND ITS DYNAMICS DURING THE USE OF NON-DRUG TECHNOLOGIES

Dzgoeva I.V.

Vitam Limited Liability Company, Moscow, Russia

Abstract. The performed study is devoted to the assessment of the level of pro-inflammatory cytokines and inflammatory mediators during the complex treatment of patients with chronic generalized periodontitis using infrared laser therapy and normobaric interval hypoxic training. The established high level of cytokines in the blood indicates the pathogenetic significance of the immunopathological mechanism in the development of a chronic inflammatory-destructive process in periodontal tissues and the development of a systemic inflammatory response. It has been shown that the addition of the standard protocol for the treatment of patients with periodontitis with a course of laser therapy and hypoxic training causes a decrease in the concentration of pro-inflammatory factors of the immune nature, which indicates the manifestation of the immunomodulatory activity of physiotherapeutic factors. The complex use of laser radiation on periodontal tissues and the training effect of hypoxia is realized according to the mechanism of additive synergy and is accompanied by the development of the most pronounced corrective effect on cytokines and histamine.

Key words: chronic generalized periodontitis, laser therapy, normobaric interval hypoxic training, cytokines, histamine.

References:

1. Gankovskaya L.V., Helminskaya N.M., Molchanova E.A., Svitich O.A. The role of innate immunity factors in the pathogenesis of periodontitis. *Journal of Microbiology, Epidemiology and Immunobiology*. 2016; 2:100-107 (inRuss.). <https://doi.org/10.36233/0372-9311-2016-2-100-107>.
2. Simbirtsev A.S., Totolyan A.A. Cytokines in laboratory diagnostics. *Infectiousdiseases: news, opinions, training*. 2015; 2(11): 82-98 (inRuss.).
3. Antonov I.I., Mudrov V.P., Nelyubin V.N., Muraev A.A. Current aspects of immunopathogenesis of chronic periodontitis (review). *Clinical dentistry*. 2021; 1(97): 46-58 (in Russ.). https://doi.org/10.37988/1811-153X_2021_1_46.
4. Tikhomirova E.A. Genetic predictors of periodontitis development: problems and prospects (literature review). *Periodontology*. 2022; 27(1): 32-60 (in Russ.). <https://doi.org/10.33925/1683-3759-2022-27-1-32-59>.
5. Tsepov L.M., Orekhova L.Yu., Nikolaev A.I., Mikheeva E.A. Factors of local resistance and immunological reactivity of the oral cavity. Methods for their clinical and laboratory assessment (literature review). Part II. *Periodontology*. 2005; 3(36): 3-9 (inRuss.).

6. Rogova M.A. Cytokines in human dentogingival fluid. Abstract diss. PhD. M. 2002 (in Russ.).
7. Pindus T., Denga O. The content of interleukins IL-8 and IL-12 in the saliva of patients with chronic generalized periodontitis and metabolic syndrome. *Modern Science - ModerniVeda*. 2018; 5(1): 121-126 (in Russ.).
8. Mudraya V.M. Concentration of pro-inflammatory cytokines (TNF α , IL-1 β) in blood serum and their production in cultures of mononuclear cells of patients with chronic generalized periodontitis subject to dental implantation. *Ukrainian morphological almanac*. 2011; 9(1): 85-88 (in Russ.).
9. Lebedeva I.A., Magradze G.N., Partsernyak S.A. Generality of the pathogenesis of cardiovascular diseases and inflammatory processes in the oral cavity and maxillofacial region from the standpoint of the relationship of systemic pro-inflammatory biomarkers. *Cardiology: news, opinions, training*. 2021; 1(26): 39-48 (in Russ.).
10. Linden G.J., Lyons A., Scannapieco F.A. Periodontal systemic associations: review of the evidence. *J. Periodontol*. 2013; 84:8–19. <https://doi.org/10.1111/jcpe.12064>.
11. Kocher T., König J., Borgnakke W.S., Pink C., Meisel P. Periodontal complications of hyperglycemia/diabetes mellitus: epidemiologic complexity and clinical challenge. *Periodontology 2000*. 2018; 78(1): 59–97. <https://doi.org/10.1111/prd.12235>.
12. Frolkov V.K., Nagornev S.N., Kozlova V.V. Prospects for the activation of sanogenetic reactions in restorative medicine (polemical notes). *Spamedicine*. 2015; 2:212-215 (in Russ.).
13. Nalobina A.N., Fedorova T.N., Talamova I.G., Kurch N.M. Fundamentals of physical rehabilitation. Textbook. Edited by A.N. Nalobina. Saratov: IPR Media; 2019. 331 p (in Russ.).
14. Dzgoeva I.V., Remizova A.A. Systemic analysis of predictors of effectiveness of combined physiotherapy of chronic generalized periodontitis. *Russian Journal of Rehabilitation Medicine*. 2021; 4: 16-29.
15. Lubomirsky G.B. Clinical and functional indicators of periodontal condition in patients with chronic generalized periodontitis in the dynamics of laser therapy. *Russian dentistry*. 2020; 13(2): 3-11 (in Russ.). <https://doi.org/10.17116/rosstomat2020130213>.
16. Dzgoeva I.V., Remizova A.A. Evaluation of effectiveness of low-intensity infrared laser and normobaric hypoxia in chronic generalized periodontitis in the long-term observation period. *Russian Journal of Rehabilitation Medicine*. 2021; 3: 64-76.
17. Poddubnaya O.A. Low-intensity laser therapy in clinical practice (Part 1). *Bulletin of Rehabilitation Medicine*. 2020; 6 (100): 92-99.
18. Rygina K.V. Interval hypoxic training in the correction of the functional state of the body in chronic periodontitis. Abstract diss. PhD. M.2010 (in Russ.).
19. Clinical guidelines (treatment protocols) for the diagnosis of periodontitis. O.O. Yanushevich, E.M. Kuzmina, Yu.M. Maksimovsky, A.Yu. Small, L.A. Dmitrieva, Z.E. Revazova, V.A. Pochtarenko, A.I. Ektova, V.D. Wagner, A.I. Grudyanov, L.E. Smirnova. Approved. By the decision of the Council of the Association of Public Associations "Dental Association of Russia" on April 23, 2013, as amended and supplemented on the basis of Resolution No. 18 of the Council of the Association of Public Associations "Dental Association of Russia" dated September 30, 2014, updated on August 2, 2018 M.: A.I. Evdokimov MGMSU, NMIC "CRISMS", 2018. - 124 p.) (in Russ.).
20. Romanova Yu.G., Zolotukhina E.L. Participation of pro-inflammatory cytokines in the regulation of bone tissue metabolism and their role in the development of chronic generalized periodontitis. *Dentistry. Aesthetics. Innovation*. 2017; 1(1): 48-54 (in Russ.).

21. Zorina O.A., Amkhadova M.A., Khamukova A.A. Features of osteoimmunological aspects of osteoresorption in peri-implantitis, chronic periodontitis and cancer of the alveolar process and alveolar part of the jaws. *Dentistry*. 2020; 99(4):27-32 (in Russ.).
22. Ulashchik V.S. Combined physiotherapy: general information, interaction of physical factors. *Issues of balneology, physiotherapy and therapeutic physical culture*. 2016; 6:4-11 (in Russ.).
23. Efremova Yu.I., Navratil L. Influence of low-intensity laser radiation on cytokine production. *Medico-biological problems of vital activity*. 2011; 2(6): 6-13 (in Russ.).
24. Sakata S., Kunimatsu R., Tsuka Y. et al. High-Frequency Near-Infrared Diode Laser Irradiation Attenuates IL-1 β -Induced Expression of Inflammatory Cytokines and Matrix Metalloproteinases in Human Primary Chondrocytes. *J Clin Med*. 2020; 9(3): 881. <https://doi.org/10.3390/jcm9030881>.
25. de Brito A.A., da Silveira E.C., Rigonato-Oliveira N.C. et al. Low-level laser therapy attenuates lung inflammation and airway remodeling in a murine model of idiopathic pulmonary fibrosis: Relevance to cytokines secretion from lung structural cells. *J PhotochemPhotobiol B*. 2020; 203:111731. <https://doi.org/10.1016/j.jphotobiol.2019.111731>.
26. Yin K., Zhu R., Wang S. et al. Laser (LLL) attenuate LPS-induced inflammatory responses in mesenchymal stem cells via the suppression of NF- κ B signaling pathway in vitro. *PLoS One*. 2017; 12(6): e0179175. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0179175>.
27. Chu Y.H., Chen S.Y., Hsieh Y.L. et al. Low-level laser therapy prevents endothelial cells from TNF- α /cycloheximide-induced apoptosis. *Lasers Med Sci*. 2018; 33(2): 279-286. <https://doi.org/10.1007/s10103-017-2364-x>.
28. Serebrovskaya TV., Nikolsky I.S., Ishchuk V.A., Nikolskaya V.V. Human adaptation to intermittent hypoxia: effects on hematopoietic stem cells and the immune system. *Bulletin of the International Academy of Sciences (Russian section)*. 2010; 2:12-17 (in Russ.).
29. Udalova V.A., Latysheva T.V., Varfolomeeva M.I. Prospects for studying the cytokine profile in patients with bronchial asthma. *Russian Journal of Allergy*. 2005; 3:12-20 (in Russ.).
30. Alemanova G.D., Popova L.Yu. The effect of intermittent pressure chamber hypoxia on clinical and immunological efficacy and neurohumoral regulation in bronchial asthma in children and adolescents at the stage of rehabilitation. *Orenburg medical bulletin*. 2014; 1(5): 50-52 (in Russ.).

Сведения об авторе

Дзгоева Илона Васильевна, врач стоматолог-терапевт ООО «Витам», г. Москва

УДК 615.84: 612.125

**ЭФФЕКТИВНОСТЬ СОЧЕТАННОГО ПРИМЕНЕНИЯ ТРАНСКРАНИАЛЬНОЙ
МАГНИТОТЕРАПИИ И ИМПУЛЬСНОГО НИЗКОЧАСТОТНОГО
ЭЛЕКТРОСТАТИЧЕСКОГО ПОЛЯ В КОРРЕКЦИИ НАРУШЕНИЙ УГЛЕВОДНОГО
И ЛИПИДНОГО ВИДОВ ОБМЕНА**

Беньков А.А.¹, Нагорнев С.Н.^{2*}, Фролков В.К.²

¹ Общество с ограниченной ответственностью «Мед ТеКо», г. Москва, Россия

² Федеральное государственное бюджетное учреждение «Центр стратегического планирования и управления медико-биологическими рисками здоровью» Федерального медико-биологического агентства Российской Федерации, г. Москва, Россия

Резюме: Статья посвящена оценке эффективности симультанного применения физиотерапевтических факторов (транскраниальной магнитотерапии и импульсной низкочастотной электротерапии) при проведении коррекции нарушенного обмена углеводов и липидов у пациентов с метаболическим синдромом. Было выполнено простое проспективное рандомизированное исследование с участием 90 человек, имеющих признаки метаболического синдрома. Установлено, что использование физиотерапевтических факторов в режиме моновоздействия улучшает обменные параметры пациентов. Сочетанное применение сопровождается развитием максимального корригирующего эффекта, обусловленного потенцирующим типом взаимодействия рассматриваемых факторов.

Ключевые слова: импульсное низкочастотное электростатическое поле, инсулинорезистентность, липидный обмен, метаболический синдром, транскраниальная магнитотерапия.

* Адрес для переписки:

Нагорнев Сергей Николаевич, drnag@mail.ru

Цитирование: Беньков А.А., Нагорнев С.Н., Фролков В.К. Эффективность сочетанного применения транскраниальной магнитотерапии и импульсного низкочастотного электростатического поля в коррекции нарушений углеводного и липидного видов обмена. Russian Journal of Environmental and Rehabilitation Medicine. 2022. 1: 63-74.

Введение

Метаболический синдром, включающий в себя целый комплекс патологических реакций, в первую очередь, нарушение обмена углеводов и липидов на фоне артериальной гипертензии и оксидативного стресса, в основе которых лежит резистентность к инсулину, приобретает характер мировой пандемии, значительно усугубляет течение многих соматических заболеваний и увеличивает частоту сердечно-сосудистых катастроф [1-3, 4].

Медикаментозная терапия этого синдрома осложняется множественностью проявлений патологических реакций и наличием побочных эффектов у большинства лекарственных средств [5,6]. Альтернативой этому может быть применение методов аппаратной физиотерапии, которая может обладать как выраженным местным, так и системным воздействием на различные функциональные системы организма [7,8], однако многие вопросы комплексного применения преформированных физических факторов остаются малоизученными [9,10].

В особой мере это относится к одномоментному (симультанному) алгоритму лечебного применения различных методов физиотерапии, о перспективности которого говорил в последние годы своей жизни известный физиотерапевт В.С. Улащик [8]. В этом плане особый интерес представляют такие факторы, как транскраниальная магнитотерапия бегущим магнитным полем (ТМТ БМП) и воздействие импульсным низкочастотным электростатическим полем (ИНЭСП). Исследованиями А.В. Кулиша [11] убедительно доказано, что ТМТ БМП эффективно корректирует возможности ЦНС и гормональные механизмы регуляции метаболизма углеводов и липидов, тогда как ИНЭСП стимулирует антиоксидантную систему и микроциркуляторные процессы [12].

