



ВЕСТНИК

ВОЛГОГРАДСКОГО ГОСУДАРСТВЕННОГО МЕДИЦИНСКОГО УНИВЕРСИТЕТА

JOURNAL OF VOLGOGRAD
STATE MEDICAL UNIVERSITY

16+

2024

4



ВЕСТНИК

ВОЛГОГРАДСКОГО ГОСУДАРСТВЕННОГО МЕДИЦИНСКОГО УНИВЕРСИТЕТА



ЕЖЕКВАРТАЛЬНЫЙ НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ ЖУРНАЛ QUARTERLY SCIENTIFIC JOURNAL

Том 21, № 4
ОКТАБРЬ-ДЕКАБРЬ
2024

JOURNAL
OF VOLGOGRAD STATE
MEDICAL UNIVERSITY

Учредитель: федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Волгоградский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Главный редактор

Петров Владимир Иванович – академик РАН, д.м.н., профессор (Волгоград)

Заместитель главного редактора

Стаценко Михаил Евгеньевич – д.м.н., профессор (Волгоград)

Научный редактор

Сиротенко Виктор Сергеевич (sirotenko.viktor@yandex.ru) – д.фарм.н., доцент (Волгоград)

РЕДАКЦИОННАЯ КОЛЛЕГИЯ

Бакулин Владимир Сергеевич – д.м.н., профессор (Волгоград)
Балалин Сергей Викторович – д.м.н. (Волгоград)
Батурин Владимир Александрович – д.м.н., профессор (Ставрополь)
Батюшин Михаил Михайлович – д.м.н., профессор (Ростов-на-Дону)
Бебуришвили Андрей Георгиевич – д.м.н., профессор (Волгоград)
Вейсгейм Людмила Дмитриевна – д.м.н., профессор (Волгоград)
Воробьев Александр Александрович – д.м.н., профессор (Волгоград)
Глыбочко Петр Витальевич – академик РАН, д.м.н., профессор (Москва)
Гндоян Ирина Асатуровна – д.м.н., профессор (Волгоград)
Ермилов Виктор Владимирович – д.м.н., профессор (Волгоград)
Жаркин Николай Александрович – д.м.н., профессор (Волгоград)
Затолокينا Мария Алексеевна – д.м.н., профессор (Курск)
Иежица Игорь Николаевич – д.б.н., профессор (Малайзия)
Каплунов Олег Анатольевич – д.м.н., профессор (Волгоград)
Клаучек Сергей Всеволодович – д.м.н., профессор (Волгоград)
Котельников Геннадий Петрович – академик РАН, д.м.н., профессор (Самара)
Краюшкин Александр Иванович – д.м.н., профессор (Волгоград)
Лапкин Михаил Михайлович – д.м.н., профессор (Рязань)
Маланин Дмитрий Александрович – д.м.н., профессор (Волгоград)
Мандриков Виктор Борисович – д.п.н., профессор (Волгоград)
Маскин Сергей Сергеевич – д.м.н., профессор (Волгоград)
Михальченко Валерий Федорович – д.м.н., профессор (Волгоград)
Михин Вадим Петрович – д.м.н., профессор (Курск)
Николенко Владимир Николаевич – д.м.н., профессор (Москва)
Островский Олег Владимирович – д.м.н., профессор (Волгоград)
Перепелкин Андрей Иванович – д.м.н., профессор (Волгоград)
Перлин Дмитрий Владиславович – д.м.н., профессор (Волгоград)
Полянцеv Александр Александрович – д.м.н., профессор (Волгоград)
Самусев Рудольф Павлович – д.м.н., профессор (Волгоград)
Селихова Марина Сергеевна – д.м.н., профессор (Волгоград)
Смирнов Алексей Владимирович – д.м.н., профессор (Волгоград)
Спасов Александр Алексеевич – академик РАН, д.м.н., профессор (Волгоград)
Ткаченко Людмила Владимировна – д.м.н., профессор (Волгоград)
Туманов Владимир Павлович – д.м.н., профессор (Москва)
Тюренков Иван Николаевич – член-корр. РАН, д.м.н., профессор (Волгоград)
Умрюхин Алексей Евгеньевич – д.м.н., профессор (Москва)
Фоменко Ирина Валерьевна – д.м.н., профессор (Волгоград)
Фокин Виктор Петрович – д.м.н., профессор (Волгоград)
Шемонаев Виктор Иванович – д.м.н., профессор (Волгоград)
Абенаволи Людовико – кафедра медицинских и хирургических наук, Университет Великой Греции в Катандзаро (Италия)
Аквила Изабелла – кафедра медицинских и хирургических наук, Университет Великой Греции в Катандзаро (Италия)
Паскаль Виола – кафедра экспериментальной и клинической медицины, Университет Великой Греции в Катандзаро (Италия)
Сакко Маттео Антонио – кафедра медицинских и хирургических наук, Университет Великой Греции в Катандзаро (Италия)

Founder: Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education «Volgograd State Medical University» of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation

Chief editor

Vladimir I. Petrov – academician RAS, MD, PhD, professor (Volgograd)

Deputy chief editor

Mikhail E. Statsenko – MD, PhD, professor (Volgograd)

Science editor

Victor S. Sirotenko (sirotenko.viktor@yandex.ru) – MD, PhD, associate professor (Volgograd)

EDITORIAL BOARD

Vladimir S. Bakulin – MD, PhD, professor (Volgograd)
Sergey V. Balalin – MD, PhD (Volgograd)
Vladimir A. Baturin – MD, PhD, professor (Stavropol)
Mikhail M. Batyushin – MD, PhD, professor (Rostov-on-Don)
Andrey G. Beburishvili – MD, PhD, professor (Volgograd)
Lyudmila D. Veisheim – MD, PhD, professor (Volgograd)
Alexander A. Vorobiev – MD, PhD, professor (Volgograd)
Petr V. Glybochko – academician RAS, MD, PhD, professor (Moscow)
Irina A. Gndoyan – MD, PhD, professor (Volgograd)
Victor V. Ermilov – MD, PhD, professor (Volgograd)
Nikolay A. Zharkin – MD, PhD, professor (Volgograd)
Maria A. Zatolokina – MD, PhD, professor (Kursk)
Igor N. Iezhitsa – MD, PhD, professor (Malaysia)
Oleg A. Kaplunov – MD, PhD, professor (Volgograd)
Sergey V. Klauček – MD, PhD, professor (Volgograd)
Gennady P. Kotelnikov – academician RAS, MD, PhD, professor (Samara)
Alexander I. Kraushkin – MD, PhD, professor (Volgograd)
Mikhail M. Lapkin – MD, PhD, professor (Ryazan)
Dmitriy A. Malanin – MD, PhD, professor (Volgograd)
Victor B. Mandrikov – MD, PhD, professor (Volgograd)
Sergey S. Maskin – MD, PhD, professor (Volgograd)
Valeriy F. Mikhachenko – MD, PhD, professor (Volgograd)
Vadim P. Mikhin – MD, PhD, professor (Kursk)
Vladimir N. Nikolenko – MD, PhD, professor (Moscow)
Oleg V. Ostrovskiy – MD, PhD, professor (Volgograd)
Andrey I. Perepelkin – MD, PhD, professor (Volgograd)
Dmitriy V. Perlin – MD, PhD, professor (Volgograd)
Alexander A. Polyantsev – MD, PhD, professor (Volgograd)
Rudolf P. Samusev – MD, PhD, professor (Volgograd)
Marina S. Selikhova – MD, PhD, professor (Volgograd)
Alexey V. Smirnov – MD, PhD, professor (Volgograd)
Alexander A. Spasov – academician RAS, MD, PhD, professor (Volgograd)
Lyudmila V. Tkachenko – MD, PhD, professor (Volgograd)
Vladimir P. Tumanov – MD, PhD, professor (Moscow)
Ivan N. Tyurenkov – corresponding member RAS, MD, PhD, professor (Volgograd)
Alexey E. Umryukhin – MD, PhD, professor (Moscow)
Irina V. Fomenko – MD, PhD, professor (Volgograd)
Viktor P. Fokin – MD, PhD, professor (Volgograd)
Viktor I. Shemonaev – MD, PhD, professor (Volgograd)
Abenavoli Ludovico – Department of Medical and Surgical Sciences, University Magna Graecia of Catanzaro (Italy)
Aquila Isabella – Department of Medical and Surgical Sciences, University Magna Graecia of Catanzaro (Italy)
Pasquale Viola – Department of Experimental and Clinical Medicine, University Magna Graecia of Catanzaro (Italy)
Sacco Matteo Antonio – Department of Medical and Surgical Sciences, University Magna Graecia of Catanzaro (Italy)



Издательство
ВолГМУ
Волгоград
2024

ДОРОГОЙ ЧИТАТЕЛЬ!

Четвертый номер 2024 года журнала «Вестник ВолгГМУ» посвящен актуальным вопросам фундаментальной и клинической медицины, а также оригинальным экспериментальным исследованиям.

Открывает номер лекция, посвященная современным взглядам на применение озона в терапевтической стоматологии. По мнению большинства исследователей, озонотерапия – высокоэффективный немедикаментозный метод лечения. Его используют при лечении кариеса, в пародонтологии, эндодонтии, лечении заболеваний слизистой оболочки полости рта, челюстно-лицевой хирургии.

В первой обзорной статье приведен анализ видов и осложнений инъекционной коррекции периорбитальной области. Приведены достоверные данные исследований об особенностях проведения описанного вида коррекции, о возникающих осложнениях после вмешательства, возможностях их предупреждения и исправления.

Второй обзор литературы посвящен феномену аллостаза и исследованию влияния аллостатической нагрузки на организм человека. Автором отмечено, что поиск информативных биомаркеров аллостатического состояния, расчет индекса аллостатической нагрузки открывают перспективные возможности для управления адаптационным процессом и формирования превентивных мероприятий оптимизации функционального состояния организма и повышения работоспособности человека.

В третьей обзорной статье представлен обзор научной литературы, посвященной раскрытию личностного потенциала человека на основе развития эмоционального интеллекта. Рассмотрены определение, структура и современная концепция данного понятия. Обозначены актуальные сферы практического использования концепции эмоционального интеллекта в целях личностного роста и повышения эффективности профессиональной деятельности.

Четвертая обзорная статья затрагивает вопрос полиморфизма генов микросомальной эпоксидгидролазы, глутатион-S-трансферазы как предиктора эффективности фармакотерапии. Изучение полиморфизмов генов системы биотрансформации ксенобиотиков является одним из перспективных направлений в развитии персонализированной медицины мультифакториальных заболеваний. В обзоре представлены данные литературы о влиянии полиморфизма генов системы биотрансформации ксенобиотиков на эффективность фармакотерапии.

В рубрике «В помощь практическому врачу» рассматривается вопрос применения дисперсивного вискоэластика в качестве дополнительной опоры при хирургии катаракты с несостоятельностью связок хрусталика. Описан клинический случай рабдомиолиза, осложнившегося острым повреждением почек. Приведено описание случая системного AL-амилоидоза с преимущественным поражением сердца и почек. Завершает рубрику статья, посвященная особенностям применения медицинских изделий с технологией искусственного интеллекта при оказании медицинской помощи населению.

Оригинальные статьи в этом номере предоставлены авторами из различных городов России: Волгограда, Екатеринбурга, Ижевска, Кургана, Москвы, Нижнего Новгорода, Новосибирска, Пензы, Ростова-на-Дону, Санкт-Петербурга, Саранска, Ставрополя.

Редакционная коллегия благодарит авторов за предоставленные результаты своих научных исследований, желает всем авторам и читателям крепкого здоровья и надеется на дальнейшее плодотворное сотрудничество в Новом 2025 году!

Искренне ваш
академик РАН



В. И. Петров



Научная статья

УДК 616. 31-08+615.31:546.214

doi: <https://doi.org/10.19163/1994-9480-2024-21-4-3-8>**Современный взгляд на применение озона в терапевтической стоматологии****И.В. Старикова, Е.М. Чаплиева, Н.В. Питерская** ✉, **М.Р. Кузнецов, С.В. Литвякова, Е.В. Старикова***Волгоградский государственный медицинский университет, Волгоград, Россия*

Аннотация. Перспективным направлением современной стоматологии является так называемая минимально инвазивная стоматология (minimal intervention dentistry – MID). Основным принципом которой является применение неинвазивных или малоинвазивных технологий. В настоящее время для борьбы с микроорганизмами применяют не только традиционную медикаментозную обработку антисептическими растворами, но и инновационные технологии. По мнению большинства исследователей, озонотерапия – высокоэффективный немедикаментозный метод лечения, обладающий бактерицидным, противовирусным, фунгицидным, иммуномодулирующим, противогипоксическим и детоксикационным действием. Его используют при лечении кариеса, в пародонтологии, эндодонтии, лечении заболеваний слизистой оболочки полости рта (СОПР), челюстно-лицевой хирургии.

Ключевые слова: озон, озонотерапия, применение в терапевтической стоматологии

Original article

doi: <https://doi.org/10.19163/1994-9480-2024-21-4-3-8>**The use of ozone in therapeutic dentistry****I.V. Starikova, E.M. Chaplieva, N.V. Piterskaya** ✉, **M.R. Kuznetsov, S.V. Litvyakova, E.V. Starikova***Volgograd State Medical University, Volgograd, Russia*

Abstract. A promising area of modern dentistry is the so-called minimally invasive dentistry (minimal intervention dentistry – MID). The main principle of which is the use of non-invasive or minimally invasive technologies. Currently, not only traditional medicinal treatment with antiseptic solutions is used to combat microorganisms, but also innovative technologies. According to most researchers, ozone therapy is a highly effective non – drug treatment method with bactericidal, antiviral, fungicidal, immunomodulatory, antihypoxic and detoxifying effects. It is used in the treatment of caries, in periodontics, endodontics, treatment of diseases of the oral mucosa (SOPR), maxillofacial surgery.

Keywords: ozone, ozone therapy, application in therapeutic dentistry

Озонотерапия широко применяется при лечении инфекций в хирургии, дерматовенерологии, косметологии и стоматологии. Концентрация озона, используемая в лечебных целях, варьирует от 1 до 100 г/мл (0,05–5 %) в зависимости от показаний и состояния пациента. Контролируемое применение озона безопасно, не имеет побочных эффектов, не влияет на большинство лекарств, в том числе антибиотики, стимулирует кровообращение и иммунный ответ. Бактерицидная, вирулицидная и фунгицидная активность озона широко изучена и уже много лет используется в промышленности и медицине [1].

Немецкий химик Кристиан Фридрих Шенбейн считается основоположником озонотерапии. В 1840 г. он обнаружил «пахнущий газ» при прохождении электрического разряда через воду. Во время Первой мировой войны газообразный озон использовался для лечения газовой посттравматической гангрены, инфицированных ран, ожогов ипритом (боевое отравляющее вещество) и свищей у немецких солдат [2].

Доктор Э.А. Фиш (1899–1966) – первый стоматолог, применивший озонированную воду в своей прак-

тике. Немецкий хирург доктор Эрвин Пайра (1871–1946) применил ее для стимулирования гемостаза, улучшения местного снабжения тканей кислородом и подавления размножения бактерий. В 1971 г. был основан Международный институт озона (IOI), ныне известный как Международная озоновая ассоциация (International Ozone Association). В 2004 г. профессор Эдвард Лирих опубликовал статью «Озон – революция в стоматологии» [3].

В настоящее время озонотерапия является признанным методом лечения во многих странах. Она применяется при лечении острых и хронических бактериальных, вирусных и грибковых инфекций, глазных заболеваний, а также дерматологических, легочных, почечных, гематологических и нейродегенеративных заболеваний [4, 5, 6].

ЦЕЛЬ РАБОТЫ

Анализ клинической значимости и потенциального использования озона в современной стоматологии.

© Старикова И.В., Чаплиева Е.М., Питерская Н.В., Кузнецов М.Р., Литвякова С.В., Старикова Е.В., 2024

© Starikova I.V., Chaplieva E.M., Piterskaya N.V., Kuznetsov M.R., Litvyakova S.V., Starikova E.V., 2024

МЕТОДИКА ИССЛЕДОВАНИЯ

Поиск публикаций. Поиск проводился в реферативных базах данных PubMed, Web of Science, РИНЦ, Science Direct, в поисковых системах Medline, Google Scholar с 2001 по 2023 г. Проанализировано более 78 публикаций отечественных и зарубежных авторов. Были использованы ключевые слова: озон, озонотерапия, применение в терапевтической стоматологии.

Критерии отбора публикаций. Рандомизированные контролируемые исследования, проводимые *in vitro* и *in vivo*, с применением озонотерапии у пациентов с различными стоматологическими заболеваниями. В исследованиях оценивалось влияние озонотерапии на микрофлору СОПР, микроциркуляцию пародонта, изменение иммунологических показателей.

Критерии исключения. Публикации до 2001 г.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Свойства озона

Озон (O_3) (также известный как трехатомный кислород и триоксиген) представляет собой природное соединение, состоящее из трех атомов кислорода. Встречается в природе в виде газа в стратосфере, постоянно образующегося из молекулярного кислорода. Озон обладает характерным проникающим запахом, термодинамически нестабилен [7].

В медицинских целях его получают с помощью генератора, который пропускает чистый кислород через градиент высокого напряжения от 5 до 13 мВ. Конечный продукт представляет собой газовую смесь, содержащую 95 % кислорода и 5 % озона. При неправильном использовании или в больших количествах озон может быть токсичным и вызывать осложнения. Для медицинского применения кислородно-озоновая смесь используется в концентрации 25–75 мг/мл [8].

Озонотерапия оказывает влияние на биохимические, физиологические и фармакологические процессы, обеспечивающие четкое обоснование терапевтического эффекта и предотвращающие вредные последствия [9].

Озонотерапия используется в различных формах: в виде сухих ванн, в кислородно-озоновой смеси, повязки с озонированной водой или озонированным маслом, внутривенное или внутрисуставное введение озонированных инфузионных жидкостей или аутогемотерапии [10, 11, 12].

Механизм действия озона

Механизм лечебного действия озонотерапии связан с высоким окислительно-восстановительным потенциалом озона, что обеспечивает, с одной стороны, дезинфицирующий эффект в отношении бактерий, вирусов и грибов, с другой – приводит к активизации метаболических процессов в тканях.

С фармакологической точки зрения, озонотерапия следует принципу гормезиса (эффект усиления

защитных функций организма в ответ на небольшой стресс): она обладает высокой эффективностью при более низких концентрациях, но при более высоких дозах может быть неэффективной или даже токсичной:

- при 20–30 мг/мл озон оказывает иммуностимулирующее действие;
- при 40–45 мг/мл он улучшает насыщение тканей кислородом;
- при 60–75 мг/мл он обладает бактерицидными свойствами [13].

Эффективность одной молекулы озона равна 3 000–10 000 молекул хлора и, таким образом, в 3500 раз более патогенна для микробов без побочных эффектов [14].

Антимикробный эффект озона обусловлен его действием на бактериальную клетку путем повреждения цитоплазматической мембраны, в результате чего разрушается и блокируется ферментативная система, приводя к вторичному повреждению ДНК и гибели клетки. При этом не повреждаются клетки организма человека [15, 16] за счет их антиоксидантной способности. Озон очень эффективен в отношении штаммов, устойчивых к антибиотикам. Его антимикробная активность возрастает в жидкой среде, особенно при кислом pH. Согласно данным микробиологических исследований, озон влияет на грамположительные и грамотрицательные бактерии, включая синегнойную палочку и кишечную палочку *Escherichia* [17, 18].

Озон воздействует на инфицированные вирусом клетки, делая их непереносимыми к пероксидам, при этом изменяется активность обратной транскриптазы, что препятствует синтезу вирусного белка. Озон также подавляет рост грибов на определенных стадиях развития.

В низких дозах, являясь мощным окислителем, озон стимулирует эндогенную антиоксидантную активность и выработку интерлейкинов и лейкотриенов, облегчая воспаление и боль [19]. Вступая в реакцию с компонентами крови (эритроцитами, лейкоцитами, тромбоцитами, эндотелиальными клетками и сосудистой системой), положительно влияет на кислородный обмен, клеточную энергию, иммуномодулирующие свойства, систему антиоксидантной защиты и микроциркуляцию. Ряд исследователей отмечают влияние озона на клеточную и гуморальную иммунную систему [20], в результате стимулирования пролиферации иммунокомпетентных клеток и синтез иммуноглобулинов, активации функции макрофагов и повышения чувствительности микроорганизмов к фагоцитозу [21]. По данным некоторых исследователей, применение озонотерапии, концентрация которой составляла 30–55 мкг/см³, вызывало увеличение выработки интерферона и выход фактора некроза опухоли и интерлейкина-2 [14]. При воздействии на кровь человека концентрацией озона от 22 до 156 мкг/мл происходит

значительное высвобождение трансформирующего фактора роста бета (TGF-beta1) [22].

В 2003 г. было обнаружено, что озон может вырабатываться *in vivo* в активированных нейтрофилах [5]. Это открытие доказывает, что озон играет физиологическую роль не только как бактерицидный агент, но скорее как тот, который может являться частью физиологических механизмов усиления воспаления и активации связанных с ним генов.

Многочисленные данные, полученные в результате научных исследований, показывают, что озон обладает обезболивающим и противовоспалительным действием [23]. Эти эффекты обусловлены его способностью воздействия на различные стадии воспалительного процесса:

- ингибирование выработки медиаторов воспаления;
- окисление (инактивация) метаболитических медиаторов боли;
- повышение местной микроциркуляции крови, тем самым улучшая оксигенацию поврежденных тканей;
- выведение токсинов.

Влияние озона на метаболизм кислорода можно объяснить его действием на изменение реологических свойств крови:

- вызывает повышение уровня парциального давления кислорода в тканях и улучшает транспорт кислорода в крови, что приводит к изменению клеточного метаболизма, активации аэробных процессов (гликолиз, цикл Кребса, В-окисление жирных кислот) и энергетических ресурсов;
- стимулирует выработку оксида азота, который является сосудорасширяющим средством и, следовательно, расширяет артериолы и вены;
- способствует увеличению скорости гликолиза эритроцитов;
- предотвращает слипание эритроцитов и увеличивает площадь их контакта для транспортировки кислорода [24].

В то же время озон является токсичным веществом, вызывающим хроническую кислородную интоксикацию при повышении допустимой концентрации, предельно допустимой концентрацией O_3 в воздухе – 0,1 мг/м³. Для проведения озонотерапии необходим контроль концентрации, скорости подачи и времени воздействия газовой смеси.

Применение в пародонтологии

Кариес и заболевания пародонта вызываются микроорганизмами биопленки зубного налета. Озон обладает антимикробными свойствами, в том числе против анаэробных бактерий, которые играют главную роль в патогенезе пародонтита [25].

В пародонтологии озон применяется в виде озонированной воды (4 мг/мл). Грамотрицательные бактерии, такие как *P. Endodontalis*, *P. gingivalis*, более

чувствительны к озонированной воде, чем грамположительные стрептококки полости рта и *C. albicans* в чистой культуре [26, 27].

Положительный эффект озонотерапии у пациентов с периимплантитом был продемонстрирован Daniel F. McKenna и соавт., которые показали, что озон уменьшает количество зубного налета и задерживает развитие воспалительного процесса в пародонте [24, 28].

Лечение при заболеваниях слизистой

Озонотерапия широко применяется при лечении афтозных язв, герпеса, язвенно-некротического гингивита и других инфекций, поскольку озон способствует быстрой регенерации тканей и контролирует оппортунистические инфекции [17].

Выдающиеся результаты показало применение озонотерапии при лечении хронических рецидивирующих афтозных язв и вируса простого герпеса после трех дней лечения при помощи генератора озона *OzonyTron* (Mymed)

Озонированное масло обладает бактерицидным и регенирующим действием и широко применяется в качестве ирриганта при лечении острого язвенно-некротического гингивита, а также пародонтита. У пациентов с пародонтальным абсцессом отмечалось значительное уменьшение экссудации [30, 31].

Применение в лечении ятрогенного пульпита

По данным И.А. Никольской [31], универсальность механизма действия озонотерапии (наличие противомикробного, противовоспалительного, иммуномодулирующего действия, способность влиять на процессы микроциркуляции и регенерации, отсутствие побочных эффектов) позволяет использовать данный вид воздействия при случайном вскрытии пульпы зуба в клинических условиях.

В ходе исследования в первой группе пациентов при случайном вскрытии пульпы применяли методику прямого покрытия пульпы материалом на основе гидроксида кальция (*Calcipulpe – Calcium hydroxide paste, Septodont*). Во второй группе в сочетании с прямым покрытием проводили озонотерапию аппаратом ОКУФ-5м. В первой группе возникали необратимые патологические изменения в пульпе у двух из шести пациентов, во второй группе во всех случаях была сохранена жизнеспособность пульпы при ее случайном вскрытии, о чем свидетельствовали данные электроодонтодиагностики и лазерной доплеровской флоуметрии, также у больных второй группы быстрее стихали симптомы воспаления.

Лечение кариеса

Применению озона в лечении кариеса способствовали результаты исследований [32], которые показали, что озон на 99,9 % уничтожает кариесогенные микроорганизмы (*S. Mutans*, *S. Sobrinus*, *S. Sanguis* и *S. Salivarius*), протеиновые структуры, которые противодействуют деминерализации, нейтрализует кислые

продукты обмена веществ бактерий (молочная, пириноградная кислоты), усиливает естественную минерализацию твердых тканей зуба за счет своего окисляющего потенциала содержащихся в слюне минералов кальция и фосфатов [33].

Исследование Макеевой И.М. и др. позволило прогнозировать положительный результат реминерализации при лечении кариеса в стадии белого пятна. В ходе исследования было выявлено выраженное бактерицидное действие озона в отношении большинства видов микроорганизмов кариесогенной микрофлоры [34].

Применение в эндодонтии

Согласно результатам исследований озонированная вода эффективна в качестве дезинфицирующего средства против *E. Faecalis*, *Candida albicans*, *Peptostreptococcus micros* и *Pseudomonas aeruginosa*, *Streptococcus mutans*, *Candida albicans* и золотистого стафилококка [14, 35].

Более того, даже однократное 40-секундное введение озона в просвет корневого канала способствовало исчезновению таких симптомов, как отек, боль и экссудат в корневом канале. Антимикробный эффект озона сравним с таковым у 2,5%-го NaOCl, но, в отличие от NaOCl, озон не токсичен для тканей во время эндодонтического лечения. Проникая через апикальное отверстие в апикальные ткани, способствует заживлению и регенерации кости. При оценке эффективности лечения хронического периодонтита через 6 и 12 месяцев наблюдалось выраженное восстановление периапикального очага, по сравнению со стандартной методикой [33]. Оптимальной для применения в клинической практике при проведении медикаментозной обработки корневых каналов является концентрация 30 и 40 мкг/л.

Согласно другим исследованиям данных об эффективности озона при обработке инфицированных корневых каналов человека *in vivo*, применение газа неэффективно против микрофлоры внутри биопленки [27], и оказывает меньшее действие, чем гипохлорит натрия [7, 35].

Применение в отбеливании зубов

Окисляющие свойства озона натолкнули исследователей использовать его в качестве альтернативного отбеливающего вещества для окрашенных зубов. Исследование на крысах показало эффект отбеливания окрашенных тетрациклином резцов в течение 3–4 минут [35]. Озон не обладал более эффективным действием по сравнению с перекисью водорода [14]. Однако более поздние исследования выявили синергизм в их работе, объясняя это возможностью образования озонем перекиси, которая может способствовать образованию дополнительных гидроксильных радикалов, улучшая тем самым эффект отбеливания [36].

Лечение гиперестезии зубов

Согласно результатам исследований, озон обладает способностью открывать дентинные каналы. Это свойство используется при лечении гиперчувстви-

тельности, поскольку газообразный озон обеспечивает диффузию ионов кальция и фосфата после открытия канальцев. Проникновению этих ионов, а также фтора и цинка также способствует элиминация бактерий из дентинных канальцев [28]. Озонотерапия успешно применяется при лечении гиперчувствительности после препарирования зубов под ортопедические конструкции [30].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, в ходе проведенного исследования установлено, что озон обладает выраженным антибактериальным действием в отношении микробов, вирусов, грибов. Обладает обезболивающим и противовоспалительным действием за счет воздействия на различные стадии воспалительного процесса. Может применяться в различных направлениях в стоматологии, являясь альтернативным методом традиционной медицины. Однако озонотерапия во многих исследованиях используется в качестве дополнительного метода лечения. При заболеваниях слизистой оболочки полости рта она доказала свою эффективность и в качестве основного метода лечения. Изучение свойств озонотерапии и ее использование как физиотерапевтического метода лечения является актуальным.

СПИСОК ИСТОЧНИКОВ / REFERENCES

1. Nogales C.G., Ferrari P.H., Kantorovich E.O., Lage-Marques J.L. Ozone therapy in medicine and dentistry. *The Journal of Contemporary Dental Practice*. 2008;9:75–84.
2. Zanjani V., Ghasemi A., Torabzadeh H. et al. Bleaching effect of ozone on pigmented teeth. *Journal of Dental Research*. 2015;12:20–24.
3. Oldoini G., Frabattista G.R., Saragoni M. et al. Ozone Therapy for Oral Palatal Ulcer in a Leukaemic Patient. *European Journal of Case Reports in Internal Medicine*. 2020;7:001406.
4. Azarpazhooh A., Limeback H. The application of ozone in dentistry: A systematic review of literature. *Journal of Dentistry*. 2008;36(2):104–116.
5. Babior B.M., Takeuchi C., Ruedi J. et al. Investigating antibody-catalyzed ozone generation by human neutrophils. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*. 2003;100(6):3031–3034.
6. Domb W.C. Ozone Therapy in Dentistry. *Interventional neuroradiology*. 2014;20:632 – 636.
7. Saini R. Ozone therapy in dentistry: A strategic review. *Journal of Natural Science, Biology and Medicine*. 2011;2:151–153.
8. Barczyk I., Maslyk D., Walczuk N. et al. Potential Clinical Applications of Ozone Therapy in Dental Specialties-A Literature Review, Supported by Own Observations. *International journal of environmental research and public health*. 2023;20(3):2048.
9. Louw A., Diener I., Butler D.S., Puentedura E.J. The Effect of Neuroscience Education on Pain, Disability, Anxiety, and Stress in Chronic Musculoskeletal Pain. *Archives of Physical Medicine and Rehabilitation*. 2011;92:2041–2056.

10. Elvis A.M., Ekta J.S. Ozone therapy: A clinical review. *Journal of Natural Science, Biology and Medicine*. 2011;2:66–70.
11. Lubojanski A., Dobrzynski, M., Nowak, N. et al. Application of Selected Nanomaterials and Ozone in Modern Clinical Dentistry. *Nanomaterials*. 2021;11:259.
12. Rajeev Kumar Garg, Sandeep Tandon Ozone: A new face of dentistry. *The Internet Journal of Dental Science*. 2009;2:1–11.
13. Suh Y., Patel S., Kaitlyn R. et al. Clinical utility of ozone therapy in dental and oral medicine. *Medical gas research*. 2019;9:163–167.
14. Naik S.V., Rajeshwari K., Kohli S. et al. Ozone A Biological Therapy in Dentistry Reality or Myth? *The open dentistry journal*. 2016;10:196–206.
15. Sujatha B., Kumar M., Pratap G.M.J.S., Raja Vardhan. Ozone therapy – a paradigm shift in dentistry. *Health Sci*. 2013;2(3):1–10.
16. Thanomsub B., Anupunpisit V., Chanphetch S. et al. Effects of ozone treatment on cell growth and ultrastructural changes in bacteria. *The Journal of General and Applied Microbiology*. 2002;48(4):193–199.
17. Kaul R., Angrish P., Jain P. et al. Ozone therapy – a paradigm shift in dentistry. *International Journal of Health Sciences & Research*. 2015;5(5):410–415. URL: https://www.researchgate.net/publication/306414532_Ozone_Therapy-A_Paradigm_Shift_in_Dentistry.
18. Wilczyńska-Borawska M., Leszczyńska K., Nowosielski C., Stokowska W. Ozone in dentistry: microbiological effects of gas action depending on the method and the time of application using the ozonytron device. Experimental study. *Annales Academiae Medicae Stetinensis*. 2011;57(2):99–103.
19. Rajeev G., Tandon S. A new face of dentistry. *The Internet Journal of Dental Science*. 2009;2:1–11.
20. Рабинович И.М., Снегирев М.В., Петрухина Н.Б., Аймадинова Н.К. Результаты клинко-лабораторного применения озонотерапии в эндодонтической практике. *Эндодонтия Today*. 2011;9(1):59–63. URL: <https://www.endodont.ru/jour/article/view/775/649>.
21. Singh T., Majumdar S., Ghosh A.K. et al. Application of Ozone Therapy in Dentistry, A Review. *Journal of Advanced Medical and Dental Sciences Research*. 2014;2(3):44–47.
22. Kim H.S., Noh S.U., Han Y.W. et al. Therapeutic effects of topical application of ozone on acute cutaneous wound healing. *Journal of Korean Medical Science*. 2009;24:368–374.
23. Apkarian A.V., Baliki M.N., Geha P.Y. Towards a theory of chronic pain. *Progress in neurobiology*. 2009;87:81–97.
24. Орехова Л.Ю., Лобода Е.С. Клинический опыт применения озонотерапии в комплексном лечении воспалительных заболеваний пародонта. *Пародонтология*. 2013;3(68):41–45.
25. Oldoini G., Frabattista G.R., Saragoni M. et al. Ozone Therapy for Oral Palatal Ulcer in a Leukaemic Patient. *European Journal of Case Reports in Internal Medicine*. 2020;7:001406.
26. Dai Z., Liu M., Ma Y. et al. Effects of Fluoride and Calcium Phosphate Materials on Remineralization of Mild and Severe White Spot Lesions. *BioMed Research International*. 2019;2019:1271523.
27. Barczyk I., Maslyk D., Walczuk N. et al. Potential Clinical Applications of Ozone Therapy in Dental Specialties-A Literature Review, Supported by Own Observations. *International Journal of Environmental Research and Public Health*. 2023;20(3):2048.
28. McKenna D.F., Borzabadi-Farahani A., Lynch E. The effect of subgingival ozone and/or hydrogen peroxide on the development of peri-implant mucositis: A double-blind randomized controlled trial. *The International journal of oral & maxillofacial implants*. 2013;28:1483–1489.
29. Фазылова Ю.В., Рувинская Г.Р., Ковязина С.Б. Эффективность озонотерапии в лечении поражений слизистой ротовой полости. *Современные проблемы науки и образования*. 2013;6. URL: <https://science-education.ru/ru/article/view?id=11740> (дата обращения: 11.12.2024).
30. Bin-Shuwaish M.S. Effects and Effectiveness of Cavity Disinfectants in Operative Dentistry: A Literature Review. *The Journal of Contemporary Dental Practice*. 2016;17:867–879.
31. Никольская И.А., Копецкий И.С., Волков А.Г. и др. Эффективность применения озонотерапии в комплексном лечении ятрогенных пульпитов. *Вестник РГМУ*. 2013;4:60–63. URL: https://vestnik.rsmu.press/files/issues/vestnik.rsmu.press/2013/4/2013-4-12_ru.pdf?lang=ru.
32. Rumbaugh K.P., Sauer K. Biofilm dispersion. *Nature Reviews Microbiology*. 2020;18:571–586.
33. Максимовская Л., Куприна М., Каллагова Д., Косаковский Ф. Клинические аспекты применения озонотерапии при лечении осложнений кариеса. *Эндодонтия Today*. 2015;13(1):32–37. URL: <https://www.endodont.ru/jour/article/view/450/364>.
34. Макеева И.М., Туркина А.Ю., Маргарян Э.Г. и др. Антибактериальная эффективность озонотерапии при лечении кариеса в стадии белого пятна. *Стоматология*. 2017;96(4):7–10. doi: 10.17116/stomat20179647-10.
35. Mohammadi Z., Shalavi S., Soltani M.K., Asgary S. A review of the properties and applications of ozone in endodontics: an update. *Iranian endodontic journal*. 2013;8(2):40–43.
36. AL-Omiri K., Al Nazeh A., Kiehbassa A., Lynch E. Randomized controlled clinical trial on bleaching sensitivity and whitening efficacy of hydrogen peroxide versus combinations of hydrogen peroxide and ozone. *Scientific reports*. 2018;8:2407.

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

Информация об авторах

Инна Владимировна Старикова – кандидат медицинских наук, доцент кафедры терапевтической стоматологии, Волгоградский государственный медицинский университет, Волгоград, Россия; innastarikova29@yandex.ru, <https://orcid.org/0009-0008-1151-3748>

Елена Михайловна Чаплиева – кандидат медицинских наук, доцент кафедры терапевтической стоматологии, Волгоградский государственный медицинский университет, Волгоград, Россия; emchaplieva@yandex.ru, <https://orcid.org/0009-0000-5356-5847>

Наталья Валерьевна Питерская – кандидат медицинских наук, доцент кафедры терапевтической стоматологии, Волгоградский государственный медицинский университет, Волгоград, Россия; piterskij.k@yandex.ru

Максим Романович Кузнецов – студент 5-го курса стоматологического факультета, Волгоградский государственный медицинский университет, Волгоград, Россия; maks-kuznetsov@inbox.ru

Светлана Владимировна Литвякова – студентка 5-го курса стоматологического факультета, Волгоградский государственный медицинский университет, Волгоград, Россия; svetoulek18.lit@gmail.com

Елена Вячеславовна Старикова – студентка 3-го курса лечебного факультета, Волгоградский государственный медицинский университет, Волгоград, Россия; starikovaelena65@gmail.com

Статья поступила в редакцию 24.06.2024; одобрена после рецензирования 10.09.2024; принята к публикации 18.11.2024.

Competing interests. The authors declare that they have no competing interests.

Information about the authors

Inna V. Starikova – Candidate of Medical Sciences, Associate Professor of the Department of Therapeutic Dentistry, Volgograd State Medical University, Volgograd, Russia; innastarikova29@yandex.ru, <https://orcid.org/0009-0008-1151-3748>

Elena M. Chaplieva – Candidate of Medical Sciences, Associate Professor of the Department of Therapeutic Dentistry, Volgograd State Medical University, Volgograd, Russia; emchaplieva@yandex.ru, <https://orcid.org/0009-0000-5356-5847>

Natalia V. Piterskaya – Candidate of Medical Sciences, Associate Professor of the Department of Therapeutic Dentistry, Volgograd State Medical University, Volgograd, Russia; piterskij.k@yandex.ru

Maxim R. Kuznetsov – 5th year student of the Faculty of Dentistry, Volgograd State Medical University, Volgograd, Russia; maks-kuznetsov@inbox.ru

Svetlana V. Litvyakova – 5th year student of the Faculty of Dentistry, Volgograd State Medical University, Volgograd, Russia; svetoulek18.lit@gmail.com

Elena V. Starikova – 3rd year student of the Faculty of Medicine, Volgograd State Medical University, Volgograd, Russia; starikovaelena65@gmail.com

The article was submitted 24.06.2024; approved after reviewing 10.09.2024; accepted for publication 18.11.2024.

Обзорная статья

УДК 617.77-089.844

doi: <https://doi.org/10.19163/1994-9480-2024-21-4-9-15>

Инъекционная коррекция периорбитальной области, виды, осложнения (обзор литературы)

Ж.Б. Кулова¹, Р.А. Пахомова², Т.Ф. Кочетова³✉, Н.Г. Калашникова⁴, Д.П. Кузьменко³¹ Акционерное общество «Семейный доктор», Москва, Россия² Российский биотехнологический университет, Москва, Россия³ Красноярский государственный медицинский университет имени профессора В.Ф. Войно-Ясенецкого, Красноярск, Россия⁴ Клиника «Линлайн», Москва, Россия

Аннотация. В статье рассматриваются особенности инъекционной коррекции периорбитальной области и возникающие при этом осложнения. Согласно современным исследованиям и статистическим данным в последнее время отмечается рост применения инъекционных препаратов для коррекции лица. Вместе с тем отмечено увеличение количества осложнений. К ним можно отнести как легкие осложнения в виде кровоподтеков, поверхностных деформаций, инфекционных поражений, так и сложные, к которым относят кожные, сосудистые поражения, а также поражение зрительных органов. Последнее на практике встречается нечасто, но оно может приводить к полной потере зрительной функции. **Целью** исследования является систематический обзор литературных данных по инъекционной коррекции периорбитальной области, часто возникающих осложнений и методов их коррекции. **Методы** научного исследования базируются на анализе литературных сведений, синтезе мнений. Основа исследования состоит в переработке научных и статистических сведений, касающихся использования инъекционной коррекции периорбитальной области. **Результатом исследования** является проведение литературного обзора и сбора достоверных данных исследований об особенностях проведения инъекционной коррекции периорбитальной области, возникающих осложнениях после вмешательства, возможностях их предупреждения и коррекции.

Ключевые слова: инъекция, препарат, глаз, осложнение, дерматология, косметология, офтальмология

Review article

doi: <https://doi.org/10.19163/1994-9480-2024-21-4-9-15>

Injection correction of the periorbital region, types, complications (literature review)

J.B. Kulova¹, R.A. Pakhomova², T.F. Kochetova³✉, N.G. Kalashnikova⁴, D.P. Kuzmenko³¹ Joint Stock Company "Family Doctor", Moscow, Russia² Russian University of Biotechnology, Moscow, Russia³ Krasnoyarsk State Medical University named after Professor V.F. Voyno-Yasenetsky, Krasnoyarsk, Russia⁴ Linline Clinic, Moscow, Russia

Abstract. The article discusses the features of injection correction of the periorbital region and the complications that arise in this case. According to modern research and statistical data, there has recently been an increase in the use of injectable drugs for face correction. At the same time, an increase in the number of complications was noted. These include both mild complications in the form of bruises, surface deformities, infectious lesions, and complex ones, which include skin, vascular lesions, as well as damage to the visual organs. The latter are rare in practice, but they can lead to a complete loss of visual function. The aim of the study is a systematic review of the literature data on injection correction of the periorbital region, frequent complications and methods of their correction. The methods of scientific research are based on the analysis of literary information, the synthesis of opinions. The basis of the study is the processing of scientific and statistical information concerning the use of injection correction of the periorbital region. The result of the study is to conduct a literary review and collect reliable research data on the features of injectable correction of the periorbital region, complications arising after intervention, and the possibilities of their prevention and correction.

Keywords: injection, drug, eye, complication, dermatology, cosmetology, ophthalmology

ВВЕДЕНИЕ

Периорбитальная область является основой клинического проявления признаков кожного старения. Большинство специалистов отмечают появление первых симптомов старения уже с 25 лет. Именно поэтому

решение проблемы коррекции изменений кожи в данной области является основной задачей. К основным проблемам относят появление мимических морщин, повышенную пигментацию периорбитальной зоны, появление отеков, грыж и так далее. Кожа век имеет

© Кулова Ж.Б., Пахомова Р.А., Кочетова Т.Ф., Калашникова Н.Г., Кузьменко Д.П., 2024

© Kulova J.B., Pakhomova R.A., Kochetova T.F., Kalashnikova N.G., Kuzmenko D.P., 2024

тонкую структуру, поэтому особо подвержена актиническому и другим типам повреждений. Среди главных этиологических факторов старения кожи следует выделить постоянное попадание ультрафиолетовых лучей, что вызывает усиление выраженности рисунка на коже, повышенное пигментирование. Кроме этого основополагающими причинами является генетика, наличие вредных привычек, стресс, возникновение аллергических реакций, дерматиты [1].

Коррекция периорбитальной области инъекционными препаратами используется с целью устранения возрастных изменений. Специалисты в области косметологии должны владеть безопасными и эффективными техниками, досконально понимать анатомию периорбитальной области, иметь навыки правильного подбора препарата и учитывать возможности возникновения осложнений.

ЦЕЛЬ РАБОТЫ

Обзор литературных данных по инъекционной коррекции периорбитальной области, возникающих осложнениях и методах их коррекции.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Рост востребованности инъекций различных препаратов в периорбитальной области повысил число осложнений. Это в первую очередь касается офтальмологических проблем, возникающих из-за косметологического воздействия на лицевую зону. Своевременное распознавание и лечение осложнений может свести к минимуму их неблагоприятные последствия. Осложнения можно разделить на ишемические и неишемические [2, 3, 4].

Каждая лицевая зона имеет определенные особенности. Периорбитальное пространство представляет собой одну из более деликатных областей, которая требует особого отношения и ухода. Анатомические характеристики данной зоны делают ее наиболее чувствительной к экзогенным факторам и признакам хроно- и фотостарения. К первым признакам старения периорбитальной области следует относить сглаживание скул, впалые виски, углубление нососкуловых и носослезных бороздок, западание глазниц. С возрастом можно заметить уменьшение размеров верхней челюсти. Скуловая кость также может уменьшить свой размер, что связано с изменением костной ткани. Такая гипоплазия оказывает пагубное эстетическое влияние на появление и углубление борозд под глазами, что смещает щечное пространство и скуловой жир. Также с течением времени кожа теряет свою эластичность и тургор, становится более тонкой, виснет, что приводит к углублению складочек и морщин. Это тесно связано с появлением отечности подглазничной области и в конечном итоге может служить основой формирования грыж жировой ткани [2, 4].

Поэтому коррекция периорбитальной зоны является одной из самых важных и востребованных сфер оказания косметологических услуг. Она позволяет улучшить внешний вид глазной области и придает лицу более молодое, свежее состояние. В качестве препаратов инъекционной коррекции часто используют биоревитализанты. Они позволяют изменить веерообразные морщины, появляющиеся во внешнем уголке глаза, визуально уменьшить видимые черные круги под глазами, сгладить нависание верхнего века над глазами. Во избежание появления нежелательных отеков необходимо использовать качественные и проверенные препараты на основе низкомолекулярной и средномолекулярной гиалуроновой кислоты (ГК) [4, 5, 6].

Согласно проведенному статистическому обзору, наиболее частыми зонами локализации инъекции, при которых происходит окклюзия глазной артерии, являются глабелла, носовая область (латеральная и дорсальная носовые артерии), носогубная складка (надблоковая и надглазничная артерии) и лоб, а в более редких случаях – носослезная область, скуло-орбитальная, щечная (лицевая, угловая и подглазничная артерии), височная область (поверхностная височная артерия) и область нижней губы (рис.) [7].

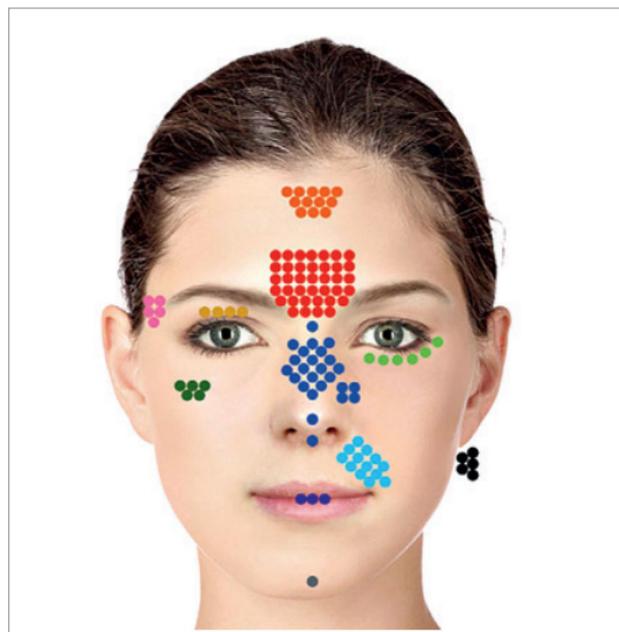


Рис. Наиболее подверженные осложнениям зоны лицевой области при проведении инъекционной коррекции

Инъекционные препараты, которые содержат ГК или другие наполнители, все чаще используются в косметологической коррекции периорбитальной зоны, наряду с хирургическим вмешательством. Проблемой является отсутствие квалификации у специалистов при проведении данной процедуры, недостаточность знаний об анатомических особенностях лица, использование

некачественных филлеров, игнорирование противопоказаний, что приводит к росту числа осложнений, которые включают серьезные проблемы сосудистого характера (кожный некроз, церебральная эмболия, потеря зрения). В настоящий момент имеется около двухсот зарегистрированных случаев слепоты, которую вызвало введение инъекционных наполнителей. Предотвращение данных последствий было успешно лишь в нескольких случаях [8].

Впервые появление слепоты после инъекционного введения филлеров было описано Вон Бахромом более пятидесяти лет назад. Это произошло по причине введения гидрокортизона в область кожи головы, так пытались лечить аллопецию. В 1988 г. был описан случай появления полной необратимой слепоты после введения инъекционных дермальных филлеров. Это негативно сказалось на функционировании центральной артерии сетчатки глаза и вызвало ее окклюзию [5, 9, 10].

Возникновение осложнений после введения инъекционных препаратов связано с различными факторами, на которые влияют кровеносное снабжение, техника постановки, опытность специалиста, калибр выбранной иглы. Кровоснабжение периорбитальной зоны имеет сложную структуру и характеризуется различными анастомозами и индивидуальными особенностями. Глазная артерия – это первая внутричерепная ветвь внутренней сонной артерии. Она имеет сложную структуру ответвлений, и для каждого человека является уникальной. В общей сложности можно сосчитать 13 ветвей глазной артерии, среди которых центральная артерия сетчатки, короткие и длинные задние ресничные артерии, слезная артерия, мышечные ветви к экстраокулярным мышцам, нижняя и верхняя вековые артерии, надблоковая, надглазничная и дорсальная носовая артерии [11].

Конечной ветвью глазной кровеносной сети является надблоковая артерия, которая имеет множество соединений с ветвями общей кровеносной системы. Угловая артерия является важным ответвлением лицевой и сонной артерий. Она имеет анастомоз с дорсальной носовой артерией. Именно данное сплетение ветвей и конкретно надблоковая артерия вовлекаются в механизм появления слепоты после введения дермальных препаратов [7].

Выполнение инъекций следует доверять профессиональным специалистам с соответствующим образованием и большим опытом работы. В каждом конкретном случае коррекция периорбитальной области имеет определенные нюансы, которые могут не касаться возраста пациента. Перед введением препаратов обязательно необходимо выявление противопоказаний и аллергических реакций организма. К основным противопоказаниям к инъекционной косметологии относятся: острая соматическая патология; дерматологические проблемы в инъекционной области;

аллергические реакции на составляющие препаратов; аутоиммунные заболевания и сахарный диабет.

В каждом из случаев косметолог подбирает комбинативные методики, которые могут сочетать введение инъекций с аппаратными средствами лечения или пилингами [3].

Выделяются следующие виды инъекций в периорбитальную область:

1. Биоревитализация – введение гиалуроновой кислоты внутрикожно точечно для насыщения эпидермиса влагой.

2. Мезотерапия – введение в кожу специальных витаминных коктейлей, запускающих местные метаболические процессы.

3. Ботулинотерапия – введение ботокса.

4. Контурная пластика – закладывание филлера (наполнителя) в места атрофии тканей, например, в область под глазом, где часто формируется носослезные борозды.

Ботокс является наиболее часто применимым препаратом, который способен помочь в снятии гипертонуса мышц. Окологлазные морщины («гусиные лапки») относятся к мимическому типу и возникают вследствие напряжения глазных мышц при открывании и закрывании, моргании и так далее. Введение инъекций позволяет снять гипертонус и разгладить кожу. Конкретно каждый случай требует сбора дополнительных сведений о состоянии кожи, после чего специалист решает вопрос о необходимости использования других методик коррекции (например, дополнительное питание кожи изнутри филлерами).

Существуют разные препараты на основе ботулотоксина: «Ботокс», «Диспорт», «Ксеомин». Каждый из них имеет схожий принцип действия. Различия основаны на концентрации действующего вещества в препарате [6].

Следует также упомянуть о том, что ботулинотерапия чревата развитием ряда осложнений. Наиболее распространенными среди них являются: болевые и дискомфортные ощущения, подкожные кровоизлияния, которые чаще встречаются у пациентов с телеангиэктазиями, а также у тех, кто принимает кроворазжижающие средства. Птоз развивается в результате случайного проникновения ботулотоксина в область разветвления глазодвигательного нервного сплетения. Это приводит к частичному или полному параличу леватора века. Данные авторов свидетельствуют о том, что явление птоза встречается у более 12,5 % пациентов. Диплопия – необычное осложнение – чаще всего является результатом неполного паралича глазодвигательных мышц. Синдром сухого глаза приводит к снижению частоты морганий и развитию лагофтальма. Данные исследований показывают, что подобное осложнение отмечается у более 60 % пациентов. Оно может приводить к нарушению слезной функции глаз, нарушению работы мейобиевых желез. Это, в свою

очередь, приводит к развитию роговично-конъюнктивального ксероза и появлению жалоб на чувство жжения, присутствие инородного тела, отечности, покраснений и наличия светобоязни. У ряда больных появляются изъязвления роговицы и поверхностная точечная кератопатия. При возникновении синдрома сухого глаза после введения ботулотоксина пациенты предъявляют большое количество жалоб. Большинство пациентов оставались недовольны результатами вмешательства, отмечали нарушения зрительной функции и сопутствующие неприятные симптомы [12, 13, 14].

К осложнениям при введении ботулотоксина относятся эктропион, онемение лицевой части. Некоторые авторы сообщают о негативном воздействии препарата на область ресничного узла, что приводит к нарушению аккомодации. Редким осложнением является возникновение глаукомы острого характера, что характеризуется закрытием угла передней камеры глаза и мидриазом. В данном случае ботулотоксин оказывает парасимпатическое воздействие на область межресничного узла, что может повлечь за собой отслойку сетчатки, развитие кератита обоих глаз. Именно поэтому при введении данной инъекции следует собрать тщательный анамнез у каждого пациента [5].

Авторы Тахчиди Х.П., Тахчиди Е.Х., Мовсеян М.Х. в своем исследовании показали, что появление слепоты у людей, которым была сделана инъекция филлеров определенного типа, чаще встречается при введении препаратов на основе аутологичного жира, а также ГК [3, 7].

Американское сообщество дерматологических специалистов проводило исследование, которое тоже показало высокий процент случаев возникновения серьезных осложнений, в результате введения аутологичного жира (АЖ). Это связано с наиболее высокой вязкостью данного препарата, что повышает риск диффузной окклюзии на уровне глазной артерии. Тип окклюзий подразделяется на локализованный в определенной области и диффузный. Это касается места ее возникновения, в магистральной артерии или в ее терминальном ответвлении [15].

Выделяют шесть подтипов окклюзии глазной артерии, генерализованная окклюзия задней цилиарной артерии, центральной артерии сетчатки (ЦАС), ветвей ЦАС, передняя ишемическая оптическая невропатия и задняя ишемическая оптическая невропатия [7, 16].

Окклюзии глазной артерии различных типов могут приводить к нарушениям функционирования сетчатки глаза, сосудистых веток. Они могут иметь односторонний или двусторонний тип поражения. Впервые случай двустороннего типа поражения был описан в 2013 г. Он произошел с тридцатилетним пациентом мужского пола, которому выполняли коррекцию периорбитальной области инъекционным введением гидроксипарата кальция. Отмечалось появление

билатеральной ишемии передней части, сопутствующего некроза кожи, возникшего на фоне окклюзии глазной артерии, общей офтальмоплегии, что привело к развитию двусторонней потери зрения [16].

Также имеются данные о возникновении макулопатии парацентральной области, к чему привело введение филлеров на основе АЖ. Сразу после выполнения процедуры пациентка почувствовала внезапное ухудшение зрительной функции и могла видеть свои пальцы лишь на расстоянии нескольких сантиметров от лица. При осмотре глазного дна было выявлено появление окклюзии центральной ветви глазной артерии, отек проминирующего диска зрительного нерва [17].

Корейские медицинские работники свидетельствовали о появлении первого случая окклюзивных нарушений функционирования задней короткой цилиарной артерии у женщины сорока лет. Офтальмоскопические данные показали отечность диска зрительного нерва, гиперемия в данной области [18].

Офтальмологи отмечают особенности ишемического типа осложнений, характеризующихся некротическими изменениями мягких тканей и окклюзией сосудистых сеток. Авторы сообщают о частоте окклюзии сосудистых сеток в районе 4/1000 совершенных манипуляций с дермальными филлерами. Тогда как при введении ГК данная частота оценивается в 7/10000 случаев.

Несмотря на низкий процент развития осложнений, имеется риск развития частичной или полной потери зрения в каждом конкретном случае. Это связано с перемещением препарата артериальным путем в центральную артерию сетчатки глаза. Поэтому косметологическим специалистам необходимо четко определять количество инъекционного препарата и места его введения, использовать канюли с тупым срезом. Окклюзия артериальных сосудов при неправильном введении препарата или неверном расчете дозировки проявляется в период инъекционирования или незадолго после, ранними признаками нарушенного кровоснабжения является появление болевой реакции. При венозном типе окклюзии данные признаки могут появиться немного позднее. Единственным доказанным способом предупреждения развития ишемических осложнений является использование ранней высокодозной гиалуронидазы. Она позволит совершить дезактивацию действия ГК [17, 18, 19, 20].

Коррекция появившихся ишемических осложнений при введении инъекционных препаратов в периорбитальную область начинается с незамедлительного прекращения введения инъекционных препаратов; проведения массажных манипуляций для вытеснения эмболического пузыря, что позволяет изменить уровень давления и кровяного артериального притока и позволяет поддерживать микроциркуляцию.

Кроме того, больному назначается гипотезивная терапия, инстиляция капель тимолола 0,5 %, применение диуретиков перорально; вазолидация пораженной зоны путем накладывания тепловых компрессов; ацетилсалициловая кислота при отсутствии противопоказаний к ее применению; подкожное введение эноксипарина; комбинированное введение цефтриаксона и ацикловира. Применение нитроглицериновой мази на пораженную область в течение 3 часов позволяет расширить сосуды и перераспределить кровотоки, направить его в зону ишемического поражения. При наличии некротических процессов проводят курс гипербарической оксигенации. Это позволяет расширить артериолы в периорбитальной области и улучшить качество кислородного притока.

С целью уменьшения проявлений воспаления в пораженной области можно проводить курс введения метилпреднизолона и других кортикостероидов, что позволит облегчить симптомы вторичной компрессии и снизить отечность тканей.

Назначается ингибитор фосфодиэстеразы 5-го типа с целью ингибирования деградации циклического гуанозин-монофосфата, что способствует расслаблению мышечной стенки сосуда и улучшенной вазодилатации, курс 14 дней.

Для коррекции последствий травматического воздействия введения препаратов в периорбитальной области рекомендуется введение импланта Реплери [3, 17, 18, 19, 20, 21].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, по данным проведенного литературного обзора можно сделать вывод о том, что результаты введения инъекционных препаратов в периорбитальную область могут отразиться на функциях всего организма, в частности зрительных органов. Считается, что сбор анамнеза пациентов перед проведением данного типа вмешательств необходимо выполнять тщательно, учитывая возможное развитие осложнений и сопутствующие риски. Очень важно выбирать информированных и квалифицированных специалистов, которые проводят процедуры инъекционной коррекции периорбитальной зоны. Это позволит не допустить развития осложнений и снизить их проявление до минимального процента.

СПИСОК ИСТОЧНИКОВ

1. Халиуллин Р.И. Новый комбинированный метод лечения инволютивных изменений периорбитальной области. *Физиотерапия, бальнеология и реабилитация*. 2019;18(6):386–391. doi: 10.17816/1681-3456-2019-18-6-386-391.
2. Борзых О.Б. Периорбитальная область и все зоны вокруг глаз: расставляем акценты. Анатомически обоснованный выбор техники и препаратов. *Косметика и медицина*. 2021;2:60–67.

3. Синельников М.Е., Бабаева Ю.В., Старцева О.И., Бурдин С.А. Острые сосудистые осложнения после контурной пластики лица. Механизмы развития патологии, методы профилактики и лечения. *Голова и шея. Российский журнал*. 2020;8(1):63–68. doi: 10.25792/HN.2020.8.1.63–68

4. Калашникова Н.Г. Комплексная терапевтическая коррекция периорбитальной области. *Аппаратная косметология*. 2015;3:88–91.

5. Трубилин В.Н., Полунина Е.Г., Куренков В.В. и др. Влияние косметологических процедур в периорбитальной области на орган зрения: обзор литературы. *Офтальмология*. 2018;15(3):233–241. doi: 10.18008/1816-5095-2018-3-233-241.

6. Лукьянов А.М. Применение ботулинического токсина типа А в эстетической медицине: верхняя треть лица. *Дерматовенерология. Косметология*. 2016;2(3):298–321.

7. Тахчиди Х.П., Тахчиди Е.Х., Мовсесян М.Х. Офтальмологические осложнения после инъекций дермальных филлеров. *Голова и шея. Российский журнал*. 2020;8(4):31–37. doi: 10.25792/HN.2020.8.4.31-37.

8. Hwang C.J., Chon B.H., Perry J.D. Blindness after filler injection: Mechanism and treatment. *Facial plastic surgery clinics of North America*. 2021;29(2):359–367. doi: 10.1016/j.fsc.2021.02.002.

9. Chatrath V., Banerjee P.S., Goodman G.J. Soft-tissue Filler-associated Blindness: A Systematic Review of Case Reports and Case Series. *Plastic and Reconstructive Surgery – Global Open*. 2019;7:1–13. doi: 10.1097/GOX.0000000000002173.

10. Cotofana S., Lachman N. Arteries of the face and their relevance for minimally invasive facial procedures: An anatomical review. *Plastic and Reconstructive Surgery*. 2019;143:416–426. doi: 10.1097/PRS.0000000000005201.

11. Palomar-Gallego M.A., Gómez-Esquer F., Gómez-Sánchez S.M. et al. Influence of the Topographic Vascular Distribution of the Face on Dermal Filler Accidents. *Dermatol*. 2019;235(2):156–163. doi: 10.1159/000495292.

12. Каспарова Е.А., Зайцев А.В., Каспарова Е.А., Каспаров А.А. Микродиатермокоагуляция в лечении инфекционных язв роговицы. *Офтальмология*. 2016;13(3):157–162. doi: 10.18008/1816-5095-2016-3-157-162.

13. Маркова Е.Ю., Полунина Е.Г., Иойлева Е.Э. Аллергические заболевания глаз у детей. Современный взгляд на патогенез и лечение. *Офтальмология*. 2017;14(2):125–129. doi: 10.18008/1816-5095-2017-2-125-129.

14. Gomes J.A.P., Azar D.T., Baudouin C. et al. TFOS DEWS II iatrogenic report. *The ocular surface*. 2017;15(3):511–538. doi: 10.1016/j.jtos.2017.05.004.

15. Prado G., Rodríguez-Feliz J. Ocular Pain and Impending Blindness During Facial Cosmetic Injections: Is Your Office Prepared? *Aesthetic Plastic Surgery*. 2017;41(1):199–203. doi: 10.1007/s00266-016-0728-4.

16. Zheng H., Qiu L., Liu Z. et al. Exploring the Possibility of a Retrograde Embolism Pathway from the Facial Artery to the Ophthalmic Artery System In Vivo. *Aesthetic Plastic Surgery*. 2017;41(5):1222–1227. doi:10.1007/s00266-017-0877-0

17. Jolly R., Bhalla M., Zakir R., Joshi N. Visual loss from dermal fillers. *European Journal of Ophthalmology*. 2019;31(2):112067211985585. doi: 10.1177/1120672119855856
18. Kim A., Kim S.H., Kim H.J. et al. Ophthalmoplegia as a complication of cosmetic facial filler injection. *Acta ophthalmologica*. 2016;94(5):e377–379. doi: 10.1111/aos.12893.
19. Hwang J.C. Periorbital injectables: Understanding and Avoiding Complications. *Journal of cutaneous and aesthetic surgery*. 2016;9(2):73–79. doi: 10.4103/0974 2077.184049.
20. Kapoor K.M., Kapoor P., Heydenrych I., Bertossi D. Vision Loss Associated with Hyaluronic Acid Fillers: A Systematic Review of Literature. *Aesthetic Plastic Surgery*. 2020;44:927–944. doi: 10.1007/s00266-019-01562-8.
21. Celebi A.R., Kilavuzoglu A.E., Altıparmak U.E. et al. Hyperbaric oxygen for the treatment of the rare combination of central retinal vein occlusion and cilioretinal artery occlusion. *Diving and hyperbaric medicine*. 2016;46(1):50–53.

REFERENCES

1. Haliullin R.I. A new combined method for the treatment of involutive changes in the periorbital region. *Fizioterapiya, bal'neologiya i reabilitatsiya = Russian Journal Of Physiotherapy, Balneology And Rehabilitation*. 2019;18(6):386–391. (In Russ.). doi: 10.17816/1681-3456-2019-18-6-386-391.
2. Borzyh O.B. The periorbital area and all areas around the eyes: we place accents. Anatomically sound choice of techniques and drugs. *Kosmetika i meditsina*. 2021;2:60–67. (In Russ.).
3. Sinel'nikov M.E., Babaeva Ju.V., Starceva O.I., Burdin S.A. Acute vascular complications after facial contouring. Mechanisms of pathology development, methods of prevention and treatment. *Golova i sheya. Rossiiskii zhurnal = Head and Neck. Russian Journal*. 2020;8(1):63–68. (In Russ.). doi: 10.25792/HN.2020.8.1.63–68
4. Kalashnikova N.G. Complex therapeutic correction of the periorbital area. *Apparatnaya kosmetologiya*. 2015;3:88–91. (In Russ.).
5. Trubilin V.N., Polunina E.G., Kurenkov V.V. et al. The effect of cosmetic procedures in the periorbital region on the organ of vision: a review of the literature. *Oftal'mologiya = Ophthalmology in Russia*. 2018;15(3):233–241. (In Russ.). doi: 10.18008/1816-5095-2018-3-233-241.
6. Luk'janov A.M. The use of botulinum toxin type A in aesthetic medicine: the upper third of the face. *Dermatovenerologiya. Kosmetologiya = Dermatovenerology. Cosmetology*. 2016;2(3):298–321. (In Russ.).
7. Tahchidi H.P., Tahchidi E.H., Movsesjan M.H. Ophthalmological complications after injection of dermal fillers. *Golova i sheya. Rossiiskii zhurnal = Head and Neck. Russian Journal*. 2020;8(4):31–37. (In Russ.). doi: 10.25792/HN.2020.8.4.31-37.
8. Hwang C.J., Chon B.H., Perry J.D. Blindness after filler injection: Mechanism and treatment. *Facial plastic surgery clinics of North America*. 2021;29(2):359–367. doi: 10.1016/j.fsc.2021.02.002.
9. Chatrath V., Banerjee P.S., Goodman G.J. Soft-tissue Filler-associated Blindness: A Systematic Review of Case Reports and Case Series. *Plastic and Reconstructive Surgery – Global Open*. 2019;7:1–13. doi: 10.1097/GOX.0000000000002173.
10. Cotofana S., Lachman N. Arteries of the face and their relevance for minimally invasive facial procedures: An anatomical review. *Plastic and Reconstructive Surgery*. 2019;143:416–426. doi: 10.1097/PRS.0000000000005201.
11. Palomar-Gallego M.A., Gómez-Esquer F., Gómez-Sánchez S.M. et al. Influence of the Topographic Vascular Distribution of the Face on Dermal Filler Accidents. *Dermatol*. 2019;235(2):156–163. doi: 10.1159/000495292.
12. Kasparova E.A., Zajcev A.V., Kasparova E.A., Kasparov A.A. Micro Diathermocoagulation in the treatment of infectious corneal ulcers. *Oftal'mologiya = Ophthalmology in Russia*. 2016;13(3):157–162. (In Russ.). doi: 10.18008/1816-5095-2016-3-157-162.
13. Markova E.Y., Polunina E.G., Ioileva E.E. Allergic eye diseases in children. Modern view on pathogenesis and treatment. *Oftal'mologiya = Ophthalmology in Russia*. 2017;14(2):125–129. (In Russ.). doi: 10.18008/1816-5095-2017-2-125-129.
14. Gomes J.A.P., Azar D.T., Baudouin C. et al. TFOS DEWS II iatrogenic report. *The ocular surface*. 2017;15(3):511–538. doi: 10.1016/j.jtos.2017.05.004.
15. Prado G., Rodríguez-Feliz J. Ocular Pain and Impending Blindness During Facial Cosmetic Injections: Is Your Office Prepared? *Aesthetic Plastic Surgery*. 2017;41(1):199–203. doi: 10.1007/s00266-016-0728-4.
16. Zheng H., Qiu L., Liu Z. et al. Exploring the Possibility of a Retrograde Embolism Pathway from the Facial Artery to the Ophthalmic Artery System In Vivo. *Aesthetic Plastic Surgery*. 2017;41(5):1222–1227. doi:10.1007/s00266-017- 0877-0
17. Jolly R., Bhalla M., Zakir R., Joshi N. Visual loss from dermal fillers. *European Journal of Ophthalmology*. 2019;31(2):112067211985585. doi: 10.1177/1120672119855856
18. Kim A., Kim S.H., Kim H.J. et al. Ophthalmoplegia as a complication of cosmetic facial filler injection. *Acta ophthalmologica*. 2016;94(5):e377–379. doi: 10.1111/aos.12893.
19. Hwang J.C. Periorbital injectables: Understanding and Avoiding Complications. *Journal of cutaneous and aesthetic surgery*. 2016;9(2):73–79. doi: 10.4103/0974 2077.184049.
20. Kapoor K.M., Kapoor P., Heydenrych I., Bertossi D. Vision Loss Associated with Hyaluronic Acid Fillers: A Systematic Review of Literature. *Aesthetic Plastic Surgery*. 2020;44:927–944. doi: 10.1007/s00266-019-01562-8.
21. Celebi A.R., Kilavuzoglu A.E., Altıparmak U.E. et al. Hyperbaric oxygen for the treatment of the rare combination of central retinal vein occlusion and cilioretinal artery occlusion. *Diving and hyperbaric medicine*. 2016;46(1):50–53.

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

Информация об авторах

Жанна Борисовна Кулова – руководитель направления дерматологии, косметологии, пластической хирургии и анти-возрастной медицины; акционерное общество «Семейный доктор», Москва, Россия; zannet_69@mail.ru, <https://orcid.org/0009-0000-6375-6671>

Регина Александровна Пахомова – доктор медицинских наук, доцент; заведующая кафедрой пластической хирургии; Медицинский институт непрерывного образования, Российский биотехнологический университет, Москва, Россия; PRA5555@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-3681-4685>

Татьяна Федоровна Кочетова – кандидат медицинских наук; доцент кафедры офтальмологии имени профессора М.А. Дмитриева; Красноярский государственный медицинский университет имени профессора В.Ф. Войно-Ясенецкого, Красноярск, Россия; DissovetKrasGMU@bk.ru, <https://orcid.org/0000-0002-9894-6413>

Наталья Геннадиевна Калашникова – главный врач, клиника «Линлайн», Москва, Россия; kalashnikovaline@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0001-5250-9288>

Дарья Павловна Кузьменко – студентка 4-го курса, Красноярский государственный медицинский университет имени профессора В.Ф. Войно-Ясенецкого, Красноярск, Россия; kuzya4517@mail.ru, <https://orcid.org/0009-0000-6089-8340>

Статья поступила в редакцию 24.04.2024; одобрена после рецензирования 03.08.2024; принята к публикации 18.11.2024.

Competing interests. The authors declare that they have no competing interests.