В то же время при метаболическом синдроме изменение активности этих функциональных систем во многом объясняет множественность патологических проявлений заболевания и поэтому возможность одномоментной коррекции их состояния представляет теоретический и практический интерес.

Целью настоящих исследований явилось изучение терапевтической эффективности симультанной физиотерапии при лечении нарушений обмена веществ у пациентов с метаболическим синдромом с соблюдением всех принципов доказательной медицины.

Материалы и методы исследований

В работы приняли участие 90 пациентов (49 женщин и 41 мужчина в возрасте $44,6 \pm 0,31$ года) с наличием метаболического синдрома (индекс массы тела более 30, артериальное давление выше 140/90 мм рт.ст., индекс резистентности к инсулину $5,93 \pm 0,09$,

коэффициент атерогенности $5,19 \pm 0,07$), которые были разделены методом простой рандомизации на три исследовательские группы. Все пациенты поручали базовую терапию (диета, гипотензивные препараты, лечебная физкультура). Первая группа ($n=30$) получала на фоне базовой терапии процедуры ИНЭСП, вторая – ТМТ БМП, третья – одномоментное применение этих физических факторов. Для формирования референсных значений показателей была использована группа из 18 соматически здоровых людей, которые оставались интактными на протяжении всего исследования.

Для воздействия ИНЭСП на воротниковую зону применяли многофункциональную терапевтическую систему «Хивамат-200» (РУ от 12.04.2017 №РЗН 2017/5597): частота 100 Гц, интенсивность 50% в течение 10 мин. ТМТ БМП осуществляли с помощью аппарата «Амо-Атос» с приставкой «Оголовье» (РУ от 18.11.2011 №ФСР 2011/12325) в положении сидя, с частотой 10 Гц, продолжительности 10 мин и напряженности поля 30 мТл.

У всех пациентов до и после лечения изучали динамику массы тела, параметров артериального давления, уровень инсулина, кортизола, глюкозы, общего холестерина, липопротеидов высокой плотности, малонового диальдегида (МДА), оснований Шиффа (ОШ), активности каталазы и супероксиддисмутазы (СОД). Гормональные показатели определяли иммуноферментным методом, глюкозы и липидов – на биохимическом анализаторе, параметры про- и антиоксидантной системы – методами В.Б. Гаврилова с соавт. [13] и М.А. Королюка с соавт. [14]. Расчетными методами определяли индекс инсулинорезистентности [15] и коэффициент атерогенности [16]. Статистическую обработку полученных результатов проводили с помощью пакета прикладных программ «Statistica 12.6» (StatSoft, США), используя параметрические методы оценки достоверности статистических различий, а также возможности корреляционного анализа.

Результаты и их обсуждение

Основные результаты, полученные при сравнительном исследовании показателей у пациентов с метаболическим синдромом и группы соматически здоровых людей, представлены в табл. 1. У всех пациентов в исходном состоянии отмечались: повышенное артериальное давление, выраженная дислипидемия, значительное повышение продукции инсулина, сниженная чувствительность организма к инсулину. При этом центром своеобразной корреляционной плеяды при метаболическом синдроме стал индекс инсулинорезистентности. Коэффициент ранговой корреляции Спирмена между этим показателем и другими составил для индекса массы тела $\rho=+0,62$ ($p<0,001$), артериального давления $\rho=+0,43$ ($p<0,01$), коэффициента атерогенности $\rho=+0,58$ ($p<0,001$), кортизола

Таблица 1. Исходное состояние пациентов с метаболическим синдромом

Показатели	Пациенты с метаболическим синдромом (n=90)	Нормальные значения (здоровые добровольцы, n=18)
Индекс массы тела	30,9±0,14***	24,8±0,17
САД, мм рт.ст,	144±1,06***	124±2,7
ДАД, мм рт.ст,	92±0,79***	83±1,9
Общий холестерин, ммоль/л	6,26±0,07***	3,74±0,15
Липопротеиды высокой плотности, ммоль/л	1,02±0,04**	1,19±0,07
Коэффициент атерогенности	4,96±0,08***	2,14±0,07
Инсулин, мкЕ/мл	23,9±0,22***	11,5±0,38
Глюкоза, моль/л	5,65±0,13***	4,71±0,16
Индекс инсулиновой резистентности (НОМА)	6,00±0,18***	2,41±0,09
Кортизол, нмоль/л	421±9,3***	302±15,6
МДА, нмоль/мл	8,08±0,19***	5,77±0,26
Основания Шиффа, отн.ед./мл	6,27±0,13***	4,90±0,19
Каталаза, ед.акт./г Нб	881±16,9***	1073±25,8
СОД, ед.акт./г Нб	104±2,5***	126±4,1

Примечание: надстрочные индексы показывают достоверность различия по сравнению с нормальными значениями (- $p < 0,05$; ** - $p < 0,01$).*

$\rho = +0,32$ ($p < 0,05$), малонового диальдегида $\rho = +0,39$ ($p < 0,01$), оснований Шиффа $\rho = +0,30$ ($p < 0,05$), каталазы $\rho = -0,52$ ($p < 0,001$) и супероксиддисмутазы $\rho = -0,46$ ($p < 0,01$)

Эти данные согласуются с современными представлениями о полимодальности патологических процессов, характерных для метаболического синдрома, что создает предпосылки для нарушения функций различных органов и систем человека, которые, к сожалению, чаще всего заканчиваются сердечно-сосудистыми катастрофами.

Анализ результатов курсового применения аппаратной физиотерапии у пациентов с метаболическим синдромом свидетельствует о различном спектре ответных реакций

организма на тот или иной преформированный физический фактор и о несомненном преимуществе их одномоментного (симультанного) воздействия (табл. 2). Установлено, что ИНЭСП отчетливо проявляет свой биологический потенциал в системе перекисного окисления липидов и активности глюкокортикоидов. В частности, существенно тормозится прооксидантное звено этой функциональной системы: на 11,5% снижается уровень МДА и на 19,3% – оснований Шиффа, при этом повышается активность ферментов антиоксидантной защиты. Одновременно отмечается достоверное уменьшение коэффициента атерогенности и индекса инсулинорезистентности на 14,3 и 14,2%. В то же время при действии этого фактора не отмечалось значимого изменения индекса массы тела, показателей артериального давления, концентрации в крови липидов и глюкозы при несколько сниженной продукции кортизола.

При воздействии ТМТ БМП отмечались более выраженные изменения системных проявлений метаболического синдрома: уменьшение индекса массы тела на 3,6%, артериального давления на 7-9%, падение индекса инсулинорезистентности на 19,4%. В то же время существенных изменений в системе ПОЛ выявлено не было. Также не наблюдалось снижения секреции кортизола, более того, его уровень несколько возрос (на 11,4%), что доказывается применением критерия Стьюдента для связанных групп.

В то же время при симультанном использовании этих факторов были получены существенные и достоверные изменения практически по всем показателям. При этом по динамике индекса массы тела, артериального давления, активности про-и антиоксидантных реакций отмечался эффект синергизма биологического потенциала ИНЭСП и ТМТ БМП, тогда как уменьшение коэффициента атерогенности и индекса инсулинорезистентности при одномоментном применении физиотерапевтических факторов носило потенцирующий характер: отрицательная динамика этих показателей (соответствующее снижение составило 30,7 и 33,6%) была выражена значительно сильнее, чем при моновоздействии. Примечательно, что высокий уровень кортизола в крови в процессе симультанного воздействия повысился еще в большей степени (на 15,0%). Можно предположить, что в данном случае гиперкортизолемиа является следствием формирования адаптационных реакций.

Таким образом, не вызывает сомнений, что одновременное применение физиотерапевтических факторов оказывает выраженное системное влияние на различные патогенетические механизмы метаболического синдрома и, в первую очередь, на его первопричину – резистентность к инсулину. Весьма вероятно, что свой вклад в эффективность коррекции метаболических реакций вносит активация процессов

Таблица 2. Динамика параметров метаболического синдрома при курсовом применении различных вариантов физиотерапевтического лечения

Показатели	Группа 1 (ИНЭСП)	Группа 2 (ТМТ БМП)	Группа 3 (ИНЭСП+ТМТ БМП)
Индекс массы тела	30,5±0,24	31,0±0,27	31,2±0,29
	30,1±0,22	29,9±0,20*	29,6±0,34*
АД систол., мм рт.ст.	143±2,16	145±2,21	144±2,23
	138±2,03	135±1,84*	130±2,70*
АД диастол., мм рт.ст.	90±1,35	92±1,44	92±1,38
	88±1,12	84±1,08*	83±1,51*
Глюкоза, ммоль л	5,64±0,17	5,75±0,18	5,57±0,15
	5,39±0,13	5,52±0,15	5,06±0,21
Общий холестерин, ммоль л	6,29±0,15	6,32±0,16	6,07±0,15
	5,86±0,12	5,94±0,14	5,12±0,24*
Липопротеиды высокой плотности, ммоль л	1,03±0,05	1,04±0,05	0,97±0,04
	1,09±0,06	1,06±0,07	1,10±0,08
Коэффициент атерогенности	5,11±0,13	5,08±0,14	5,26±0,15
	4,38±0,10*	4,60±0,12*	3,65±0,15*
Инсулин, мкЕ/мл	23,6±0,39	24,2±0,38	23,8±0,37
	21,2±0,34	20,3±0,31*	17,4±0,42*
Индекс инсулино- резистентности	5,92±0,17	6,18±0,20	5,89±0,15
	5,08±0,14*	4,98±0,13*	3,91±0,19*
Кортизол, нмоль/л	409±27,5	420±28,3	433±30,6
	381±21,3	468±30,7*	498±38,4*
МДА, нмоль/мл	8,05±0,30	8,17±0,31	7,91±0,27
	7,12±0,25*	7,55±0,27	6,25±0,36*
Основания Шиффа, отн.ед./мл	6,12±0,23	6,04±0,20	6,40±0,24
	4,94±0,12*	5,63±0,16	5,03±0,24*
Каталаза, ед.акт./г Нб	897±23,4	915±25,2	859±21,9
	1015±28,0*	980±27,1	1085±35,0*
СОД, ед.акт./г Нб	102±3,51	97±3,14	110±3,82
	121±4,24*	106±3,70	129±4,97*

Примечание: в каждой клетке таблицы верхние значения – до лечения, нижние – после лечения. Звездочкой отмечены достоверные отклонения показателя в процессе лечения.

приспособительного характера, энергетическое обеспечение которых контролируется инсулином и кортизолом. При этом гипергликемический потенциал глюкокортикоидов (и других гормонов стресса) трансформируется в более эффективное макроэргическое соединение- в АТФ – за счет оптимизации инсулин-рецепторного взаимодействия. Идеи подобного рода ранее высказывались группой исследователей при анализе возможных механизмов лечебно-профилактического действия питьевых минеральных вод [17], в связи с чем можно предположить, что активация адаптогенеза при действии физических факторов объясняет неспецифическую компоненту в механизме их биологического действия на организм человека. Отчасти, справедливость этой гипотезы подтверждает многовековой опыт применения растительных адаптогенов в народной медицине – галеновых препаратов с использованием женьшеня, элеутерококка, заманихи высокой и т.п., которые способствуют увеличению продукции стресс-гормонов [18].

Научно-технический прогресс XXI века нашел свое отражение и в достижениях медицины, однако не вызывает сомнений наличие некоторых диспропорций в динамике развития ее отдельных отраслей. Создание новых диагностических систем позволяет выявлять заболевания на более раннем этапе их развития, лекарственные препараты нового поколения успешно применяются в ургентной медицине и при лечении инфекционных заболеваний, однако соматическая патология по-прежнему резистентна к фармакологической терапии, и зачастую врачи вынуждены в большей степени заниматься коррекцией тех или иных патологических реакций или стремиться к «нормализации» различных показателей.

В полной мере эта проблема относится к огромному ареалу заболеваний, в той или иной степени связанных с нарушением метаболизма нутриентов и энергии. Есть много оснований полагать, что изменение гормональной регуляции метаболических процессов предшествует развитию многих заболеваний сердечно-сосудистой системы и обмена веществ, и центральное место отводится снижению эффективности взаимодействия инсулина с рецепторами на клеточной мембране. Не разбирая в деталях этот механизм, тем не менее, можно с уверенностью прогнозировать его влияние на формирование цепочки взаимосвязанных процессов (дислипидемии, нарушение глюкозной толерантности, развитие абдоминального ожирения, повышение артериального давления и т.д.), которые со временем трансформируются в инфаркты, инсульты, сахарный диабет II типа, что в сумме является причиной преждевременной смертности в 2/3 всех случаев.

В связи с этим, разработка новых принципов и методов немедикаментозного (в том числе, физиотерапевтического) лечения метаболического синдрома без применения лекарственных средств, обладающих, как правило, побочными эффектами является одной из центральных в современной медицине.

Заключение

Таким образом, выполненное исследование показало, что дополнение стандартной схемы лечения пациентов с метаболическим синдромом физиотерапевтическими факторами в виде транскраниальной магнитотерапии и импульсной низкочастотной электротерапии оказывает положительное влияние на параметры липидного и углеводного обмена. Сочетанное применение физиотерапевтических факторов, обладающих разной модальностью и различными точками приложения, реализует свой корригирующий потенциал по механизму функционального потенцирования, в результате которого формируется дополнительная эффективность. Выявленный супрааддитивный синергизмоткрывает широкие возможности для практического использования разработанной технологии.