Information about the authors

Zhanna B. Kulova – Head of Dermatology, Cosmetology, Plastic Surgery and anti-aging Medicine; Family Doctor Joint Stock Company, Moscow, Russia; zannet_69@mail.ru, <https://orcid.org/0009-0000-6375-6671>

Regina A. Pakhomova – MD, Associate Professor; Head of the Department of Plastic Surgery; Medical Institute of Continuing Education, Russian Biotechnological University, Moscow, Russia; PRA5555@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-3681-4685>

Tatyana F. Kochetova – Candidate of Medical Sciences; Associate Professor of the Department of Ophthalmology named after Professor M.A. Dmitriev; Krasnoyarsk State Medical University named after Professor V.F. Voino-Yasenetsky, Krasnoyarsk, Russia; DissovetKrasGMU@bk.ru, <https://orcid.org/0000-0002-9894-6413>

Natalia G. Kalashnikova – Chief Physician, Linline Clinic, Moscow, Russia; kalashnikovaline@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0001-5250-9288>

Daria P. Kuzmenko – 4th year student, Krasnoyarsk State Medical University named after Professor V.F. Voino-Yasenetsky, Krasnoyarsk, Russia; kuzya4517@mail.ru, <https://orcid.org/0009-0000-6089-8340>

The article was submitted 24.04.2024; approved after reviewing 03.08.2024; accepted for publication 18.11.2024.

Аллостаз: генез и аллостатическая нагрузка

Галина Александровна Севрюкова

Волгоградский государственный медицинский университет, Волгоград, Россия

Аннотация. Проведен поиск информации в открытых источниках научной литературы для понимания феномена аллостаза и исследования влияния аллостатической нагрузки на организм человека. Аллостаз рассматривается в сопоставлении с общим адаптационным синдромом, хроническим стрессом. Рассматривается возможность дифференциации аллостатического состояния в зависимости от генеза: физиологически обусловленный аллостаз и клинически обусловленный аллостаз. Граница между физиологически и клинически обусловленным аллостазом определяется аллостатической нагрузкой. Поиск информативных биомаркеров аллостатического состояния, расчет индекса аллостатической нагрузки открывают перспективные возможности для управления адаптационным процессом и формирования превентивных мероприятий оптимизации функционального состояния организма и повышения работоспособности человека.

Ключевые слова: аллостаз, стресс, адаптация, физиологически и клинически обусловленный аллостаз, аллостатическая нагрузка

Allostasis: genesis and allostatic load

Galina A. Sevriukova

Volgograd State Medical University, Volgograd, Russia

Abstract. A search for information in open sources of scientific literature was carried out to understand the phenomenon of allostasis and study the influence of allostatic load on the human body. Allostasis is considered in comparison with general adaptation syndrome and chronic stress. The article discusses the possibility of differentiating the allostatic state depending on its genesis: physiologically determined allostasis and clinically determined allostasis. The boundary between physiologically and clinically determined allostasis is determined by the allostatic load. The search for informative biomarkers of the allostatic state and the calculation of the allostatic load index open up promising opportunities for managing the adaptation process and developing preventive measures to optimize the functional state of the body and improve human performance.

Keywords: allostasis, stress, adaptation, physiologically and clinically determined allostasis, allostatic load

ВВЕДЕНИЕ

В настоящее время появляется все большее число научно-исследовательских работ, посвященных исследованию феномена аллостаза и влиянию аллостатической нагрузки на организм человека [1, 2, 3, 4, 5]. В 1988 г. Sterling P., Eyer J. предложили концепцию аллостаза, механизмом которого является выработка индивидуальной стратегии «достижения стабильности через изменения», что в свою очередь способствует формированию долгосрочной адаптации в измененных условиях внутренней и внешней среды и сохранению здоровья [6].

Известно, что стрессовые воздействия на организм человека обуславливают сдвиги гомеостатических параметров внутренней среды и формирование срочных ответных реакций в виде реостаза (механизма возвращения константных величин в гомеостатические пределы, недопущения состояний, не совместимых с жизнью). Однако длительное непосредственное

воздействие стрессорных факторов или ожидание возникновения ситуации эмоциогенного генеза (состояние хронического стресса), а также психологические реакции, сопровождающие стрессовые ситуации, могут необоснованно создавать предпосылки к неадекватной активации регулирующих систем жизнеобеспечения: сердечно-сосудистой, кровообращения, дыхания, метаболической и иммунной систем.

В своей работе Куприянов Р.В., Жданов Р.И. (2014) обращают внимание на противоречивость современных представлений о стрессе [7]. Авторы указывают на семантический сдвиг понимания термина «стресс», первоначально определяющегося как неизбежное следствие жизни [8], а в настоящее время термин «стресс» в большей степени отождествляется с дистрессом.

В работе Le Fevre M., Matheny J., Kolt G.S. (2003) показано, что стресс – это реакция на стрессоры окружающей среды, а стресс по определению – это либо

эустресс, либо дистресс, либо комбинация того и другого. Формирование эустресса или дистресса под влиянием стрессоров во многом зависит от индивидуальной интерпретации [8].

Автор Milsum J.H. (1985) подчеркивает, что существует мало исследований относительно эустресса, в работах нет четкого определения «эустресс» и не раскрыты вопросы регенеративных свойств, способности к восстановлению организма на фоне эустресса [9].

Физиологические реакции, сопровождающие начальные стадии адаптации организма к стрессу, есть не что иное, как одно из проявлений формирования физиологически обусловленного аллостаза. Если же организм не справляется, допускает последовательную смену состояний на фоне необоснованной активации симпатической нервной системы и запуска механизмов гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой оси вследствие следовых памятных влияний хронического стресса, то функциональные изменения аккумулируются в виде аллостатической нагрузки (груза) [10, 11]. При этом следует указать о возможном формировании клинически обусловленного аллостаза. Пациенты, прошедшие лечение и преодолевшие свою патологию, возвращаются к своей повседневной жизни даже при условии ограничения функций органов и систем в зависимости от перенесенного заболевания [12, 13, 14]. Например, пациенты с трахеостомой после проведения тотальной ларингэктомии, завершившие специальное лечение и перешедшие в III клиническую группу, относятся к числу лиц, излеченных от злокачественных новообразований при условии отсутствия рецидивов и метастазов, что позволяет им сохранять активный образ жизни, продуктивно работать, вести полноценную жизнедеятельность [15, 16]. В связи с вышеизложенным представляется актуальным рассмотрение подходов к пониманию феномена аллостаза и исследованию влияния аллостатической нагрузки на организм человека.

ОСНОВНАЯ ЧАСТЬ

Методами теоретического анализа и обобщения, описательного синтеза проведено изучение научного материала. Поиск статей осуществлялся на основе российских и зарубежных баз данных: eLibrary, PubMed, ScienceDirect, Web of Science. Стратегия поиска ограничивалась источниками, имеющими статус опубликованной и рецензируемой литературы; исключались работы с отсутствующим допуском к полному тексту.

В результате примененных методов исследования нами все доступные литературные источники были распределены на две группы: первая группа – источники, авторы которых описывали результаты своих работ касаясь формирования физиологически обусловленного аллостаза; вторая группа – источники, авторы которых описывали формирование клинически обусловленного аллостаза.

За долгие годы сложилась концепция о механизмах индивидуальной (фенотипической) адаптации организма человека к среде [17, 18, 19, 20, 21], основные постулаты которой включают представление о том, что возмущающие воздействия факторов окружающей среды обуславливают формирование функциональных систем, обеспечивающих первоначальную, срочную, во многом несовершенную ответную адаптационную реакцию организма [22, 23, 24, 25]. В ряде работ подчеркивается, что для завершения процесса адаптации возникновение функциональных систем – первоначального звена в адаптационном процессе – недостаточно. Для совершенной адаптации (долговременной) необходимо, чтобы в клетках и органах, образующих такую функциональную систему, возникли структурные изменения, фиксирующие систему и увеличивающие ее «физиологическую стоимость» [22, С. 17]. При этом формирование системного структурного следа приводит к тому, что организм приобретает новое качество, то есть устанавливается качественно новый уровень гомеостатических констант. Таким образом, формирование системного структурного следа и есть «достижение стабильности через изменение», то есть формирование аллостаза.

Адаптация человека характеризуется относительной целесообразностью и при чрезмерно длительном возмущающем воздействии (ситуация хронического стресса, затянутого во времени стресс-синдрома) реакции, сложившиеся в процессе эволюции как адаптационные, теряют свою значимость, вследствие чего ответственная за адаптацию функциональная система не образуется, структурный след не формируется, а накопленные изменения в организме предопределяют развитие повреждений на клеточном, тканевой, органном и системном уровнях. Накопленные изменения – это и есть не что иное, как аллостатический груз (нагрузка).

Интересным, на наш взгляд, является вопрос формирования аллостаза с позиций его генеза: физиологически обусловленный аллостаз и клинически обусловленный аллостаз.

Физиологически обусловленный аллостаз.

В работах Ненашевой А.В. с соавторами (2008, 2009), Аминовой А.С. с соавторами (2011) рассмотрены проблемы адаптации организма ребенка к неблагоприятной среде обитания с позиций теории аллостаза [2, 26, 27]. Авторы отмечают, что аллостаз как иное состояние организма формируется при многократном, перманентном воздействии стрессовых факторов, как недраматического характера, так и угрожающих благополучию детей. Вегетативная нервная система, сердечно-сосудистая, метаболическая и иммунная системы через аллостазис защищают организм, отвечая на внутренний и наружный стресс. Ценой этого приспособления к стрессу является аллостатическая нагрузка. Установлено, что проявлением формирования аллостаза является

динамическое равновесие основных гемодинамических параметров на новом физиологическом уровне. При этом гемодинамическое обеспечение функций достигается увеличением количественного представительства регуляторных механизмов. Так, в регуляции частоты сердечных сокращений, ударного объема и фракции выброса крови в артериальное русло, минутного объема кровообращения представлены механизмы как надсегментарного уровня (нейрогенные и гормональные), так и сегментарного уровня (симпатико-парасимпатические, автономные миогенные). Однако авторы указывают на высокую роль симпатической нервной системы, на долю которой приходится 38–40 % в регуляции деятельности сердца у детей из неблагополучных семей. Исследование функции внешнего дыхания позволило авторам в качестве проявления аллостатической нагрузки (груза) указать на снижение вентиляции с элементами обструкции бронхов, не достигающей клинических значений.

В работах, посвященных адаптации юных спортсменов к соревновательной деятельности, исследуется фазовая последовательность формирования аллостаза [28, 29, 30]. Показано, что чрезмерно высокие, порой неадекватные состоянию организма нагрузки в юношеском спорте, несовершенство системы профессионального отбора и восстановления в совокупности приводят к пролонгированному стрессу у юных спортсменов. Установлено, что стресс-напряжение вызывает значимые колебания метаболического состояния в 32 % случаев, иммунологической резистентности в 26 % случаев, энергоносителей в 23 % случаев, гормональной регуляции в 22 % случаев. Выявленные изменения реактивности и резистентности организма относятся к поисковой фазе аллостаза (первичному ответу), исследуемые показатели имели высокую вариативность, выходящую за диапазон возрастной нормы.

В формирующей и развивающей фазе аллостаза (вторичный ответ) наблюдались процессы перестройки различных звеньев систем, регулирующих функции сердечно-сосудистой, кардиореспираторной систем, а также проявлялось модулирование нервной, эндокринной и иммунной систем.

Становление стабилизационной фазы аллостаза, по мнению Потаповой Т.В., Исаева А.П., Гаттарова Р.У. (2009), обусловлено надежностью биологических систем и представляет интерес в онтогенезе аутологического периода. Однако авторами подчеркивается, что у юных спортсменов, в силу воздействия неадекватных средовых факторов, возможно проявление пятой фазы аллостаза – накопление аллостатического груза (нагрузки), приводящего к хроническому утомлению, снижению устойчивости организма, нарушению функций сердечно-сосудистой, нервно-мышечной систем, апоптозу, сдвигам сегментарного, надсегментарного регуляторных уровней и другим негативным последствиям [28].

В обзорной статье Козлов А.И., Козлова М.А. (2014) рассмотрели роль кортизола, дегидроэпиандростерона (ДГЭА) и ДГЭА-сульфата в реакции стресса [31]. Отмечено, что повышенная продукция кортизола чаще наблюдается при депрессивных состояниях, тогда как посттравматические стрессовые расстройства, синдром хронического напряжения и общее психологическое истощение ассоциируются с тенденцией к снижению уровня кортизола. Активация гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системы является неотъемлемой нормальной реакцией организма на стресс, а вот ее длительная или чрезмерная активность почти всегда имеет неблагоприятные последствия [21, 32, 33, 34, 35].

Интересными оказались данные Козлова А.И., Козловой М.А. (2014), отражающие роль кортизола в организме с позиций новой парадигмы, в качестве которой выступает концепция аллостаза. При краткосрочном воздействии факторов стресса активности гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системы вполне достаточно для реализации гомеостатической функции. Однако при хроническом воздействии или длительном ожидании стрессового воздействия организму необходимо поддерживать не только гомеостаз, но и состояние готовности к ответной реакции, то есть состояние аллостаза [31, 36, 37, 38]. При длительном пребывании организма в состоянии готовности к возможному воздействию факторов стресса аллостатическая нагрузка становится чрезмерной, катаболические процессы начинают преобладать над анаболическими, и это ведет к истощению резервов организма. При этом подчеркивается определенное согласование между понятиями аллостатической нагрузки и «стадии истощения» общего адаптационного синдрома по Селье [38, 39]. По мнению авторов, различие между этими двумя понятиями заключается в том, что аллостатическая нагрузка – это расплата организма за длительное состояние готовности к реакции на стрессор и необоснованное расходование ресурсов, тогда как «стадия истощения» – может развиваться после ответа на воздействие стрессора.

Клинически обусловленный аллостаз. В работах, описывающих формирование клинически обусловленного аллостаза у пациентов с различной патологией, основной целью являлось определение биомаркеров и выделение среди них тех, которые в наибольшей степени могли бы детерминировать имеющееся заболевание у человека. В основе этих исследований положено количественное определение индекса аллостатической нагрузки [1, 4, 5, 13, 14, 39, 40, 41, 42]. Биомаркеры включали метаболические маркеры (индекс массы тела, гликированный гемоглобин), сердечно-сосудистые маркеры (систолическое артериальное давление, диастолическое артериальное давление, общий холестерин, триглицериды, гомоцистеин),

маркеры воспаления (альбумин, С-реактивный белок) и маркер органной дисфункции (клиренс креатинина, скорость клубочковой фильтрации и др.). Для каждого биомаркера определяется порог высокого риска на основе межквартильного распределения Q_{25} – Q_{75} . За снижение или повышение исследуемого биомаркера присваивается 1 балл, а далее рассчитывается индекс аллостатической нагрузки как сумма всех полученных баллов.

В работе Фабрикантова О.Л. с соавторами (2021) при анализе возрастной жизнеспособности у пожилых пациентов с офтальмологической патологией на основе аллостатической нагрузки установлено, что все составляющие аллостатической нагрузки у пациентов 60–74 лет с сочетанной первичной закрытоугольной глаукомой и диабетической ретинопатией статистически значимо различаются и имеют отклонения от референсных значений. Количественное определение индекса аллостатической нагрузки у пожилых пациентов с офтальмологическими заболеваниями может служить объективным методом оценки возрастной жизнеспособности пациентов пожилого возраста с патологией органа зрения [4].

Автор Лев И.В. (2023) в своей работе установил наиболее выраженное и статистически значимое превышение у пациентов с диабетической ретинопатией по сравнению с пациентами с сахарным диабетом без диабетической ретинопатии содержания в крови гликированного гемоглобина до 10,2 против 7,4 % и гомоцистеина до 15,5 против 7,9 мкмоль/л соответственно. С помощью факторного анализа автор в качестве информативных маркеров аллостатической нагрузки отбирает количественные величины гликированного гемоглобина, гомоцистеина, триглицеридов и альбуминов [5].

Авторы Безрукова Г.А., Микеров А.Н. (2022), обобщая результаты современных исследований влияния хронического профессионального стресса на функциональное состояние организма человека с помощью прогностически значимых нейроэндокринных, нейрофизиологических, иммунных и метаболических биомаркеров, сделали заключение о наличии методических проблем, обусловленных выбором объекта исследований, отсутствием унифицированных методов, определением вмешивающихся факторов, затрудняющих интерпретацию результатов тестирования биомаркеров при хроническом стрессе, и внедрением нейроэндокринных и иммунных показателей в клиническую практику [40].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

На современном этапе развития превентивных мероприятий предупреждения риска развития заболеваний и сохранения здоровья человека рассматриваемая концепция аллостаза (allostasis) находит свое

отражение в физиологических и клинических работах. Аллостаз рассматривается с позиций междисциплинарного подхода в сопоставлении с общим адаптационным синдромом, хроническим стрессом.

Аллостаз, характеризующийся достижением стабильности через изменения, обуславливающие формирование качественно нового уровня гомеостатических показателей, способствует достижению совершенной адаптации. При этом возможна дифференциация аллостатического состояния в зависимости от генеза: физиологически обусловленный аллостаз и клинически обусловленный аллостаз. Граница между физиологически и клинически обусловленным аллостазом определяется аллостатической нагрузкой (грузом) и представляет собой подвижную регуляторную систему, лимитирующую диапазон допустимых количественных отклонений, сопряженных с качественной характеристикой функционального состояния.

Поиск информативных биомаркеров аллостатического состояния, их количественное определение, основанное на расчете аллостатического груза, индекса аллостатической нагрузки, открывают перспективные возможности для управления адаптационным процессом и формирования превентивных мероприятий оптимизации функционального состояния организма и повышения работоспособности человека.

СПИСОК ИСТОЧНИКОВ

1. McEwen B.S. Central role of the brain in stress and adaptation. *Stress: Concepts, Cognition, Emotion and Behavior*. 2016;39-55. doi: 10.1016/b978-0-12-800951-2.00005-4.
2. Ненашева А.В. Формирование аллостаза, особенности роста и развития детей из социально неблагополучных семей: специальность 03.00.13: автореф. дис. ... д. б. н. Челябинск, 2008. 46 с.
3. McEwen B.S., Wingfield, J.C. The concept of allostasis in biology and biomedicine. *Hormones and Behavior*. 2003;43(1):2–15. doi: 10.1016/s0018-506x(02)00024-7.
4. Фабрикантов О.Л., Агарков Н.М., Лев И.В. и др. Аллостатическая нагрузка как способ объективизации возрастной жизнеспособности пациентов с офтальмопатологией. *Научные результаты биомедицинских исследований*. 2021;7(4):451–460. doi: 10.18413/2658-6533-2021-7-4-0-10.
5. Лев И.В. Особенности аллостаза у пожилых пациентов с диабетической ретинопатией. *Клиническая геронтология*. 2023;29(1-2):35–40. doi: 10.26347/1607-2499202301-02035-040.
6. Севрюкова Г.А. Реостаз, аллостаз и аллостатическая нагрузка: что понимается под этими терминами? *Международный научно-исследовательский журнал*. 2022;10(124). doi: 10.23670/IRJ.2022.124.22.
7. Куприянов Р.В., Жданов Р.И. Стресс и аллостаз: проблемы, перспективы и взаимосвязь. *Журнал высшей нервной деятельности им. И.П. Павлова*. 2014;64(1):21. doi: 10.7868/S0044467714010080.

8. Fevre M., Matheny J., Kolt G.S. Eustress, distress, and interpretation in occupational stress. *Journal of Managerial Psychology*. 2003;18(7):726–744. doi: 10.1108/02683940310502412.
9. Milsum J.H. A model of the eustress system for health/illness. *Behavioral Science*. 1985;30(4):179–186. doi: 10.1002/bs.3830300402.
10. Севрюкова Г.А., Товмасын Л.А., Файнштейн Д.В. Роль аллостаза и аллостатической нагрузки в процессах адаптации организма человека. *Сборник тезисов XXIV съезда физиологического общества им. И. П. Павлова, Санкт-Петербург, 11–15 сентября 2023 года*. СПб.: ООО «Издательство ВВМ», 2023. С. 489.
11. McEwen B.S., Stellar E. Stress and the individual. Mechanisms leading to disease. *Archives of Internal Medicine Research*. 1993;153:2093–2101.
12. Файнштейн Д.В., Севрюкова Г.А., Долецкий А.Н., Клаучек С.В. Модификация методики исследования функции внешнего дыхания с учетом особенностей его выполнения у хронических курильщиков. *Журнал медико-биологических исследований*. 2023;11(4):492–497. doi: 10.37482/2687-1491-Z164.
13. Park H.J., Byun M.K., Rhee C.K. et al. Significant Predictors of Medically Diagnosed Chronic Obstructive Pulmonary Disease in Patients with Preserved Ratio Impaired Spirometry: A 3-Year Cohort Study. *Respiratory Research*. 2018;19(1):185. doi: 10.1186/s12931-018-0896-7.
14. Knox-Brown B., Mulhern O., Feary J., Amaral A. F. S. Spirometry Parameters Used to Define Small Airways Obstruction in Population-Based Studies: Systematic Review. *Respiratory Research*. 2022;23(1):67. doi: 10.1186/s12931-022-01990-2.
15. Heutte N., Plisson L., Lange M. et al. Quality of life tools in head and neck oncology. *European Annals of Otorhinolaryngology Head and Neck Diseases*. 2014;131(1):33–47. doi: 10.1016/j.anorl.2013.05.002.
16. Singer S., Danker H., Guntinas-Lichius O. et al. Quality of life before and after total laryngectomy: results of a multicenter prospective cohort study. *Head Neck*. 2014;36(3):359–368. doi: 10.1002/hed.23305.
17. Меерсон Ф.З., Пшенникова М.Г. Физиология адаптационных процессов. М.: Наука, 1986. 638 с.
18. Баевский Р.М. Прогнозирование состояний на грани нормы и патологии. М.: Медицина, 1979. 298 с.
19. Зенько М.Ю., Рыбникова Е.А. Перекрестная адаптация: от Ф.З. Меерсона до наших дней. Часть 1. Адаптация, перекрестная адаптация и перекрестная сенсibilизация. *Успехи физиологических наук*. 2019;50(4):3–13. doi: 10.1134/S0301179819040088.
20. Klaperski S., Dawans B., Heinrichs M., Fuchs R. Does the level of physical exercise affect physiological and psychological responses to psychosocial stress in women? *Psychology of Sport and Exercise*. 2013;14(2):266–274.
21. Bouchama A., Aziz M.A., Mahri S.A. et al. A model of exposure to extreme environmental heat uncovers the human transcriptome to heat stress. *Scientific Reports*. 2017;7(1):9429. doi: 10.1038/s41598-017-09819-5.
22. Меерсон Ф.З. Адаптация, стресс и профилактика. М.: Наука, 1981. 277 с.
23. Филаретова Л.П. Стресс в физиологических исследованиях. *Российский физиологический журнал им. И. М. Сеченова*. 2010;96(9):924–935.
24. Cox R.H., Hubbard J.W., Lawler J.E. et al. Cardiovascular and sympathoadrenal responses to stress in swim-trained rats. *Journal of Applied Physiology*. 1985;58(4):1207–1214. doi: 10.1152/jappl.1985.58.4.1207.
25. Kvetnansky R., Sabban E.L., Palkovits M. Catecholaminergic systems in stress: structural and molecular genetic approaches. *Physiological reviews*. 2009;89(2):535–606.
26. Ненашева А.В., Корольков В.В., Аминов А.С., Леонова Я.В. Характеристика показателей гемодинамики у детей Челябинского областного центра реабилитации 6–12 лет в состоянии относительного покоя и при функциональных пробах. *Вестник Южно-Уральского государственного университета. Серия: Образование, здравоохранение, физическая культура*. 2009;20(153):37–41.
27. Аминов А.С., Ненашева А.В. Мониторинг здоровья подростков 12–15 лет до и во время проживания в патронатных семьях. *Теория и практика физической культуры*. 2011;4:45–47.
28. Потапова Т.В., Исаев А.П., Гаттаров Р.У. Фазы формирования аллостаза у юных спортсменов, детерминированные средовыми воздействиями и факторами риска. *Вестник Тюменского государственного университета. Экология и природопользование*. 2009;3:187–193.
29. Эрлих В.В., Исаев А.П., Личагина С.А., Потапова Т.В. Межсистемные и внутрисистемные интеграции гомеостаза у представителей различных видов спорта. *Вестник Южно-Уральского государственного университета. Серия: Образование, здравоохранение, физическая культура*. 2012;21(280):10–15.
30. Сарайкин Д.А., Павлова В.И., Камскова Ю.Г. и др. Маркер адаптивных свойств гормонально-генетического профиля организма юных спортсменов при влиянии сочетанного воздействия гипоксии и физической нагрузки. *Человек. Спорт. Медицина*. 2022;22(3):54–61. doi: 10.14529/hsm220307.
31. Козлов А.И., Козлова М.А. Кортизол как маркер стресса. *Физиология человека*. 2014;40(2):123. doi: 10.7868/S013116461402009X.
32. Ehlert U., Gaab J., Heinrichs M. Psychoneuroendocrinological contributions to the etiology of depression, posttraumatic stress disorder, and stress-related bodily disorders: the role of the hypothalamus-pituitary-adrenal axis. *Biological Psychology*. 2001;57(1–3):141–152. doi: 10.1016/S0301-0511(01)00092-8.
33. Heim C., Ehlert U., Hellhammer D.H. The potential role of hypocortisolism in the pathophysiology of stress-related bodily disorders. *Psychoneuroendocrinology*. 2000;25(1):1–35. doi: 10.1016/S0306-4530(99)00035-9.
34. Demitrack M.A. Neuroendocrine correlates of chronic fatigue syndrome: A brief review. *Journal of Psychiatric Research*. 1997;31(1):69–82. doi: 10.1016/S0022-3956(96)00059-3.

35. Nicolson N.A., van Diest R. Salivary cortisol patterns in vital exhaustion. *Journal of Psychosomatic Research*. 2000;49(5):335–342. doi: 10.1016/s0022-3999(00)00166-5.

36. Sterling P., Eyer J. Allostasis: a new paradigm to explain arousal pathology. *Handbook of life stress, cognition, and health*. New York: John Wiley and Sons. 1988. 629 p.

37. Schulkin J. Rethinking homeostasis: Allostatic regulation in physiology and pathophysiology. Cambridge: MIT Press. 2003. 307 p.

38. Кочетков Я.А. Маркеры гормонального баланса при депрессивных расстройствах: специальность 03.00.13: дис. ... к. б. н. М., 2009. 139 с.

39. Skinner M.L., Shirliff E.A., Haggerty K.P. et al. Allostasis model facilitates understanding race differences in the diurnal cortisol rhythm. *Development and Psychopathology*. 2011;23(4):1167–1186. doi: 10.1017/S095457941100054X1167.

40. Безрукова Г. А., Микеров А. Н. Биомаркеры хронического профессионального стресса (обзор литературы). *Гигиена и санитария*. 2022;101(6):649–654. doi: 10.47470/0016-9900-2022-101-6-649-654.

41. Zheng D.D., Christ S.L., Lam B.L. et al. Visual Acuity and Increased Mortality: The Role of Allostatic Load and Functional Status. *Investigative Ophthalmology & Visual Science*. 2014;55(8):5144. doi: 10.1167/iov.14-14202.

42. Фабрикантов О.Л., Лев И.В., Агарков Н.М. Биомаркеры аллоstaticеской нагрузки у пациентов с диабетической ретинопатией. *Офтальмология*. 2022;19(3):624–629. doi: 10.18008/1816-5095-2022-3-624-629.

REFERENCES

1. McEwen B.S. Central role of the brain in stress and adaptation. *Stress: Concepts, Cognition, Emotion and Behavior*. 2016:39-55. doi: 10.1016/b978-0-12-800951-2.00005-4.

2. Nenasheva A.V. Formation of allostasis, features of growth and development of children from socially disadvantaged families: specialty 03.00.13. Abstract of the dissertation for the degree of Doctor of Biological Sciences. Chelyabinsk, 2008. 46 p. (In Russ.).

3. McEwen B. S., Wingfield, J. C. The concept of allostasis in biology and biomedicine. *Hormones and Behavior*. 2003;43(1):2–15. doi: 10.1016/s0018-506x(02)00024-7.

4. Fabrikantov O.L., Agarkov N.M., Lev I.V. et al. Allostatic load as a method of objectification of age-related viability of patients with ophthalmopathy. *Nauchnye rezultaty biomeditsinskih issledovanij = Research results in biomedicine*. 2021;7(4):451–460. (In Russ.) doi: 10.18413/2658-6533-2021-7-4-0-10.

5. Lev I.V. Features of allostasis in geriatric patients with diabetic retinopathy. *Klinicheskaya gerontologiya = Clinical gerontology*. 2023;29(1-2):35–40. (In Russ.) doi: 10.26347/1607-2499202301-02035-040.

6. Sevrjukova G.A. Rheostasis, allostasis, and allostatic load: what is meant by these terms? *Mezhdunarodnyj nauchno-issledovatel'skij zhurnal = International Research Journal*. 2022;10(124). doi: 10.23670/IRJ.2022.124.22. (In Russ.)

7. Kupriyanov R.V., Zhdanov R.I. Stress and allostasis: problems, prospects and relationship. *Zhurnal vysshej nervnoj deyatel'nosti im. I.P. Pavlova = I.P. Pavlov Journal of Higher Nervous Activity*. 2014;64(1):21. (In Russ.) doi: 10.7868/S0044467714010080.

8. Fevre M., Matheny J., Kolt G. S. Eustress, distress, and interpretation in occupational stress. *Journal of Managerial Psychology*. 2003;18(7):726–744. doi: 10.1108/02683940310502412.

9. Milsom J.H. A model of the eustress system for health/illness. *Behavioral Science*. 1985;30(4):179–186. doi: 10.1002/bs.3830300402.

10. Sevrjukova G.A., Tovmasian L.A., Fainshtein D.V. Role of allostasis and allostatic load in the processes of adaptation of the human body. *Sbornik tezisev XXIV sezda fiziologicheskogo obshchestva im. I. P. Pavlova = Collection of theses of the XXIV Congress of the Physiological Society named after I. P. Pavlova*. St. Petersburg, September 11–15, 2023. St. Petersburg, VVM Publishing House LLC. 2023:489. (In Russ.)

11. McEwen B.S., Stellar E. Stress and the individual. Mechanisms leading to disease. *Archives of Internal Medicine Research*. 1993;153:2093–2101.

12. Faynshteyn D.V., Sevrjukova G.A., Doletskiy A.N., Klauchek S.V. Modified technique for assessing external respiration function in chronic tracheostomy patients. *Zhurnal mediko-biologicheskikh issledovanij = Journal of Medical and Biological Research*. 2023;11(4):492–497. (In Russ.) doi: 10.37482/2687-1491-Z164.

13. Park H.J., Byun M.K., Rhee C.K. et al. Significant Predictors of Medically Diagnosed Chronic Obstructive Pulmonary Disease in Patients with Preserved Ratio Impaired Spirometry: A 3-Year Cohort Study. *Respiratory Research*. 2018;19(1):185. doi: 10.1186/s12931-018-0896-7.

14. Knox-Brown B., Mulhern O., Feary J., Amaral A. F. S. Spirometry Parameters Used to Define Small Airways Obstruction in Population-Based Studies: Systematic Review. *Respiratory Research*. 2022;23(1):67. doi: 10.1186/s12931-022-01990-2.

15. Heutte N., Plisson L., Lange M. et al. Quality of life tools in head and neck oncology. *European Annals of Otorhinolaryngology Head and Neck Diseases*. 2014;131(1):33–47. doi: 10.1016/j.anorl.2013.05.002.

16. Singer S., Danker H., Guntinas-Lichius O. et al. Quality of life before and after total laryngectomy: results of a multicenter prospective cohort study. *Head Neck*. 2014;36(3):359–368. doi: 10.1002/hed.23305.

17. Meerson F.Z., Pshennikova M.G. Physiology of adaptation processes. Moscow, Nauka Publ., 1986. 638 p. (In Russ.).

18. Baevsky R.M. Forecasting states on the verge of normality and pathology. Moscow, Medicine Publ., 1979. 298 p. (In Russ.).

19. Zenko M.Y., Rybnikova E.A. Cross adaptation: from F.Z. Meerson to the modern state of the problem. Part 1. Adaptation, cross-adaptation and cross-sensitization. *Uspekhi fiziologicheskikh nauk = Uspehi fiziologicheskikh nauk*. 2019; 50(4):3–13. doi: 10.1134/S0301179819040088. (In Russ.).

20. Klaperski S., Dawans B., Heinrichs M., Fuchs R. Does the level of physical exercise affect physiological and psychological responses to psychosocial stress in women? *Psychology of Sport and Exercise*. 2013;14(2):266–274.
21. Bouchama A., Aziz M.A., Mahri S.A. et al. A model of exposure to extreme environmental heat uncovers the human transcriptome to heat stress. *Scientific Reports*. 2017;7(1):9429. doi: 10.1038/s41598-017-09819-5.
22. Meerson F.Z. Adaptation, stress and prevention. Moscow, Nauka Publ., 1981. 277 p. (In Russ.).
23. Filaretova L.P. Stress in physiological studies. *Rossiiskij fiziologicheskij zhurn. im. I. M. Sechenova = Russian Journal of Physiology*. 2010;96(9):924–935. (In Russ.).
24. Cox R.H., Hubbard J.W., Lawler J.E. et al. Cardiovascular and sympathoadrenal responses to stress in swim-trained rats. *Journal of Applied Physiology*. 1985;58(4):1207–1214. doi: 10.1152/jappl.1985.58.4.1207.
25. Kvetnansky R., Sabban E.L., Palkovits M. Catecholaminergic systems in stress: structural and molecular genetic approaches. *Physiological reviews*. 2009;89(2):535–606.
26. Nenashva A.V., Korolkov V.V., Aminov A.S., Leonova Ya.V. The characteristic of indicators of haemodynamics at children of the Chelyabinsk regional center of rehabilitation of 6–12 years in a condition of relative rest and at functional tests. *Vestnik YUzhno-Uralskogo gosudarstvennogo universiteta. Seriya: Obrazovanie, zdavoohranenie, fizicheskaya kultura = Bulletin of the South Ural State University. Education, health care, physical education*. 2009;20(153):37–41. (In Russ.).
27. Aminov A.S., Nenashva A.V. Monitoring the health of adolescents 12–15 years of age before and during residence in foster families. *Teoriya i praktika fizicheskoy kultury = Theory and practice of physical culture*. 2011;4:45–47. (In Russ.).
28. Potapova T.V., Isaev A.P., Gattarov R.U. Phases of allostasis formation in young athletes determined by environmental influences and risk factors. *Vestnik Tyumenskogo gosudarstvennogo universiteta. Ekologiya i prirodopolzovanie = UT Research Journal. Natural Resource Use and Ecology*. 2009;3:187–193. (In Russ.).
29. Ehrlich V.V., Isaev A.P., Lichagina S.A., Potapova T.V. Intersystem and intersystem homeostasis integration of different types sport representatives. *Vestnik YUzhno-Uralskogo gosudarstvennogo universiteta. Seriya: Obrazovanie, zdavoohranenie, fizicheskaya kultura = Human. Sport. Medicine*. 2012;21(280):10–15. (In Russ.).
30. Saraykin D.A., Pavlova V.I., Kamskova YU.G. et al. Markers of hormonal and genetic adaptation of young athletes under combined hypoxia and physical exercise. *Chelovek. Sport. Medicina = Human. Sport. Medicine*. 2022;22(3):54–61. (In Russ.) doi: 10.14529/hsm220307.
31. Kozlov A.I., Kozlova M.A. Cortisol as a marker of stress. *Fiziologiya cheloveka = Human Physiology*. 2014; 40(2):123. (In Russ.) doi: 10.7868/S013116461402009X.
32. Ehlert U., Gaab J., Heinrichs M. Psychoneuroendocrinological contributions to the etiology of depression, posttraumatic stress disorder, and stress-related bodily disorders: the role of the hypothalamus-pituitary-adrenal axis. *Biological Psychology*. 2001;57(1–3):141–152. doi: 10.1016/s0301-0511(01)00092-8.
33. Heim C., Ehlert U., Hellhammer D.H. The potential role of hypocortisolism in the pathophysiology of stress-related bodily disorders. *Psychoneuroendocrinology*. 2000;25(1):1–35. doi: 10.1016/s0306-4530(99)00035-9.
34. Demitrack M.A. Neuroendocrine correlates of chronic fatigue syndrome: A brief review. *Journal of Psychiatric Research*. 1997;31(1):69–82. doi: 10.1016/s0022-3956(96)00059-3.
35. Nicolson N.A., van Diest R. Salivary cortisol patterns in vital exhaustion. *Journal of Psychosomatic Research*. 2000;49(5):335–342. doi: 10.1016/s0022-3999(00)00166-5.
36. Sterling P., Eyer J. Allostasis: a new paradigm to explain arousal pathology. *Handbook of life stress, cognition, and health*. New York: John Wiley and Sons. 1988. 629 p.
37. Schulkin J. Rethinking homeostasis: Allostatic regulation in physiology and patophysiology. Cambridge: MIT Press. 2003. 307 p.
38. Kochetkov Ya.A. Markers of hormonal balance in depressive disorders: specialty 03.00.13. Dissertation of candidate of biological sciences. Moscow, 2009. 139 p. (In Russ.).
39. Skinner M.L., Shirliff E.A., Haggerty K.P. et al. Allostasis model facilitates understanding race differences in the diurnal cortisol rhythm. *Development and Psychopathology*. 2011;23(4):1167–1186. doi: 10.1017/S095457941100054X1167.
40. Bezrukova G.A., Mikerov A.N. Biomarkers of chronic occupational stress (literature review). *Gigiena i sanitariya = Hygiene and Sanitation*. 2022;101(6):649–654. doi: 10.47470/0016-9900-2022-101-6-649-654. (In Russ.).
41. Zheng D.D., Christ S.L., Lam B.L. et al. Visual Acuity and Increased Mortality: The Role of Allostatic Load and Functional Status. *Investigative Ophthalmology & Visual Science*. 2014;55(8):5144. doi: 10.1167/iovs.14-14202.
42. Fabrikantov O.L., Lev I.V., Agarkov N.M. Biomarkers of allostatic load in patients with diabetic retinopathy. *Oftalmologiya = Ophthalmology in Russia*. 2022;19(3):624–629. (In Russ.) doi: 10.18008/1816-5095-2022-3-624-629.

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

Информация об авторе

Г.А. Севрюкова – доктор биологических наук, профессор кафедры нормальной физиологии, Волгоградский государственный медицинский университет, Волгоград, Россия; sevrykova2012@yandex.ru

Статья поступила в редакцию 24.06.2024; одобрена после рецензирования 10.09.2024; принята к публикации 18.11.2024.

Competing interests. The author declares that they have no competing interests.

Information about the author

G.A. Sevrykova – Doctor of Biological Sciences, Professor of the Department of Normal Physiology, Volgograd State Medical University, Volgograd, Russia; sevrykova2012@yandex.ru

The article was submitted 24.06.2024; approved after reviewing 10.09.2024; accepted for publication 18.11.2024.

Психофизиологические основы раскрытия личностного потенциала на основе концепции эмоционального интеллекта

А.В. Плотникова, Р.А. Кудрин, И.Б. Исупов, А.И. Папян ✉

Волгоградский государственный медицинский университет, Волгоград, Россия

Аннотация. В статье представлен обзор научной литературы, посвященной раскрытию личностного потенциала человека на основе развития эмоционального интеллекта. Рассмотрены определение, структура и современная концепция данного понятия. Показано, что существуют определенные особенности эмоционального интеллекта, характерные для детей и подростков, для женщин в период беременности, для представителей различных хронотипов и пациентов с расстройствами психического статуса. В статье также обобщено понятие профессионального эмоционального интеллекта. Обозначены актуальные сферы практического использования концепции эмоционального интеллекта в целях личностного роста и повышения эффективности профессиональной деятельности.

Ключевые слова: эмоциональный интеллект, модели эмоционального интеллекта, структура эмоционального интеллекта, развитие эмоционального интеллекта, профессиональная успешность

Psychophysiological foundations of personal potential disclosure based on the concept of emotional intelligence

A.V. Plotnikova, R.A. Kudrin, I.B. Isupov, A.I. Papyan ✉

Volgograd State Medical University, Volgograd, Russia

Annotation. The article presents a review of the scientific literature devoted to the disclosure of a personal potential based on the development of emotional intelligence. The definition, structure and modern concept of this term are considered. It is shown that there are certain features of emotional intelligence characteristic of children and adolescents, for women during pregnancy, for representatives of various chronotypes and patients with mental status disorders. The article also summarizes the concept of professional emotional intelligence. The actual areas of practical use of the concept of emotional intelligence for personal growth and improving the effectiveness of professional activity are outlined.

Keywords: emotional intelligence, models of emotional intelligence, structure of emotional intelligence, development of emotional intelligence, professional success

ВВЕДЕНИЕ

Современный мир бросает человечеству серьезные вызовы, ставя под угрозу психологическую устойчивость каждого человека. В частности, в настоящее время Россия живет в условиях специальной военной операции, чудовищных террористических актов, непрекращающегося потока тяжелых новостей, выбивающих почву из-под ног [1, 2]. Несмотря на происходящее, каждому человеку необходимо выполнять должностные обязанности, оставаться профессионалом в любых ситуациях, воспитывать детей, заниматься ежедневными делами, поскольку этого требует наша повседневность.

Сейчас, как никогда, понятно – чтобы остаться на плаву, человек должен быть не только физически и интеллектуально развит, но и психологически устойчив [3, 4]. В современном мире, динамично меняющемся и нестабильном, очевидно, что для выживания необхо-

дим набор определенных качеств и навыков, которые предполагают умение владеть собой, управлять собственными эмоциями, быть устойчивым и в то же время достаточно гибким [5]. В настоящее время особую ценность приобретает способность к эмпатии, пониманию и регулированию своих и чужих эмоций, а также умение «брать себя в руки», не впадать в деструктивные переживания, контролировать эмоции, работать в команде, решать сложные задачи и принимать верные решения в условиях неопределенности [6]. Таков наш мир сейчас, и надо принять его, адаптироваться к новым требованиям, чтобы двигаться дальше. Именно в условиях повышенной тревожности и непредсказуемости становится очевидно, что для успешной адаптации к жизни в современном обществе человеку необходимо развивать и постоянно повышать свой уровень эмоционального интеллекта [7, 8].

ЦЕЛЬ РАБОТЫ

Анализ публикаций, освещающих сущность эмоционального интеллекта (ЭИ), его структуру и психофизиологические аспекты, а также значимость как профессионально важного качества в различных сферах деятельности человека.

МЕТОДИКА ИССЛЕДОВАНИЯ

При написании статьи проведен поиск информации в научной литературе по тематике данного исследования. Ключевыми словами являлись: «эмоциональный интеллект», «модели эмоционального интеллекта», «структура эмоционального интеллекта», «развитие эмоционального интеллекта», «профессиональная успешность». Глубина поиска составила 20 лет. В перечень проанализированной литературы вошли статьи в научных журналах и сборниках научных конференций, книги, монографии и диссертации, посвященные теме эмоционального интеллекта.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

В последние десятилетия проблематика эмоционального интеллекта представляет большой научный интерес и активно разрабатывается учеными различных направлений [9, 10, 11, 12, 13, 14, 15]. В академических кругах эмоциональный интеллект был достаточно быстро принят и признан как важный конструкт, обладающий высоким прогностическим потенциалом. С каждым днем мы получаем все новые, научно обоснованные подтверждения того, что эмоциональный интеллект оказывает прямое и опосредованное влияние на все сферы человеческой жизни [16, 17, 18, 19, 20, 21]. В нашем исследовании предпринята попытка кратко обобщить существующие взгляды на особенности эмоционального интеллекта у детей и подростков, у женщин во время беременности, у представителей различных хронотипов и пациентов с психопатологией, а также рассмотреть понятие профессионального эмоционального интеллекта.

Концепция эмоционального интеллекта была разработана Питером Сэловеем и Джоном Майером в 1990 г. [22]. По их мнению, эмоциональный интеллект представляет собой совокупность умственных способностей и навыков, которые помогают индивидууму осознавать, понимать и контролировать свои чувства и эмоции, а также эмоциональные состояния других людей [23]. Д. Карузо [24], Д. Гоулман [19], Р. Бар-Он [25] и другие исследователи в дальнейшем активно занимались исследованием эмоционального интеллекта.

П. Сэловей и Дж. Майер (1990) выделяли 4 аспекта, которые входят в состав ЭИ:

1) способность воспринимать и распознавать эмоции;

2) фасилитация – способность направленно использовать эмоциональные состояния для повышения эффективности деятельности и мышления [26];

3) понимание и анализ причин и смыслов различных эмоциональных проявлений;

4) способность управлять и регулировать свои эмоции и эмоциональные состояния других людей [27].

Упрощенная модель эмоционального интеллекта представлена тремя сферами: внутренний, социальный и экзистенциальный ЭИ [16]. При этом каждая из них обладает определенными личностными характеристиками.

Структура внутреннего эмоционального интеллекта включает такие составляющие, как осознанное отношение к себе (адекватная самооценка, способность к самоанализу, понимание собственных чувств и эмоций и т. д.), самоконтроль (способность регулировать свои эмоциональные состояния) и самореализация.

Социальный эмоциональный интеллект выражается в следующих характеристиках: эмпатия (способность сопереживать и воспринимать внутренний мир других людей), навыки управления отношениями, социальная чуткость и социальная ответственность (способность быть активным членом общества) [25]. Экзистенциальный эмоциональный интеллект, также известный как «философский», характеризует поиск глубинных смыслов (бытия, жизни и смерти), наличие собственной шкалы моральных ценностей, самосознание [22].

Профессиональный эмоциональный интеллект.

В настоящее время ни у кого не вызывает сомнений то, что уровень традиционного психометрического интеллекта (IQ) оказывает существенное влияние на профессиональную успешность [10, 28]. Вместе с тем в большом количестве научных работ убедительно показано, что именно уровень эмоционального интеллекта является одним из важнейших параметров в обеспечении эффективной профессиональной деятельности различных направлений [19, 20, 21, 25, 29, 30, 31, 32]. Также ЭИ влияет на чувство удовлетворенности результатами своего труда, мотивирует к повышению профессионализма [18]. Как заметил один из основоположников понятия ЭИ Д. Карузо, следует помнить, что эмоциональный интеллект является не противоположностью традиционному интеллекту, или триумфом разума над чувствами, а «уникальным пересечением обоих процессов» [30]. Рядом авторов показано, что использование опросников по определению уровня ЭИ на этапе профотбора позволяет существенно повысить эффективность профессиональной деятельности [12, 33, 34, 35].

Особенности эмоционального интеллекта у детей и подростков. Известно, что уровень ЭИ влияет на гармоничное развитие ребенка и самооценку, формирует его мотивацию [13]. К сожалению, при исследовании

эмоционального интеллекта у родителей дошкольников [36] практически не обнаруживаются высокий и очень высокий ЭИ. При этом «срез» современных родителей в основном представлен средним, низким и очень низким уровнями ЭИ, что зачастую оказывает ограничивающее влияние на развитие детей. В исследовании А.О. Туценко [37] на основе опросника «ЭМИн» Д.В. Люсина [38] показано, что большинство подростков 14–17 лет демонстрируют низкие уровни понимания своих эмоций (65 % респондентов), управления собственными эмоциями (58 %), а также управления эмоциями других людей (69 %). Безусловно, целенаправленное развитие эмоционального интеллекта у детей (в рамках школьных образовательных программ) и их родителей (на рабочих местах, в тренинговых группах) сможет обеспечить более высокое качество жизни будущему поколению.

Влияние эмоционального интеллекта на течение беременности. Показано, что беременные женщины с высоким уровнем эмоционального интеллекта реже подвержены депрессивным проявлениям [39]. Однако особенности эмоционального интеллекта при беременности, а также его влияние на течение гестации, родов и неонатального периода изучены недостаточно и требуют дальнейших исследований.

Эмоциональный интеллект и психопатология. Исследование эмоционального интеллекта у пациентов с расстройствами пищевого поведения (РПП) выявило низкий уровень ЭИ в группе с симптомами компульсивного переедания и очень низкий уровень общего эмоционального интеллекта в группе с булимией [40]. Таким образом, в программы коррекции РПП целесообразно включать методики развития эмоционального интеллекта.

К сожалению, в наше время, все большее распространение получают расстройства аутистического спектра (РАС). Характерной особенностью данной патологии является неспособность к распознаванию своих и чужих эмоций. Именно поэтому в процессе адаптационных мероприятий для детей с РАС особое внимание начинают уделять методикам развития ЭИ [41].

Эмоциональный интеллект и биологические ритмы. При исследовании особенностей эмоционального интеллекта у представителей операторских профессий (диспетчеры пожарной службы, скорой медицинской помощи и т. д.), принадлежащих к различным хронотипам (утренний, вечерний и аритмичный), было показано, что операторы с вечерним хронотипом имеют более высокий уровень общего эмоционального интеллекта, что обеспечивает им определенное преимущество при осуществлении профессиональной деятельности [12, 42].

Таким образом, очевидна значимость феномена эмоционального интеллекта и его влияние на современное общество. Особенно актуальной становится

проблема развития ЭИ и его составляющих. Также известно о существовании биологических и социальных предикторов, которые могут влиять на исходный уровень эмоционального интеллекта [8, 30].

Кроме того, неоднократно доказано, что эмоциональный интеллект не является постоянной единицей, и его можно развивать [14, 19, 30]. Современные исследователи активно разрабатывают методики повышения уровня ЭИ [15]. В частности, показана эффективность развития ЭИ в процессе психологического тренинга [16, 43], что довольно перспективно и легко реализуемо на практике, в том числе на рабочих местах. При этом существуют определенные наработки в использовании методов психогимнастики, поведенческой и арт-терапии, игровых и дискуссионных методов, которые помогают реализовать гуманистическое, поведенческое и когнитивное направления в развитии эмоционального интеллекта [44, 45].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, в результате анализа современных научных публикаций, посвященных эмоциональному интеллекту, очевидно, что данное направление весьма актуально и перспективно для дальнейшего изучения, прежде всего, с точки зрения психофизиологии и физиологии труда.

Дальнейшая разработка проблематики эмоционального интеллекта позволит шире использовать опросники для определения уровня ЭИ при профотборе кандидатов на различные профессии, особенно связанные с потенциально опасными ситуациями. Внедрение методик развития эмоционального интеллекта и его составляющих в школьную программу, а также в учебные программы высших учебных заведений позволит готовить более эффективных специалистов, независимо от их профессиональной направленности.

Более глубокое погружение в исследование феномена эмоционального интеллекта поможет раскрыть закономерности его влияния на разные сферы жизни человека. Разработка методик развития и повышения уровня эмоционального интеллекта, безусловно, откроет широкие возможности для самосовершенствования, раскрытия личностного потенциала человека, а также сможет оказать положительное влияние на неизбежную трансформацию общества в целом.

В настоящее время большое количество работ посвящено влиянию эмоционального интеллекта на различные сферы человеческой деятельности (профессиональная и личностная успешность, психологический статус и т. д.). Однако, на наш взгляд, особый интерес представляют вопросы физиологического обеспечения эмоционального интеллекта, с точки зрения общей теории эмоций и интеллекта.

СПИСОК ИСТОЧНИКОВ

1. Модестов С.А. Политико-правовые аспекты специальной военной операции на Украине как стратегической контртеррористической операции. *Вестник Академии военных наук*. 2022;2(79):53–59. EDN JMSSEY.
2. Полякова В.В. Перспективы системы защиты безопасности стран от терроризма в условиях возрастающего числа международных конфликтов в современном мире. *Проблемы и перспективы осуществления междисциплинарных исследований: Сборник статей Международной научно-практической конференции*. Магнитогорск, 27 апреля 2024 года. Уфа: ООО «Омега сайнс». 2024. С. 195–197. EDN JADJLJ.
3. Карханина Е.В. Психологические приемы формирования устойчивости личности к экстремистскому воздействию. *Современный терроризм, его формы и средства противостояния: материалы Всероссийской конференции*. Ставрополь, 14 декабря 2018 года. Ставрополь: Северо-Кавказский социальный институт. 2018. С. 47–51. EDN GYRCTY.
4. Макарова И.И. Теоретические подходы к формированию психологической устойчивости лиц среднего возраста. *Проблемы теории и практики современной психологии: Материалы XVIII Всероссийской научно-практической конференции с международным участием*. Иркутск, 25-26 апреля 2019 года. Иркутск: Иркутский государственный университет. 2019. С. 103–106. EDN VDZRQA.
5. Фомина А.Н. Психологические ресурсы человека: возрастной аспект. М.: Прометей. 2021. 294 с. EDN ZVPWEW.
6. Дашкова, С.В. Психологическая устойчивость в чрезвычайных ситуациях. Волгоград, 2020. 169 с. EDN RXNZXQ.
7. Зорина Н.Н. Возможности развития эмоционального интеллекта. *Проблемы современного педагогического образования*. 2021;71-1:300–304. EDN EXLLNZ.
8. Маджар К.И. Роль средового фактора в формировании и развитии эмоционального интеллекта. *Психология и педагогика в Крыму: пути развития*. 2022;2:79–87. EDN AFVJMD.
9. Кудрин Р.А. Влияние эмоционального и психометрического интеллекта на эффективность работы операторов потенциально опасных объектов. *Вестник Волгоградского государственного медицинского университета*. 2011;3(39):62–65. EDN OEZWDV.
10. Симоненко С.И. Взаимосвязь между интеллектуальными способностями и эффективностью лидерского поведения менеджера. *Вестник Московского университета. Серия 14: Психология*. 2012;3:39–48. EDN PDRJWX.
11. Закарян К.А. Эмоциональный интеллект как разновидность человеческого капитала и исследования на тему эмоционального интеллекта. *Актуальные научные исследования в современном мире*. 2018;6-4(38):124–127. EDN XSFPPV.
12. Плотникова А.В. Хронофизиологические особенности работоспособности операторов с различным эмоциональным интеллектом: автореф. дис. ... к. м. н. М., 2019. 23 с.
13. Голованов В.П. Развитие эмоционального интеллекта детей как важнейшего навыка будущего. Актуальные аспекты социально- и психолого-педагогических проблем детства и сопровождения участников образовательного процесса. М., 2020. С. 86–98. EDN HBGJJK.
14. Волохова Е.В., Любимова Е.А. Динамика эмоционального интеллекта студентов в процессе изучения дисциплины «Эмоциональный интеллект». *Азимут научных исследований: педагогика и психология*. 2022;11(4):50–53. doi: 10.57145/27128474_2022_11_04_10. EDN HSDVDVW.
15. Кирпичева В.В. Эмоциональный интеллект: модели эмоционального интеллекта, эффективные способы развития эмоционального интеллекта. *Психологические и педагогические основы интеллектуального развития: Сборник статей Международной научно-практической конференции*. Саратов, 01 марта 2023 года. УФА: Общество с ограниченной ответственностью «Аэтерна». 2023. С. 53–61. EDN OCQDGF.
16. Манойлова М.А. Эмоциональный интеллект будущего педагога: акмеологическая диагностика и методы развития. М.: Paleograph Press. 2008. 127 с. EDN QXSQIX.
17. Матренин Д.И., Харитонов И.В. Эмоциональный интеллект как ресурс социально-психологической адаптации. *Universum: психология и образование*. 2019;1(55):13–15. EDN SPWLBR.
18. Хлевная Е.А., Киселева Т.С., Сергиенко Е.А. и др. Роль эмоционального интеллекта в профессиональном благополучии человека. *Казанский педагогический журнал*. 2020;6(143):265–274. EDN GKLLXS.
19. Гоулман Д. Эмоциональный интеллект. Почему он может значить больше, чем IQ. Пер. с англ. А. П. Исаевой. 4-е изд. М.: Манн, Иванов и Фербер. 2023. 544 с.
20. Алексеева П.А. Роль эмоционального интеллекта в развитии лидерства. *Всероссийская научная конференция «Разумовские чтения»: Сборник статей*. Москва, 09–10 ноября 2023 года. М.: ООО «Директ-Медиа». 2024. С. 7–12. EDN RXJWXX.
21. Brackett M.A., Rivers S.E., Salovey P. Emotional Intelligence: Implications for Personal, Social, Academic, and Workplace Success. *Social and Personality Psychology Compass*. 2011:88–103.
22. Salovey P., Mayer J.D. Emotional intelligence. *Imagination, Cognition and Personality*. 1990;9:185–211.
23. Mayer J.D., Salovey P., Caruso D., Cherkasskiy L. What is emotional intelligence and why does it matter? *The handbook of intelligence*. R.J. Sternberg, J. Kaufman (Eds.). 3rd Edition. Cambridge, UK: Cambridge University Press. 2011. P. 528–549.
24. Карузо Д.Р. Развитие эмоционального интеллекта. Основы и тенденции от основателя концепции. *Управление человеческим потенциалом*. 2014;4:254–258.
25. Bar-On R. The Bar-On model of emotional-social intelligence (ESI). *Psicothema*. 2006;18(1):13–25.
26. Сергиенко Е.А., Хлевная Е.А., Ветрова И.И., Мигун Ю.П. Тест эмоционального интеллекта: методическое пособие. М.: Изд-во «Институт психологии РАН». 2019. 178 с.
27. Гильфанова И.С. Изучение эмоционального интеллекта: понятие «эмоциональный интеллект» в отечественной

и зарубежной психологии. *Концепции, теория и методика фундаментальных и прикладных научных исследований: Сборник статей Международной научно-практической конференции*. Воронеж, 10 января 2024 года. Уфа: ООО «Аэтерна». 2024. С. 151–155. EDN MMPNIF.

28. O'Boyle E.H., Joseph D.L., Jin J., Newman D.A. Why Does Self-Reported Emotional Intelligence Predict Job Performance? *A Meta-Analytic Investigation of Mixed EI*. *Journal of Applied Psychology*. 2015;100(2):298–342.

29. Симбирцева Н.В. Современные теоретические представления об эмоциональном интеллекте. *Вестник Кемеровского государственного университета*. 2008;3(35): 54–56. EDN LTXOIJ.

30. Андреева И.Н. Эмоциональный интеллект как феномен современной психологии. Новополюк: Учреждение образования «Полоцкий государственный университет». 2011. 388 с. EDN TVEKRD.

31. Рыжов Д.М. Современные представления об эмоциональном интеллекте. *Вестник Чувашского государственного педагогического университета им. И. Я. Яковлева*. 2012;1–2(73):142–147. EDN OVXGRD.

32. Гайдук Г.Ю. Актуальность развития эмоционального интеллекта человека в условиях распространения технологий искусственного интеллекта. *Радуга знаний-2019: теоретические и практические аспекты наук: Международная научно-практическая конференция (Ростов-на-Дону, 28–29 мая 2019)*. Ростов-на-Дону: ООО «СФЕРА». 2019. С. 14–16.

33. Андреева И.Н. Об истории развития «Эмоционального интеллекта». *Вопросы психологии*. 2008;5:83–95.

34. Комаров Ю.Я., Кудрин Р.А., Лифанова Е.В., Дятлов М.Н. Экспертные оценки профессионально важных качеств водителей пассажирского автотранспорта. *Автотранспортное предприятие*. 2016;5:10–13. EDN WAOVDJ.

35. Кудрин Р.А., Миронова Ю.В. Эмоциональный интеллект медицинских работников, склонных к рискованному поведению. Волгоград: Изд-во ВолгГМУ, 2018. 140 с. EDN YUMFCH.

36. Хвоенкова В.П. Связь эмоционального интеллекта детей 5-6 лет с эмоциональным интеллектом родителей. *Мир детства в современном образовательном пространстве: сборник статей студентов, магистрантов, аспирантов*. Витебский государственный университет им. П. М. Машерова. Отв. ред. И.А. Шарапова. Вып. 7. Витебск: Витебский государственный университет им. П. М. Машерова. 2015. С. 121–123. EDN PHFNJZ.

37. Туценко А.О. Особенности эмоционального интеллекта подростков. *Вопросы психологии экстремальных ситуаций*. 2023;3:76–80. EDN TDOOGI.

38. Люсин Д.В. Новая методика для измерения эмоционального интеллекта: опросник ЭИИ. *Психологическая диагностика*. 2006;4:3–22. EDN VZMIFN.

39. Осипова Н.В., Габрелян Э.Ю. Изучение особенностей эмоционального интеллекта у беременных женщин с признаками депрессии. *Материалы Научной конференции «Ломоносовские чтения» 2013 года и Международной*

научной конференции студентов, аспирантов и молодых ученых «Ломоносов-2013». Под ред. М.Э. Соколова, Г.А. Голубева, В.А. Иванова и др. Севастополь: ООО «Экспресс-печать». 2013. С. 177.

40. Малкина С.А., Артемцева Н.Г. Созависимость и эмоциональный интеллект у лиц с нарушением пищевого поведения. *Психология – наука будущего: Материалы IX Международной конференции молодых ученых*. Москва, 18–19 ноября 2021 года. Отв. ред.: Е.А. Сергиенко, Н.Е. Харламенкова. М.: Институт психологии РАН. 2021. С. 217–221. EDN EZBMLI.

41. Абакумова Н.Н., Милованова А.Н. Разработка дизайна интерфейса приложения для развития эмоционального интеллекта детей с расстройствами аутического спектра. *Гуманитарная информатика*. 2019;16:28–33. doi: 10.17223/23046082/16/4. EDN LYICDE.

42. Кудрин Р.А. Эмоциональный интеллект операторов с различным хронотипом. Волгоград: Изда-во ВолгГМУ, 2022. 164 с. EDN IPNORA.

43. Деревянко С.П. Развитие эмоционального интеллекта в тренинговых группах. *Психологический журнал*. 2008;2:79–84.

44. Андреева И.Н. Возможности развития эмоционального интеллекта в процессе психологического тренинга. *Психология и современное общество: взаимодействие как путь взаиморазвития: Материалы 4 Международной научно-практической конференции*. Санкт-Петербург, 10–11 апреля 2009 года. СПб., 2009. С. 24–26. EDN VJVDKK.

45. Спасибина Е.С., Шарова Н.С. Возможность использования игры «эмоциональный интеллект, EQ» для развития эмоционального интеллекта у обучающихся в системе СПО. *Образование и наука без границ: фундаментальные и прикладные исследования*. 2020;12:114–117. doi: 10.36683/2500-249X/2020-12/114-117.

REFERENCES

1. Modestov S.A. Political and legal aspects of the special military operation in Ukraine as a strategic counter-terrorism operation. *Vestnik Akademii voennykh nauk = Bulletin of the Academy of Military Sciences*. 2022;2(79):53–59. EDN JMSSEY.

2. Polyakova V.V. Prospects of the system of protecting the security of countries from terrorism in the context of an increasing number of international conflicts in the modern world. *Problemy i perspektivy osushchestvleniya mezhdistsiplinarnykh issledovaniy: Sbornik statei Mezhdunarodnoi nauchno-prakticheskoi konferentsii = Problems and prospects of interdisciplinary research: Collection of articles of the International Scientific and Practical Conference*. Magnitogorsk, April 27, 2024. Ufa, Omega Sciences LLC, 2024:195–197. EDN JADJLJ.

3. Karkhanina E.V. Psychological techniques for the formation of personality resistance to extremist influence. *Sovremennyyi terrorism, ego formy i sredstva protivostoyaniya: materialy Vserossiiskoi konferentsii. Stavropol' = Modern terrorism, its forms and means of confrontation: materials*

of the All-Russian Conference. Stavropol, December 14, 2018. Stavropol, North Caucasian Social Institute. 2018:47–51. EDN GYRCTY.

4. Makarova I.I. Theoretical approaches to the formation of psychological stability of middle-aged people. *Problemy teorii i praktiki sovremennoi psikhologii: Materialy XVIII Vserossiiskoi nauchno-prakticheskoi konferentsii s mezhdunarodnym uchastiem = Problems of theory and practice of modern psychology: Materials of the XVIII All-Russian scientific and practical conference with international participation*. Irkutsk, April 25–26, 2019. Irkutsk: Irkutsk State University. 2019:103–106. EDN VDZRQA. (In Russ.).

5. Fominova A.N. Psychological human resources: age aspect. Moscow, Prometheus Publ., 2021. 294 p. EDN ZVPWEW.

6. Dashkova S.V. Psychological stability in emergency situations. Volgograd, 2020. 169 p. EDN RXNZXQ.

7. Zorina N.N. Opportunities for the development of emotional intelligence. *Problemy sovremenogo pedagogicheskogo obrazovaniya = Problems of modern pedagogical education*. 2021;71–1:300–304. EDN EXLLNZ.

8. Majar K.I. The role of the environmental factor in the formation and development of emotional intelligence. *Psikhologiya i pedagogika v Krymu: puti razvitiya = Psychology and pedagogy in Crimea: ways of development*. 2022;2:79–87. EDN AFVJMD.

9. Kudrin R.A. The influence of emotional and psychometric intelligence on the efficiency of operators of potentially dangerous objects. *Vestnik Volgogradskogo gosudarstvennogo meditsinskogo universiteta = Journal of Volgograd State Medical University*. 2011;3(39):62–65. EDN OEZWDV.

10. Simonenko S.I. The relationship between intellectual abilities and the effectiveness of a manager's leadership behavior. *Vestnik Moskovskogo universiteta. Seriya 14: Psikhologiya = Bulletin of Moscow University. Series 14. Psychology*. 2012;3:39–48. EDN PDRJWX.

11. Zakaryan K.A. Emotional intelligence as a kind of human capital and research on emotional intelligence. *Aktual'nye nauchnye issledovaniya v sovremennom mire = Actual scientific research in the modern world*. 2018;6–4(38):124–127. EDN XSFPPV.

12. Plotnikova A.V. Chronophysiological features of operability of operators with different emotional intelligence. Dissertation abstract of the Candidate of Medical Sciences. Moscow, 2019. 23 p. (In Russ.).

13. Golovanov V.P. Development of children's emotional intelligence as the most important skill of the future. *Aktual'nye aspekty sotsial'no- i psikhologo-pedagogicheskikh problem detstva i soprovozhdeniya uchastnikov obrazovatel'nogo protsesa = Actual aspects of socio- and psychological-pedagogical problems of childhood and support for participants in the educational process*. Moscow, 2020:86–98. EDN HBGJJK.

14. Volokhova E.V., Lyubimova E.A. Dynamics of students' emotional intelligence in the process of studying the discipline "Emotional intelligence". *Azimut nauchnykh issledovaniy: pedagogika i psikhologiya = Azimut of scientific research:*

pedagogy and psychology. 2022;11(4):50–53. (In Russ.) doi: 10.57145/27128474_2022_11_04_10. EDN HSDVDW.

15. Kirpicheva V.V. Emotional intelligence: models of emotional intelligence, effective ways of developing emotional intelligence. *Psikhologicheskie i pedagogicheskie osnovy intellektual'nogo razvitiya: Sbornik statei Mezhdunarodnoi nauchno-prakticheskoi konferentsii = Psychological and pedagogical foundations of intellectual development: Collection of articles of the International scientific and practical conference*. Saratov, March 01, 2023. UFA, Aeterna Limited Liability Company, 2023:53–61. EDN OCQDGF.

16. Manojlova M.A. Emotional intelligence of a future teacher: acmeological diagnostics and development methods. Moscow, Paleograph Press. 2008. 127 p. EDN QXSQIX.

17. Matrenin D.I., Kharitonova I.V. Emotional intelligence as a resource of socio-psychological adaptation. *Universum: psikhologiya i obrazovanie = Universum: psychology and education*. 2019;1(55):13–15. EDN SPWLBR.

18. Khlevnaya E.A., Kiseleva T.S., Sergienko E.A. et al. The role of emotional intelligence in human professional well-being. *Kazanskii pedagogicheskii zhurnal = Kazan Pedagogical Journal*. 2020;6(143):265–274. EDN GKLLXS.

19. Goleman D. Emotional intelligence. Why it can mean more than IQ. Translated from the English by A.P. Isaeva. 4th edition. Moscow, Mann, Ivanov and Ferber. 2023. 544 p. (In Russ.)

20. Alekseeva P.A. The role of emotional intelligence in the development of leadership. *Vserossiiskaya nauchnaya konferentsiya «Razumovskie chteniya»: Sbornik statei = All-Russian scientific conference "Razumov readings": Collection of articles*. Moscow, November 09–10, 2023. Moscow, Direct-Media LLC, 2024:7–12. EDN RXJWXX.

21. Brackett M.A., Rivers S.E., Salovey P. Emotional Intelligence: Implications for Personal, Social, Academic, and Workplace Success. *Social and Personality Psychology Compass*. 2011:88–103.

22. Salovey P., Mayer J.D. Emotional intelligence. *Imagination, Cognition and Personality*. 1990;9:185–211.

23. Mayer J.D., Salovey P., Caruso D., Cherkasskiy L. What is emotional intelligence and why does it matter? *The handbook of intelligence*. R.J. Sternberg, J. Kaufman (Eds.). 3rd Edition. Cambridge, UK: Cambridge University Press. 2011. P. 528–549.

24. Caruso D.R. The development of emotional intelligence. Fundamentals and trends from the founder of the concept. *Upravlenie chelovecheskim potentsialom = Human Potential Management*. 2014;4:254–258.

25. Bar-On R. The Bar-On model of emotional-social intelligence (ESI). *Psicothema = Psicothema*. 2006;18(1):13–25.

26. Sergienko E.A., Khlevnaya E.A., Vetrova I.I., Migun Yu.P. Emotional intelligence test: a methodological guide. Moscow, Publishing house "Institute of Psychology of the Russian Academy of Sciences", 2019. 178 p. (In Russ.).

27. Gilfanova I.S. The study of emotional intelligence: the concept of "emotional intelligence" in domestic and foreign psychology. *Kontseptsii, teoriya i metodika fundamental'nykh*

i prikladnykh nauchnykh issledovaniy: Sbornik statei Mezhdunarodnoi nauchno-prakticheskoi konferentsii = Concepts, theory and methodology of fundamental and applied scientific research: Collection of articles of the International scientific and practical conference. Voronezh, January 10, 2024. Ufa, Aeterna LLC. 2024:151–155. EDN MMPNIF.

28. O'Boyle E.H., Joseph D.L., Jin J., Newman D.A. Why Does Self-Reported Emotional Intelligence Predict Job Performance? *A Meta-Analytic Investigation of Mixed EI. Journal of Applied Psychology.* 2015;100(2):298–342.

29. Simbirtseva N.V. Modern theoretical concepts of emotional intelligence. *Vestnik Kemerovskogo gosudarstvennogo universiteta = Bulletin of Kemerovo State University.* 2008;3(35):54–56. EDN LTXOIJ.

30. Andreeva I.N. Emotional intelligence as a phenomenon of modern psychology. Novopolotsk, Educational institution "Polotsk State University". 2011. 388 p. EDN TVEKRD.

31. Ryzhov D.M. Modern ideas about emotional intelligence. *Vestnik Chuvashskogo gosudarstvennogo pedagogicheskogo universiteta im. I. Ya. Yakovleva = Bulletin of the I. Ya. Yakovlev Chuvash State Pedagogical University.* 2012;1–2(73):142–147. EDN OVXGRD.