Конфликт интересов: авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Литература:

1. Успенский Ю.П. Фоминых Ю.А., Иванов С.В., Ниязов Р.М. Метаболический синдром как проблема злободневной медицины и будущего человечества. Медицина: теория и практика. 2018; 3(1): 95.
2. Соколов Д.А. Риск развития сердечно-сосудистых заболеваний у людей с метаболическим синдромом. Известия Российской Военно-медицинской академии. 2019; S1-3: 15-17.
3. Федаш В.В. Ассоциированность инсулиновой резистентности с гипертензией и риском сердечно-сосудистых заболеваний. ScienceTime (Молдова). 2020; 11(83): 56-62.
4. Пшеничникова Т.В., Ушакова С.Е., Александров М.В. Значение оценки инсулинорезистентности как предиктора эффективности реабилитации и диспансерного наблюдения больных, перенёсших инфаркт миокарда. Вестник восстановительной медицины. 2021; 20(3): 59-66. <https://doi.org/10.38025/2078-1962-2021-20-3-59-66>

5. Кульчицкая Д.Б., Турова Е.А., Нестерова Е.В. Применение немедикаментозных методов лечения у больных с метаболическим синдромом. Вопросы курортологии, физиотерапии и лечебной физической культуры. 2020; 97(6-2): 63-64.
6. Хадарцев А.А., Логаткина А.В., Терехов И.В., Бондарь С.С. Динамика проявлений метаболического синдрома у пациентов с артериальной гипертензией на фоне комплексного использования низкоинтенсивной микроволновой терапии. Артериальная гипертензия. 2018; 24(2): 206-216. <https://doi.org/10.18705/1607-419X-2018-24-2-206-216>.
7. Пономаренко Г.Н. Инновационные технологии физиотерапии. В кн.: Пономаренко Г.Н. Актуальные вопросы физиотерапии: Избранные лекции. СПб.: ВМА. 2010: 112-135.
8. Федотченко А.А. Электрофизиологические и нейрогуморальные механизмы физиотерапии. Acta biomedica scientifica. 2017; 2(4): 115-118. https://doi.org/10.12737/article_59fad5126a43f1.27443409.
9. Фролков В.К., Нагорнев С.Н. Неспецифические механизмы реализации биологического потенциала природных факторов в системе гормональной регуляции обмена углеводов и липидов. Russian Journal of Rehabilitation Medicine. 2021; 4: 2-15.
10. Сергеев В.Н., Мусаева О.М., Гильмутдинова И.Р. Сравнение терапевтической эффективности различных программ нутритивной поддержки в реабилитации пациентов с метаболическим синдромом. Russian Journal of Rehabilitation Medicine. 2020; 2: 39-54.
11. Улащик В.С. Сочетанная физиотерапия: общие сведения, взаимодействие физических факторов. Вопросы курортологии, физиотерапии и лечебной физической культуры. 2016; 6: 4-11.
12. Кулиш А.В. Системный подход в применении транскраниальных магнитных воздействий при реабилитации больных хроническими неинфекционными заболеваниями. Автореф. дисс. д-ра мед. наук. М., 2017.
13. Куликов А.Г., Ярустовская О.В., Кузовлева Е.В., Зайцева Т.Н., Кульчицкая Д.Б., Кончугова Т.В. Применение низкочастотного электростатического поля в клинической практике: Учебное пособие. М.: ГБОУ ДПО РМАПО. 2015. 44с.
14. Гаврилов В.Б., Гаврилова А.Р., Мажуль Л.М. Анализ методов определения продуктов ПОЛ в сыворотке по тесту с ТБК. Вопросы медицинской химии. 1987; 1: 118-122.
15. Королюк М.А., Иванова Л.И., Майорова И.Г., Токарев В.Е. Метод определения активности каталазы. Клиническая лабораторная диагностика. 1988; 1: 16-19.
16. Matthews D.R., Hosker J.P., Rudenski A.S., Naylor B.A., Treacher D.F., Turner R.C. Homeostasis model assessment: Insulin resistance and beta-cell function from fasting plasma glucose and insulin concentrations in man. Diabetology. 1985; 28(7): 412-419. <https://doi.org/10.1007/BF00280883>.

17. Климов А.Н., Никульчева Н.Г. Липиды, липопротеиды и атеросклероз. СПб: Питер Пресс, 1995. 304 с.
18. Фролков В.К., Бобровницкий И.П., Нагорнев С.Н. Окружающая среда и общественное здоровье: научные основы питьевого применения минеральных вод в восстановительной и экологической медицине. М.: МИА. 2021. 112 с.
19. Филаретов А.А. Принципы и механизмы регуляции гипофизарно-адренкортикальной системы. Л.: Наука. 1987. 164 с.

EFFICIENCY OF THE COMBINED APPLICATION OF TRANSCRANIAL MAGNETOTHERAPY AND PULSED LOW-FREQUENCY ELECTROSTATIC FIELD IN CORRECTION OF DISORDERS CARBOHYDRATE AND LIPID METABOLISM

Benkov A.A.¹, Nagornev S.N.², Frolkov V.K.²

¹Med TeKo Limited Liability Company, Moscow, Russia

²Federal State Budgetary Institution "Center for Strategic Planning and Management of Medical and Biological Health Risks" of the Federal Medical and Biological Agency of the Russian Federation, Moscow, Russia

Abstract: The article is devoted to the evaluation of the effectiveness of the simultaneous use of physiotherapeutic factors (transcranial magnetotherapy and pulsed low-frequency electrotherapy) in the correction of impaired carbohydrate and lipid metabolism in patients with metabolic syndrome. A simple, prospective, randomized study was performed in 90 people with evidence of metabolic syndrome. It has been established that the use of physiotherapeutic factors in the mode of mono-influence improves the metabolic parameters of patients. Combined use with is accompanied by the development of the maximum corrective effect due to the potentiating type of interaction of the factors under consideration.

Key words: pulsed low-frequency electrostatic field, insulin resistance, lipid metabolism, metabolic syndrome, transcranial magnetotherapy.

References:

1. Uspensky Yu.P. Fominykh Yu.A., Ivanov S.V., Niyazov R.M. Metabolic syndrome as a problem of topical medicine and the future of mankind. *Medicine: theory and practice*. 2018; 3(1): 95-99 (in Russ.).

2. Sokolov D.A. The risk of developing cardiovascular disease in people with metabolic syndrome. *Proceedings of the Russian Military Medical Academy*. 2019; 3(1): 15-17 (in Russ.).
3. Fedash V.V. Association of insulin resistance with hypertension and the risk of cardiovascular disease. *ScienceTime (Moldova)*. 2020; 11(83): 56-62 (in Russ.).
4. Pshenichnikova T.V., Ushakova S.E., Aleksandrov M.V. Value of assessment of insulin resistance as a predictor of rehabilitation efficiency and follow-up of patients with myocardial infarction. *Bulletin of Rehabilitation Medicine*. 2021; 20(3): 59-66. Kulchitskaya D.B., Turova E.A., Nesterova E.V. The use of non-drug methods of treatment in patients with metabolic syndrome. *Issues of balneology, physiotherapy and therapeutic physical culture*. 2020; 97(6-2): 63-64 (in Russ.). <https://doi.org/10.38025/2078-1962-2021-20-3-59-66>.
5. Kulchitskaya DB, Turova EA, Nesterova EV. Application of nonmedicamental methods of treatment in patients with metabolic syndrome. *Problems of balneology, physiotherapy and therapeutic physical culture*. 2020; 97(6-2): 63-64.
6. Khadartsev A.A., Logatkina A.V., Terekhov I.V., Bondar S.S. Dynamics of manifestations of the metabolic syndrome in patients with arterial hypertension against the background of the complex use of low-intensity microwave therapy. *Arterial hypertension*. 2018; 24(2): 206-216 (in Russ.). <https://doi.org/10.18705/1607-419X-2018-24-2-206-216>.
7. Ponomarenko G.N. Innovative technologies of physiotherapy. In the book: Ponomarenko G.N. *Topical issues of physiotherapy: Selected lectures*. St. Petersburg: S.M. Kirov Military Medical Academy. 2010: 112-135 (in Russ.).
8. Fedotchenko A.A. Electrophysiological and neurohumoral mechanisms of physiotherapy. *Acta BiomedicaScientifica*. 2017; 2(4): 115-118 (in Russ.). https://doi.org/10.12737/article_59fad5126a43f1.27443409.
9. Frolkov V.K., Nagornev S.N. Non-specific mechanisms of realization of the biological potential of natural factors in the system of hormonal regulation of carbohydrate and lipid metabolism. *Russian Journal of Rehabilitation Medicine*. 2021; 4: 2-15.
10. Sergeev V.N., Musaeva O.M., Gilmutdinova I.R. Comparison of therapeutic effectiveness of various nutritional support programs in rehabilitation of patients with metabolic syndrome. *Russian Journal of Rehabilitation Medicine*. 2020; 2: 39-54.
11. Ulashchik V.S. Combined physiotherapy: general information, interaction of physical factors. *Issues of balneology, physiotherapy and therapeutic physical culture*. 2016; 6:4-11 (in Russ.).
12. Kulish A.V. A systematic approach to the use of transcranial magnetic influences in the rehabilitation of patients with chronic non-communicable diseases. Abstract diss. MD. M., 2017 (in Russ.).
13. Kulikov A.G., Yarustovskaya O.V., Kuzovleva E.V., Zaitseva T.N., Kulchitskaya D.B., Konchugova T.V. The use of a low-frequency electrostatic field in clinical practice: Textbook. Moscow: RMACPE. 2015. 44p. (in Russ.).

14. Gavrilov V.B., Gavrilova A.R., Mazhul L.M. Analysis of methods for determining lipid peroxidation products in serum according to the test with TBA. Questions of medical chemistry. 1987; 1:118-122 (in Russ.).
15. Korolyuk M.A., Ivanova L.I., Mayorova I.G., Tokarev V.E. Method for determining catalase activity. Clinical laboratory diagnostics. 1988; 1:16-19 (in Russ.).
16. Matthews D.R., Hosker J.P., Rudenski A.S., Naylor B.A., Treacher D.F., Turner R.C. Homeostasis model assessment: Insulin resistance and beta-cell function from fasting plasma glucose and insulin concentrations in man. Diabetology. 1985; 28:412-419. <https://doi.org/10.1007/BF00280883>.
17. Klimov A.N., Nikulcheva N.G. Lipids, lipoproteins and atherosclerosis. St. Petersburg: Piter Press, 1995. 304 p (in Russ.).
18. Frolkov V.K., Bobrovnikskiy I.P., Nagornev S.N. Environment and public health: scientific basis for the drinking application of mineral waters in restorative and environmental medicine. M.: MIA. 2021. 112 p. (in Russ.).
19. Filaretov A.A. Principles and mechanisms of regulation of the pituitary-adrenocortical system. L.: Science. 1987. 164 p. (in Russ.).

Сведения об авторах

Беньков Андрей Александрович, руководитель научно-организационного отдела, Общество с ограниченной ответственностью «Мед ТеКо», ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-4074-7208>

Фролков Валерий Константинович, д.б.н., проф., ведущий научный сотрудник ФГБУ «Центр стратегического планирования и управления медико-биологическими рисками здоровью» ФМБА России, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-1277-5183>

Нагорнев Сергей Николаевич, д.м.н., проф., ведущий научный сотрудник ФГБУ «Центр стратегического планирования и управления медико-биологическими рисками здоровью» ФМБА России, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-1190-1440>

УДК: 615.849.19: 616.5-003.92

**ВЛИЯНИЕ КОМБИНИРОВАННОГО ПРИМЕНЕНИЯ ИМПУЛЬСНОЙ
ЛАЗЕРОТЕРАПИИ НА КРАСИТЕЛЕ И ФОНОФОРЕЗА ФЕРМЕНКОЛА НА
ПРОЦЕССЫ ПЕРЕКИСНОГО ОКИСЛЕНИЯ ЛИПИДОВ У ПАЦИЕНТОВ СО
СВЕЖИМИ ГИПЕРТРОФИЧЕСКИМИ РУБЦАМИ КОЖИ**

Исмаилян К.В.¹, Нагорнев С.Н.^{2*}, Фролков В.К.², Гусакова Е.В.³

¹Общество с ограниченной ответственностью «Скин Арт», г. Москва, Россия

²Федеральное государственное бюджетное учреждение «Центр стратегического планирования и управления медико-биологическими рисками здоровью» Федерального медико-биологического агентства Российской Федерации, г. Москва, Россия

³ФГБУ ДПО «Центральная государственная медицинская академия» УПД России, г. Москва, Россия

Резюме. В статье анализируется роль процессов липопероксидации в патогенезе незрелых (до 6 месяцев) гипертрофических рубцов кожи. Исходные показатели процессов ПОЛ и антиоксидантных ферментов у пациентов свидетельствуют о развитии окислительного стресса и накоплении цитотоксических карбонильных продуктов. Курсовое применение комбинации импульсного лазера на красителе и фонофореза ферменколасопровождается снижением уровня перекисного метаболизма и усилением активности ферментных факторов антиоксидантной защиты. Выявленная в основной группе положительная динамика параметров перекисного окисления липидов свидетельствует о повышении резервного потенциала факторов антиоксидантной защиты по поддержанию окислительного гомеостаза в диапазоне физиологических значений. Проявление антиоксидантной активности при комбинированном применении физиотерапевтических факторов позволяет рассматривать данную технологию в качестве

* Адрес для переписки:

Нагорнев Сергей Николаевич, drnag@mail.ru

Цитирование: Исмаилян К.В., Нагорнев С.Н., Фролков В.К., Гусакова Е.В. Влияние комбинированного применения импульсной лазеротерапии на красителе и фонофореза ферменкола на процессы перекисного окисления липидов у пациентов со свежими гипертрофическими рубцами кожи. Russian Journal of Environmental and Rehabilitation Medicine. 2022. 1: 75-89.