32. Gaiduk G.Y. The relevance of the development of human emotional intelligence in the context of the spread of artificial intelligence technologies. *Raduga znaniy-2019: teoreticheskie i prakticheskie aspekty nauk: Mezhdunarodnaya nauchno-prakticheskaya konferentsiya (Rostov-na-Donu, 28–29 maya 2019) = Rainbow of Knowledge-2019: theoretical and practical aspects of sciences: International scientific and Practical Conference (Rostov-on-Don, May 28–29, 2019).* Rostov-on-Don, SPHERE LLC, 2019:14–16. (In Russ.).

33. Andreeva I.N. On the history of the development of "Emotional intelligence". *Voprosy psikhologii = Questions of psychology.* 2008;5:83–95. (In Russ.).

34. Komarov Yu. Ya., Kudrin R.A., Lifanova E.V., Dyatlov M.N. Expert assessments of professionally important qualities of drivers of passenger vehicles. *Avtotransportnoe predpriyatie = A motor transport company.* 2016;5:10–13. EDN WAOVDJ.

35. Kudrin R.A., Mironova Yu.V. Emotional intelligence of medical workers prone to risky behavior. Volgograd, VolgSMU Publishing House, 2018. 140 p. EDN YUMFCH.

36. Khvoenkova V.P. The connection of the emotional intelligence of children 5–6 years old with the emotional intelligence of parents. *Mir detstva v sovremennom obrazovatel'nom prostranstve: sbornik statei studentov, magistrantov, aspirantov = The world of childhood in the modern educational space: a collection of articles by students, undergraduates, postgraduates.* Vitebsk State University named after P.M. Masherov; executive editor I. A. Sharapova. Issue 7. Vitebsk, Vitebsk State University named after P.M. Masherov. 2015:121–123. EDN PHFNJZ.

37. Tutsenko A.O. Features of emotional intelligence of adolescents. *Voprosy psikhologii ekstremal'nykh situatsii = Questions of Psychology of Extreme Situations.* 2023;3:76–80. EDN TDOOGI.

38. Lyusin D.V. A new technique for measuring emotional intelligence: the EmIn questionnaire. *Psikhologicheskaya diagnostika = Psychological diagnostics.* 2006;4:3–22. EDN VZMIFN.

39. Osipova N.V., Gabrelian, E.Yu. Studying the features of emotional intelligence in pregnant women with signs of depression. *Materialy Nauchnoi konferentsii "Lomonosovskie chteniya" 2013 goda i Mezhdunarodnoi nauchnoi konferentsii studentov, aspirantov i molodykh uchenykh "Lomonosov-2013" = Materials of the Scientific conference "Lomonosov readings" 2013 and the International Scientific Conference of students, postgraduates and young scientists «Lomonosov-2013».* M.E. Sokolova, G.A. Golubeva, V.A. Ivanova et al. (Eds.). Sevastopol, Express Printing LLC. 2013:177. (In Russ.).

40. Malkina S.A., Artemtseva N.G. Codependency and emotional intelligence in people with eating disorders. Psychology – science of the future: Proceedings of the IX International Conference of Young Scientists, Moscow, November 18-19, 2021. Editors: E. A. Sergienko, N. E. Kharlamenkova. M.: Institute of Psychology of the Russian Academy of Sciences. 2021:217–221. EDN EZBMLI.

41. Abakumova N.N., Milovanova A.N. Development of application interface design for the development of emotional intelligence in children with autism spectrum disorders. *Gumanitarnaya informatika = Humanitarian Informatics.* 2019;16:28–33. doi: 10.17223/23046082/16/4. EDN LYICDE.

42. Kudrin R.A. Emotional intelligence of operators with different chronotypes. Volgograd, VolgSMU Publishing House, 2022. 164 p. EDN IPNORA.

43. Derevyanko S.P. Development of emotional intelligence in training groups. *Psikhologicheskii zhurnal = Psychological Journal.* 2008;2:79–84. (In Russ.).

44. Andreeva I.N. The possibilities of developing emotional intelligence in the process of psychological training. *Psikhologiya i sovremennoe obshchestvo: vzaimodeistvie kak put' vzaimorazvitiya: Materialy 4 Mezhdunarodnoi nauchno-prakticheskoi konferentsii = Psychology and modern society: interaction as a way of mutual development: Materials of the 4th International Scientific and Practical Conference.* St. Petersburg, April 10–11, 2009. St. Petersburg, St. Petersburg Institute of Management and Law, 2009:24–26. EDN VJVDKK.

45. Spasibina E.S., Sharova N.S. The possibility of using the game "emotional intelligence, EQ" for the development of emotional intelligence among students in the SPO system. *Obrazovanie i nauka bez granits: fundamental'nye i prikladnye issledovaniya = Education and science without borders: fundamental and applied research.* 2020;12:114–117. (In Russ.) doi: 10.36683/2500-249X/2020-12/114-117. EDN AGWSYS.

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

Информация об авторах

Анна Владимировна Плотнокова – ассистент кафедры патофизиологии, клинической патофизиологии, кандидат медицинских наук, Волгоградский государственный медицинский университет, Волгоград, Россия; annaplotnikoff@mail.ru

Родион Александрович Кудрин – заведующий кафедрой патофизиологии, клинической патофизиологии, доктор медицинских наук, доцент, Волгоградский государственный медицинский университет, Волгоград, Россия; rodion.kudrin76@yandex.ru

Игорь Борисович Исупов – профессор кафедры патофизиологии, клинической патофизиологии, доктор медицинских наук, доцент, Волгоградский государственный медицинский университет, Волгоград, Россия; igor.isupov.66@outlook.com

Акоп Ишханович Папян – аспирант кафедры нормальной физиологии, Волгоградский государственный медицинский университет, Волгоград, Россия; [✉] ackop.papyan@gmail.com

Статья поступила в редакцию 05.06.2024; одобрена после рецензирования 03.10.2024; принята к публикации 18.11.2024.

Competing interests. The authors declare that they have no competing interests.

Information about the authors

Anna V. Plotnikova – Assistant of the Department of Pathophysiology, Clinical Pathophysiology, Candidate of Medical Sciences, Volgograd State Medical University, Volgograd, Russia; annaplotnikoff@mail.ru

Rodion A. Kudrin – Head of the Department of Pathophysiology, Clinical Pathophysiology, MD, Associate Professor, Volgograd State Medical University, Volgograd, Russia; rodion.kudrin76@yandex.ru

Igor B. Isupov – Professor of the Department of Pathophysiology, Clinical Pathophysiology, MD, Associate Professor, Volgograd State Medical University, Volgograd, Russia; igor.isupov.66@outlook.com

Akob I. Papyan – Postgraduate student of the Department of Normal Physiology, Volgograd State Medical University, Volgograd, Russia; [✉] ackop.papyan@gmail.com

The article was submitted 05.06.2024; approved after reviewing 03.10.2024; accepted for publication 18.11.2024.

Полиморфизм генов микросомальной эпоксидгидролазы, глутатион-S-трансфераз как предиктор эффективности фармакотерапии

И.С. Гулян^{1,2}✉, Е.В. Елисеева¹, В.И. Апанасевич¹, Г.С. Гулян²

¹ Тихоокеанский государственный медицинский университет, Владивосток, Россия

² Дальневосточный федеральный университет, Владивосток, Россия

Аннотация. Фармакогенетика является одним из динамичных и быстроразвивающихся направлений, способствующих развитию персонализированной медицины. Изучение полиморфизмов генов системы биотрансформации ксенобиотиков является одним из перспективных направлений в развитии персонализированной медицины мультифакториальных заболеваний. В обзоре представлены данные литературы о влиянии полиморфизмов генов системы биотрансформации ксенобиотиков на эффективность фармакотерапии.

Ключевые слова: генетический полиморфизм, гены, EPHX1, GSTT1, GSTM1

Polymorphism of microsomal epoxide hydrolase and glutathione-S-transferase genes as a predictor of the effectiveness of pharmacotherapy

I.S. Gulian^{1,2}✉, E.V. Eliseeva¹, V.I. Apanasevich¹, G.S. Gulyan²

¹ Pacific State Medical University, Vladivostok, Russia

² Far Eastern Federal University, Vladivostok, Russia

Abstract. Pharmacogenetics is one of the dynamic and rapidly developing areas contributing to the development of personalized medicine. It is based on the determination of polymorphic variants of genes and drug tolerance, the development of side effects, as well as the clinical response to treatment. The study of polymorphisms of genes in the xenobiotic biotransformation system is one of the promising areas in the development of personalized medicine of multifactorial diseases. In this article, we presented literature data on the influence of polymorphisms in genes of the xenobiotic biotransformation system on the effectiveness of pharmacotherapy.

Keywords: genetic polymorphism, genes, EPHX1, GSTT1, GSTM1

ВВЕДЕНИЕ

Полиморфизм генов, участвующих в биотрансформации ксенобиотиков, оказался в центре внимания исследователей в связи с персонализацией терапии различных заболеваний, включая злокачественные новообразования (ЗНО) [1]. Одним из динамичных и быстроразвивающихся направлений, способствующих развитию персонализированной медицины, является фармакогенетика, основанная на определении полиморфных вариантов генов и переносимости лекарственных веществ, развитии побочных эффектов, а также клиническом ответе на лечение [2]. Однако данный подход применяется в клинической практике терапии крайне ограниченно в связи с трудоемкостью, неопределенностью и затратностью процесса поиска. Несмотря на активный поиск генетических маркеров ответа на фармакотерапию, говорить о широком внедрении фармакогенетики пока рано.

Изучение полиморфизмов генов системы детоксикации ксенобиотиков является одним из перспективных направлений в развитии персонализированной медицины мультифакториальных заболеваний [3]. Система биотрансформации ксенобиотиков метаболизирует лекарственные препараты, а также эндогенные вещества, посредством превращения жирорастворимых соединений в полярные водорастворимые метаболиты [4, 5]. Данный процесс включает в себя несколько этапов: активация (фаза I), детоксикация (фаза II) и выведение веществ.

Функциональная активность белков системы биотрансформации находится в прямой зависимости от состояния соответствующего гена, и, в конечном итоге, состояние гена обуславливает эффективность фармакотерапии. Изменение активности этих ферментов, вызванных генетическими нарушениями, может приводить к снижению или повышению активности фермента, что ведет к изменению метаболизма лекарственного средства.

Известно, что при некоторых полиморфных вариантах гена *CYP2D6* снижается эффективность тамоксифена [6], а полиморфизмы генов *DPYD*, при назначении фторпиримидинов и *UGT1A1* при применении иринотекана, ассоциированы с более высокой токсичностью и требуют редукции дозы. Однако, согласно клиническим рекомендациям, определение мутаций этих генов хотя и возможно, но в рутинной практике не рекомендуется [7].

Микросомальная эпоксидгидролаза (МЭГ, *EPHX1*) – фермент I фазы системы биотрансформации ксенобиотиков, участвующий в метаболизме ксенобиотиков, в том числе лекарственных веществ, превращая гидрофобные эпоксиды в гидрофильные диолы, посредством реакции гидратации [8, 9].

Ряд авторов связывали развитие химиорезистентности с гиперэкспрессией гена *EPHX1*. У пациентов с острым миелоидным лейкозом (ОМЛ) развивалась химиорезистентность к акларубину и митоксантрону вследствие увеличения экспрессии белка *EPHX1*, а также белков *CYP1A1* и *Bcl-2* [8]. Ikeda и соавт. выявили, что у клеточной линии немелкоклеточного рака легких (РЛ), устойчивой к гемцитабину, также был более высокий уровень МЭГ [10]. В то же время протеомный анализ *in vitro* на клеточных линиях гепатоцеллюлярной карциномы и резистентных клетках к фторурацилу (5 FU) показал, что снижение экспрессии гена *EPHX1* приводит к уменьшению химиорезистентности гепатоцеллюлярного рака (ГЦР) [11].

Ферменты II фазы биотрансформации ксенобиотиков-глутатион-S-трансферазы (GST) участвуют в антиоксидантной защите, процессах детоксикации экзогенных и эндогенных соединений путем конъюгации глутатиона с электрофильными субстратами, предотвращая повреждения клетки реактивными метаболитами [12].

Доказано, что циклофосфамид, используемый при лечении солидных и гематологических новообразований, является пролекарством, который посредством метаболических преобразований превращается в активные формы фосфорамидного иприта через 4-гидроксициклофосфамид (4-ОН-ЦФ) [13]. Промежуточный продукт реакции 4-ОН-ЦФ нарушает репликацию ДНК наряду с образованием различных неактивных и токсичных метаболитов. В результате обратимой дегидратации образуется иминоциклофосфамид, который превращается в нетоксичный 4-глутатионилциклофосфамид посредством реакции конъюгации с глутатионом при участии ферментов семейства GST. Промежуточные продукты метаболизма циклофосфамида могут оказывать дополнительное токсическое воздействие на клетки, как злокачественные, так и нормальные, что может приводить как к лучшей выживаемости, так и повышению токсичности препаратов [14].

На момент написания статьи не существовало единого мнения о влиянии полиморфизмов генов *GST* на эффективность лекарственной терапии. Ряд исследователей отмечает, что при наличии делеции генов семейства *GST* у пациентов, получавших химиотерапию (ХТ), выживаемость выше. В исследовании на китайской популяции влияния полиморфизмов генов семейства *GST* на выживаемость при лечении ГЦР было обнаружено, что у пациентов с делецией гена *GSTM1* (*GSTM1-0*, «нулевой» генотип) выживаемость лучше по сравнению с «диким» типом (*GSTM1-1*) [15]. Аналогичные данные получили Beeghly и соавт., обнаружив, что у больных раком яичника (РЯ) с генотипом *GSTM1-0* при проведении ХТ снижен риск прогрессирования заболевания. У пациентов с генотипом *GSTM1-0* и с полиморфизмом гена *GSTP1 Ile/Val* (гетерозигота) или *Val/Val* (мутация) риск прогрессирования также снижался по сравнению с пациентами с нормальным генотипом. Авторы сделали вывод, что снижение функции ферментов GST может улучшить выживаемость при РЯ после адъювантной ХТ [16].

Как показали исследования Ambrosone и соавт., у больных раком молочной железы (РМЖ) при наличии «нулевых» генотипов *GSTM1* и *GSTT1* снижался риск смерти и риск развития рецидива заболевания. Следует отметить, что вариабельность активности ферментов, предотвращающих реактивное оксидативное повреждение, вызванное лекарственной терапией, могло оказывать влияние на общую выживаемость (ОВ) и рецидив заболевания [17]. Bering и соавт. проанализировали влияние GST на апоптоз клеток лимфомы Ходжкина (ЛХ) и воздействие ингибитора ферментов GST (этакриновой кислоты) на выживаемость клеток ЛХ *in vitro*. В результате была обнаружена более высокая экспрессия изоформ GST в химиорезистентных клетках ЛХ, вследствие чего GST могут способствовать химиорезистентности клеток ЛХ. Инкубация экспрессирующих GST химиорезистентных клеток ЛХ с этакриновой кислотой значительно усиливала активность цисплатина в отношении этих клеток. Авторы сделали предположение о возможном сочетанном химиотерапевтическом лечении с ингибиторами GST [18].

Анализируя связь между выживаемостью пациентов с ЗНО и сверхэкспрессией *GST*, Singh и соавт. выявили, что повышенная экспрессия генов *GSTM1* и *GSTP1* снижала выживаемость больных с различными видами рака при проведении ХТ [19].

Противоположные результаты были получены при ХТ колоректального рака (КРР). Выживаемость пациентов, получающих адъювантную и паллиативную ХТ, была значительно снижена с одной копией гена *GSTM1* (гетерозигота) и незначительно у пациентов с «нулевым» генотипом по сравнению с носителями двух копий генов. Вместе с тем полиморфизмы

GSTP1 и *GSTT1* в этом же исследовании не оказывали влияния на выживаемость [20]. В другом исследовании при изучении выживаемости пациентов с КРП, получавших ХТ 5-фторурацилом/оксалиплатином, было отмечено, что полиморфизмы генов *GSTT1* и *GSTM1* не оказывали статистически значимого влияния на клинический ответ и выживаемость пациентов. Однако была выявлена ассоциация между полиморфизмом *GSTP1 Ile105Val* и лучшей выживаемостью пациентов. Авторы предполагают, что это связано с низкой экспрессией *GSTT1* и *GSTM1* и высокой *GSTP1* в КРП [21].

Вместе с тем интересные данные были получены для *GSTM1 Csejtei* и соавт. при лечении КРП. Было выявлено, что выживаемость у пациентов с КРП при *GSTM1-0* ниже, чем *GSTM1-1*, однако основное влияние на выживаемость оказывала стадия заболевания, и чем выше стадия, тем хуже прогноз. Авторы исследования делают справедливый вывод, что исследуемые полиморфизмы влияют на безрецидивную выживаемость (БРВ), однако более сильным влиянием обладает стадия заболевания. То есть *GSTM1* имеет шанс успешно использоваться при планировании персонализированной терапии у больных со сходными стадиями [22].

С другой стороны, ряд авторов отмечает обратную закономерность, которая проявилась в ухудшении выживаемости у пациентов с наличием делеции генов *GST* при проведении ХТ. Так, Andrade и соавт., изучив влияние полиморфизмов гена *GSTT1* у пациентов с острым промиелоцитарным лейкозом, установили, что выживаемость при наличии делеции гена хуже, чем при нормальном варианте. Так, при наличии делеции она составляла 48,2 %, а при «диком» типе 80,5 %. Авторы считают, что «нулевой» генотип *GSTT1*, приводящий к сниженной ферментативной активности, связан с более слабым ответом на терапию [23]. Изучая влияние полиморфизмов генов *GST* на выживаемость при раке желудка, Wang и соавт. пришли к выводу, что делетированные варианты генов *GSTT1*, *GSTM1* связаны с повышенным риском летальных исходов, по-видимому, из-за нарушения способности детоксикации оксалиплатина. В то же время противоречивые результаты исследования они связывают с различными факторами риска в разных этнических группах [24]. Другие исследователи считают, что *GSTM1-0* связан с худшей выживаемостью по сравнению с нормальным генотипом у пациентов с РЛ. Риск летальных исходов в данной группе при наличии делеции гена *GSTM1* повышался в 1,36 раза. Связи между полиморфными вариантами *GSTT1* и *GSTP1* как в общей группе больных, так и получавших ХТ выявлено не было [25].

Вместе с тем существует мнение, что полиморфизм генов *GSTM1* и *GSTT1* не оказывает какого-либо влияния на выживаемость пациентов. Моисеев

и соавт. обнаружили отсутствие влияния полиморфизмов генов *GSTT1*, *GSTM1*, *GSTAI1* на БРВ у больных РЯ, получавших ХТ циклофосфамидом и цисплатином [26]. Аналогичные данные приводит Nasr и соавт., в результате обследования 50 пациентов с острым миелоидным лейкозом не было обнаружено корреляции между полиморфными вариантами генов *GSTT1* и *GSTM1* с ОБ и БРВ. Следует отметить небольшой период наблюдения 18 мес. Однако при наличии мутантного аллеля *GSTP*105 Val* ОБ и БРВ была значительно лучше по сравнению с нормальным генотипом [27].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Противоречивость данных о влиянии полиморфизмов генов *EPHX1* и семейства *GST* на эффективность лекарственной терапии не позволяют им в настоящее время быть надежными прогностическими маркерами, однако дальнейшая разработка этого вопроса позволит увеличить эффективность фармакотерапии и уменьшить число нежелательных явлений.

Таким образом, при анализе литературы нами не получено однозначного ответа о влиянии активности генов *GSTM1*, *GSTT1*, *EPHX1* на эффективность химиотерапии. Поскольку этот вопрос представляет клинический интерес и отсутствует единое мнение, то актуальность проблемы несомненна, а исследования в этой области имеют ценность.

СПИСОК ИСТОЧНИКОВ

1. Богуш Т.А., Башарина А.А., Богуш Е.А. и др. Фармакогенетика противоопухолевых препаратов: фундаментальные и клинические аспекты : монография. М.: Изд-во Московского университета, 2022. 130 с.
2. Сычёв Д.А., Мошетова Л.К. Проблемы интеграции медицинской науки, образования и практического здравоохранения: фокус на персонализированную медицину. *Фармакогенетика и фармакогеномика*. 2020;(1):3–10.
3. Шуматова Т.А., Коваленко Д.В. Роль генов второй фазы детоксикации ксенобиотиков в патогенезе мультифакториальных заболеваний. *Тихоокеанский медицинский журнал*. 2021;4:16–20.
4. Almazroo O., Miah M., Venkataramanan R. Drug Metabolism in the Liver. *Clinics in liver disease*. 2017;21(1):1–20. doi: 10.1016/j.cld.2016.08.001.
5. Benedetti M., Whomsley R., Poggesi I. et al. Drug metabolism and pharmacokinetics. *Drug metabolism reviews*. 2009;41(3):344–390. doi: 10.1080/10837450902891295.
6. Савельева М.И., Поддубная И.В. Новые возможности фармакогенетического подхода к персонализированной терапии тамоксифеном (обновленный систематический обзор). *Фармакогенетика и фармакогеномика*. 2020;(1):42–46.
7. Федянин М.Ю., Гладков О.А., Гордеев С.С. и др. Практические рекомендации по лекарственному лечению рака ободочной кишки, ректосигмоидного соединения и прямой кишки. *Злокачественные опухоли*. 2022;12(3s2-1):401–454.

8. Cheng H., Huang C., Tang G. et al. Emerging role of EPHX1 in chemoresistance of acute myeloid leukemia by regulating drug-metabolizing enzymes and apoptotic signaling. *Molecular carcinogenesis*. 2019;58(5):808–819. doi: 10.1002/mc.22973.
9. Gautheron J., Jéru I. The Multifaceted Role of Epoxide Hydrolases in Human Health and Disease. *International Journal of Molecular Sciences*. 2021;22:13. doi: 10.3390/ijms22010013.
10. Ikeda R., Vermeulen L., Lau E. et al. Isolation and characterization of gemcitabine-resistant human non-small cell lung cancer A549 cells. *International journal of oncology*. 2011;38(2):513–519. doi: 10.3892/ijo.2010.866.
11. Sun R., Dong C., Li R. et al. Proteomic Analysis Reveals that EPHX1 Contributes to 5-Fluorouracil Resistance in a Human Hepatocellular Carcinoma Cell Line. *Proteomics. Clinical applications*. 2020;14(4):e1900080. doi: 10.1002/prca.201900080.
12. Xiang Z., Snouwaert J., Kovarova M. et al. Mice lacking three Loci encoding 14 glutathione transferase genes: a novel tool for assigning function to the GSTP, GSTM, and GSTT families. *Drug metabolism and disposition : the biological fate of chemicals*. 2014;42(6):1074–1083. doi: 10.1124/dmd.113.056481.
13. Helsby N., Yong M., van Kan M. et al. The importance of both CYP2C19 and CYP2B6 germline variations in cyclophosphamide pharmacokinetics and clinical outcomes. *British journal of clinical pharmacology*. 2019;85(9):1925–1934. doi: 10.1111/bcp.14031.
14. Dirven H., van Ommen B., van Bladeren P. Involvement of human glutathione S-transferase isoenzymes in the conjugation of cyclophosphamide metabolites with glutathione. *Cancer research*. 1994;54(23):6215–6220.
15. Li C., Zhao Z., Hu M., Liu R. Predictive role of glutathione-S-transferase gene polymorphisms in risk and prognosis of hepatocellular carcinoma. *Asian Pacific journal of cancer prevention: APJCP*. 2012;13(7):3247–3252. doi: 10.7314/apjcp.2012.13.7.3247.
16. Beeghly A., Katsaros D., Chen H. et al. Glutathione S-transferase polymorphisms and ovarian cancer treatment and survival. *Gynecologic oncology*. 2006;100(2):330–337. doi: 10.1016/j.ygyno.2005.08.035.
17. Ambrosone C., Sweeney C., Coles B. et al. Polymorphisms in glutathione S-transferases (GSTM1 and GSTT1) and survival after treatment for breast cancer. *Cancer research*. 2001;61(19):7130–7135. PMID: 11585745.
18. Bernig T., Ritz S., Brodt G. et al. Glutathione-S-transferases and Chemotherapy Resistance of Hodgkin's Lymphoma Cell Lines. *Anticancer research*. 2016;36(8):3905–3915.
19. Singh R., Reindl K. Glutathione S-Transferases in Cancer. *Antioxidants*. 2021;10(5):701. doi: 10.3390/antiox0050701.
20. Funke S., Timofeeva M., Risch A. et al. Genetic polymorphisms in GST genes and survival of colorectal cancer patients treated with chemotherapy. *Pharmacogenomics*. 2010;11(1):33–41. doi:10.2217/pgs.09.132.
21. Stoehlmacher J., Park D., Zhang W. et al. Association between glutathione S-transferase P1, T1, and M1 genetic polymorphism and survival of patients with metastatic colorectal cancer. *Journal of the National Cancer Institute*. 2002;94(12):936–942. doi: 10.1093/jnci/94.12.936.
22. Csejtei A., Tibold A., Varga Z. et al. GSTM, GSTT and p53 polymorphisms as modifiers of clinical outcome in colorectal cancer. *Anticancer research*. 2008;28(3B):1917–1922. PMID: 18630481.
23. Andrade F., Feliciano S., Sardou-Cezar I. et al. Pediatric Acute Promyelocytic Leukemia: Epidemiology, Molecular Features, and Importance of GST-Theta 1 in Chemotherapy Response and Outcome. *Frontiers in oncology*. 2021;11:642744. doi: 10.3389/fonc.2021.642744.
24. Wang Z., Zhou J., Luo L. et al. Predictive role of glutathione-S-transferase gene polymorphisms in the survival of gastric cancer cases. *Asian Pacific journal of cancer prevention: APJCP*. 2012;13(4):1515–1518. doi: 10.7314/apjcp.2012.13.4.1515.
25. Sweeney C., Nazar-Stewart V., Stapleton P. et al. Glutathione S-transferase M1, T1, and P1 polymorphisms and survival among lung cancer patients. *Cancer epidemiology, biomarkers & prevention*. 2003;12(6):527–533.
26. Моисеев А.А., Хрунин А.В., Павлюшина Е.М. и др. Полиморфизм генов глутатион-S-трансфераз и результаты химиотерапии рака яичников. *Вестник РОНЦ им. Н. Н. Блохина РАМН*. 2008;1:59–63.
27. Nasr A., Sami R., Ibrahim N., Darwish D. Glutathione S transferase (GSTP 1, GSTM 1, and GSTT 1) gene polymorphisms in Egyptian patients with acute myeloid leukemia. *Indian journal of cancer*. 2015;52:490–495.

REFERENCES

- Bogush T.A., Basharina A.A., Bogush E.A. et al. Pharmacogenetics of antitumor drugs: fundamental and clinical aspects: monograph. Moscow, Moscow University Publishing House, 2022. 130 p. (In Russ.).
- Sychev D.A., Moshetova L.K. Problems of integrating medical science, image and practical health care: focus on personalized medicine. *Farmakogenetika i farmakogenomika = Pharmacogenetics and pharmacogenomics*. 2020; 1:3–10. (In Russ.).
- Shumatova T.A., Kovalenko D.V. The role of genes of the second phase of detoxification of xenobiotics in the pathogenesis of multifactorial diseases. *Tihookeanskij medicinskij zhurnal = Pacific Medical Journal*. 2021;4:16–20. (In Russ.).
- Almazroo O., Miah M., Venkataramanan R. Drug Metabolism in the Liver. *Clinics in liver disease*. 2017;21(1):1–20. doi: 10.1016/j.cld.2016.08.001.
- Benedetti M., Whomsley R., Poggesi I. et al. Drug metabolism and pharmacokinetics. *Drug metabolism reviews*. 2009;41(3):344–390. doi: 10.1080/10837450902891295.
- Savelyeva M.I., Poddubnaya I.V. New opportunities of pharmacogenetics approach to personalized tamoxifen therapy (updated systematic review). *Farmakogenetika i farmakogenomika = Pharmacogenetics and pharmacogenomics*. 2020;1:42–56. (In Russ.).
- Fedyanin M.Y., Gladkov O.A., Gordeev S.S. et al. Practical recommendations for drug treatment of cancer of the

colon, rectosigmoid junction and rectum. *Zlokachestvennyye opuholi = Malignant tumors*. 2022;12(3s2-1):401–454. (In Russ.).

8. Cheng H., Huang C., Tang G. et al. Emerging role of EPHX1 in chemoresistance of acute myeloid leukemia by regulating drug-metabolizing enzymes and apoptotic signaling. *Molecular carcinogenesis*. 2019;58(5):808–819. doi: 10.1002/mc.22973.

9. Gautheron J., Jéru I. The Multifaceted Role of Epoxide Hydrolases in Human Health and Disease. *International Journal of Molecular Sciences*. 2021;22:13. doi: 10.3390/ijms22010013.

10. Ikeda R., Vermeulen L., Lau E. et al. Isolation and characterization of gemcitabine-resistant human non-small cell lung cancer A549 cells. *International journal of oncology*. 2011;38(2):513–519. doi: 10.3892/ijo.2010.866.

11. Sun R., Dong C., Li R. et al. Proteomic Analysis Reveals that EPHX1 Contributes to 5-Fluorouracil Resistance in a Human Hepatocellular Carcinoma Cell Line. *Proteomics. Clinical applications*. 2020;14(4):e1900080. doi: 10.1002/prca.201900080.

12. Xiang Z., Snouwaert J., Kovarova M. et al. Mice lacking three Loci encoding 14 glutathione transferase genes: a novel tool for assigning function to the GSTP, GSTM, and GSTT families. *Drug metabolism and disposition: the biological fate of chemicals*. 2014;42(6):1074–1083. doi: 10.1124/dmd.113.056481.

13. Helsby N., Yong M., van Kan M. et al. The importance of both CYP2C19 and CYP2B6 germline variations in cyclophosphamide pharmacokinetics and clinical outcomes. *British journal of clinical pharmacology*. 2019;85(9):1925–1934. doi: 10.1111/bcp.14031.

14. Dirven H., van Ommen B., van Bladeren P. Involvement of human glutathione S-transferase isoenzymes in the conjugation of cyclophosphamide metabolites with glutathione. *Cancer research*. 1994;54(23):6215–6220.

15. Li C., Zhao Z., Hu M., Liu R. Predictive role of glutathione-S-transferase gene polymorphisms in risk and prognosis of hepatocellular carcinoma. *Asian Pacific journal of cancer prevention: APJCP*. 2012;13(7):3247–3252. doi: 10.7314/apjcp.2012.13.7.3247.

16. Beeghly A., Katsaros D., Chen H. et al. Glutathione S-transferase polymorphisms and ovarian cancer treatment and survival. *Gynecologic oncology*. 2006;100(2):330–337. doi: 10.1016/j.ygyno.2005.08.035.

17. Ambrosone C., Sweeney C., Coles B. et al. Polymorphisms in glutathione S-transferases (GSTM1 and GSTT1) and survival after treatment for breast cancer. *Cancer research*. 2001;61(19):7130–7135. PMID: 11585745.

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

Информация об авторах

Изабелла Самсоновна Гулян – ассистент института хирургии, Тихоокеанский медицинский университет; врач-онколог, Дальневосточный федеральный университет, Владивосток, Россия; ✉ isabella.g@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0001-7072-1688>

Екатерина Валерьевна Елисеева – доктор медицинских наук, профессор, заведующая кафедрой общей и клинической фармакологии, проректор, Тихоокеанский медицинский университет, Владивосток, Россия; elisееva@tgm.ru, <https://orcid.org/0000-0001-6126-1253>

Владимир Иосифович Апанасевич – доктор медицинских наук, профессор института хирургии, Тихоокеанский медицинский университет, Владивосток, Россия; oncolog2222@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0003-0808-5283>

Грант Самсонович Гулян – кандидат медицинских наук, врач-онколог, заведующий отделением противоопухолевой лекарственной терапии, Дальневосточный федеральный университет, Владивосток, Россия; gulyang@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-5217-653X>

18. Bernig T., Ritz S., Brodt G. et al. Glutathione-S-transferases and Chemotherapy Resistance of Hodgkin's Lymphoma Cell Lines. *Anticancer research*. 2016;36(8):3905–3915.

19. Singh R., Reindl K. Glutathione S-Transferases in Cancer. *Antioxidants*. 2021;10(5):701. doi: 10.3390/antiox0050701.

20. Funke S., Timofeeva M., Risch A. et al. Genetic polymorphisms in GST genes and survival of colorectal cancer patients treated with chemotherapy. *Pharmacogenomics*. 2010;11(1):33–41. doi:10.2217/pgs.09.132.

21. Stoehlmacher J., Park D., Zhang W. et al. Association between glutathione S-transferase P1, T1, and M1 genetic polymorphism and survival of patients with metastatic colorectal cancer. *Journal of the National Cancer Institute*. 2002;94(12):936–942. doi: 10.1093/jnci/94.12.936.

22. Csejtei A., Tibold A., Varga Z. et al. GSTM, GSTT and p53 polymorphisms as modifiers of clinical outcome in colorectal cancer. *Anticancer research*. 2008;28(3B):1917–1922. PMID: 18630481.

23. Andrade F., Feliciano S., Sardou-Cezar I. et al. Pediatric Acute Promyelocytic Leukemia: Epidemiology, Molecular Features, and Importance of GST-Theta 1 in Chemotherapy Response and Outcome. *Frontiers in oncology*. 2021;11:642744. doi: 10.3389/fonc.2021.642744.

24. Wang Z., Zhou J., Luo L. et al. Predictive role of glutathione-S-transferase gene polymorphisms in the survival of gastric cancer cases. *Asian Pacific journal of cancer prevention: APJCP*. 2012;13(4):1515–1518. doi: 10.7314/apjcp.2012.13.4.1515.

25. Sweeney C., Nazar-Stewart V., Stapleton P. et al. Glutathione S-transferase M1, T1, and P1 polymorphisms and survival among lung cancer patients. *Cancer epidemiology, biomarkers & prevention*. 2003;12(6):527–533.

26. Moiseyev A. A., Khrunin A. V., Pavlyushina E. M., Pirogova N. A., Gorbunova V. A., Limborskaya S. A. Polymorphism of glutathione-s-transferase genes and outcomes of chemotherapy in ovarian cancer. *Vestnik RONC im. N. N. Blokhina RAMN = Journal of N. N. Blokhin Russian Cancer Research Center RAMS*. 2008;1:59–63(In Russ.).

27. Nasr A., Sami R., Ibrahim N., Darwish D. Glutathione S transferase (GSTP 1, GSTM 1, and GSTT 1) gene polymorphisms in Egyptian patients with acute myeloid leukemia. *Indian journal of cancer*. 2015;52:490–495.

Статья поступила в редакцию 17.04.2024; одобрена после рецензирования 28.07.2024; принята к публикации 18.11.2024.

Competing interests. The authors declare that they have no competing interests.

Information about the authors

Izabella S. Gulyan – Assistant at the Institute of Surgery, Pacific Medical University; Oncologist, Far Eastern Federal University, Vladivostok, Russia; [✉] isabella.g@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0001-7072-1688>

Ekaterina V. Eliseeva – Doctor of Medical Sciences, Professor, Head of the Department of General and Clinical Pharmacology, Vice-Rector, Pacific Medical University, Vladivostok, Russia; eliseeva@tgmu.ru, <https://orcid.org/0000-0001-6126-1253>

Vladimir I. Apanasevich – Doctor of Medical Sciences, Professor at the Institute of Surgery, Pacific Medical University, Vladivostok, Russia; oncolog2222@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0003-0808-5283>

Grant S. Gulyan – Candidate of Medical Sciences, Oncologist, Head of the Department of Antitumor Drug Therapy, Far Eastern Federal University, Vladivostok, Russia; gulyang@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-5217-653X>

The article was submitted 17.04.2024; approved after reviewing 28.07.2024; accepted for publication 18.11.2024.