эффективного средства патогенетической терапии незрелых гипертрофических рубцов кожи.

Ключевые слова: антиоксидантные ферменты, незрелые гипертрофические рубцы кожи, импульсный лазер на красителе карбонильный стресс, окислительный стресс, продукты липопероксидации, фонофорезферменкола.

Введение

Гипертрофические рубцы кожи (ГРК) представляют собой плотные, опухолевидные образования, гладкие или со слегка бугристой поверхностью, не выходящие за пределы первоначального раневого дефекта [1]. В отличие от келоидных рубцовых деформаций они редко возвышаются более чем на 4 мм над поверхностью кожи и имеют менее узловатую, не упругую структуру [2]. Незрелые гипертрофические рубцы (до 6 месяцев) имеют характерный алый оттенок и сопровождаются болевыми ощущениями и зудом [3], что при расположении дефектов на открытых участках тела (лицо, шея, руки) вызывает эстетический дискомфорт и затруднения при общении с людьми, а также негативно сказывается на психоэмоциональном состоянии и поведении пациентов [4-5].

В морфологическом отношении незрелые гипертрофические рубцы характеризуются чрезмерной продукцией коллагена как результат активации синтетической и пролиферативной функции фибробластов [6,7]. Избыточному росту рубца за счет способствует обильная васкуляризация, которая придает ему красный цвет. В патогенезе гипертрофических рубцов, наряду с генетической предрасположенностью и наличием иммунодефицитных состояний, большое значение придается развитию затяжному течению воспалительной реакции, поддерживаемому процессами усиленной липопероксидации в условиях окислительного стресса. Основными пусковыми факторами, нарушающими динамическое равновесие между про- и антиоксидантами, выступают нарушение микроциркуляции с развитием гипоксии тканей, концентрация фагоцитирующих клеток в зоне рубца, а также проявление прооксидантных потенций у гормонов стресса [8-10]. В результате активации перекисного метаболизма и поддержания воспалительной реакции происходит образование из перицитов, эндотелиальных и гладкомышечных клеток диспластических фибробластов, синтезирующих характерный для гипертрофического рубца коллаген [11,12].

Согласно Клиническому протоколу [13], незрелые ГРК подлежат локальной компрессионной терапии с использованием силиконовых пластин или лечению с топическим использованием глюкокортикоидов. Вместе с тем, принимая во внимание

наличие сосудистого компонента в незрелых ГРК, рекомендовано использование импульсного лазера на красителе (ИЛК) с длиной волны 575-595 нм [6]. Эффективность данной лазерной технологии обусловлена проникновением световых волн в эпидермис и поглощением их хромофором-мишенью в дерме. В качестве такой мишени рассматривается оксигемоглобин, находящийся в сосочковом слое кожи. Пиковое поглощение светового импульса гемоглобином зависит от степени его насыщенности кислородом (для оксигемоглобина — 577 нм, для карбоксигемоглобина — около 585 нм) [14]. Клинический эффект реализуется за счет коагуляции аномальных сосудов, которые питают гипертрофический рубец [15]. Важным моментом при проведении ИЛК выступает избирательность воздействия, когда коагуляции подвергается целевой хромофор (оксигемоглобин) поверхностно расположенного сосуда, а окружающая сосуд ткань оставалась бы интактной к термическому повреждению. Согласно теории селективного фототермолиза, это происходит, если коэффициенты поглощения мишени и окружающей ткани будут различными, а продолжительность лазерного импульса будет меньше термической релаксации сосуда [16,17].

В то же время, как показали исследования ряда авторов [18,19], эффективность лазерной терапии существенно возрастает при комплексном ее использовании с фонофорезом ферментных препаратов (коллагеназы, лонгидазы, лидазы, гиалуронидазы и др.), что обеспечивает разрушение избыточного внеклеточного матрикса в условиях дефицита эндогенных коллагеназ. Дополнительным терапевтическим механизмом при применении ультразвука выступает его способность ускорять доставку протеолитических ферментов, а также проявлять фибромодулирующую активность [20].

В связи с вышеизложенным, целью настоящего исследования явилась оценка динамики показателей липопероксидации у пациентов с незрелыми гипертрофическими рубцами кожи при комбинированном применении импульсного лазера на красителе и фонофореза ферментов.

Материал и методы исследования

Под наблюдением находилось 53 пациента (19 мужчин и 34 женщины) в возрасте от 19 до 52 лет ($35,4 \pm 0,72$) с незрелыми (до 6 месяцев) гипертрофическими рубцами кожи.

В соответствии с процедурой простой фиксированной рандомизации все больные были разделены на 2 группы. Первая группа (контрольная группа, 23 пациента) получала курсовую локальную компрессионную терапию с использованием силиконовых пластин [13]. Второй группе (основная группа, 24 пациента), наряду с лечением по протоколу, был

проведен курс ИЛК в комбинации с фонофорезом 0,01% геля ферменкола. Для проведения лазеротерапии был использован импульсный лазер на жидком красителе «Vbeam Perfecta» (Candela Corporation, США) с длиной волны 595 нм (РУ №РЗН 2017/5599 от 31.03.2017). При проведении ИЛК были использованы следующие параметры: длительность импульса составляла 1,5 мс, плотность энергии 10-15 Дж/см², размер пятна – 5-10 мм. Длина волны, генерируемая аппаратом, обеспечивает проникновение излучения в дерму без потери энергии, благодаря феномену рассеивания. Эффективность и безопасность этого аппарата для проведения ИЛК достигается за счет технологии микроимпульсных воздействий, при которой поток лазерного излучения разбивается на 8 импульсов малой длительности. В результате происходит коагуляция сосудов без нагрева эпидермиса и дермы, что снижает риск развития осложнений [21]. Необходимо также отметить, что встроенная в аппарат технология применения криогенного спрея перед эмиссией лазерного импульса обеспечивает охлаждение поверхностного слоя кожи и снижает риск ожога [22]. Курс лечения состоял из 2-х – 3-х процедур лазеротерапии, проводимых через месяц.

Для проведения ультразвукового фонофореза использовали аппарат УЗТ 1.3.01Ф (МедТео, Россия; РУ №29/06030403/5427-03) с частотой колебаний 2640 МГц и интенсивности ультразвукового воздействия 0,2 Вт/см² (при локализации рубца на лице) и 0,4 Вт/см² (при РИК туловища и конечностей). Курс лечения состоял из 2-х – 3-х циклов по 5 ежедневных процедур длительностью 10 минут каждая. Каждый последующий цикл проводили спустя 3-4 недели после последней процедуры.

Изучение процессов липопероксидации включало определение концентрации в сыворотке крови малонового диальдегида (МДА) [23] и оснований Шиффа (ОШ) [23], а в лизате эритроцитов – активности антиоксидантных ферментов СОД [24] и каталазы [26]. Оценку параметров ПОЛ и активности антиоксидантных ферментов у пациентов с ГРК проводили дважды: до начала лечения и через 2 недели после выполнения последней процедуры.

Для определения референсных значений показателей ПОЛ и антиоксидантной защиты была использована группа из 19 соматически здоровых людей (средний возраст составил $33,8 \pm 0,86$), для которых воздействия каких-либо физиотерапевтических факторов в течение всего исследования были исключены.

Все лица, принявшие участие в настоящем исследовании, дали информированное письменное согласие согласно требованиям ГОСТ Р ИСО 14155-2014.

Статистическую обработку полученных результатов проводили с помощью пакета прикладных программ «Statistica 12.6» (StatSoft, США), используя параметрические

методы оценки достоверности статистических различий, а также возможности корреляционного анализа.

Результаты и их обсуждение

Оценка исходного состояния системы про- и антиоксиданты у пациентов незрелыми ГРК по сравнению с группой здоровых позволила выявить достоверно более высокое содержание вторичных и конечных продуктов ПОЛ (МДА: +42%, $p < 0,05$; ОШ: + 58%, $p < 0,05$) на фоне снижения активности СОД и каталазы на 37% и 31% соответственно ($p < 0,05$) (табл. 1). Наблюдаемое усиление процессов липопероксидации без адекватного повышения системы антиоксидантной защиты свидетельствует о развитии оксидативного стресса, при котором снижение резервной мощности защитных систем не обеспечивает сохранение окислительного гомеостаза в условиях физиологического равновесия [27].

Основными причинными факторами, приводящими к интенсификации ПОЛ при формировании гипертрофического рубца, выступают гипоксия и воспалительный процесс в дерме [10], при которых происходит наработка активированных кислородных метаболитов (АКМ), а продукты липопероксидации выполняют функцию медиаторов воспаления [28,29].

Наиболее вероятными механизмами активации процессов ПОЛ в условиях воспаления выступают следующие.

- 1) избыточная генерация АКМ клетками мононуклеарной фагоцитарной системы [28];
- 2) развитие циркуляторной и тканевой гипоксии в коже [11];

Таблица 1. Содержание продуктов ПОЛ и активность антиоксидантных ферментов у пациентов с незрелыми гипертрофическими рубцами кожи и у группы соматически здоровых людей

Показатель, ед. изм.	Пациенты с незрелыми ГРК (54 пациента)	Группа здоровых (19 человек)
МДА (нмоль/мл)	$6,4 \pm 0,10^*$	$4,5 \pm 0,08$
ОШ (отн.ед./мл)	$6,3 \pm 0,11^*$	$4,0 \pm 0,10$
СОД (ед.акт./г Hb)	$621 \pm 8,12^*$	$986 \pm 15,27$
Каталаза (ед.акт./мг белка)	$84 \pm 0,95^*$	$122 \pm 1,69$

Примечание: * - достоверное отличие от группы здоровых при $p < 0,05$.

- 3) прооксидантное влияние тканевых медиаторов воспаления (провоспалительных интерлейкинов, гистамина, брадикинина и др.) [30];
 4) дефицит ферментных и неферментных антиоксидантов [28].

Усиление перекисного метаболизма в условиях патологического рубцевания кожи приводит к накоплению в ткани и крови карбонильных продуктов, представляющих собой кетоны, карбоновые кислоты альдегиды (в том числе, и МДА), глиоксали [31].

Таким образом, анализ собственных исследований и данных других авторов позволяют заключить, что процессы воспаления и гипоксии, в ткани кожи играют роль триггерного патофизиологического механизма, инициирующего оксидативный стресс, что, в свою очередь, приводит к затяжному характеру течения воспалительной фазы регенерации и нарушению процессов репарации.

Динамика исследованных параметров про- и антиоксидантной системы при курсовом комплексном использовании ИЛК и фонофореза ферменкола, представленная в таблице 2, свидетельствует о том, что более выраженные изменения наблюдались в основной группе. Это проявилось достоверным снижением концентрации МДА и ОШ на 19% и 30% соответственно и повышением активности антиоксидантных ферментов СОД и каталазы на 29% и 41%. В контрольной группе изменения показателей перекисного метаболизма имели менее выраженный характер, в основном в виде тенденций.

Таблица 2. Динамика параметров липопероксидации и активности антиоксидантных ферментов у пациентов с незрелыми гипертрофическими рубцами кожи при комплексном применении импульсного лазера на красителе и фонофореза ферменкола

Показатель	Контрольная группа		Основная группа	
	До лечения	После лечения	До лечения	После лечения
МДА (нмоль/мл)	6,5 ± 0,15	6,2 ± 0,17	6,3 ± 0,14	5,1 ± 0,13*#
ОШ (нмоль/мл)	6,2 ± 0,17	5,7 ± 0,12*	6,4 ± 0,16	4,5 ± 0,15*#
СОД (усл.ед.акт./г Нб)	629 ± 12,43	648 ± 14,09	613 ± 12,18	791 ± 16,23*#
Каталаза (ед.акт./мг Нб)	87 ± 1,45	94 ± 1,73*	81 ± 1,43	114 ± 1,79*

Примечание: * - достоверность различий при $p < 0,05$ внутри группы пациентов; # - достоверность различий при $p < 0,05$ между группами пациентов.

Для интегративной оценки антиоксидантного статуса пациентов был применен коэффициент антиоксидантной защиты (КАОЗ), отражающий отношение прироста активности антиоксидантных ферментов к снижению продуктов ПОЛ в условиях проводимой терапии [32]:

$$\text{КАОЗ} = \sqrt{\frac{\left(\frac{\text{СОД}_\text{л}}{\text{СОД}_\text{ф}}\right)^2 + \left(\frac{\text{КАТ}_\text{л}}{\text{КАТ}_\text{ф}}\right)^2}{\left(\frac{\text{МДА}_\text{л}}{\text{МДА}_\text{ф}}\right)^2 + \left(\frac{\text{ОШ}_\text{л}}{\text{ОШ}_\text{ф}}\right)^2}}$$

где индексы «л» и «ф» соответствуют значению параметра в точках «после лечения» и «исходное состояние»; КАТ – каталаза.

Как следует из данных, представленных на рисунке 1, к окончанию лечения КАОЗ в основной группе превышал контроль на 58% ($p < 0,05$), что убедительно свидетельствует о преимуществе применения ИЛК в комплексе с фонофорезом ферменкола для коррекции оксидативного стресса у пациентов с незрелыми ГРК.

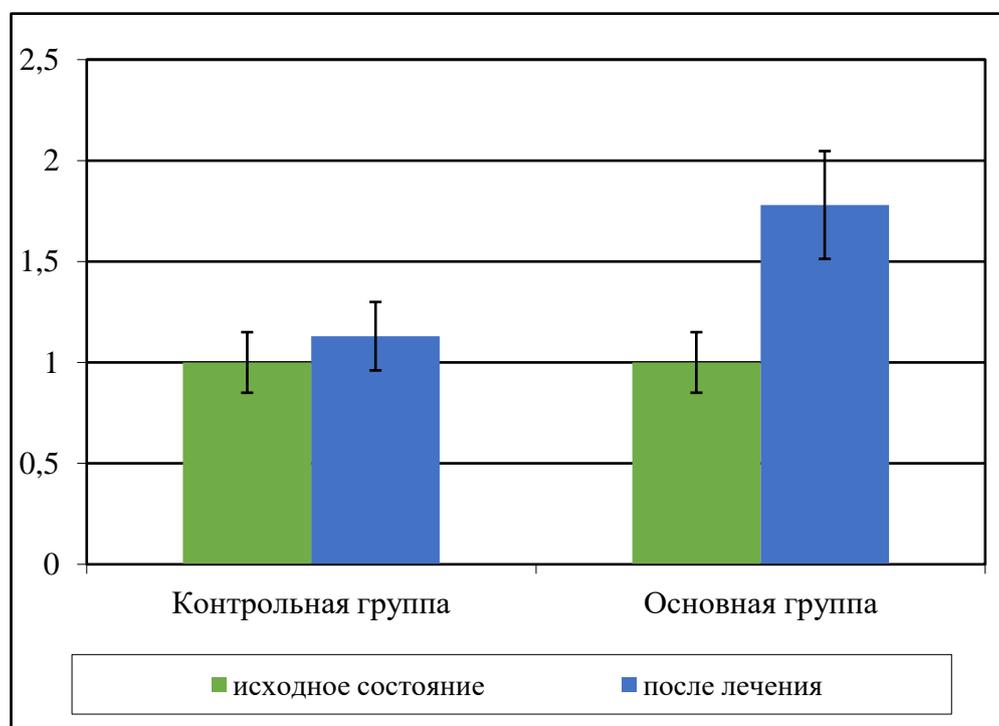


Рисунок 1. Изменение показателя КАОЗ у пациентов с незрелыми гипертрофическими рубцами кожи при комплексном применении импульсного лазера на красителях и фонофореза ферменкола

Таким образом, дополнение стандартного протокола лечения незрелых ГРК с помощью ИЛК в комплексе с фонофорезом ферменкола способствует повышению функциональных резервов антиоксидантной системы организма, обеспечивающих снижение уровня окислительной деградации липидов и поддержание соотношения про- и антиоксидантных механизмов в условиях физиологического равновесия.

При проведении анализа вероятных механизмов установленной антиоксидантной активности ИЛК и фонофореза ферменкола требуется дифференцированный подход, поскольку исследуемые факторы имеют разную физическую природу и несхожий механизм действия.

Согласно исследованиям Москвина С.В. [33], биологическое действие лазера в виде совокупности биохимических и физиологических эффектов (включая антиоксидантное действие) носит вторичный характер, обусловленное термодинамическим сдвигом в виде возникающего локального температурного градиента, в результате которого происходит выход Ca^{2+} из внутриклеточных депо и активация Ca^{2+} -зависимых процессов. Применительно к факторам антиоксидантной защиты под влиянием возросшего уровня Ca^{2+} наблюдается активация ряда антиоксидантных ферментов, а также увеличивается содержание токоферола и церулоплазмينا [33]. При использовании ИЛК в микроимпульсном режиме наблюдается потенцирование противовоспалительного и антиоксидантного эффектов, реализуемых на уровне эндотелия сосудов [34]. Рост активности СОД и каталазы в условиях лазерного излучения, по мнению В.С. Улащика [35], опосредуется поглощением каталитическим центром молекул ферментов кванта света и переходом фермента в активированное состояние. Дополнительный потенцирующий эффект в отношении противовоспалительного и антиоксидантного действия, реализуемого на уровне эндотелия сосудов, наблюдается при использовании ИЛК в микроимпульсном режиме, вызывающем спаивание стенок сосудистого русла [34].

Действие фонофореза ферменкола связано с мобилизацией неферментных антиоксидантов, в частности, трипептидов и ряда других соединений, эффективно акцептирующих гидроксильные радикалы и АКМ за счет содержащихся тиоловых групп [36]. Необходимо также учитывать самостоятельное действие ультразвука как физиотерапевтического фактора. В специально проведенных исследованиях было показано, что выраженность оксидативного стресса и концентрация вторичных продуктов ПОЛ в крови достоверно снижается при проведении ультразвукового терапевтического воздействия на модели воспаления верхних дыхательных путей [37].

Заключение

Таким образом, результаты выполненного исследования позволили установить роль липоперекисных процессов в патогенезе незрелых гипертрофических рубцов кожи. При этом нарушенный баланс в системе «про- и антиоксиданты» позволяет вести речь в развитии оксидативного стресса с кумуляцией цитотоксичных продуктов карбонильной природы. Дополнение предусмотренной протоколом стандартной схемы лечения пациентов с незрелыми ГРК курсовым комплексным использованием ИЛК и фонофореза ферменкола приводит к достоверному снижению перекисного метаболизма, повышению резервного потенциала факторов антиоксидантной защиты по поддержанию окислительного гомеостаза в диапазоне физиологических значений. Совокупность установленных эффектов позволяет рассматривать технологию комплексного применения ИЛК и фонофореза ферменкола в качестве средства патогенетической коррекции незрелых ГРК.

Конфликт интересов: авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Литература:

1. Морозова И.Г., Святенко Т.В., Макачук А.И. Сравнительные аспекты клинических проявлений различных видов рубцов кожи. *Дерматовенерология. Косметология. Сексопатология*. 2008; 3-4(11): 262-267.
2. Коган Е.А., Андреева В.В., Решетов И.В. Зрелые и незрелые гипертрофические рубцы головы и шеи: клинико-морфологическая, патогенетическая характеристика. *Head and Neck/Голова и шея*. 2022; 10, S2S2: 53-57. <https://doi.org/10.25792/HN.2022.10.2.S1.53-57>.
3. Андреева В.В., Кузьмина Е.Н. Современный взгляд на классификацию рубцовых деформаций кожи. *Медицинские технологии. Оценка и выбор*. 2018; 4(34): 83-86. <https://doi.org/10.31556/2219-0678.2018.34.4.083-086>.
4. Ковалёва Л.Н. Современный дифференцированный подход к комплексному лечению и профилактике рубцов кожи разной этиологии. *Дерматовенерология. Косметология. Сексопатология*. 2016; 1-4: 188-198.
5. Прохоров Д.В., Щербенёва А.А., Нгема М.В. и др. Рубцы кожи: современные представления об этиопатогенезе, клинике и диагностике. *Крымский терапевтический журнал*. 2021; 2: 18-24.
6. Мантурова Н.Е., Круглова Л.С., Стенько А.Г. Рубцы кожи. Клинические проявления, диагностика и лечение. М.: ГЭОТАР-Медиа. 2021. 208 с.
7. Казанцева К.В., Нагорнев С.Н., Фролков В.К. Сравнительная динамика клинико-функционального состояния пациентов с патологическими рубцами кожи в сочетании с метаболическим синдромом и без него при комбинированном применении

- физиотерапевтических технологий. Russian Journal of Rehabilitation Medicine. 2020; 4: 59-70.
8. Меньщикова Е.Б., Зенков Н.К., Ланкин В.З. и др. Окислительный стресс. Патологические состояния и заболевания. Новосибирск: Сибирское университетское издательство. 2017. 284 с.
 9. Степанкина Е.С., Бармин Е.В., Степанкин С.Н., Трофимов Е.И. Причины и патогенез формирования патологических рубцов кожи (обзор литературы). Вестник восстановительной медицины. 2017; 1: 103-110.
 10. Kotzampassi K., Kolios G., Manousou P. et al. Oxidative stress due to anesthesia and surgical trauma: importance of early enteral nutrition. Mol Nutr Food Res. 2009; 53(6): 770-779. <https://doi.org/10.1002/mnfr.200800166>.
 11. Чурсинова Ю.В. Послеоперационные рубцы кожи: роль маркеров воспаления и гипоксии (клинико-экспериментальное исследование). Автореф. дис. ... канд. мед. наук. М. 2020. 22 с.
 12. Шурыгина И.А, Шурыгин М.Г., Аюшинова Н.И., Каня О.В. Фибробласты и их роль в развитии соединительной ткани. Сибирский медицинский журнал (Иркутск). 2012; 110(3): 8-12.
 13. «Клинический протокол по диагностике и лечению пациентов с рубцовыми поражениями кожи. Утвержден на заседании секции СТАР «Ассоциация челюстно-лицевых хирургов и хирургов-стоматологов». М. 2014. 38 с.
 14. Бельшева Т.С., Котлукова Н.П., Валиев Т.Т. и др. Результаты лазеротерапии младенческих гемангиом у детей со стойкими остаточными явлениями после системной терапии пропранололом: клинические случаи. Вопросы современной педиатрии. 2021; 20(5): 418-425. <https://doi.org/10.15690/vsp.v20i5.2317>.
 15. Deng H., Tan T., Luo G., Tan J., Li-Tsang C.W.P. Vascularity and Thickness Changes in Immature Hypertrophic Scars Treated With a Pulsed Dye Laser. Lasers Surg Med, 53: 914-921. <https://doi.org/10.1002/lsm.23366>.
 16. Пушкарева А.Е., Пономарев И.В., Казарян М.А., Ключарева С.В. Сравнительный анализ нагрева кровеносных сосудов различными медицинскими лазерами с помощью численного моделирования. Оптика атмосферы и океана. 2018; 31(3): 229-232. <https://doi.org/10.15372/AOO20180314>.
 17. Потееаев Н.Н., Круглова Л.С. Лазер в дерматологии и косметологии. М.: Capital Press. 2015. 289 с.
 18. Ильин М.В. Сочетанное применение ультрафонофореза протеолитических коллагеназ и методики фракционного фототермолиза в коррекции рубцовых изменений кожи. Автореф. дис. канд. мед. наук. М. 2014.
 19. Шматова А.А. Комбинированное применение фракционной лазеротерапии и электродного фармафореза в лечении больных с патологическими рубцами в стадии формирования. Автореф. дис. канд. мед. наук. М. 2014.
 20. Карпова Т.Н., Пономаренко Г.Н., Самцов А.В. Электро- и ультрафонофорез ферменкола в коррекции рубцов кожи. Вестник Российской военно-медицинской академии. 2009; 1(25): 89-93.
 21. Hoeger P.H., Harper J.I., Baselga E., Bonnet D., Boon L.M., Ciofi Degli Atti M., El Hachem M., Oranje A.P., Rubin A.T., Weibel L., Léauté-Labrèze C. Treatment of infantile

- haemangiomas: recommendations of a European expert group. *Eur J Pediatr.* 2015; 174(7): 855–865. <https://doi.org/10.1007/s00431-015-2570-0>.
22. Шакина Л.Д., Пономарев И.В., Смирнов И.Е. Лазерная хирургия сосудистых опухолей кожи у детей раннего возраста. *Российский педиатрический журнал.* 2019; 22, 2: 99–105. <https://doi.org/10.18821/1560-9561-2019-22-2-99-105>.
 23. Гаврилов В.Б., Гаврилова А.Р., Мажуль Л.М. Анализ методов определения продуктов ПОЛ в сыворотке по тесту с ТБК. *Вопросы медицинской химии.* 1987; 1: 118-122.
 24. Дерюгина А.В., Корягин А.С., Копылова С.В., Таламанова М.Н. Методы изучения стрессовых и адаптационных реакций организма по показателям системы крови (электронное методическое пособие). Н. Новгород: Изд-во Нижегородского госуниверситета. 2010. 25 с.
 25. Шалхарова Ж.Н. Ферментативные механизмы регуляции перекисного окисления липидов при антиоксидантно-противогипоксической терапии атеросклероза и хронической ишемической болезни сердца (Клинико-экспериментальное исследование): Дис. канд. мед. наук. Алма-Ата. 1987.
 26. Королюк М.А., Иванова Л.И., Майорова И.Г., Токарев В.Е. Метод определения активности каталазы. *Клиническая лабораторная диагностика.* 1988; 1: 16-19.
 27. Sies H. Oxidative stress: a concept in redox biology and medicine. *Redox Biol.* 2015; 4: 180-183. <https://doi.org/10.1016/j.redox.2015.01.002>.
 28. Трегубова Н.В. Роль перекисного окисления липидов при воспалении. *Вестник Северо-Кавказского федерального университета.* 2013; 2(35): 101-105.
 29. Алексеева А.В., Каменецкая Д.Б., Савостикова О.Н., Хрипач Л.В., Михайлова Р.И. Действие молекулярного водорода на активность антиоксидантной системы организма и другие биохимические показатели теплокровных животных при энтеральном поступлении. *Russian Journal of Rehabilitation Medicine.* 2021; 2: 8-18.
 30. Зенков Н.К., Ланкин В.З., Меньщикова Е.Б. Окислительный стресс: биохимический и патофизиологический аспекты. М.: МАИК «Наука/Интерпериодика». 2001. 343 с.
 31. Давыдов В.В., Божков А.И. Карбонильный стресс как неспецифический фактор патогенеза (обзор литературы и собственных исследований). *Журнал НАМН України.* 2014; 20(1): 25-34.
 32. Нагорнев С.Н., Сытник С.И., Бобровницкий И.П. и др. Фармакологическая коррекция процесса липопероксидации при гипоксии и возможность повышения высотной устойчивости человека с помощью препаратов метаболического типа действия. *Вестник РАМН.* 1996; 7: 53-60.
 33. Москвин С.В. Основы лазерной терапии. Серия «Эффективная лазерная терапия». 1. М.-Тверь: ООО «Издательство «Триада». 2016. 896 с.
 34. Глаголева Е.Н., Файзуллина Д.Р., Плиско Г.А. и др. Оценка эффекта от комбинированного воздействия местной противовоспалительной терапии (Ивермектин) и импульсно-лазера на красителе (595 нм) на инициированное LL-37 розацеаподобное воспаление у мышей. *Регионарное кровообращение и микроциркуляция.* 2019. 18-3(71): 68-77. <https://doi.org/10.24884/1682-6655-2019-18-3-68-77>.
 35. Улащик В.С. Элементы молекулярной физиотерапии. Минск: Беларуская навука. 2014. 257 с.
 36. Чанчаева Е.А., Айзман Р.И., Герасев А.Д. Современное представление об антиоксидантной системе организма человека. *Экология человека.* 2013. 7: 50-58.