Научная статья

УДК 612.281

doi: <https://doi.org/10.19163/1994-9480-2024-21-4-37-41>

Оптимизация дыхательного и эмоционально-поведенческого паттернов у хронических канюленосителей с использованием сенсомоторного управления дыханием с биологической обратной связью

Д.В. Файнштейн, А.С. Фокина, Г.А. Севрюкова ✉, Г.В. Клиточенко, С.В. Клаучек

Волгоградский государственный медицинский университет, Волгоград, Россия

Аннотация. Проведен анализ эффективности применения метода сенсомоторного управления дыханием с биологической обратной связью хроническими канюленосителями. Исследование биоэлектрической активности головного мозга проводилось по данным электроэнцефалографии. Показано, что курсовое использование процедур сенсомоторного управления дыханием с биологической обратной связью оказывает позитивное влияние на уровень биоэлектрической активности коры головного мозга. Выявлено устойчивое сохранение эффекта курсового использования сенсомоторного управления дыханием с биологической обратной связью на 30-й день после применения метода, что способствует оптимизации респираторной функции на фоне паттерна дыхания канюленосителя как источника аллостатической нагрузки. Метод сенсомоторного управления дыханием с биологической обратной связью рекомендуется использовать в качестве «инструмента» управления эмоционально-поведенческим состоянием хронических канюленосителей.

Ключевые слова: хронические канюленосители, аллостатическая нагрузка, биологическая обратная связь, сенсомоторное управление дыханием, модификация дыхательного и эмоционально-поведенческого паттерна

Original article

doi: <https://doi.org/10.19163/1994-9480-2024-21-4-37-41>

Optimization of respiratory and emotional-behavioral patterns in chronic tracheostomy patients using sensorimotor control of breathing with biofeedback

D.V. Faynshteyn, A.S. Fokina, G.A. Sevriukova ✉, G.V. Klitochenko, S.V. Klauchek

Volgograd State Medical University, Volgograd, Russia

Abstract. An analysis of the effectiveness of using the method of sensorimotor control of breathing with biofeedback by chronic tracheostomy patients was carried out. The bioelectrical activity of the brain was studied using electroencephalography. A course of using sensorimotor breathing control procedures with biofeedback has a positive effect on the level of bioelectrical activity of the brain. Stable preservation of the effect of course use was shown 30 days after application of the method. This technique optimizes respiratory function by the breathing pattern in chronic tracheostomy patients, as allostatic load. The method of sensorimotor breathing control with biofeedback is recommended to be used as a «instrument» for managing the emotional and behavioral state of chronic tracheostomy patients.

Keywords: chronic cannula carriers, allostatic load, biofeedback, sensorimotor control of breathing, modification of respiratory and emotional-behavioral patterns

В последнее десятилетие в практике управления адаптацией человека к условиям аллостатической нагрузки и при разработке ее индивидуальных стратегий прочное место занимает процедура модификации функционального состояния организма с биологической обратной связью (БОС) [1, 2]. В частности, адаптивная сторона поддержания дыхательного и эмоционально-поведенческого паттернов у лиц, живущих с трахеостомой после проведения тотальной ларингэктомии и считающихся излеченными, делает чрезвычайно актуальным использование адаптивного био-

управления [3, 4, 5, 6, 7]. В случае с хроническими канюленосителями, основной акцент следует сделать на биоуправлении функцией внешнего дыхания, которое обеспечит этим людям адаптацию с учетом аллостатической нагрузки и, в целом, достойное качество жизни с трудовой и рекреационной активностью. В наибольшей степени соответствует такой задаче метод синергической коррекции двигательного и дыхательного стереотипов, обеспечивающий сопряжение частотных и амплитудных характеристик дыхания с параллельным выполнением движений, требующих тонкой

сенсомоторной координации [6, 7]. Данный метод не только оказывает влияние на регуляцию глубины дыхания и тренировку координации дыхательной мускулатуры, но и обеспечивает повышение общей эмоциональной стрессустойчивости человека, что актуально для хронических канюленосителей.

ЦЕЛЬ РАБОТЫ

Физиологическое обоснование оптимизирующей эффективности метода сенсомоторного управления дыханием с биологической обратной связью у хронических канюленосителей.

МЕТОДИКА ИССЛЕДОВАНИЯ

В исследовании приняли участие 24 обследуемых (14 женщин и 10 мужчин) в возрасте 45–65 лет, которых объединили по критерию успешного исхода радикального лечения злокачественных новообразований гортани, заключающегося в многолетнем (более пяти лет) отсутствии рецидивов и метастазов. Этих лиц можно считать излеченными и практически здоровыми, но осуществляющими свою жизнедеятельность в условиях аллостаза [8, 9, 10, 11].

Аллостатическая нагрузка определяется изменением функции внешнего дыхания, так как у них в ходе лечения полностью или частично исключались из процесса дыхания воздухоносные пути: полость носа, носоглотка и гортань до начального отдела трахеи, и дыхание осуществляется через трахеостому.

Методика «Сенсомоторного управления дыханием с биологической обратной связью» (СУД с БОС) использовалась для оптимизации функционального состояния коры головного мозга и функции внешнего дыхания. Теоретической предпосылкой стало представление о сопряжении управления полупроизвольной дыхательной функцией на принципе БОС и произвольной двигательной функцией (СУД) – синхронные следящие движения ведущей рукой [1, 12].

В наших исследованиях методика реализовывалась с использованием стандартного оборудования: 1 – монитор компьютера или любого мобильного устройства; 2 – стандартный пьезоэлектрический датчик дыхания, зафиксированный на эластичном поясе вокруг грудной клетки «Respiratory Belt Transducer TN1132/ST»; а также принципиально нового программного обеспечения для сопряжения СУД и БОС и синхронного графического отображения сигналов датчика дыхания и джойстика (компьютерной мыши). Обследуемый согласно инструкции отслеживает на мониторе кривую собственного дыхания, повторяя как можно точнее ее траекторию с помощью джойстика. На начальном этапе с каждым обследуемым проводилась ознакомительная работа с устройством и программой, обучение фиксации датчика на своем теле с целью обеспечения возможности самостоятельного использования методики СУД с БОС.

Исследование биоэлектрической активности головного мозга проводилось по данным электроэнцефалографии [13] («Нейрон-Спектр», г. Иваново, Россия). Регистрировали ЭЭГ по международной схеме 10–20 % от 8 отведений: лобная область F3–F4; центральная область C3–C4; теменная область P3–P4; затылочная область O1–O2. В качестве референтного использовался объединенный ушной электрод. Все обследуемые перед регистрацией ЭЭГ проходили адаптацию к условиям лаборатории в течение 10 минут и предварительный инструктаж.

Анализировали ЭЭГ по стандартным частотным диапазонам: дельта (0,5–3 Гц), тета (4–7 Гц), альфа (8–13 Гц), бета-низкочастотный (бета₁ – 14–20 Гц), бета-высокочастотный (бета₂ – 21–40 Гц). Производилась регистрация фоновой ЭЭГ в состоянии физиологического покоя при закрытых глазах (исходное состояние), а также после курсового применения методики СУД с БОС. Длительность тренировки составляла 10 дней и представлена двумя пятидневными циклами с двухдневным перерывом. Оценка физиологических эффектов оптимизирующего влияния курсового использования СУД с БОС на функциональное состояние хронических канюленосителей проводилась на 12-й (окончание курса) и 30-й дни после начала курса. Данные промежутки времени выбраны с учетом целесообразности чередования процедур оптимизации паттерна дыхания с интервалом не менее месяца с целью избежать снижения их эффективности в результате адаптации к методике.

Статистический анализ данных проводили с помощью программного пакета Statistica 7.0. Нормальность распределения оценивали с применением критерия Колмогорова – Смирнова с последующим использованием параметрического или непараметрического методов. Различия считались значимыми при $p \leq 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

В результате проведенного анализа ЭЭГ обследуемых (хронических канюленосителей) выявлено соответствие частотно-амплитудных характеристик ритмов возможным вариантам показателей нормальной ЭЭГ-кривой [13, 14]. Характерными особенностями ЭЭГ обследуемых оказались следующие: показатели ритмов альфа-диапазона электроэнцефалограммы, такие как средняя амплитуда и индекс, имели относительно низкие параметры, приближающиеся к «плоскому» варианту кривой с преобладанием по индексу как бета-ритма, так и медленных волн. Подобный результат можно рассматривать как индикатор повышенной тревожности у обследуемой группы лиц [6, 7]. При этом отмечалось некоторое повышение значений амплитуды и индекса медленных частот (тета- и дельта-ритмов), что может отражать признаки гипоксического состояния организма, характерное для хронических канюленосителей.

Курсовое применение сенсомоторного управления дыханием с биологической обратной связью характеризовалось отсутствием негативных изменений в функциональном состоянии коры головного мозга и позитивными тенденциями, отраженными в частотно-амплитудном анализе ЭЭГ. У 62 % обследуемых отмечалась динамика альфа-ритма. Характерная для обследуемых до начала курса низкоамплитудная электроэнцефалограмма с альфа-ритмом, не превышающим 20 мкВ в состоянии покоя, сменилась на более высокоамплитудную ЭЭГ к концу курса СУД с БОС, что коррелировало с формированием спокойного типа поведения и снижением поведенческой возбудимости: амплитуда альфа-ритма в затылочных отведениях в среднем повысилась с 18,8 до 26,4 мкВ; частота с 8,9

до 9,3 Гц и индекс альфа-ритма значимо увеличился до 55,1 %. Одновременно на фоне курсового применения сенсомоторного управления дыханием с биологической обратной связью отмечалось значимое снижение индекса ритма бета₁-ритма с 58,0 до 45,4 % с последующим незначительным увеличением на 30-й день после проведения курса СУД с БОС, что также следует рассматривать как индикатор снижения возбудимости коры. Бета₂-ритм имел сходную динамику без значимого различия исследуемых параметров.

Следует отметить сохранение устойчивости остаточного эффекта СУД с БОС, что подтверждается отсутствием значимых различий при исследовании частотно-амплитудных показателей ЭЭГ через 30 дней после курса СУД с БОС (см. табл.).

Динамика биоэлектрической активности головного мозга в процессе выполнения методики СУД с БОС Me (Q₂₅–Q₇₅)

Показатели	Исходное состояние		В конце курса СУД с БОС (12 день)		После курса СУД с БОС (30 день)	
<i>Альфа-ритм</i>						
Амплитуда, мкВ	18,8 13,3–25,0		26,4 20,1–39,4		23,1 18,6–42,0	
Частота, Гц	8,9 8,06–9,4		9,3 9,2–9,5		9,3 8,8–9,5	
Индекс ритма, %	44,3 * 34,1–55,2		55,1 38,7–70,3		54,1 30,2–67,8	
<i>Бета-ритм</i>						
Диапазон	бета1	бета2	бета1	бета2	бета1	бета2
Амплитуда, мкВ	7,0 6,8–9,6	6,5 6,0–8,8	6,6 6,8–10,4	6,4 7,1–9,3	6,4 7,2–10,0	6,5 7,3–9,1
Частота, Гц	16,5 14,0–18,5	20 21,2–26,0	17,1 15,1–19,1	22,3 20,8–25,7	16,1 16,8–20,3	23,1 20,0–25,5
Индекс ритма, %	*58,0 50,3–62,1	50,8 49,0–64,4	45,4 39,8–62,0	49,0 48,5–58,1	48,5 41,8–60,0	49,4 48,4–60,6
<i>Медленноволновая активность</i>						
Диапазон	тета-ритм	дельта-ритм	тета-ритм	дельта-ритм	тета-ритм	дельта-ритм
Амплитуда, мкВ	*30,1 25,6–33,4	*28,6 25,8–30,1	22,1 18,6–25,0	20,5 18,1–22,3	22,0 18,6–24,9	21,1 17,8–23,0
Частота, Гц	6,3 5,8–6,5	1,5 1,2–1,8	5,8 5,0–6,1	1,8 1,3–1,9	5,9 5,2–6,4	1,7 1,1–1,8
Индекс ритма, %	7,4 6,9–8,0	14,5 13,1–16,7	5,5 6,1–8,0	11,4 10,3–14,7	6,1 6,4–9,3	12,0 10,2–14,5

* Значимое различие по сравнению с курсовым применением БОС с СУД.

Обращали на себя внимание также данные динамики показателей медленноволновой активности, заключавшиеся в уменьшении их представленности в биоэлектрической активности коры. Так, выявлено снижение средней амплитуды тета-ритма на 26,6 % и дельта-ритма на 12,4 % по сравнению с исходными данными ($p \leq 0,05$). Аналогичные изменения, но имеющие характер тенденции, показало и исследование индекса медленноволновой составляющей ЭЭГ-кривой с наибольшей выраженностью в дельта-диапазоне, где снижение индекса составило в среднем 21,7 %. Можно

предположить, что подобные изменения соответствуют улучшению кислородного насыщения головного мозга, в частности, его коры.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Динамика частотно-амплитудных параметров ЭЭГ при курсовом использовании процедур сенсомоторного управления дыханием с биологической обратной связью отражает повышение представленности основных показателей (амплитуды, индекса и частоты) альфа-ритма как основного ритма коры головного

мозга, характеризующего способность коры к функциональной пластичности и достижению состояния расслабленного бодрствования. Этим изменениям соответствует и динамика бета-ритмов, проявляющаяся в снижении их представленности на ЭЭГ-кривой, что можно расценить как проявление определенного снижения уровня функциональной активности коры, обусловленного релаксационным эффектом СУД с БОС. Медленноволновая составляющая биоэлектрической активности головного мозга, представленная тета- и дельта-ритмами ЭЭГ, характеризовалась снижением таких показателей, как амплитуда и индекс, что можно расценить как признаки улучшения кислородного насыщения головного мозга, его корковых структур.

Выявленные изменения функциональной активности мозга у хронических канюленосителей свидетельствуют об оптимизирующей эффективности метода сенсомоторного управления дыханием с биологической обратной связью.

Устойчивое сохранение эффекта курсового использования процедуры сенсомоторного управления дыханием с биологической обратной связью способствует снижению тревожного состояния и поддержанию на должном уровне респираторной функции на фоне паттерна дыхания хронических канюленосителей, что позволяет рекомендовать СУД с БОС в качестве инструмента управления эмоционально-поведенческим состоянием как у хронических канюленосителей, так и в других ситуациях, обусловленных различным генезом аллостаза, связанного с дыхательной функцией.

СПИСОК ИСТОЧНИКОВ

1. Барулин А.Е. Психофизиологическое обоснование применения метода сенсомоторного управления дыханием для коррекции дыхательной дисфункции при синдроме вегетативной дистонии: специальность: автореф. дис. ... канд. мед. наук. Волгоград, 2004. 22 с.
2. Heutte N., Plisson L., Lange M. et al. Quality of life tools in head and neck oncology. *European annals of otorhinolaryngology, head and neck diseases*. 2014;131(1):33–47. doi: 10.1016/j.anorl.2013.05.002.
3. Park H.J., Byun M.K., Rhee C.K. et al. Significant Predictors of Medically Diagnosed Chronic Obstructive Pulmonary Disease in Patients with Preserved Ratio Impaired Spirometry: A 3-Year Cohort Study. *Respiratory research*. 2018;19(1):185. doi: 10.1186/s12931-018-0896-7.
4. Jerath R., Edry J.W., Barnes, V.A., Jerath V. Physiology of long pranayamic breathing: Neural respiratory elements may provide a mechanism that explains how slow deep breathing shifts the autonomic nervous system. *Medical Hypotheses*. 2006;67(3):566–571. doi: 10.1016/j.mehy.2006.02.042.
5. Singer S., Danker H., Guntinas-Lichius O. et al. Quality of life before and after total laryngectomy: results of a multicenter prospective cohort study. *Head Neck*. 2014;36(3):359–368. doi: 10.1002/hed.23305.

6. Micoulaud-Franchi J.A., Jeunet C., Pelissolo A. et al. EEG Neurofeedback for Anxiety Disorders and Post-Traumatic Stress Disorders: A Blueprint for a Promising Brain-Based Therapy. *Current psychiatry reports*. 2021;23:84. doi: 10.1007/s11920-021-01299-9.

7. Du Bois N., Bigirimana A.D., Korik A. et al. Neurofeedback with low-cost, wearable electroencephalography (EEG) reduces symptoms in chronic Post-Traumatic Stress Disorder. *Journal of Affective Disorders*. 2021;295:1319–1334. doi: 10.1016/j.jad.2021.08.071.

8. Севрюкова Г.А., Товмасын Л.А., Файнштейн Д.В. Роль аллостаза и аллостатической нагрузки в процессах адаптации организма человека. Сборник тезисов XXIV съезда физиологического общества им. И. П. Павлова, Санкт-Петербург, 11–15 сентября 2023 года. СПб.: Издательство ВВМ, 2023. С. 489.

9. Севрюкова Г.А. Реостаз, аллостаз и аллостатическая нагрузка: что понимается под этими терминами? *Международный научно-исследовательский журнал*. 2022;10(124). doi: 10.23670/IRJ.2022.124.22.

10. McEwen B.S., Wingfield, J.C. The concept of allostasis in biology and biomedicine. *Hormones and Behavior*. 2003;43(1):2–15. doi:10.1016/s0018-506x(02)00024-7.

11. KnoxBrown B., Mulhern O., Feary J., Amaral A.F. S. Spirometry Parameters Used to Define Small Airways Obstruction in PopulationBased Studies: Systematic Review. *Respiratory research*. 2022;23(1):67. doi.org/10.1186/s12931-022-01990-2.

12. Клаучек С.В., Кудрин Р.А., Долецкий А.Н. и др. Физиологические механизмы и терапевтические мишени модифицированных состояний сознания. Волгоград: Изд-во ВолГМУ, 2023. 372 с.

13. Александров М.В., Иванов Л.Б., Лытаев С.А. и др. Электроэнцефалография: руководство. СПб.: СпецЛит, 2020. 224 с.

14. Зенков Л.Р. Клиническая электроэнцефалография (с элементами эпилептологии). Руководство для врачей. М.: МЕДпресс-информ, 2017. 360 с.

REFERENCES

1. Barulin A.E. Psychophysiological justification for the use of the sensorimotor breathing control method for the correction of respiratory dysfunction in autonomic dystonia syndrome. Dissertation abstract of the Candidate of Medical Sciences. Volgograd, 2004. 22 p. (In Russ.).
2. Heutte N., Plisson L., Lange M. et al. Quality of life tools in head and neck oncology. *European annals of otorhinolaryngology, head and neck diseases*. 2014;131(1):33–47. doi: 10.1016/j.anorl.2013.05.002.
3. Park H.J., Byun M.K., Rhee C.K. et al. Significant Predictors of Medically Diagnosed Chronic Obstructive Pulmonary Disease in Patients with Preserved Ratio Impaired Spirometry: A 3-Year Cohort Study. *Respiratory research*. 2018;19(1):185. doi: 10.1186/s12931-018-0896-7.
4. Jerath R., Edry J.W., Barnes, V.A., Jerath V. Physiology of long pranayamic breathing: Neural respiratory elements

may provide a mechanism that explains how slow deep breathing shifts the autonomic nervous system. *Medical Hypotheses*. 2006;67(3):566–571. doi: 10.1016/j.mehy.2006.02.042.

5. Singer S., Danker H., Guntinas-Lichius O. et al. Quality of life before and after total laryngectomy: results of a multi-center prospective cohort study. *Head Neck*. 2014;36(3):359–368. doi: 10.1002/hed.23305.

6. Micoulaud-Franchi J.A., Jeunet C., Pelissolo A. et al. EEG Neurofeedback for Anxiety Disorders and Post-Traumatic Stress Disorders: A Blueprint for a Promising Brain-Based Therapy. *Current psychiatry reports*. 2021;23:84. doi: 10.1007/s11920-021-01299-9.

7. Du Bois N., Bigirimana A.D., Korik A. et al. Neurofeedback with low-cost, wearable electroencephalography (EEG) reduces symptoms in chronic Post-Traumatic Stress Disorder. *Journal of Affective Disorders*. 2021;295:1319–1334. doi: 10.1016/j.jad.2021.08.071.

8. Sevriukova G.A. Rheostasis, allostasis, and allostatic load: what is meant by these terms? *Mezhdunarodnyj nauchno-issledovatel'skij zhurnal = International Research Journal*. 2022;10(124). (In Russ.) doi: 10.23670/IRJ.2022.124.22.

9. Sevriukova G.A., Tovmasian L.A., Fainshtein D.V. Role of allostasis and allostatic load in the processes of adaptation of

the human body. *Sbornik tezisov XXIV sezda fiziologicheskogo obshchestva im. I. P. Pavlova = Collection of theses of the XXIV Congress of the Physiological Society named after. I. P. Pavlova*. St. Petersburg, September 11–15, 2023. St. Petersburg, VVM Publishing House, 2023:489. (In Russ.).

10. McEwen B.S., Wingfield, J.C. The concept of allostasis in biology and biomedicine. *Hormones and Behavior*. 2003;43(1):2–15. doi:10.1016/s0018-506x(02)00024-7.

11. KnoxBrown B., Mulhern O., Feary J., Amaral A.F. S. Spirometry Parameters Used to Define Small Airways Obstruction in PopulationBased Studies: Systematic Review. *Respiratory research*. 2022;23(1):67. doi.org/10.1186/s12931-022-01990-2.

12. Klauchek S.V., Kudrin R.A., Doletsky A.N. et al. Physiological mechanisms and therapeutic targets of modified states of consciousness. Volgograd, VolgSMU Publishing House, 2023. 372 p. (In Russ.).

13. Aleksandrov M.V., Ivanov L.B., Lytaev S.A. et al. Electroencephalography: manual. St. Petersburg, SpetsLit Publ., 2020. 224 p. (In Russ.).

14. Zenkov L.R. Clinical electroencephalography (with elements of epileptology). Guide for doctors. Moscow, MEDpress-inform, 2017. 360 p. (In Russ.).

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

Информация об авторах

Дмитрий Владимирович Файнштейн – аспирант кафедры нормальной физиологии, Волгоградский государственный медицинский университет, Волгоград, Россия; Faynshteyndv@mail.ru

Анна Сергеевна Фокина – кандидат медицинских наук, доцент кафедры нормальной физиологии, Волгоградский государственный медицинский университет, Волгоград, Россия; fasak@mail.ru

Галина Александровна Севрюкова – доктор биологических наук, профессор кафедры нормальной физиологии, Волгоградский государственный медицинский университет, Волгоград, Россия; [✉] sevrykova2012@yandex.ru

Григорий Владимирович Клиточенко – доктор медицинских наук, профессор кафедры детских болезней педиатрического факультета, Волгоградский государственный медицинский университет, Волгоград, Россия; klitoch@mail.ru

Сергей Всеволодович Клаучек – доктор медицинских наук, заведующий кафедрой нормальной физиологии, Волгоградский государственный медицинский университет, Волгоград, Россия; s.v.klauchek@yandex.ru

Статья поступила в редакцию 14.06.2024; одобрена после рецензирования 23.09.2024; принята к публикации 18.11.2024.

Competing interests. The authors declare that they have no competing interests.

Information about the authors

Dmitry V. Faynshteyn – Postgraduate student of the Department of Normal Physiology, Volgograd State Medical University, Volgograd, Russia; Faynshteyndv@mail.ru

Anna S. Fokina – Candidate of Medical Sciences, Associate Professor of the Department of Normal Physiology, Volgograd State Medical University, Volgograd, Russia; fasak@mail.ru

Galina A. Sevriukova – Doctor of Biological Sciences, Professor of the Department of Normal Physiology, Volgograd State Medical University, Volgograd, Russia; [✉] sevrykova2012@yandex.ru

Grigory V. Klitochenko – Doctor of Medical Sciences, Professor of the Department of Pediatric Diseases, Faculty of Pediatrics, Volgograd State Medical University, Volgograd, Russia; klitoch@mail.ru

Sergey V. Klauchek – Doctor of Medical Sciences, Head of the Department of Normal Physiology, Volgograd State Medical University, Volgograd, Russia; s.v.klauchek@yandex.ru

The article was submitted 14.06.2024; approved after reviewing 23.09.2024; accepted for publication 18.11.2024.

Изменения аутофлуоресценции глазного дна у молодых лиц с разными видами рефракции. Сообщение 2

И.А. Гндоян , А.В. Петраевский, А.И. Дятчина, П.О. Климентов

Волгоградский государственный медицинский университет, Волгоград, Россия

Аннотация. Цель работы: оценить возможные количественные показатели потерь в плотности пигментного эпителия сетчатки (ПЭС) в макулярной области при помощи цифровых технологий обработки результатов исследования аутофлуоресценции (АФ) глазного дна у молодых лиц с высокой остротой зрения и разными видами клинической рефракции. **Материал и методы.** Обследовано 104 здоровых добровольца (208 глаз) в возрасте от 20 до 30 лет, средний возраст ($24,5 \pm 0,4$) года, из них 34 мужчины и 70 женщин. У всех пациентов была высокая острота зрения (1,0 и выше) и отсутствовали признаки патологии в макулярной области. Были сформированы 3 группы наблюдения с распределением по видам клинической рефракции: эметропия, гиперметропия и миопия. Последняя группа подразделялась еще на три подгруппы в зависимости от степени тяжести: слабая, средняя, высокая. Разделение на паттерны АФ проводилось вначале в режиме визуальной оценки врачом-исследователем в соответствии с классификацией Bindewald A. с соавторами (2005), затем при помощи программы для поиска процента площади патологии на фотоизображении АФ глазного дна (Адамов А.А. с соавт., 2021). **Результаты.** Автоматическое типирование паттернов АФ при помощи предложенной программы не показало различий с разделением паттернов по группам, которое было проведено в «ручном режиме». Количественная оценка состояния плотности ПЭС проводилась по критерию, названному «площадь потерь», и рассчитывалась в %. При типе паттерна «минимальные изменения» наибольшие потери наблюдались в группах миопии слабой и средней степени, значения были сопоставимы между собой – соответственно ($11,3 \pm 0,3$) и ($10,8 \pm 1,1$) % ($p > 0,5$). Самые значительные площади потерь были отмечены у миопов слабой и средней степени в группе «фокальные изменения» ($22,5 \pm 4,1$) и $29,8$ % соответственно. Преобладающий во всех группах ретикулярный паттерн продемонстрировал потери, которые колебались от ($3,0 \pm 0,1$) % у гиперметропов до ($12,7 \pm 0,4$) % у миопов слабой степени ($p < 0,001$). **Заключение.** Программа цифровой обработки фотоизображения в режиме АФ глазного дна по геометрическому и цветовому выделению области патологии представляет собой стандартизированный инструмент для выявления ранних и клинически незначимых изменений в состоянии центральной области сетчатки и может использоваться для точной оценки динамики патологического процесса при его прогрессировании.

Ключевые слова: здоровые молодые субъекты, аутофлуоресценция глазного дна, паттерны, эметропия, миопия, гиперметропия, фотоизображение, цифровая обработка, площадь потерь

ORIGINAL RESEARCHES

Original article

doi: <https://doi.org/10.19163/1994-9480-2024-21-4-42-46>

Changes in fundus autofluorescence in young subjects with different types of refraction. Report 2

I.A. Gndoyan , A.V. Petraevsky, A.I. Dyatchina, P.O. Klimentov

Volgograd State Medical University, Volgograd, Russia

Abstract. Purpose: To assess the possible quantitative indicators of the loss of density of retinal pigmented epithelium (RPE) in the macular area using digital technologies for processing the results of fundus autofluorescence (AF) in young subjects with high visual acuity and different types of clinical refraction. **Material and methods:** 104 healthy volunteers (208 eyes) aged 20 to 30 years, mean age ($24,5 \pm 0,4$) y.o., 34 males and 70 females, were examined. All patients had high visual acuity (1.0 or higher) and no signs of macular pathology. Three observation groups were formed with distribution according to the types of clinical refraction: emmetropia, hyperopia and myopia. The latter group was further divided into three subgroups depending on their severity: mild, moderate and high. The division into AF-patterns was first carried out in the mode of visual assessment by the medical researcher in accordance with the classification of Bindewald A. et al. (2005), then using a program to search for the percentage of pathology area in the fundus AF photograph (Adamov A.A. et al., 2021). **Results:** Automatic typing of AF-patterns using the proposed program showed no discrepancies with the division of patterns into groups, which was carried out in the “manual mode”. Quantitative assessment of the state of RPE density was carried out according to a criterion called «area of losses» and was calculated in %. With the «minimal changes» pattern, the greatest losses were observed in the groups of mild and moderate myopia, the values were comparable to each other: ($11,3 \pm 0,3$) and ($10,8 \pm 1,1$) %, respectively ($p > 0,5$). The most significant areas of losses were observed in low and moderate myopes in the «focal changes» group of ($22,5 \pm 4,1$) and $29,8$ %, respectively. The reticular pattern which was prevalent in all groups showed losses that ranged from ($3,0 \pm 0,1$) % in hyperops to ($12,7 \pm 0,4$) % in low-grade myops ($p < 0,001$). **Conclusion:** AF-fundus digital image

processing program is a standardized tool for detecting early and clinically insignificant changes in the condition of the central retina and can be used to accurately assess the dynamics of pathological process progressing.

Keywords: young healthy subjects, autofluorescence of the fundus, patterns, emmetropia, myopia, hyperopia, photographic imaging, digital processing, area of losses

Детальная оценка состояния центральной области глазного дна важна не только для оценки течения патологического процесса при ВМД, но для построения прогностических перспектив у лиц без явной манифестации ретиальной патологии. С этой целью должны применяться чувствительные методы исследования макулярной зоны сетчатки. Одним из таких методов является исследование аутофлуоресценции (АФ) глазного дна, позволяющее получить представление о состоянии пигментного эпителия сетчатки (ПЭС) *in vivo* в процессе старения и при различной макулярной патологии. Изучение АФ не требует длительного времени исполнения, обладает высокой информативностью и дополняет другие клинические методы исследования центральной зоны глазного дна [1, 2]. К преимуществам исследования АФ относятся абсолютная неинвазивность и высокая информативность. Однако при всех достоинствах метода оценка результатов даже по принятым шкалам является больше качественной, при этом не исключается субъективный компонент, зависящий от квалификации исследователя.

Паттерны АФ с течением времени могут изменяться, например, вследствие накопления липофусцина с возрастом [3, 4]. Точные диагностика и типирование патологии, а также динамический мониторинг патологического процесса в долгосрочной перспективе требуют привлечения количественных критериев. Для решения этих задач необходима цифровая обработка результатов исследования, значительно повышающая точность и объективность исследования. С этой целью могут в оценке результатов медицинских исследований быть использованы техники искусственного интеллекта¹ и машинного обучения [5].

ЦЕЛЬ РАБОТЫ

Оценить возможные количественные показатели потери ПЭС в макулярной области при помощи цифровых технологий обработки результатов исследования АФ глазного дна у молодых лиц с высокой остротой зрения и разными видами клинической рефракции.

МЕТОДИКА ИССЛЕДОВАНИЯ

Нами было обследовано 104 здоровых добровольца (208 глаз) в возрасте от 20 до 30 лет, средний возраст ($24,5 \pm 0,4$) года. Среди них было 34 мужчины и 70 женщин. У всех пациентов была высокая острота зрения (1,0 и выше) и отсутствовали офтальмоско-

пические признаки патологии в макулярной области. На первом этапе исследования [6] было проведено исследование АФ глазного дна с типированием на паттерны в соответствии с известной классификацией [7]: нормальный, «минимальные изменения», «фокальные изменения», ретикулярный и линейный. Далее, для повышения точности оценки результатов исследования АФ нами была разработана программа для поиска процента площади патологии на фотоизображении АФ глазного дна [8]. Программа предназначена для обработки изображений глазного дна в режиме АФ и количественной оценки относительной площади визуально различимой патологии. Оценка площади и глубины поражения сетчатки осуществляется по геометрическому и цветовому выделению области патологии на фотоизображении в режиме АФ глазного дна. Таким образом, программа позволяет получать результаты, на основании которых можно судить о состоянии ПЭС. С ее помощью возможно осуществление количественного контроля за динамикой патологического процесса в центральной области глазного дна.

На втором этапе исследования анализ количественных потерь ПЭС проводился с помощью указанной программы в трех группах с различными видами клинической рефракции: эметропия, гиперметропия и миопия. Последняя группа подразделялась еще на три подгруппы в зависимости от степени тяжести: слабая, средняя, высокая. Определялся тип паттерна АФ в автоматическом режиме обработки фотоизображения и вычислялся количественный показатель поражения центральной области глазного дна, названный «площадь потерь», который рассчитывался в %.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

В предыдущем сообщении [6] мы уже указывали, что у здоровых молодых лиц могут встречаться не только нормальные паттерны АФ. У обследованных нами здоровых добровольцев с высокой остротой зрения и без манифестации макулярной патологии помимо нормального АФ были выявлены еще 4 вида паттернов: «минимальные изменения», «фокальные изменения», ретикулярный и линейный паттерны. Таким образом, мы подтвердили положение о том, что инициальные изменения в ПЭС могут начинаться очень рано [3, 4, 9]. Это заключение привело нас

¹ Использование программы IBM WATSON в лечении онкологических заболеваний в Южной Корее. URL: <https://medical-express.ru/branches/oncologiya/ibm-watson-medicine> (дата обращения: 17.09.2024).

к необходимости решения следующей задачи – разработать количественный инструмент, позволяющий точно оценить потери в ПЭС в рамках определенного паттерна, что в дальнейшем могло бы позволить и проследить возможную отрицательную динамику в состоянии макулярной области. Предложенная нами программа [8] дала возможность цифровой обработки фотоизображений АФ-картины макулы, результаты которой приведены в табл. 1. При этом автоматическое типирование не показало различий с разделением паттернов по группам, которое было проведено в «ручном режиме» [6]. Мы полагаем, что это было обусловлено высокой квалификацией врача-исследователя, проводившего исследование АФ и группировку материала.

При нормальном типе паттерна АФ было отмечено отсутствие количественных изменений ПЭС при всех видах клинической рефракции. Этот результат является не просто логическим положением. Нормальный паттерн представлялся условным стандартом, который алгоритм программы оценивал как площадь с сохранностью 100 % плотности ПЭС. Остальные 4 паттерна показали различные площади потерь, которые анализировались как в различных рефракционных группах, так и в целом по всей выборке обследованных в рамках одного определенного паттерна.

При типе паттерна «минимальные изменения» наибольшие потери наблюдались в группах миопия слабой и средней степени, которые были практически сопоставимы между собой – соответственно $(11,3 \pm 0,3) \%$ и $(10,8 \pm 1,1) \%$ ($p > 0,5$). У пациентов с миопией высокой степени площадь потерь была меньше, чем у миопов слабой и средней, что не согласуется со степенью растяжения оболочек, в том числе сетчатки, при увеличении степени близорукости. Возможно, этот факт может быть объяснен количественной неоднородностью групп, так как число случаев (глаз) с миопией слабой степени было 27, средней степени – 15, а высокой степени – всего 4. Наименьший процент потерь при данном типе паттерна наблюдался при гиперметропии – 1,7 % (всего 1 глаз), несколько выше он был при эметропии – $3,3 \pm 0,4 \%$ (5 глаз). Таким образом, площадь потерь у эметропов при данном паттерне достоверно меньше, чем у миопов слабой и средней степени ($p < 0,001$).

Максимальные по площади потери при ретикулярном паттерне также наблюдались у лиц с миопией слабой и средней степени – соответственно $(12,7 \pm 0,4) \%$ и $(9,3 \pm 1,9) \%$ при отсутствии достоверных различий ($p < 0,1$). Средний по площади уровень потерь был характерен для глаз с эметропией и миопией высокой степени – соответственно $(4,7 \pm 0,2) \%$ и $(5,6 \pm 0,7) \%$, при этом различия также были не значимы ($p < 0,2$). Наименьшая площадь

потерь была выявлена у лиц с гиперметропией, где она составила $3,0 \pm 0,1 \%$ ($p < 0,001$).