37. Литюга В.В., Андрейченко К.С. Исследование влияния ультразвука терапевтической интенсивности на содержание маркеров воспаления и оксидативного стресса в плазме и эритроцитах крови крыс при экспериментальном воспалении верхних дыхательных путей. *Актуальные проблемы транспортной медицины*. 2011; 4 (26): 115-124.

INFLUENCE OF THE COMBINED APPLICATION OF PULSED LASER THERAPY ON THE DYE AND FERMENTOL PHONOPHORESIS ON PROCESSES OF LIPID PEROXIDATION IN PATIENTS WITH IMMATURE HYPERTROPHIC SKIN SCARS

Ismailyan K.V.¹, Nagornev S.N.², Frolkov V.K.², Guskova E.V.³

¹Skin Art Limited Liability Company, Moscow, Russia

²Federal State Budgetary Institution "Center for Strategic Planning and Management of Medical and Biological Health Risks" of the Federal Medical and Biological Agency of the Russian Federation, Moscow, Russia

³FGBU DPO "Central State Medical Academy" UPD of Russia, Moscow, Russia

Abstract. The article analyzes the role of lipid peroxidation processes in the pathogenesis of immature (up to 6 months) hypertrophic skin scars. The initial indicators of LPO processes and antioxidant enzymes in patients indicate the development of oxidative stress and the accumulation of cytotoxic carbonyl products. The course application of a combination of a pulsed dye laser and fermentol phonophoresis is accompanied by a decrease in the level of peroxide metabolism and an increase in the activity of enzymatic factors of antioxidant protection. The positive dynamics of lipid peroxidation parameters revealed in the main group indicates an increase in the reserve potential of antioxidant protection factors to maintain oxidative homeostasis in the range of physiological values. The manifestation of antioxidant activity with the combined use of physiotherapeutic factors allows us to consider this technology as an effective means of pathogenetic therapy for immature hypertrophic skin scars.

Key words: antioxidant enzymes, immature hypertrophic skin scars, pulsed dye laser carbonyl stress, oxidative stress, lipid peroxidation products, fermentol phonophoresis.

References:

1. Morozova I.G., Svyatenko T.V., Makarchuk A.I. Comparative aspects of clinical manifestations of various types of skin scars. *Dermatovenereology. Cosmetology. Sexopathology*. 2008; 3-4(11): 262-267 (in Russ.).

2. Kogan E.A., Andreeva V.V., Reshetov I.V. Mature and immature hypertrophic scars of the head and neck: clinical, morphological, pathogenetic characteristics. *Head and Neck*. 2022; 10, S2S2: 53-57 (in Russ.). <https://doi.org/10.25792/HN.2022.10.2.S1.53-57>.
3. Andreeva V.V., Kuzmina E.N. A modern view on the classification of cicatricial skin deformities. *Medical technologies. Evaluation and choice*. 2018; 4(34): 83-86 (in Russ.). <https://doi.org/10.31556/2219-0678.2018.34.4.083-086>.
4. Kovaleva L.N. A modern differentiated approach to the complex treatment and prevention of skin scars of various etiologies. *Dermatovenereology. Cosmetology. Sexopathology*. 2016; 1-4: 188-198 (in Russ.).
5. Prokhorov D.V., Shcherbeneva A.A., Ngema M.V. Skin scars: modern ideas about etiopathogenesis, clinic and diagnostics. *Crimean therapeutic journal*. 2021; 2: 18-24 (in Russ.).
6. Manturova N.E., Kruglova L.S., Stenko A.G. Skin scars. Clinical manifestations, diagnosis and treatment. Moscow: GEOTAR-Media. 2021. 208 p (in Russ.).
7. Kazantseva K.V., Nagornev S.N., Frolkov V.K. Comparative dynamics of the clinical and functional state of patients with pathological skin scars in combination with metabolic syndrome and without it with the combined use of physiotherapy technologies. *Russian Journal of Rehabilitation Medicine*. 2020; 4:59-70.
8. Menshchikova E.B., Zenkov N.K., Lankin V.Z. et al. Oxidative stress. Pathological conditions and diseases. Novosibirsk: Siberian University Publishing House. 2017. 284 p. (in Russ.).
9. Stepankina E.S., Barmin E.V., Stepankin S.N., Trofimov E.I. Causes and pathogenesis of the formation of pathological skin scars (literature review). *Bulletin of Rehabilitation Medicine*. 2017; 1:103-110 (in Russ.).
10. Kotzampassi K., Kolios G., Manousou P. et al. Oxidative stress due to anesthesia and surgical trauma: the importance of early enteral nutrition. *Mol Nutr Food Res*. 2009; 53(6): 770-779. <https://doi.org/10.1002/mnfr.200800166>.
11. Chursinova Yu.V. Postoperative skin scars: the role of markers of inflammation and hypoxia (clinical and experimental study). Abstract PhD. M. 2020. 22 p. (in Russ.).
12. Shurygina I.A., Shurygin M.G., Ayushinova N.I., Kanya O.V. Fibroblasts and their role in the development of connective tissue. *Siberian Medical Journal (Irkutsk)*. 2012; 110(3): 8-12 (in Russ.).
13. Clinical protocol for the diagnosis and treatment of patients with cicatricial skin lesions. Approved at the meeting of the StAR section "Association of Maxillofacial Surgeons and Dental Surgeons", M., 2014. 38 p. (in Russ.).
14. Belysheva T.S., Kotlukova N.P., Valiev T.T. Results of laser therapy of infantile hemangiomas in children with persistent residual effects after systemic propranolol therapy: clinical cases. *Questions of modern pediatrics*. 2021; 20(5): 418-425 (in Russ.). <https://doi.org/10.15690/vsp.v20i5.2317>.
15. Deng H., Tan T., Luo G., Tan J., Li-Tsang C.W.P. Vascularity and Thickness Changes in Immature Hypertrophic Scars Treated With a Pulsed Dye Laser. *Lasers Surg Med*, 53: 914-921. <https://doi.org/10.1002/lsm.23366>.
16. Pushkareva A.E., Ponomarev I.V., Kazaryan M.A., Klyuchareva S.V. Comparative analysis of the heating of blood vessels by various medical lasers using numerical simulation. *Optics of*

- the Atmosphere and the Ocean. 2018; 31(3): 229-232 (in Russ.).
<https://doi.org/10.15372/AOO20180314>.
17. Potekaev N.N., Kruglova L.S. Laser in dermatology and cosmetology. Moscow: Capital Press. 2015. 289 p. (in Russ.).
 18. Piyin M.V. Combined use of ultraphonophoresis of proteolytic collagenases and the technique of fractional photothermolysis in the correction of cicatricial changes in the skin. Abstract PhD. M. 2014 (in Russ.).
 19. Shmatova A.A. Combined use of fractional laser therapy and electrode pharmacophoresis in the treatment of patients with pathological scars in the formation stage. Abstract PhD. M. 2014 (in Russ.).
 20. Karpova T.N., Ponomarenko G.N., Samtsov A.V. Fermentol electro- and ultraphonophoresis in the correction of skin scars. Bulletin of the Russian Military Medical Academy. 2009; 1(25): 89-93 (in Russ.).
 21. Hoeger PH, Harper JI, Baselga E, Bonnet D, Boon LM, Ciofi Degli Atti M, El Hachem M, Oranje AP, Rubin AT, Weibel L, Léauté-Labrèze C. Treatment of infantile haemangiomas: recommendations of a European expert group. Eur J Pediatr. 2015; 174(7): 855–865.
<https://doi.org/10.1007/s00431-015-2570-0>.
 22. Shakina L.D., Ponomarev I.V., Smirnov I.E. Laser surgery of vascular tumors of the skin in young children. Russian pediatric journal. 2019; 22(2):99-105 (in Russ.).
<https://doi.org/10.18821/1560-9561-2019-22-2-99-105>.
 23. Gavrilov V.B., Gavrilova A.R., Mazhul L.M. Analysis of methods for determining lipid peroxidation products in serum according to the test with TBA. Questions of medical chemistry. 1987; 1:118-122 (in Russ.).
 24. Deryugina, A.V., Koryagin A.S., Kopylova S.V., Talamanova M.N. Methods for studying stress and adaptive reactions of the organism in terms of the blood system (electronic manual). N. Novgorod: Publishing House of the Nizhny Novgorod State University. 2010. 25 p. (in Russ.).
 25. Shalkharov Zh.N. Enzymatic mechanisms of regulation of lipid peroxidation in antioxidant and antihypoxic therapy of atherosclerosis and chronic coronary heart disease (Clinical and experimental study). Dis. Candidate of Medical Sciences Alma-Ata. 1987 (in Russ.).
 26. Korolyuk M.A., Ivanova L.I., Mayorova I.G., Tokarev V.E. Method for determining catalase activity. Clinical laboratory diagnostics. 1988; 1:16-19 (in Russ.).
 27. Sies H. Oxidative stress: a concept in redox biology and medicine. Redox Biol. 2015; 4: 180-183. <https://doi.org/10.1016/j.redox.2015.01.002>.
 28. Tregubova N.V. The role of lipid peroxidation in inflammation. Bulletin of the North Caucasian Federal University. 2013; 2(35): 101-105 (in Russ.).
 29. Алексеева А.В., Каменецкая Д.Б., Савостикова О.Н., Хрипач Л.В., Михайлова Р.И. Действие молекулярного водорода на активность антиоксидантной системы организма и другие биохимические показатели теплокровных животных при энтеральном поступлении. Russian Journal of Rehabilitation Medicine. 2021; 2: 8-18.
 30. Zenkov N.K., Lankin V.Z., Menshchikova E.B. Oxidative stress: biochemical and pathophysiological aspects. Moscow: MAIK "Nauka/Interperiodika". 2001. 343 p. (in Russ.).

31. Davydov V.V., Bozhkov A.I. Carbonyl stress as a nonspecific factor of pathogenesis (review of literature and own research). Journal of NAMS of Ukraine. 2014; 20(1): 25-34 (in Russ.).
32. Nagornev S.N., Sytnik S.I., Bobrovnitskiy I.P. Pharmacological correction of the process of lipid peroxidation during hypoxia and the possibility of increasing a person's altitude stability with the help of drugs of a metabolic type of action. Bulletin of RAMN. 1996; 7: 53-60 (in Russ.).
33. Moskvina S.V. Fundamentals of laser therapy. Series "Effective laser therapy". 1. M.-Tver: LLC Publishing House Triada. 2016. 896 p. (in Russ.).
34. Glagoleva E.N., Fayzullina D.R., Plisko G.A. Evaluation of the effect of the combined effect of topical anti-inflammatory therapy (Ivermectin) and a pulsed dye laser (595 nm) on LL-37-induced rosacea-like inflammation in mice. Regional circulation and microcirculation. 2019; 18-3(71): 68-77 (in Russ.). <https://doi.org/10.24884/1682-6655-2019-18-3-68-77>.
35. Ulashchik V.S. Elements of molecular physiotherapy. Minsk: Belarusian Science. 2014. 257 p. (in Russ.).
36. Chanchaeva E.A., Aizman R.I., Gerasev A.D. Modern concept of the antioxidant system of the human body. Human ecology. 2013; 7:50-58 (in Russ.).
37. Lityuga V.V., Andreichenko K.S. Investigation of the effect of ultrasound of therapeutic intensity on the content of markers of inflammation and oxidative stress in the plasma and erythrocytes of the blood of rats with experimental inflammation of the upper respiratory tract. Actual problems of transport medicine. 2011; 4 (26): 115-124(in Russ.).