При анализе количественных изменений АФ в группе «фокальные изменения» наибольшие потери также были обнаружены в глазах с миопией слабой степени, $(22,5 \pm 4,1) \%$, 2 глаза, и средней степени, 29,8 %, 1 глаз. Здесь следует отдельно отметить, что у пациентов из этих групп при наличии довольно значительной площади потерь, свидетельствующей об ощутимых изменениях в ПЭС, острота зрения была высокой – 1,0 и выше. Таким образом, можно предположить, что потери площади в 20 % и даже около 30 %, которые наблюдались в глазах у лиц с миопией слабой и средней степени, не приводят к критическим морфологическим изменениям в сетчатке, приводящим к функциональным потерям. Однако, поскольку число случаев наблюдения в указанных группах было очень невелико, исследования в данном направлении должны быть продолжены. В глазах субъектов с гиперметропией и высокой миопией фокальные изменения АФ отсутствовали. Среди лиц с эметропией было выявлено 3 случая данного паттерна со средней площадью потерь $(6,1 \pm 0,2) \%$.

Линейный паттерн был зарегистрирован лишь в одном случае при миопии высокой степени как единичная находка, поэтому какие-либо заключения о возможном влиянии потерь площади ПЭС на остроту зрения сделать невозможно. Можно лишь констатировать, что его количественное значение оказалось почти сопоставимым со средними значениями в группах лиц с миопией слабой и средней степени с паттернами «ретикулярный» и «минимальные изменения» и значительно меньше, чем значения потерь при «фокальных изменениях».

В сравнительном аспекте были интересны полученные результаты оценки АФ-картины у пациентов с гиперметропией – самой малочисленной группой (всего 16 глаз). В 6 случаях (37,5 %) имелась нормальная АФ-картина, в 9 случаях – ретикулярный паттерн (56,3 %) и в одном случае (6,2 %) – паттерн «минимальные изменения». При этом площадь потерь при ретикулярном паттерне и «минимальных изменениях» у гиперметропов были наименьшими по сравнению с эметропами и миопами ($p < 0,001$).

Анализируя частоту выявления определенных паттернов в выборке в целом, мы отметили, что больше половины глаз обследованных субъектов имели ретикулярный паттерн – 58,2 % (табл. 2). При этом среди эметропов этот паттерн встречался в 62,5 % случаев, среди гиперметропов – в 56,3 % и среди миопов – в 56,6 %. Вариабельность в площади потерь в группе «ретикулярный паттерн» в разных рефракционных колебалась от $(3,0 \pm 0,1) \%$ у гиперметропов до $(12,7 \pm 0,4) \%$ у миопов слабой степени ($p < 0,001$).

Таблица 1

Площадь потерь ПЭС у обследованных лиц в зависимости от вида клинической рефракции и типа паттерна АФ, %, (M ± m)

Вид паттерна	Вид клинической рефракции									
	эмметропия (40 глаз)		гиперметропия (16 глаз)		миопия слабой степени (87 глаз)		миопия средней степени (47 глаз)		миопия высокой степени (18 глаз)	
	число глаз	площадь потерь, %	число глаз	площадь потерь, %	число глаз	площадь потерь, %	число глаз	площадь потерь, %	число глаз	площадь потерь, %
Нормальная АФ картина	6	0	6	0	8	0	8	0	0	0
Минимальные изменения	5	3,3 ± 0,4	1	1,7	27	11,3 ± 0,3	15	10,8 ± 1,1	4	6,5 ± 0,3
Ретикулярный паттерн	26	4,7 ± 0,2	9	3,0 ± 0,1	50	12,7 ± 0,4	23	9,3 ± 1,9	13	5,6 ± 0,7
Фокальные изменения	3	6,1 ± 0,2	0	0	2	22,5 ± 4,1	1	29,8	0	0
Линейный паттерн	0	0	0	0	0	0	0	0	1	12,9

Таблица 2

Площадь потерь ПЭС у обследованных лиц в зависимости от типа паттерна АФ, %, M ± m

Тип паттерна	Число паттернов		Площадь потерь, %
	абс.	% от общего числа паттернов	
Нормальная АФ картина	28	13,5	0
Минимальные изменения	52	25,0	9,8 ± 0,5
Ретикулярный паттерн	121	58,2	8,8 ± 0,6
Фокальные изменения	6	2,9	15,5 ± 2,8
Линейный паттерн	1	0,4	12,9

«Сквозной» анализ по сводным группам паттернов показал, что различия в потерях при «минимальных изменениях» и ретикулярном паттерне были не достоверны ($p < 0,2$). Далее, при анализе выборки в целом было показано, что наибольший процент потерь был характерен для паттерна «фокальные изменения» и он достоверно отличался от аналогичных показателей как в группе ретикулярного паттерна ($p < 0,05$), так и при «минимальных изменениях» ($p < 0,05$). Комментарии по поводу линейного паттерна нами приводились уже ранее.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

У молодых лиц с высокой остротой зрения и отсутствием клинической манифестации патологии центральной области глазного дна были выявлены паттерны АФ, отличные от нормального варианта. Количественный анализ площади потерь при помощи предложенной программы цифровой обработки фотоизображения в режиме АФ глазного дна по геометрическому и цветовому выделению области патологии позволяет минимизировать субъективный компонент оценки данных исследования АФ глазного дна и проводить прецизионный анализ состояния ПЭС макулярной

области. Предложенная программа может использоваться в клинической практике при заболеваниях центральной зоны сетчатки в качестве стандартизированного инструмента для выявления заболеваний в самых ранних стадиях, а также для точной оценки динамики патологического процесса при его прогрессировании.

СПИСОК ИСТОЧНИКОВ

1. Астахов Ю.С., Лисочкина А.Б., Нечипоренко П.А. Исследование аутофлюоресценции глазного дна с помощью конфокального сканирующего лазерного офтальмоскопа. *Офтальмологические ведомости*. 2008;3:40–45.
2. Delori F.C., Fleckner M.R., Goger D.G. et al. Autofluorescence distribution associated with drusen in age-related macular degeneration. *Investigative ophthalmology & visual science*. 2000;41(2):496–504.
3. Feeney-Burns L., Hilderbrand E., Eldridge S. Aging human RPE: Morphometric analysis of macular, equatorial and peripheral cells. *Investigative ophthalmology & visual science*. 1984;25:195–200.
4. Wing G.L., Blanchard G.C., Weiter J.J. The topography and age relationship of lipofuscin concentration in the retinal pigment epithelium. *Investigative ophthalmology & visual science*. 1978;17(7):601–607.

5. Лосев А.Г., Левшинский В.В. Интеллектуальный анализ данных микроволновой радиотермометрии в диагностике рака молочной железы. *Математическая физика и компьютерное моделирование*. 2017;20(5):49–62. doi: 10.15688/mpcm.jvolsu.2017.5.6.

6. Гндоян И.А., Петраевский А.В., Дятчина А.И., Климентов П.О. Изменение аутофлюоресценции глазного дна у молодых лиц с разными видами рефракции. Сообщение 1. *Вестник ВолГМУ*. 2022;4(19):63–71. doi: 10.19163/1994-9480-2022-19-4-63-71.

7. Bindewald A., Bird A.C., Dandekar S.S. Classification of fundus autofluorescence patterns in early age-related macular disease. *Investigative ophthalmology & visual science*. 2005;46(9):3309–3314. doi: 10.1167/iops.04-0430.

8. Адамов А.А., Дятчина А.И., Гндоян И.А. Программа для поиска процента площади патологии на фотоизображении аутофлюоресценции глазного дна: Свидетельство РФ о государственной регистрации программы для ЭВМ № 2021664206 от 26.08.2021.

9. Ефимов А. А., Маслякова Г. Н. О роли липофусцина в инволютивных и патологических процессах. *Саратовский научно-медицинский журнал*. 2009;1(5):111–115.

REFERENCES

1. Astakhov Y.S., Lisochkina A.B., Nechiporenko P.A. The investigation of fundus autofluorescence confocal scanning laser ophthalmoscope. *Ofthalmologicheskie vedomosti = Ophthalmology Reports*. 2008;1(3):40–45. (In Russ.).

2. Delori F.C., Fleckner M.R., Goger D.G. et al. Autofluorescence distribution associated with drusen in age-related macular degeneration. *Investigative ophthalmology & visual science*. 2000;41(2):496–504.

3. Feeney-Burns L., Hilderbrand E., Eldridge S. Aging human RPE: Morphometric analysis of macular, equatorial and peripheral cells. *Investigative ophthalmology & visual science*. 1984;25:195–200.

4. Wing G.L., Blanchard G.C., Weiter J.J. The topography and age relationship of lipofuscin concentration in the retinal pigment epithelium. *Investigative ophthalmology & visual science*. 1978;17(7):601–607.

5. Losev A.G., Levshinsky V.V. Intelligent analysis of microwave radiothermometry data in the diagnosis of breast cancer. *Matematicheskaya fizika i komp'yuternoe modelirovanie = Mathematical Physics and Computer Simulation*. 2017;5(42):49–62. (In Russ.) doi: 10.15688/mpcm.jvolsu.2017.5.6.

6. Gndoyan I.A., Petraevsky A.V., Dyatchina A.I., Klimentov P.O. Changes in fundus autofluorescence in young subjects with different types of refraction. Report 1. *Vestnik Volgogradskogo gosudarstvennogo meditsinskogo universiteta = Journal of Volgograd State Medical University*. 2022;19(4):63–71. (In Russ.) doi: 10.19163/1994-9480-2022-19-4-63-71.

7. Bindewald A., Bird A.C., Dandekar S.S. Classification of fundus autofluorescence patterns in early age-related macular disease. *Investigative ophthalmology & visual science*. 2005;46(9):3309–3314. doi: 10.1167/iops.04-0430.

8. Adamov A.A., Dyatchina A.I., Gndoyan I.A. Program for finding the percentage of pathology area in the photo image of the autofluorescence of the fundus. Certificate of the Russian Federation on state registration of the computer program № 2021664206 dated 08/26/2021. (In Russ.).

9. Efimov A. A., Maslyakova G. N. On the role of lipofuscin in involutive and pathological processes. *Saratovskii nauchno-meditsinskii zhurnal = Saratov Journal of Medical Scientific Research*. 2009;5(1):111–115. (In Russ.).

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

Информация об авторах

Ирина Асатуровна Гндоян – доктор медицинских наук, доцент, заведующая кафедрой офтальмологии, Волгоградский государственный медицинский университет, Волгоград, Россия; ✉ irina.gndoyan@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0001-7581-9473>

Алексей Владимирович Петраевский – доктор медицинских наук, профессор кафедры офтальмологии Волгоградский государственный медицинский университет, Волгоград, Россия

Алена Игоревна Дятчина – аспирант кафедры офтальмологии Волгоградский государственный медицинский университет, Волгоград, Россия; alena.dyatchina@yandex.ru

Павел Олегович Климентов – ассистент кафедры офтальмологии Волгоградский государственный медицинский университет, Волгоград, Россия; p_klimentov@mail.ru

Статья поступила в редакцию 07.05.2024; одобрена после рецензирования 03.09.2024; принята к публикации 18.11.2024.

Competing interests. The authors declare that they have no competing interests.

Information about the authors

Irina A. Gndoyan – MD, Associate Professor, Head of the Department of Ophthalmology, Volgograd State Medical University, Volgograd, Russia; ✉ irina.gndoyan@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0001-7581-9473>

Alexey V. Petraevsky – Doctor of Medical Sciences, Professor of the Department of Ophthalmology Volgograd State Medical University, Volgograd, Russia

Alyona I. Dyatchina – Postgraduate student of the Department of Ophthalmology, Volgograd State Medical University, Volgograd, Russia; alena.dyatchina@yandex.ru

Pavel O. Klimentov – Assistant at the Department of Ophthalmology of Ophthalmology Volgograd State Medical University, Volgograd, Russia; p_klimentov@mail.ru

The article was submitted 07.05.2024; approved after reviewing 03.09.2024; accepted for publication 18.11.2024.

Показания к естественному родоразрешению у беременных с ретиношизисом и периферической хориоретинальной дегенерацией

Инджи Арифовна Велиева , Ирина Дмитриевна Иванникова

Научно-исследовательский институт глазных болезней имени М.М. Краснова, Москва, Россия

Аннотация. Введение. По данным российской статистики, у 30 % женщин репродуктивного возраста имеется миопия различной степени. За последние годы отмечается рост частоты кесарева сечения, одним из показаний к такому варианту родоразрешения являются патологии органа зрения, среди которых ретиношизис и периферические витреохориоретинальные дегенерации (ПВХРД). **Материалы и методы.** Проанализировать данные литературы для формирования представления о протекании ретиношизиса у беременных, а также описать актуальные методы лечения и установить критерии для допуска женщин к естественному родоразрешению. **Результаты.** При плоском периферическом ретиношизисе, как правило, лазеркоагуляция сетчатки (ЛКС) не показана, но в случае возникновения разрывов на ретиношизисе, наличия витреоретинальных тракций для допуска к естественному родоразрешению обязательно проведение ЛКС беременным. В ситуации, когда между ЛКС и предварительной датой родов менее 2 недель, может быть рекомендовано родоразрешение путем кесарева сечения. **Выводы.** Тактика лечения и наблюдения ретиношизиса до сих пор изучается. Последние исследования не показали взаимосвязи между естественными родами и отслойкой сетчатки на фоне ПВХРД и ПХРД.

Ключевые слова: ретиношизис, ПВХРД, лазерная коагуляция сетчатки

ORIGINAL RESEARCHES

Original article

doi: <https://doi.org/10.19163/1994-9480-2024-21-4-47-50>

Indications for natural delivery in pregnant women with retinoschisis and peripheral chorioretinal degeneration

Inji A. Veliyeva , Irina D. Ivannikova

M.M. Krasnov Scientific Research Institute of Eye Diseases, Moscow, Russia

Abstract. Introduction: According to Russian statistics, 30 % of women of reproductive age have varying degrees of myopia. In recent years, there has been an increase in the frequency of cesarean sections; one of the indications for this option of delivery is pathology of the organ of vision, including retinoschisis and peripheral retinal degenerations. **Materials and methods:** To analyze literature data to form an idea of the course of retinoschisis in pregnant women, as well as to describe current treatment methods and establish criteria for admitting women to natural childbirth. **Results:** In case of flat peripheral retinoschisis, as a rule, laser coagulation of the retina (LCR) is not indicated, but in case of ruptures in retinoschisis, the presence of tractions, in order to allow natural delivery, LCR is mandatory for pregnant women. In a situation where there is less than 2 weeks between the LCR and the preliminary date of delivery, delivery by cesarean section may be recommended. **Conclusion:** To date, treatment and monitoring tactics for retinoschisis are still being studied. In the absence of tears or traction components, retinoschisis is usually observed. Recent studies have shown no relationship between vaginal birth and retinal detachment.

Keywords: retinoschisis, PVD, laser coagulation of the retina

Проблема выбора способа родоразрешения, учитывая риск потери зрения при обычных родах и возможные риски интра- и послеоперационных осложнений кесарева сечения, крайне важна и актуальна.

По данным российской статистики, у 30 % женщин репродуктивного возраста имеется миопия различной степени [1]. Известно, что в основе патогенеза развития миопии лежит увеличение длины глаза, которое возникает из-за уменьшения опорных функций склеры на фоне спазма accommodation, что может приводить к развитию периферических хориоретинальных дистрофий [2]. Патогенез ПВХРД до настоящего

времени не выяснен, имеют место наследственные, трофические и тракционные факторы. Деструкция и отслойка стекловидного тела с формированием витреоретинальных тракций, ослабление адгезии между пигментным эпителием и нейрoэпителием являются причиной возникновения разрывов сетчатки, ретиношизиса и отслойки сетчатки. За последние годы отмечается рост частоты кесарева сечения, одним из показаний к такому варианту родоразрешения является патология органа зрения – ретиношизис. Ретиношизис – это патологическое расщепление слоев сетчатки, которое может быть врожденным или приобретенным,

а также вторичным к основной глазной патологии – миопии высокой степени. В зависимости от причины ретиношизиса, вероятности прогрессирования и воздействия на зрение, данная патология может быть противопоказанием к естественному родоразрешению [2, 3].

ЦЕЛЬ РАБОТЫ

Проанализировать данные литературы для формирования представления о протекании ретиношизиса у беременных, а также описать актуальные методы лечения и установить критерии для допуска женщин к естественному родоразрешению.

МЕТОДИКА ИССЛЕДОВАНИЯ

Анализ литературных данных за последние 5 лет.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Ретиношизис – это патология сетчатки, которая носит переменный характер по происхождению, месту нахождения и осложнениям. В основе патогенеза ретиношизиса лежит расщепление слоев сетчатки, как правило, между внутренним ядерным слоем и внешним плексиформным [4]. По данным литературы, выделяют три основные категории ретиношизиса: врожденный, приобретенный и вторичный [4]. Наиболее распространенным вариантом является приобретенный периферический ретиношизис, распространенность которого составляет от 4 до 20 % в мире [5]. Приобретенный или вторичный ретиношизис может развиваться при любом длительно существующем заболевании глаз. Как следствие перенесенной травмы, диабетическая ретинопатия, воспалительные заболевания глаз, болезнь Коатса, ангиоматоз сетчатки, старая отслойка сетчатки, опухоли сетчатки, ретинопатия новорожденных и другие. Наследственный врожденный ретиношизис включает в себя: ювенильный X-хромосомный РШ, болезнь Фавра – Гольдмана, болезнь Вагнера. Врожденный ретиношизис расположен более поверхностно, с вовлечением слоя нервных волокон сетчатки и слоя ганглиозных клеток. По данным исследований, врожденный ретиношизис ассоциируют с генетическим нарушением строения белка, который переносится на X-хромосоме. X-сцепленный ретиношизис может быть как самостоятельным заболеванием, так и входить в симптомокомплекс наследственных лизосомных болезней накопления [6]. Врожденный ретиношизис обычно встречается у мальчиков и проявляется с рождения снижением зрительных функций. Женщины могут быть носителями рецессивного гена, но в настоящее время в литературе не было найдено данных о клинических проявлениях заболевания у женщин-носительниц [5]. Как правило, X-сцепленный ретиношизис имеет характерную клиническую картину «спица-колесо», представляет

собой кистозную макулопатию, которая связана с расщеплением перифовеальных структур. На периферии это заболевание проявляется серебристо-золотистыми зонами. В стекловидном теле выявляются вуали – сосудистые и бессосудистые мембраны. Болезнь Вагнера – аутосомно-доминантное заболевание, болеют как мужчины, так и женщины с миопией высокой степени, наблюдается периферический ретиношизис и деструкция стекловидного тела. Болезнь Фавра – Гольдмана – аутосомно-рецессивное заболевание, характеризуется сочетанием тапето-ретиальной абилотрофии с периферическим ретиношизисом.

Приобретенный ретиношизис характеризуется появлением на крайней периферии выраженной кистозной дистрофии, сетчатка теряет прозрачность и становится серой. Постепенно ретиношизис прогрессирует по площади и высоте, формируются буллезный ретиношизис и кисты сетчатки. Разрывы могут быть во внутреннем и наружном листках. При формировании разрывов в обоих листках возникает отслойка сетчатки.

Диагностика ретиношизиса начинается с базовой оценки зрительных функций: острота зрения, периметрия. После осуществляют осмотр глазного дна в условиях медикаментозного мидриаза. Помимо бесконтактной непрямой офтальмоскопии при помощи высокодиоптрийных линз, эффективным считается осмотр глазного дна контактным способом с использованием трехзеркальной линзы. Данная методика позволяет не только осмотреть крайнюю периферию, но и произвести склерокомпрессию для обнаружения разрывов на ретиношизисе. Достоверно отличить ретиношизис от макулярного отека можно при помощи ОКТ макулярной зоны. Дополнительными методами диагностики является ОКТ периферии, которое позволяет визуализировать ретиношизис и подтвердить наличие тракционного компонента [7]. При X-сцепленном ретиношизисе актуальность в диагностике не теряют электрофизиологические методы обследования. Электрофизиологическое тестирование зрительной системы включает ряд неинвазивных тестов и обеспечивает объективную индикацию функции, относящейся к различным местам и типам клеток в зрительной системе [8]. Характер изменений будет зависеть от типа мутаций. У пациентов могут наблюдаться различные формы ЭРГ, как с нормальной, так и с субнормальной адаптированной к темноте b-волне по сравнению с амплитудой a-волны [5]. Помимо этого, не теряет своей актуальности в диагностике дегенеративного ретиношизиса – сканирование, которое позволяет эффективно визуализировать степень отслойки сетчатки.

В медицинской практике выбор метода родоразрешения делает врач акушер-гинеколог. Однако окончательное решение вопроса о тактике ведения родов принимается после консультации беременной, в том числе, офтальмологом, который исключает наличие противопоказаний к самостоятельному родоразрешению.

В соответствии с клиническими рекомендациями, показания для проведения кесарева сечения включают в себя 15 пунктов, одним из пунктов является осложненный соматический статус, который включает в себя осложненную миопию [3]. Из этого следует, что на выбор родоразрешения будет влиять не степень миопии, а наличие дистрофических изменений сетчатки, которые потенциально могут привести к отслоению сетчатки в период родов. В соответствии с международным протоколом принято считать, что коагулировать периферические витреоретинальные дистрофии необходимо только при наличии у пациента жалобы на появление фотопсий или при проведении оперативных вмешательств на глаза. Помимо этого, ряд исследователей считают, что риск отслоения сетчатки в потужной период минимальный [9]. Однако в соответствии с российскими рекомендациями, при наличии вышеуказанной патологии сетчатки, женщина может быть допущена к естественным родам только после проведения отграничительной лазерной коагуляции сетчатки не менее чем за 1 месяц до планируемой даты родов [3].

Физиологически протекающая беременность существенно не влияет на состояние глаза с миопией, поэтому показания к родоразрешению не основываются на степени миопии. Важны критерии наличия прогностически опасных форм ПВХРД и степень их выраженности. Многие виды ПВХРД могут сопровождаться развитием разрывов сетчатки, однако «решетчатая дистрофия» является наиболее опасным видом дистрофий. Так как является основной причиной отслойки сетчатки. Классическая решетчатая дистрофия – это четко очерченный дистрофический процесс на средней периферии глазного дна, представляющий собой сеть переплетенных облитерированных сосудов, присутствует пигментация, истончение, с разрывами и без. Дистрофия «след улитки» – чаще располагается на крайней периферии, представляет собой веретенообразные изменения, состоящие из скопления «блестящих точек» – инея. Эрозия сетчатки – это истончение сетчатки округлой формы, ограниченное 1–2 рядами «блестящих точек» инея.

При наличии ПВХРД и ПВХРД с локальной отслойкой сетчатки основным вмешательством является отграничительная лазеркоагуляция сетчатки. При помощи лазерной энергии на сетчатку наносят коагуляты, которые формируют искусственно созданный рубец между сетчаткой и фиброзными оболочками [10]. При плоском периферическом ретиношизисе, как правило, лазеркоагуляция сетчатки не показана, но в случае возникновения разрывов на ретиношизисе, наличии тракций, для допуска к естественному родоразрешению обязательно проведение ЛКС беременным.

Через две недели после процедуры пациентке необходим повторный осмотр для оценки эффективности лазерного вмешательства [11]. Если между ЛКС и предварительной датой родов менее 2 недель,

может быть рекомендовано родоразрешение путем кесарева сечения. Витреоретинальная хирургия при периферическом ретиношизисе не требуется, за исключением случаев распространения ретиношизиса на межаркадную зону, с вовлечением макулы или без, и при осложнении ретиношизиса отслойкой сетчатки. В случае миопического макулярного ретиношизиса, сопровождающегося отслойкой сетчатки, макулярным разрывом и снижением зрения, оптимальной тактикой лечения является витрэктомия с пилингом или без пилинга внутренней пограничной мембраны [12].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Тактика лечения и наблюдения ретиношизиса до сих пор изучается. При отсутствии разрывов, тракционных компонентов ретиношизис принято наблюдать. Последние исследования не показали взаимосвязи между естественными родами и отслойкой сетчатки на фоне ПВХРД и ПХРД. Данные исследования заставляют задуматься о пересмотре клинических рекомендаций и возможном исключении пункта осложненная миопия как противопоказание для естественных родов.

СПИСОК ИСТОЧНИКОВ

1. Сибирская Е.В., Шелковникова Т.В., Тургунова Г.М. и др. Профилактика отслойки сетчатки у беременных женщин с тромбофилией. *Трудный пациент*. 2019;17(5):28–31. doi: 10.24411/2074-1995-2019-10038.
2. Мягков А.В., Зенкова Е.С. Патогенез прогрессирующей миопии (обзор литературы). *Глаз*. 2023;25(4):312–320. doi: 10.33791/2222-4408-2023-4-312-320.
3. Казайкин В.Н., Пономарев В.О., Лизунов А.В. и др. Современная роль и перспективы электрофизиологических методов исследования в офтальмологии. Обзор литературы. *Офтальмология*. 2020;17(4):669–675. doi: 10.18008/1816-5095-2020-4-669-675.
4. Роды одноплодные, родоразрешение путем кесарева сечения: клинические рекомендации. 24.06.2021. Утверждены Минздравом РФ.
5. Ku C.A., Wei L.W., Sieving P.A. X-Linked Retinoschisis. *Cold Spring Harbor perspectives in medicine*. 2023;13(9):a041288. doi: 10.1101/cshperspect.a041288.
6. Витрэктомия с частичным пилингом ВПМ, щадящим фовеальную зону, при миопическом макулярном ретиношизисе: структурные и функциональные результаты. *Новое в офтальмологии*. 2021;2:20–21. EDN SRNPJI.
7. Carr E.R. Retinoschisis: splitting hairs on retinal splitting. *Clinical & experimental optometry*. 2020;103(5):583–589. doi: 10.1111/cxo.12977.
8. Шаимова В.А., Шаимов Т.Б., Бойко Э.В. Отдаленные результаты профилактического лазерного лечения тракционных симптоматических клапанных разрывов сетчатки. *Вестник офтальмологии*. 2020;136(3):32–38. doi: 10.17116/oftalma202013603132.

9. Shemer A., Zloto K., Peretz Z. et al. Rates of recurrent retinal detachment after vaginal versus cesarean deliveries: a retrospective analysis and review of the literature. *Retina*. 2024;44(1):78–82. doi: 10.1097/IAE.0000000000003909.

10. Юсеф Ю.Н., Петрачков Д.В., Коробов Е.Н. Развитие лазерных технологий в витреоретинальной хирургии (обзор литературы). *Проблемы социальной гигиены, здравоохранения и истории медицины*. 2023;31(2):210–214. doi: 10.32687/0869-866X-2023-31-2-210-214.

11. Рогожина И.В., Губанов А.А. Случай ювенильного X-сцепленного ретиношизиса в условиях поликлиники. *Российская детская офтальмология*. 2020;4:50–52. doi: 10.25276/2307-6658-2020-4-48-50. EDN NZZDRP.

12. Велieва И.А., Сурнина З.В. Показания к применению лазерной коагуляции сетчатки в лечении ретиношизиса и ретрогенной отслойки сетчатки. *Вестник офтальмологии*. 2020;136(6):50–56. doi: 10.17116/oftalma202013606150.

REFERENCES

1. Sibirskaya E.V., Shelkovnikova T.V., Turgunova G.M. et al. Prevention of retinal detachment in pregnant women with thrombophilia. *Trudnyi patsient*. 2019;17(5):28–31. (In Russ.) doi: 10.24411/2074-1995-2019-10038.

2. Myagkov A.V., Zenkova E.S. Pathogenesis of progressive myopia (literature review). *Glaz = Eye*. 2023;25(4):312–320. (In Russ.) doi: 10.33791/2222-4408-2023-4-312-320.

3. Kazajkin V.N., Ponomarev V.O., Lizunov A.V. et al. The current role and prospects of electrophysiological research methods in ophthalmology. Literature review. *Oftal'mologiya = Ophthalmology in Russia*. 2020;17(4):669–675. (In Russ.) doi: 10.18008/1816-5095-2020-4-669-675.

4. Singleton births, delivery by cesarean section. Clinical recommendations. 24.06.2021. Approved by the Ministry of Health of the Russian Federation. (In Russ.).

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

Информация об авторах

И.А. Велieва – кандидат медицинских наук, врач-офтальмолог, Научно-исследовательский институт глазных болезней имени М.М. Краснова, Москва, Россия; ✉ inji@list.ru

И.Д. Иванникова – врач-офтальмолог, Научно-исследовательский институт глазных болезней имени М.М. Краснова, Москва, Россия; irinal5popova@ya.ru

Статья поступила в редакцию 03.07.2024; одобрена после рецензирования 12.10.2024; принята к публикации 18.11.2024.

Competing interests. The authors declare that they have no competing interests.

Information about the authors

I.A. Velieva – Candidate of Medical Sciences, Ophthalmologist, M.M. Krasnov Scientific Research Institute of Eye Diseases, Moscow, Russia; ✉ inji@list.ru

I.D. Ivannikova – ophthalmologist, M.M. Krasnov Scientific Research Institute of Eye Diseases, Moscow, Russia; irinal5popova@ya.ru

The article was submitted 03.07.2024; approved after reviewing 12.10.2024; accepted for publication 18.11.2024.

Разработка и валидация метода скрининга ингибиторов инфламмосомы NLRP3 на первичных макрофагах мышей C57bl/6j

Р.Д. Данилов , Е.В. Соколова, Е.К. Захарова, Д.А. Бабков

Волгоградский государственный медицинский университет, Волгоград, Россия

Аннотация. Инфламмосомы представляют собой высокомолекулярные белковые комплексы, активируемые различными клеточными паттернами и играющие ключевую роль в сигнальных путях врожденного иммунного ответа. Наиболее изученной является инфламмосома NLRP3, благодаря ее способности распознавать широкий спектр эндогенных и экзогенных активаторов, что обуславливает ее участие в патогенезе воспалительных и метаболических заболеваний, включая диабет, атеросклероз и нейродегенеративные патологии. Ингибирование активации NLRP3 является перспективным направлением поиска новых способов терапии ассоциированных с воспалением заболеваний. Выполнено выделение перитонеальных мышиных макрофагов и проведено исследование активности инфламмосомы NLRP3. Определены оптимальные условия проведения эксперимента и выполнена оценка качества методики по Z-фактору с использованием в качестве стандартного препарата глибенкламида.

Ключевые слова: NLRP3, ингибиторы, макрофаги, ИЛ-1 β , клеточная площадь

Финансирование. Исследование выполнено при финансовой поддержке гранта РФФИ №24-25-20154.

ORIGINAL RESEARCHES

Original article

Development and validation of a method for screening NLRP3 inflammasome inhibitors on primary macrophages from C57bl/6j mice

R.D. Danilov , E.V. Sokolova, E.K. Zakharova, D.A. Babkov

Volgograd State Medical University, Volgograd, Russia

Abstract. Inflammasomes are high-molecular-weight protein complexes that are activated by various cellular patterns and play a key role in the signalling pathways of the innate immune response. The NLRP3 inflammasome is the most studied due to its ability to recognise a wide range of endogenous and exogenous activators, which explains its involvement in the pathogenesis of inflammatory and metabolic diseases, including diabetes, atherosclerosis and neurodegenerative pathologies. Inhibition of NLRP3 activation is a promising avenue for finding novel therapies for inflammation-associated diseases. Peritoneal murine macrophages were isolated and NLRP3 inflammasome activity was investigated. Optimal experimental conditions were determined and the quality of the technique was assessed using the Z-factor.

Keywords: NLRP3, inhibitors, macrophages, IL-1 β , cell area

Funding. The study was carried out with the financial support of the RGNF grant No. 24-25-20154.

Инфламмосомы можно определить как высокомолекулярные белковые олигомеры, образующиеся в ответ на различные паттерны, и, являющиеся важными сигнальными молекулами врожденного иммунного ответа [1]. В настоящее время NLRP3 является наиболее распространенной и изученной инфламмосомой из-за ее набора активаторов и aberrантной активации в ряде воспалительных заболеваний [2]. Канонический путь активации инфламмосомы NLRP3 является каспаза-1-зависимым, в результате которого увеличивается уровень транскрипции неактивных предшественников про-ИЛ-1 β , про-ИЛ-18 и прокаспазы-11. Вторичный воспалительный сигнал запускает формирование инфламмосомы. Неканонический путь

активации инфламмосомы NLRP3 запускается внутриклеточным бактериальным липополисахаридом (ЛПС) и активирует другие каспазы, такие как каспаза-11.

В отличие от других сенсорных белков, NLRP3 может распознавать множество различных факторов, обусловленных не только патогеном, но и окружающей средой или хозяином, поэтому умеренная активация инфламмосомы NLRP3 повышает защиту организма от бактерий, вирусов и паразитов, а аномальная активация инфламмосомы NLRP3 считается инициатором при различных заболеваниях человека, таких как метаболический синдром, сахарный диабет 2-го типа, подагра, атеросклероз и нейродегенеративные заболевания [1, 3].

В частности, длительная активация инфламмосомы NLRP3 в макрофагах, инфильтрирующих жировую ткань, приводит к метаболическому воспалению, которое еще больше усиливает воспалительную среду в чувствительных к инсулину тканях [4].

Также было обнаружено, что инфламмосома NLRP3 играет важную роль в различных физиологических патологических процессах, в том числе, связана с некоторыми возрастными заболеваниями: развитием резистентности к инсулину, болезни Альцгеймера, Паркинсона, старением сердечно-сосудистой системы, потерей слуха и зрения [5].

Известны молекулы, которые действуют как ингибиторы воспаления NLRP3, что достигается путем ингибирования АТФ-чувствительных калиевых каналов (Глибурид), ингибирования активации каспазы-1 (Партенолид), ингибирования активности АТФазы NLRP3 (Партенолид, Вау 11-7082, производное акриламида), ингибирования высвобождения ИЛ-1 β (MCC950) и ингибирования АТФ-рецептора P2X7 (AZD9056) [6].

ЦЕЛЬ РАБОТЫ

Оптимизация метода определения активности NLRP3 в целях поиска новых ингибиторов активации инфламмосомы.

МЕТОДИКА ИССЛЕДОВАНИЯ

Материалы и оборудование. Используются мыши-доноры линии C57BL/6J, без специфических патогенов, в возрасте 3–6 мес. Содержание животных должно осуществляться в оборудованных вивариях и отвечать Международным рекомендациям Европейской конвенции по защите позвоночных животных, используемых при экспериментальных исследованиях и правилам лабораторной практики при проведении доклинических исследований в РФ. Активность NLRP3 определяется по образованию ИЛ-1 β с помощью коммерческих ИФА-наборов (Cloud-Clone, Китай) и изменению площади стимулированных ЛПС + АТФ мышечных макрофагов. Реактивы, используемые в эксперименте, предпочтительно приобретать у проверенных поставщиков – Sigma Aldrich (США), Диа-М (Россия), ПанЭко (Россия) и других.

Выделение перитонеальных макрофагов. Животным в асептических условиях с помощью стерильного одноразового шприца на 5 мл вводят внутривентриально по 2 мл 3%-го раствора ферментативного пептона. Следует избегать попадания иглы в мочевой пузырь, кишечник и печень. Мышей экспонируют в течение 3 суток и подвергают эвтаназии методом цервикальной дислокации с последующей фиксацией на препаровальном столе. Важно делать эвтаназию быстро и аккуратно во избежание попадания крови в брюшную полость. Одновременно возможно умерщвление 2–5 мышей в зависимости от опыта специалиста. Место разреза

обрабатывают 70%-м спиртом и послойно стерильными ножницами вскрывают брюшину «конвертом», обнажая стенку брюшной полости (рис. 1). Заполняют брюшную полость 10 мл охлажденным до +4–6 °С раствором Хенкса (без ионов Ca²⁺ и Mg²⁺, без фенолового красного) в объеме 5 мл с помощью стерильного одноразового шприца. Используя одноканальный дозатор со стерильным наконечником, лаваж аспирируют и переносят в стерильные пробирки объемом 15 мл, которые держат на льду в целях предотвращения адгезии клеток перитонеального экссудата к пластиковой стенке (рис. 1). Пробирки заполняются до метки. После каждой мыши инструменты и препаровальный стол тщательно обрабатывают 70%-м спиртом.