Сведения об авторах

Исмаилян Кристина Вадимовна, врач дерматолог, Общество с ограниченной ответственностью «Скин Арт», Москва, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-2473-3204>

Нагорнев Сергей Николаевич, д.м.н., проф., ведущий научный сотрудник ФГБУ «Центр стратегического планирования и управления медико-биологическими рисками здоровью» ФМБА России, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-1190-1440>

Фролков Валерий Константинович, д.б.н., проф., ведущий научный сотрудник ФГБУ «Центр стратегического планирования и управления медико-биологическими рисками здоровью» ФМБА России, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-1277-5183>

Гусакова Елена Викторовна, д.м.н., доцент, заведующий кафедрой ФГБУ ДПО «Центральная государственная медицинская академия» УПД России, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-9711-6178>

КРАТКОЕ СООБЩЕНИЕ

УДК 616.1:613.6

**ВЛИЯНИЕ РАДИАЦИОННОГО ИЗЛУЧЕНИЯ В МАЛЫХ ДОЗАХ НА РАЗВИТИЕ
БОЛЕЗНЕЙ СИСТЕМЫ КРОВООБРАЩЕНИЯ**

Салтыкова М.М.* , Антипина У.И., Балакаева А.В.

Федеральное государственное бюджетное учреждение «Центр стратегического планирования и управления медико-биологическими рисками здоровью» Федерального медико-биологического агентства России, г. Москва, Россия

Резюме. В статье представлен обзор публикаций, посвященных влиянию малых доз радиации на развитие болезней системы кровообращения. Показано, что полученные в последние годы данные убедительно доказывают влияние ионизирующего излучения в малых дозах на развитие дисфункции эндотелия, а также раннее развитие атеросклероза и его осложнений. При этом, может проходить длительный период (более 10 лет) до манифестации БСК, обусловленной хроническим влиянием малых доз радиации. Полученные результаты указывают на необходимость расширения профилактических мероприятий, направленных на раннее выявление поражения сосудов у лиц, подвергающихся длительному облучению в малых дозах, а также на разработку и внедрение в практику профилактических и восстановительных мероприятий у данного контингента. Это становится особенно актуальным в связи с расширением использования источников ионизирующего излучения в разных сферах деятельности человека.

Ключевые слова: ионизирующее излучение, малые дозы радиации, болезни системы кровообращения.

Во многих исследованиях показано, что ионизирующее излучение, используемое в предыдущие десятилетия при лучевой терапии в относительно высоких дозах, оказывает непосредственное влияние на сердце и крупные артерии даже в небольших дозах, увеличивая риск развития болезней системы кровообращения (БСК) [1-5]. До недавнего

*Адрес для переписки:

Салтыкова Марина Михайловна, saltykova@cspmz.ru

Цитирование: Салтыкова М.М., Антипина У.И., Балакаева А.В. Влияние радиационного излучения в малых дозах на развитие болезней системы кровообращения. Russian Journal of Environmental and Rehabilitation Medicine. 2022. 1: 90-97.

времени считалось, что существует пороговое значение 5 Гр, и дозы облучения ниже его не вызывают значительного риска развития или обострения БСК [6]. Однако в исследованиях, основанных на анализе когорт, выживших после атомных бомбардировок Хиросимы и Нагасаки [7-9], ликвидаторов Чернобыльской аварии и работников ПО «Маяк» на Южном Урале [10,11], показано наличие дозовой зависимости уровня смертности от БСК в диапазоне доз от 0 до 4 Гр. Исследования смертности в когорте аварийно-облученного населения Южного Урала, охватывающие период с 1950 по 2015 гг., показали увеличение риска смерти от БСК при минимальном латентном 15-летнем периоде [11]. В исследовании Т.В. Азизовой с соавторами [12] при анализе риска смерти от БСК среди лиц, подвергшихся профессиональному хроническому облучению в малых дозах, с учетом нерадиационных факторов риска (курение (индекс курения), избыточная масса тела, употребление алкоголя, артериальная гипертензия) выявлена статистически значимая линейная зависимость смертности от БСК от дозы внешнего γ -облучения. Вместе с тем, в крупнейшем когортном исследовании работников атомных предприятий в 15 странах, результаты которого опубликованы Vrijheid et al. [13], не выявлено значимой зависимости смертности от неканцерогенных заболеваний от дозы внешнего облучения при малых дозах. Однако, как отмечают сами авторы, периоды наблюдения в большинстве стран были относительно короткими (в среднем 13 лет), а большинство работников были относительно молодыми в конце периода наблюдения (в среднем 46 лет), что потенциально может быть причиной недооценки значимости влияния облучения в малых дозах в отдаленном периоде и более старшем возрасте. В ряде исследований, проведенных в последние годы, показано, что длительное облучение в малых дозах на территориях вблизи хранилищ радиоактивных отходов также способствует росту болезней системы кровообращения, при этом первое ранговое место занимает артериальная гипертензия – 83% [14]. Кроме того, Туковым А.Р. с соавторами [15,16] показано, что заболеваемость работников предприятий ядерно-топливного цикла гипертонической и цереброваскулярными болезнями выше, чем в целом по Российской Федерации и по ФМБА России, при этом заболеваемость и смертность от онкологических заболеваний и ишемической болезни сердца ниже, чем по Российской Федерации и по ФМБА России.

Вместе с тем, в настоящее время для большинства населения основными источниками ионизирующего излучения, в наибольшей степени влияющими на организм, являются естественный радиационный фон (космическое излучение и излучение от находящихся в земной коре, воздухе и других объектах внешней среды природных радионуклидов) и техногенные радионуклиды. Кроме того, радиационное облучение при проведении

лечебных и диагностических медицинских процедур в последние десятилетия становится все более значимым. По данным Sherif et al. [17], оно вносит наибольший вклад (48%) в облучение населения, далее следует облучение изотопами радона и его короткоживущих продуктов распада, находящихся в воздухе помещений и атмосферном воздухе (37%). При этом, как медицинские диагностические и терапевтические технологии, так и современные технологии атомного производства, и действующие нормы радиационной безопасности предполагают воздействие на человека исключительно малых доз облучения (менее 0,1 Гр).

Поскольку ранее было показано, что сердце относительно устойчиво к облучению, а для проявления симптомов радиационно-индуцированных БСК часто требуется относительно продолжительный период, поэтому заболеваемость лиц, подвергшихся ионизирующему излучению в малых дозах, болезнями системы кровообращения в течение длительного времени не привлекала большого внимания исследователей [18]. Влияние радиоактивного излучения на биологические объекты классически рассматривалось в терминах мутагенного, онкогенного и тератогенного действия. Однако, клинический опыт и результаты эпидемиологических исследований обусловили необходимость детального анализа длительного ионизирующего излучения в малых дозах в этиологию и патогенез БСК [19].

Наибольшее количество исследований посвящено радиационно-индуцированным болезням системы кровообращения, развивающимся после радиационной терапии онкологических заболеваний [18-21]. Традиционно радиационно-индуцированные БСК включают хроническую ишемическую болезнь сердца, острый коронарный синдром, заболевания перикарда, застойную сердечную недостаточность, пороки клапанов сердца, заболевания проводящей системы [22]. Sherif et al. [17] и Wang et al. [18] отмечают, что радиационная терапия увеличивает риск смерти от БСК и большинство онкологических больных после выздоровления умирает от БСК, которые ускоренно развивались под влиянием хронического облучения. При этом, по мнению большинства исследователей, основным органом-мишенью является эндотелий сосудов [17,18,23]. Livingston K. et al. [23] отмечает, что при длительном воздействии радиации в малых дозах в эндотелиальных клетках развивается митохондриальная дисфункция.

Как показали экспериментальные исследования, основным механизмом, обуславливающим развитие БСК вследствие длительного облучения в малых дозах, является окислительный стресс и воспаление [24-27]. Воздействие малых доз ионизирующего излучения не вызывает специфических радиационных заболеваний, но стимулирует развитие БСК, прежде всего за счет усиления перекисного окисления липидов

в клеточных мембранах. Малые дозы радиации, полученные на протяжении длительного времени, вызывают в сердечно-сосудистой системе как оксидативный, так и нитрозирующий стресс, что сопровождается усилением перекисного окисления липидов. В отличие от действия высоких доз радиации, при котором одним из основных объектов воздействия является клеточное ядро, поражение мембраны не является непосредственно результатом действия ионизирующего излучения; оно происходит косвенным образом под действием свободных радикалов, образованных в результате хронического облучения малыми дозами. При этом наиболее радиочувствительным элементом является внутренний слой сосудистой стенки – эндотелий, являющийся важным звеном регуляции сосудистого тонуса посредством синтеза и высвобождения вазоактивных веществ [28].

Таким образом, анализ полученных в последние годы данных позволяет сделать вывод, что ионизирующее излучение может инициировать как более раннее развитие атеросклероза, так и его осложнения [18,24], что, в свою очередь, указывает на необходимость расширения мероприятий, направленных на раннее выявление поражения сосудов у лиц, подвергающихся длительному облучению в малых дозах, а также на разработку и внедрение в практику профилактических и восстановительных мероприятий у данного контингента. Это становится особенно актуальным в связи с расширением использования источников ионизирующего излучения в разных сферах деятельности человека.

Конфликт интересов: авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Литература / References:

1. Adams M.J., Hardenbergh P.H., Constine L.S., Lipshultz S.E. Radiation-associated cardiovascular disease. *Crit Rev Oncol Hematol.* 2003; 45(1): 55-75. [https://doi.org/10.1016/S1040-8428\(01\)00227-x](https://doi.org/10.1016/S1040-8428(01)00227-x).
2. Schultz-Hector S., Trott K.R. Radiation-induced cardiovascular diseases: is the epidemiologic evidence compatible with the radiobiologic data? *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2007; 67(1): 10-8. <https://doi.org/10.1016/j.ijrobp.2006.08.071>.
3. Stewart F.A., Hoving S., Russell N.S. Vascular damage as an underlying mechanism of cardiac and cerebral toxicity in irradiated cancer patients. *Radiat Res.* 2010; 174(6):8 65-9. <https://doi.org/10.1667/RR1862.1>.
4. Шашлов С.В., Яковлев М.Ю. Сердечно-сосудистая патология при острой лучевой болезни. *Russian Journal of Rehabilitation Medicine.* 2021; 2: 31-40. [Shashlov S.V., Yakovlev M.Yu. Cardiovascular pathology in acute radiation sickness. *Russian Journal of Rehabilitation Medicine.* 2021; 2: 31-40. (in Russ.)]

5. Шашлов С.В., Яковлев М.Ю. Радиационно-индуцированная болезнь сердца. *Russian Journal of Rehabilitation Medicine*. 2020; 4: 52-59. [Shashlov S.V., Yakovlev M.Yu. Radiation-induced heart disease. *Russian Journal of Rehabilitation Medicine*. 2020; 4: 52-59. (in Russ.).]
6. Kreuzer M., Auvinen A., Cardis E., Hall J., Jourdain J.R., Laurier D., Little M.P., Peters A., Raj K., Russell N.S., Tapio S., Zhang W., Gomolka M. Low-dose ionising radiation and cardiovascular diseases – Strategies for molecular epidemiological studies in Europe. *Mutat Res Rev Mutat Res*. 2015; 764: 90-100. <https://doi.org/10.1016/j.mrrev.2015.03.002>.
7. Yamada M., Wong F.L., Fujiwara S., Akahoshi M., Suzuki G. Noncancer disease incidence in atomic bomb survivors, 1958-1998. *Radiat Res*. 2004; 161(6): 622-32. <https://doi.org/10.1667/RR3183>.
8. Preston D.L., Shimizu Y., Pierce D.A., Suyama A., Mabuchi K. Studies of mortality of atomic bomb survivors. Report 13: Solid cancer and noncancer disease mortality: 1950-1997. *Radiat Res*. 2003; 160(4): 381-407. <https://doi.org/10.1667/rr3049>.
9. Shimizu Y., Kodama K., Nishi N., Kasagi F., Suyama A., Soda M., Grant E.J., Sugiyama H., Sakata R., Moriwaki H., Hayashi M., Konda M., Shore R.E. Radiation exposure and circulatory disease risk: Hiroshima and Nagasaki atomic bomb survivor data, 1950-2003. *BMJ*. 2010; 340. <https://doi.org/10.1136/bmj.b5349>.
10. Рыбкина В.Л., Азизова Т.В. Влияние ионизирующего излучения на развитие атеросклероза. *Радиационная биология. Радиоэкология*. 2016; 56 (1): 44–55. [Rybkina V.L., Azizova T.V. Effect of ionizing radiation on the development of atherosclerosis. *Radiation biology. Radioecology*. 2016; 56(1): 44–55 (in Russ.).] <https://doi.org/10.7868/S0869803116010136>.
11. Крестинина Л.Ю., Силкин С.С., Дегтева М.О., Аклеев А.В. Риск смерти от болезней системы кровообращения в Уральской когорте аварийно-облученного населения за 1950–2015 годы. *Радиационная гигиена*. 2019; 12(1): 52-61. [Krestinina L.Yu., Silkin S.S., Degteva M.O., Akleev A.V. The risk of death from diseases of the circulatory system in the Ural cohort of the emergency exposed population for 1950–2015. *Radiation hygiene*. 2019; 12(1): 52-61. (in Russ.).] <https://doi.org/10.21514/1998-426x-2019-12-1-52-61>.
12. Азизова Т.В., Григорьева Е.С., Хантер Н., Пикулина М.В., Мосеева М.Б. Риск смерти от болезней системы кровообращения в когорте работников, подвергшихся хроническому облучению. *Терапевтический архив*. 2017; 01: 18-27. [Azizova T.V., Grigoryeva E.S., Hunter N., Pikulina M.V., Moseeva M.B. Risk of death from diseases of the circulatory system in a cohort of workers exposed to chronic exposure. *Therapeutic archive*. 2017; 01: 18-27 (in Russ.).] <https://doi.org/10.17116/terarkh201789118-27>.

13. Vrijheid M., Cardis E., Ashmore P., Auvinen A., Bae J.M., Engels H., Gilbert E., Gulis G., Habib R., Howe G., Kurtinaitis J., Malker H., Muirhead C., Richardson D., Rodriguez-Artalejo F., Rogel A., Schubauer-Berigan M., Tardy H., Telle-Lamberton M., Usel M., Veress K. Mortality from diseases other than cancer following low doses of ionizing radiation: results from the 15-Country Study of nuclear industry workers. *Int J Epidemiol.* 2007; 36(5): 1126-35. <https://doi.org/10.1093/ije/dym138>.
14. Илбекова К.Б., Джанабаев Д.Д., Казымбет П.К., Аумаликова М.Н., Бахтин М.М., Ибраева Д.С. Мониторинг риска и распространенность артериальной гипертензии в когорте людей, проживающих в зоне влияния хранилищ радиоактивных отходов. *Наука и Здравоохранение*, 2020: 22(5); 109-115. [Izbekova K.B., Dzhanabaev D.D., Kazymbet P.K., Aumalikova M.N., Bakhtin M.M., Ibraeva D.S. Monitoring the risk and prevalence of arterial hypertension in a cohort of people living in the area of influence of radioactive waste storages. *Science and Health*, 2020: 22(5); 109-115. (in Russ.)]. <https://doi.org/10.34689/SH.2020.22.5.011>.
15. Туков А.Р., Гнеушева Г.И., Суворова Ю.В., Прохорова О.Н. Оценка здоровья лиц, подлежащих периодическим медицинским осмотрам и участвующих в разработке, сборке-разборке ядерных боеприпасов. *Медицина экстремальных ситуаций.* 2011; 4(38): 14-22. [Tukov A.R., Gneusheva G.I., Suvorova Yu.V., Prokhorova O.N. Assessment of the health of persons subject to periodic medical examinations and participating in the development, assembly and disassembly of nuclear weapons. *Medicine of extreme situations.* 2011; 4(38): 14-22 (in Russ.)].
16. Туков А.Р., Гнеушева Г.И., Суворова Ю.В. Оценка заболеваемости болезнями органов кровообращения лиц, работающих в Российских Федеральных ядерных центрах (1994-2008 гг.). *Медицина экстремальных ситуаций.* 2011; 2(36): 11-16. [Tukov A.R., Gneusheva G.I., Suvorova Yu.V. Evaluation of the incidence of diseases of the circulatory organs of persons working in the Russian Federal Nuclear Centers (1994-2008). *Medicine of extreme situations.* 2011; 2(36): 11-16 (in Russ.)].
17. Sherif A., Benhammuda M., Fares S., Oroszi T.L. Cardiovascular Diseases and Radiations. *Journal of Biosciences and Medicines.* 2017; 5: 72-77. <https://doi.org/10.4236/jbm.2017.52007>.
18. Wang H., Wei J., Zheng Q., Meng L., Xin Y., Yin X., Jiang X. Radiation-induced heart disease: a review of classification, mechanism and prevention. *International Journal of Biological Sciences.* 2019; 15(10): 2128-2138. <https://doi.org/10.7150/ijbs.35460>.
19. Сароян К.В., Сытник И.Н., Солдатов В.О., Першина М.А., Жернакова Н.И., Поветкин С.В., Сернов Л.Н. Эндотелиальная дисфункция при воздействии ионизирующего излучения: патогенетические основы и возможности фармакологической коррекции.

- Кубанский научный медицинский вестник. 2018; 25(4): 124-131. [Saroyan K.V., Sytnik I.N., Soldatov V.O., Pershina M.A., Zhernakova N.I., Povetkin S.V., Sernov L.N. Endothelial dysfunction under the influence of ionizing radiation: pathogenetic bases and possibilities of pharmacological correction. *Kuban Scientific Medical Bulletin*. 2018; 25(4): 124-131 (in Russ.)]. <https://doi.org/10.25207/1608-6228-2018-25-4-124-131>.
20. Raghunathan D., Khilji M.I., Hassan S.A., Yusuf S.W. Radiation-Induced Cardiovascular Disease. *Current Atherosclerosis Report*. 2017; 19(5): 22. <https://doi.org/10.1007/s11883-017-0658-x>.
21. Nielsen K.M., Offersen B.V., Nielsen H.M., Vaage-Nilsen M., Yusuf S.W. Short and long term radiation induced cardiovascular disease in patients with cancer. *Clinical Cardiology*. 2017; 40(4): 255-261. <https://doi.org/10.1002/clc.22634>.
22. Kim L., Loccoh E.C., Sanchez R., Ruz P., Anaba U., Williams T.M., Slivnick J., Vallakati A., Baliga R., Ayan A., Miller E.D., Addison D. Contemporary Understandings of Cardiovascular Disease After Cancer Radiotherapy: a Focus on Ischemic Heart Disease. *Current Cardiology Reports*. 2020; 23; 22(11): 151. <https://doi.org/10.1007/s11886-020-01380-4>.
23. Livingston K., Schlaak R.A., Puckett L.L., Bergom C. The Role of Mitochondrial Dysfunction in Radiation-Induced Heart Disease: From Bench to Bedside. *Front Cardiovasc Med*. 2020; 21(7): 20. <https://doi.org/10.3389/fcvm.2020.00020>.
24. Sylvester C.B., Abe J-i., Patel Z.S., Grande-Allen K.J. Radiation – Induced Cardiovascular Disease: Mechanisms and Importance of Linear Energy Transfer. *Front. Cardiovasc. Med*. 2018; 5(5). <https://doi.org/10.3389/fcvm.2018.00005>.
25. Cuomo J.R., Sharma G.K., Conger P.D., Weintraub N.L. Novel concepts in radiation-induced cardiovascular disease. *World J Cardiol*. 2016; 8(9): 504-519. <https://doi.org/10.4330/wjc.v8.i9.504>.
26. Ткаченко М.Н., Коцюруба А.В., Базилюк О.В., Таланов С.А., Поперека Г.М., Сенюк О.Ф., Сагач В.Ф. Сосудистая реактивность и метаболизм реактивных форм кислорода и азота при действии низких доз радиации. *Радиационная биология. Радиоэкология*. 2009; 49(4): 462-472. [Tkachenko M.N., Kotsyuruba A.V., Bazilyuk O.V., Talanov S.A., Popereka G.M., Senyuk O.F., Sagach V.F. Vascular reactivity and metabolism of reactive oxygen and nitrogen species under the action of low dox radiation. *Radiation biology. Radioecology*. 2009; 49(4): 462-472 (in Russ.)].
27. Baselet B., Rombouts C., Benotmane A.M., Baatout S., Aerts A. Cardiovascular diseases related to ionizing radiation: The risk of low-dose exposure (Review). *Int J Mol Med*. 2016; 38(6): 1623-1641. <https://doi.org/10.3892/ijmm.2016.2777>.

28. Кульчицкая Д.Б., Колбахова С.Н. Немедикаментозные методы лечения больных с артериальной гипертонией. Вестник восстановительной медицины. 2020; 3(97): 65-68. <https://doi.org/10.38025/2078-1962-2020-97-3-65-68>.

IMPACT OF LOW-DOSE RADIATION ON THE DEVELOPMENT OF CIRCULATION SYSTEM DISEASES

Saltykova M.M., Antipina U.I., Balakaeva A.V.

Federal State Budgetary Institution “Centre for Strategic Planning and Management of Biomedical Health Risks” of the Federal Medical Biological Agency, Moscow, Russia

Abstract: The article presents a review of publications on the impact of low-dose radiation on the development of circulatory system diseases. Data obtained in recent years indicate that low-dose ionizing radiation can initiate the development of endothelial dysfunction, as well as the early development of atherosclerosis and its complications. At the same time, a long period (more than 10 years) may pass before the manifestation of CSD caused by long-term exposure to low-dose radiation. The results obtained in recent decades indicate the necessity of expand preventive measures aimed at early detection of vascular damage among people exposed to low-dose radiation for a long time. As well as to develop and put into practice preventive and remedial measures for this contingent. This becomes especially relevant due to using of ionizing radiation sources in various fields of human activity.

Keywords: ionizing radiation, low doses of radiation, diseases of the circulatory system.

Сведения об авторах

Салтыкова Марина Михайловна, д.б.н., заведующая лабораторией экологии человека и общественного здоровья ФГБУ «Центр стратегического планирования и управления медико-биологическими рисками здоровью» ФМБА России; ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-1823-8952>

Антипина Ульяна Игоревна, лаборант-исследователь ФГБУ «Центр стратегического планирования и управления медико-биологическими рисками здоровью» ФМБА России
Балакаева Алиса Викторовна, к.б.н., старший научный сотрудник ФГБУ «Центр стратегического планирования и управления медико-биологическими рисками здоровью» ФМБА России, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-4217-4300>

СОДЕРЖАНИЕ

СОВЕРШЕНСТВОВАНИЕ НОРМАТИВНО-ПРАВОВОЙ БАЗЫ В СИСТЕМЕ ОРГАНИЗАЦИИ И ОКАЗАНИЯ МЕДИЦИНСКОЙ ПОМОЩИ ПАЦИЕНТАМ С ЭКОЛОГИЧЕСКИ ОБУСЛОВЛЕННЫМИ ЗАБОЛЕВАНИЯМИ Прилипко Н.С., Бобровницкий И.П.	4
МИТОХОНДРИИ – ОДНА ИЗ КЛЮЧЕВЫХ МИШЕНЕЙ ПРИ РЕАБИЛИТАЦИИ ПАЦИЕНТОВ, ПЕРЕНЕСШИХ COVID-19 Фесюн А.Д., Яковлев М.Ю., Туманова-Пономарева Н.Ф.	31
ЦИТОКИНОВЫЙ ПРОФИЛЬ У БОЛЬНЫХ С ХРОНИЧЕСКИМ ГЕНЕРАЛИЗОВАННЫМ ПАРОДОНТИТОМ И ЕГО ДИНАМИКА ПРИ ПРИМЕНЕНИИ НЕМЕДИКАМЕНТОЗНЫХ ТЕХНОЛОГИЙ Дзгоева И.В.	49
ЭФФЕКТИВНОСТЬ СОЧЕТАННОГО ПРИМЕНЕНИЯ ТРАНСКРАНИАЛЬНОЙ МАГНИТОТЕРАПИИ И ИМПУЛЬСНОГО НИЗКОЧАСТОТНОГО ЭЛЕКТРОСТАТИЧЕСКОГО ПОЛЯ В КОРРЕКЦИИ НАРУШЕНИЙ УГЛЕВОДНОГО И ЛИПИДНОГО ВИДОВ ОБМЕНА Беньков А.А., Нагорнев С.Н., Фролков В.К.	63
ВЛИЯНИЕ КОМБИНИРОВАННОГО ПРИМЕНЕНИЯ ИМПУЛЬСНОЙ ЛАЗЕРОТЕРАПИИ НА КРАСИТЕЛЕ И ФОНОФОРЕЗА ФЕРМЕНКОЛА НА ПРОЦЕССЫ ПЕРЕКИСНОГО ОКИСЛЕНИЯ ЛИПИДОВ У ПАЦИЕНТОВ СО СВЕЖИМИ ГИПЕРТРОФИЧЕСКИМИ РУБЦАМИ КОЖИ Исмаилян К.В., Нагорнев С.Н., Фролков В.К., Гусакова Е.В.	75
ВЛИЯНИЕ РАДИАЦИОННОГО ИЗЛУЧЕНИЯ В МАЛЫХ ДОЗАХ НА РАЗВИТИЕ БОЛЕЗНЕЙ СИСТЕМЫ КРОВООБРАЩЕНИЯ Салтыкова М.М., Антипина У.И., Балакаева А.В.	90
СОДЕРЖАНИЕ.....	98



Федеральное государственное бюджетное учреждение
«Национальный медицинский исследовательский центр реабилитации и курортологии»
Министерства здравоохранения Российской Федерации

Издательство:

Федеральное государственное бюджетное учреждение
«Национальный медицинский исследовательский центр
реабилитации и курортологии»
Министерства здравоохранения Российской Федерации

Адрес редакции: 121099 г. Москва, ул. Новый Арбат, 32

Телефон для связи: 8-499-277-01-05 доб. 1065

Russian Journal of Environmental and Rehabilitation Medicine

Российский журнал экологической и восстановительной медицины

Номер Свидетельства о регистрации СМИ в Роскомнадзоре:
ЭЛ № ФС 77 – 82612 от 18.01.2022

[Журнал основан в 20212 г.]