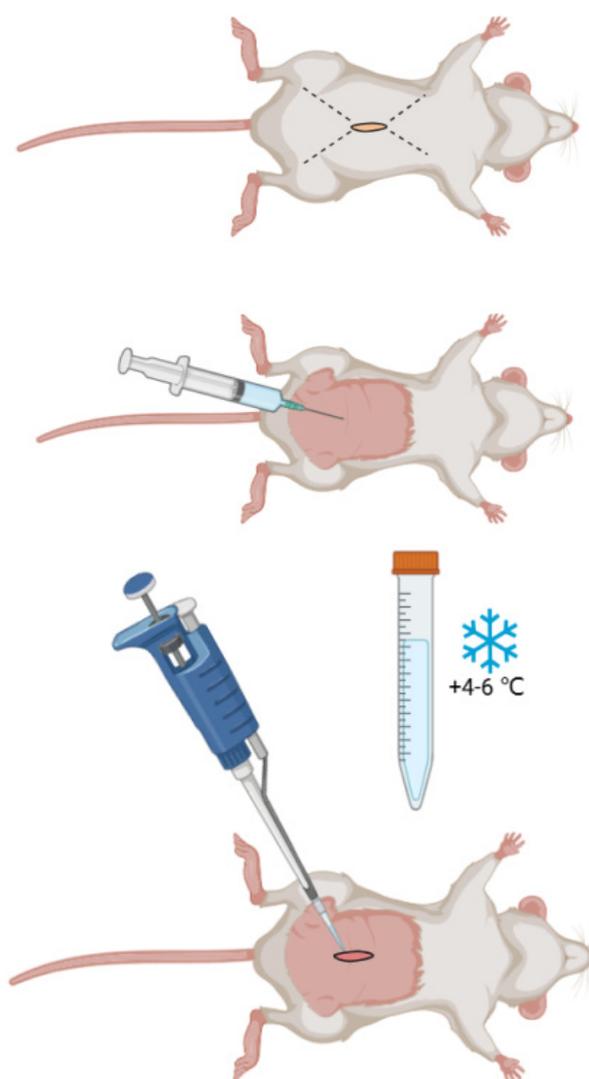


Рис. 1. Схема сбора перитонеального экссудата

Лаваж центрифугируют при 250 г в течение 10 мин. Надосадочную жидкость отбрасывают, осадок ресуспендируют охлажденным раствором Хенкса. Суспензию центрифугируют при 250 г в течение 5 мин, надосадочная

жидкость снова отбрасывается, осадок тщательно ресуспендируют охлажденной полной питательной средой до объема 1 мл, представляющей собой раствор питательной среды DMEM с 2 мМ глутамина и содержанием глюкозы 4,5 г/л, дополненный 10%-й инактивированной телячьей эмбриональной сывороткой и смесью пенициллина и стрептомицина в концентрации 50 ЕД/мл. Из пробирок отбирают 10 мкл первичной клеточной суспензии и проводят окраску с 10 мкл 0,4%-го трипанового синего в стерильных эппендорфах. Проводят подсчет клеток на камере Горяева. Разводят суспензию охлажденной полной питательной средой до концентрации $1,5-2 \times 10^6$ клеток/мл. Полученную клеточную суспензию вносят по 100 мкл в лунку культурального планшета (активные лунки). Краевые лунки заполняются только 250 мкл дистиллированной воды (рис. 2).

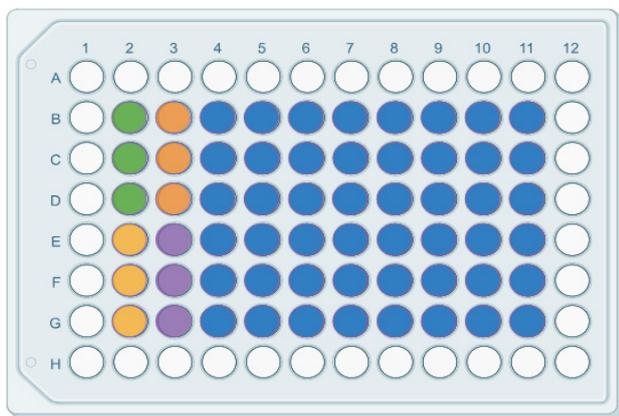


Рис. 2. Схема 96-луночного культурального планшета. Белым цветом обозначены краевые лунки, зеленым – интактные, желтым – ЛПС-контроль, оранжевым – ЛПС+АТФ-контроль, фиолетовым – лунки препарата сравнения, синие – опытные

Инкубируют в течение 2 ч в CO₂-инкубаторе (уровень CO₂ 5 %, температура 37 °С). Затем промывают лунки планшета от погибших и не прикрепившихся макрофагов и других клеточных субпопуляций с помощью раствора Хенкса или DMEM (37 °С). После промывки доводят полной питательной средой до объема 180 мкл/лунка и инкубируют в течение 18 ч.

Исследование активности инфламмосомы NLRP3. Вносят ЛПС (*E. coli* O127:B8, Sigma, США) в лунки планшета (за исключением интактных) в конечной концентрации 10 мкг/мл (рис. 2). Инкубируют в течение 24 ч и вносят исследуемые вещества. Конечная концентрация составляет 100 мкМ (скрининговая концентрация) или используется диапазон концентраций 0,1–100 мкМ для определения зависимости «концентрация-активность». Обработка клеток веществами длится 1 ч в инкубаторе, после чего в лунки (за исключением ЛПС-контроля и интактных) вносят раствор АТФ с конечной концентрацией 5 мМ (рис. 2). После

1,5-часовой инкубации с раствором АТФ делается забор супернатанта для определения ИЛ-1β с помощью ИФА-наборов (Cloud-Clone, Китай). Супернатант допустимо заморозить, если не планируется использовать его сразу. Также целесообразно определение цитотоксичности соединений методом ЛДГ-теста [7]. После забора супернатанта клетки проводят окраску макрофагов по Май-Грюнвальду с целью измерения клеточной площади и оценки морфологических изменений.

Обработка результатов. Измерения и расчет IC₅₀ исследуемых веществ и препарата сравнения проводятся в трех независимых экспериментах. Данные обрабатываются с использованием MS Excel и GraphPad Prism 8.4.3. Величины IC₅₀ вычисляют с помощью нелинейной 3-параметрической регрессии. Статистическая значимость определяется с применением непараметрического критерия Краскела – Уоллиса с пост-тестом Данна.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Определили влияние различных факторов на продукцию ИЛ-1β, таких как продолжительность стимуляции макрофагов (время инкубации) и конечная концентрация ЛПС и АТФ в питательной среде. Показано, что наиболее оптимальной является 24-часовая обработка клеток 10 мкг/мл ЛПС. При этом последующая активация инфламмосом раствором АТФ в конечной концентрации 5 мМ существенно увеличивает продукцию интерлейкина. Напротив, при концентрации 1 мМ АТФ в питательной среде эффект менее выражен, а использование более концентрированных растворов (10 мМ) не дает значимого прироста продукции ИЛ-1β, что, по-видимому, свидетельствует о достижении клетками «метаболического максимума» (рис. 3).

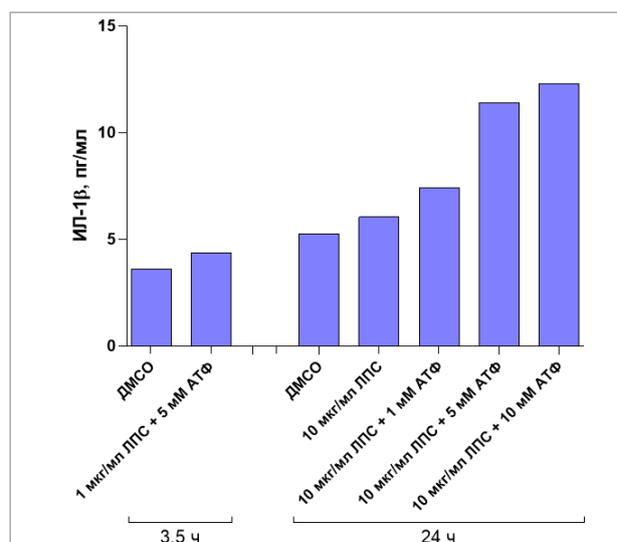


Рис. 3. Секреция ИЛ-1β через 3,5 ч и 24 ч после стимуляции ЛПС перитонеальных макрофагов

Было оценено влияние глибенкламида на синтез ИЛ-1 β в диапазоне концентраций 0,001–50 мкМ (рис. 4). Также оценивали изменение площади макрофагов, обработанных данным препаратом в диапазоне концентраций 0,1–100 мкМ (рис. 5).

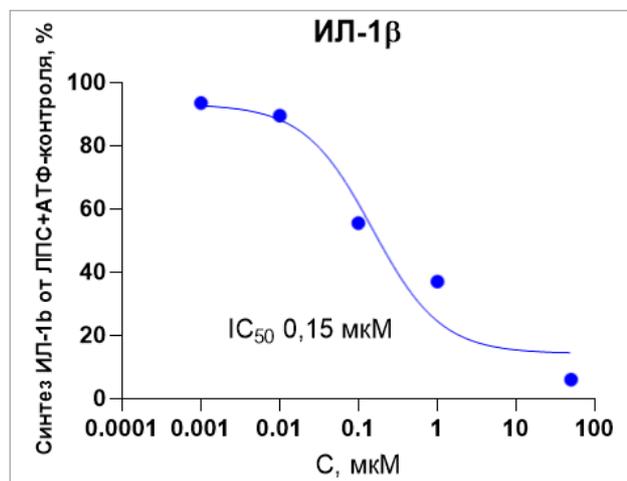
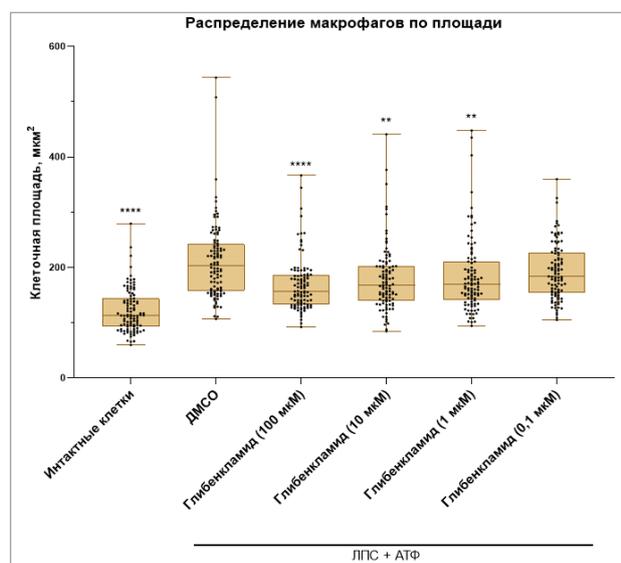


Рис. 4. Зависимость «концентрация-активность» глибенкламида на секрецию ИЛ-1 β



* $p < 0,05$; ** $p < 0,005$; *** $p < 0,001$; **** $p < 0,0001$

Рис. 5. Снижение площади стимулированных ЛПС + АТФ макрофагов под действием глибенкламида в диапазоне концентраций 0,1–100 мкМ ($n = 100$). Статистическая значимость по сравнению с контролем ЛПС + АТФ. Тест Краскела – Уоллиса с посттестом Данна

Для оценки качества методики рассчитали Z-фактор по формуле:

$$Z = 1 - \frac{3 * (\sigma_p + \sigma_n)}{|\mu_p - \mu_n|}$$

где σ_p и σ_n – стандартные отклонения положительного (ЛПС + АТФ) и отрицательного (интакт) контроля; μ_p и μ_n – средние значения положительного и отрицательного контроля соответственно. $Z < 0$ является неприемлемым; $0 \leq Z < 0,5$ означает среднее качество; $0,5 \leq Z < 1$ – отличное качество; $Z = 1$ – идеальный показатель [8]. В использованных нами условиях значение Z-фактора составило 0,81.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В результате исследования были подобраны оптимальные концентрации ЛПС и АТФ, а также время инкубации перитонеальных макрофагов мышей. Оценкой оптимальных условий проведения исследования послужило значение Z-фактора. На основании выбранных условий была оценена ингибиторная активность глибенкламида в отношении активации NLRP3 стимулированных ЛПС + АТФ мышинных макрофагов по показателям синтеза ИЛ-1 β и клеточных площадей.

СПИСОК ИСТОЧНИКОВ / REFERENCES

1. Angosto-Bazarrá D., Molina-López C., Peñín-Franch A. et al. Techniques to study inflammasome activation and inhibition by small molecules. *Molecules*. 2021;26(6):1704. doi: 10.3390/molecules26061704.
2. Blevins H. M., Xu Y., Biby, S. et al. The NLRP3 inflammasome pathway: A review of mechanisms and inhibitors for the treatment of inflammatory diseases. *Frontiers in Aging Neuroscience*. 2022;14:879021. doi: 10.3389/fnagi.2022.879021.
3. Jiang H., He H., Chen Y. et al. Identification of a selective and direct NLRP3 inhibitor to treat inflammatory disorders. *Journal of Experimental Medicine*. 2017;214(11):3219–3238. doi: 10.1084/jem.20171419.
4. Jiang H., Gong T., Zhou R. The strategies of targeting the NLRP3 inflammasome to treat inflammatory diseases. *Advances in immunology*. 2020;145:55–93. doi: 10.1016/bs.ai.2019.11.003.
5. Yuan Z., Yu D., Gou T. et al. Research progress of NLRP3 inflammasome and its inhibitors with aging diseases. *European Journal of Pharmacology*. 2020;957:175931. doi: 10.1016/j.ejphar.2023.175931.
6. Abdullaha M., Mohammed S., Ali M. et al. Discovery of quinazolin-4(3H)-ones as NLRP3 inflammasome inhibitors: computational design, metal-free synthesis, and in vitro biological evaluation. *The Journal of Organic Chemistry*. 2023;84(9):5129–5140. doi: 10.1021/acs.joc.9b00138.
7. Allen M., Millett P., Dawes E. et al. Lactate dehydrogenase activity as a rapid and sensitive test for the quantification of cell numbers in vitro. *Clinical Materials*. 1994;16(4):189–194. doi: 10.1016/0267-6605(94)90116-3.
8. Zhang J., Chung T.D.Y., Oldenburg K.R. A Simple Statistical Parameter for Use in Evaluation and Validation of High Throughput Screening Assays. *Journal of Biomolecular Screening*. 1999;4(2):67–73. doi: 10.1177/108705719900400206.

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

Информация об авторах

Роман Дмитриевич Данилов – аспирант кафедры фармакологии и биоинформатики, лаборант-исследователь лаборатории метаботропных лекарственных средств, Научный центр инновационных лекарственных средств с опытно-промышленным производством, Волгоградский государственный медицинский университет, Волгоград, Россия; ✉ romkan43@gmail.com

Елена Вячеславовна Соколова – аспирант кафедры фармакологии и биоинформатики Научный центр инновационных лекарственных средств с опытно-промышленным производством, Волгоградский государственный медицинский университет, Волгоград, Россия; sokolova210795@gmail.com

Екатерина Константиновна Захарова – кандидат химических наук, доцент, доцент кафедры химии, лаборант-исследователь лаборатории метаботропных лекарственных средств, Научный центр инновационных лекарственных средств с опытно-промышленным производством, Волгоградский государственный медицинский университет, Волгоград, Россия; ekzakharova1@gmail.com

Денис Александрович Бабков – доктор фармацевтических наук, профессор, профессор кафедры фармакологии и биоинформатики, директор Научного центра инновационных лекарственных средств с опытно-промышленным производством, старший научный сотрудник лаборатории метаботропных лекарственных средств, Научный центр инновационных лекарственных средств с опытно-промышленным производством, Волгоградский государственный медицинский университет, Волгоград, Россия; denis.a.babkov@gmail.com

Статья поступила в редакцию 14.08.2024; одобрена после рецензирования 26.10.2024; принята к публикации 18.11.2024.

Competing interests. The authors declare that they have no competing interests.

Information about the authors

Roman D. Danilov – postgraduate student of the Department of Pharmacology and Bioinformatics, laboratory assistant researcher at the Laboratory of Metabotropic Medicines, Scientific Center for Innovative Medicines with Pilot Production, Volgograd State Medical University, Volgograd, Russia; ✉ romkan43@gmail.com

Elena V. Sokolova – Postgraduate student of the Department of Pharmacology and Bioinformatics, Scientific Center for Innovative Medicines with Pilot Production, Volgograd State Medical University, Volgograd, Russia; sokolova210795@gmail.com

Ekaterina K. Zakharova – Candidate of Chemical Sciences, Associate Professor, Associate Professor of the Department of Chemistry, Laboratory Assistant Researcher at the Laboratory of Metabotropic Medicines, Scientific Center for Innovative Medicines with Pilot Production, Volgograd State Medical University, Volgograd, Russia; ekzakharova1@gmail.com

Denis A. Babkov – Doctor of Pharmaceutical Sciences, Professor, Professor of the Department of Pharmacology and Bioinformatics, Director of the Scientific Center for Innovative Medicines with Pilot Production, Senior Researcher at the Laboratory of Metabotropic Medicines, Scientific Center for Innovative Medicines with Pilot Production, Volgograd State Medical University, Volgograd, Russia; denis.a.babkov@gmail.com

The article was submitted 14.08.2024; approved after reviewing 26.10.2024; accepted for publication 18.11.2024.

Возможности гистологического исследования в изучении достаточности насыщения роговицы раствором рибофлавина при проведении частичной дезэпителизации

Е.Г. Солодкова^{1,2}✉, С.Б. Измайлова³, И.Н. Захаров⁴, В.П. Фокин², С.В. Балалин^{1,2},
В.Л. Загребин¹, Е.В. Лобанов², В.Х. Лэ⁴

¹ Волгоградский государственный медицинский университет, Волгоград, Россия

² Микрохирургия глаза имени академика С. Н. Федорова, Волгоградский филиал, Волгоград, Россия

³ Микрохирургия глаза имени академика С. Н. Федорова, Москва, Россия

⁴ Волгоградский государственный технический университет, Волгоград, Россия

Аннотация. Проведен сравнительный анализ насыщения роговицы раствором рибофлавина при стандартной, модифицированной и трансэпителиальной методиках кросслинкинга роговичного коллагена на 15 свиных кадаверных глазах с помощью гистологического метода исследования. Результаты исследования подтвердили необходимость проведения дезэпителизации роговицы для обеспечения достаточности насыщения роговицы раствором рибофлавина. Частичная дезэпителизация в области кератоконуса допустима при проведении ультрафиолетового кросслинкинга роговичного коллагена (УФ-КРК), поскольку, по результатам гистологического метода исследования, отмечается распространение раствора рибофлавина в строму роговицы под интактный эпителий.

Ключевые слова: рибофлавин, кросслиндинг роговичного коллагена, математическое моделирование

ORIGINAL RESEARCHES

Original article

doi: <https://doi.org/10.19163/1994-9480-2024-21-4-56-62>

Possibilities of histological examination in studying the adequacy of corneal saturation with riboflavin solution during partial deepithelization

E.G. Solodkova^{1,2}✉, S.B. Izmailova³, I.N. Zakharov⁴, V.P. Fokin², S.V. Balalin^{1,2},
V.L. Zagrebin¹, E.V. Lobanov², V.H. Le⁴

¹ Volgograd State Medical University, Volgograd, Russia

² Eye Microsurgery named after Academician S.N. Fedorov, Volgograd branch, Volgograd, Russia

³ Eye Microsurgery named after Academician S.N. Fedorov, Moscow, Russia

⁴ Volgograd State Technical University, Volgograd, Russia

Abstract. A comparative analysis of corneal saturation with riboflavin solution during standard, modified and transepithelial techniques of corneal collagen crosslinking on 15 porcine cadaveric eyes using the histologic method of investigation was carried out. The results of the study confirmed the need for corneal de-epithelialization to ensure sufficient saturation of the cornea with riboflavin solution. Partial de-epithelization in the area of keratoconus is admissible at carrying out ultraviolet crosslinking of corneal collagen (UV-CXL), because, according to the results of the histological method of research, there is a spreading of riboflavin solution into the corneal stroma under the intact epithelium.

Keywords: riboflavin, corneal collagen crosslinking, mathematical modeling

Кератоконус является прогрессирующим, невоспалительным, двусторонним (но обычно асимметричным) заболеванием роговицы, которое характеризуется истончением, ослаблением и эктазией ее парааксиальных зон, что приводит к искажению роговичной поверхности [1].

Для лечения начальных стадий кератоконуса применяется ультрафиолетовый кросслиндинг роговичного коллагена (УФ-КРК), разработанный в конце 1990-х гг.

группой авторов из Дрезденского университета, обеспечивающий образование новых ковалентных связей между волокнами коллагена роговицы при фотополимеризации ее стромальных волокон за счет комбинированного воздействия фотосенсибилизатора – 0,1%-го раствора рибофлавина и ультрафиолетового излучения с длиной волны 365 нм [2]. Кросслиндинг роговичного коллагена выполняется путем полной механической дезэпителизации зоны роговицы диаметром 7–9 мм, что обеспечивает

глубокое проникновение рибофлавина в строму роговицы [3]. Главный недостаток классической методики УФ-КРК состоит в длительном и сложном периоде реабилитации, обусловленном обширной зоной дезэпителизированной роговицы и выраженным болевым синдромом в раннем послеоперационном периоде. По настоящее время исследователями ведется поиск возможных путей усовершенствования классической методики УФ-КРК, чтобы улучшить переносимость операции пациентами, повысить ее эффективность [4, 5, 6, 7, 8, 9]. Основным направлением научного поиска по оптимизации классической методики кросслинкинга на в настоящее время является изучение биомеханических свойств роговицы, а также клиническое подтверждение идеи локального изменения биомеханических свойств роговицы при развитии кератоконуса [10]. Возможность оценить биоме-

ханику роговицы *in vivo* в центральной оптической зоне появилась с внедрением в клиническую практику пневмотонометров с функцией анализа, возникающей под действием воздушного импульса деформации роговицы [11, 12, 13, 14, 15, 16]. Исследование биомеханики иных зон роговицы осуществимо только с помощью математической модели роговицы, построенной на основе метода конечных элементов [17, 18, 19, 20, 21, 22]. В Клинике Волгоградского филиала разработана персонализированная топографически и томографически ориентированная локальная методика УФ-КРК, заключающаяся в определении на основе математического моделирования распределения интенсивностей напряжений и деформаций в объеме роговицы у пациента с кератоконусом, определении положения и размеров ослабленной области роговицы (рис. 1 а, б).

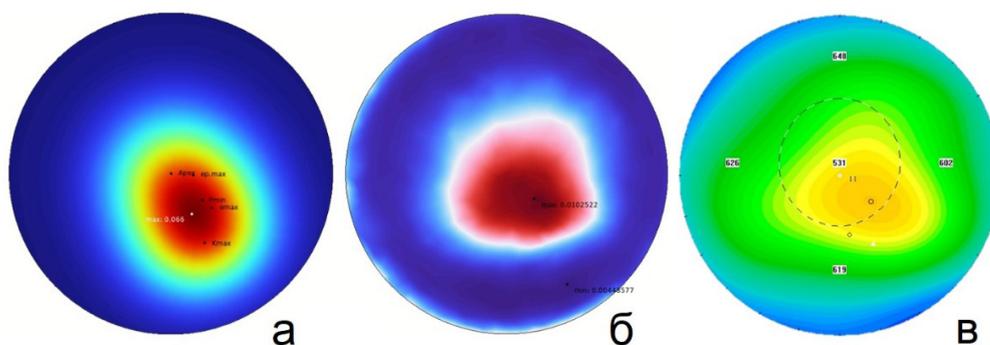


Рис. 1. Компьютерная модель роговицы с кератоконусом:

а – распределение коэффициента снижения жесткости роговицы, б – распределение интенсивности деформации роговицы, в – карта пахиметрии пациента

Обозначение границ искомой зоны кератоконуса при проведении персонализированной методики УФ-КРК обеспечивается топографически-ориентированной дезэпителизацией в режиме частичной фототерапевтической кератэктомии (ФТК) с помощью эксимерного лазера [23]. Насыщение роговицы раствором рибофлавина выполняется как и при стандартной методике кросслинкинга. Воздействие УФ-облучением осуществляют как на участок дезэпителизированной роговицы в области кератоконуса, где получают максимальное насыщение фотосенсибилизатором и происходит стандартный ультрафиолетовый кросслинкинг, так и на перифокальную зону недеэпителизированной роговицы, где происходит трансэпителиальный ультрафиолетовый кросслинкинг с более поверхностным эффектом (рис. 2).

Одним из условий, обеспечивающих безопасность и эффективность проведения операции УФ-КРК, является достижение достаточного уровня насыщения роговицы раствором рибофлавина как в толщине роговицы, так и по площади. В ходе экспериментального этапа работы был применен гистологический метод исследования достаточности насыщения роговицы раствором рибофлавина [24],

позволяющий оценить морфологические изменения в строме роговицы при проведении стандартной и модифицированной методики ультрафиолетового кросслинкинга роговичного коллагена.



Рис. 2. Этап УФ-облучения при проведении модифицированной методики кросслинкинга роговичного коллагена

ЦЕЛЬ РАБОТЫ

Оценить достаточность насыщения роговицы 0,1%-м раствором рибофлавина «Декстралинк» с помощью гистологического метода исследования при выполнении модифицированной методики кросслинkingа роговичного коллагена в сравнении со стандартной методикой.

МЕТОДИКА ИССЛЕДОВАНИЯ

Исследование проводилось на 15 свиных кадаверных глазах (давность забора – 2 часа). Кадаверные глаза были распределены в 3 группы: 1-я группа (5 глаз) – глаза, подвергшиеся модифицированной методике Уф-КРК, 2-я группа (5 глаз) – глаза, подвергши-

еся стандартной методике Уф-КРК, в 3-ю группу вошли 5 интактных глаз, где насыщение 0,1%-м раствором рибофлавина и дальнейшее УФ-облучение проходило без предварительной дезэпителизации.

В ходе эксперимента каждый глаз помещали в держатель, для создания необходимого уровня тургора глазного яблока, после чего в 1-й группе проводили эксимерлазерную абляцию зоной диаметром 5,0 мм круглой формы на глубину 20 мкм эпителиального слоя, под контролем интраоперационной on-line пахиметрии (опция эксимерного лазера Schwind – Amaris 1050), во 2-й группе эпителий удаляли механически в центральной оптической зоне диаметром 8 мм, в 3-й группе дезэпителизация не проводилась (рис. 3).

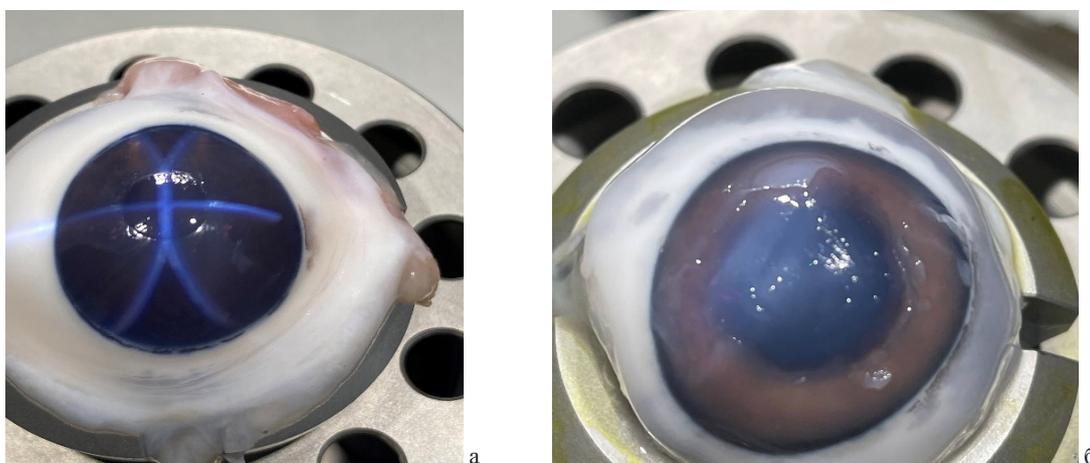


Рис. 3. Фото роговиц свиных кадаверных глаз после проведения частичной эксимерлазерной (а) и полной механической (б) дезэпителизации

Далее, во всех группах осуществлялось насыщение роговицы 0,1%-м раствором рибофлавина на декстране Т500 «Декстралинк» путем инстилляций каждые 2 мин в течение 30 мин (рис. 4), затем проводил-

ся этап УФ облучения в течение 10 мин мощностью 18 мВт/см², после чего роговицы изолировались и погружались для фиксации в 10%-й раствор забуференного формалина на 2 дня.

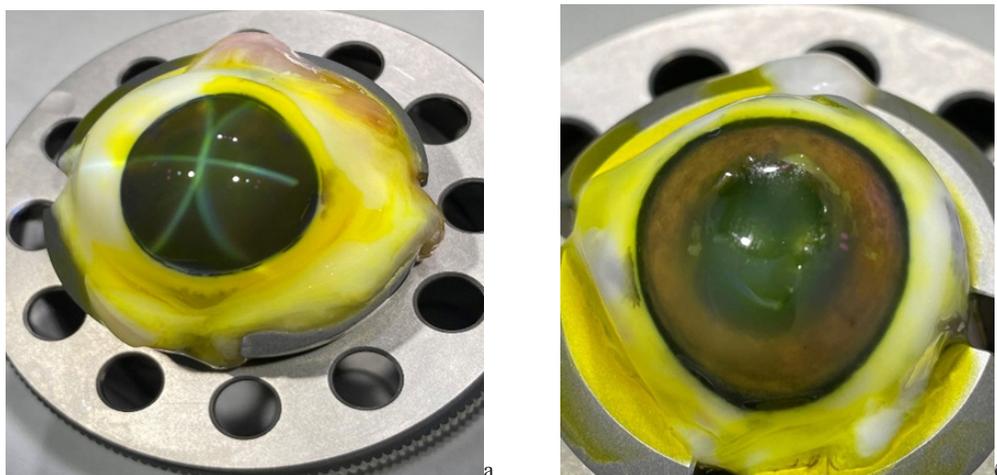


Рис. 4. Фото роговиц свиных кадаверных глаз на этапе насыщения роговицы раствором рибофлавина после проведения частичной эксимерлазерной (а) и полной механической (б) дезэпителизации

Для дальнейшего гистологического исследования проводилось обезвоживание роговиц в возрастающей концентрации спиртов, просветление в ксилоле и заливка в парафин. Изготовление срезов проводилось на ротационном микрократоме Leica 2160 (Германия). Серийные поперечные срезы роговицы помещались на предметные стекла с poly-L-Lysin (Menzel-Glaser).

При окраске по Ван Гизону срезы перекрашивались в свежеприготовленном гематоксилине Вейгерта с выдержкой в нем 3–5 мин, после чего промывались в двух порциях водопроводной воды, ввиду обильного отхождения краски, окрашивались в пикрофуксине 2–3 мин, прополаскивались в воде в течение 5–10–15 с, проводились через 96°-й спирт с выдержкой в нем 1–2–3 мину и просветлялись в карбол-ксилоле с заключением в балзам.

Пикрофуксин обладает дифференцирующим действием (за счет пикриновой кислоты) по отношению к железному гематоксилину, почему и допускается перекрашивание последним. Качество окраски контролируется под микроскопом, для чего срез повторно извлекают из пикрофуксина и быстро прополаскивают в воде.

Срезы окрашивались по Ван Гизону для визуализации плотности и ориентации коллагеновых волокон в строме роговицы. Сравнивались результаты гистологического исследования интактных роговиц, а также подвергнутых стандартной и модифицированной методикам кросслинкинга роговичного коллагена.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

В первой группе в эксперименте полностью удался передний эпителий роговицы в зоне диаметром 8,0 мм. В препаратах роговицы, окрашенных по Ван Гизону, при полном отсутствии эпителия наблюдалось сохранение боуменовой мембраны в виде поверхностной гомогенной пластинки, в поверхностной строме – разобщение пучков коллагеновых волокон, появление обширных сливных межламеллярных лакунарных пространств между передней и средней стромой. При этом в толще средней и задней стромы наблюдались явления отека, инфильтрации ткани (рис. 5).

Во второй группе, где проводилась ограниченная по диаметру эксимерлазерная дезэпителизация на глубину $2/3$ эпителиального слоя с последующим механическим удалением оставшейся $1/3$ эпителия, визуализировались как дезэпителизованные участки, так и зоны с сохраненным эпителием, где определялась слоистость его строения от рядов кубических до плоских клеток без элементов ороговения (рис. 6). При окраске по Ван Гизону видно, что такие участки дезэпителизации дали возможность пройти раствору рибофлавина в строму роговицы на всю ее глубину, что отразилось в появлении лакунарных пространств на всей площади поперечного среза роговицы до десцеметовой

мембраны. Коллагеновые волокна при этом сохранили однонаправленность ориентации параллельно поверхности роговицы. Наибольшее разрыхление передней стромы роговицы отмечалось в проекции зоны дезэпителизации. Однако аналогичная картина с появлением большого количества лакунарных пространств между волокнами коллагена наблюдалась и под сохраненным эпителием, что говорит о наличии межламеллярного распространения раствора рибофлавина на область, превышающую по размерам зону дезэпителизации, что подтверждает целесообразность проведения дезэпителизации только в зоне кератоконуса и осуществления ультрафиолетового облучения как в зоне полной дезэпителизации, так и перифокально с захватом роговицы с сохраненным эпителием.

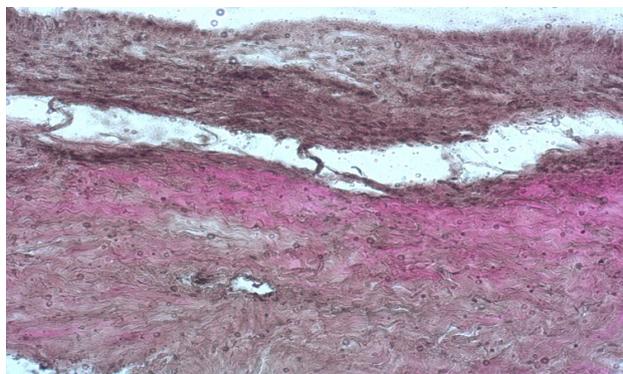


Рис. 5. Роговица свиного кадаверного глаза после полной механической дезэпителизации, окраска по Ван Гизону, об. $\times 10$

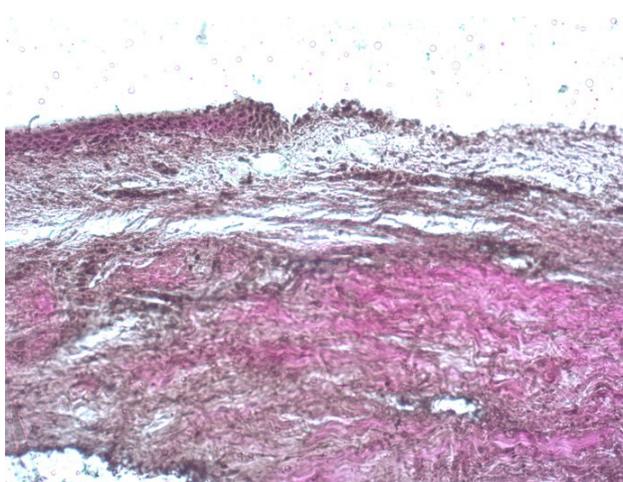


Рис. 6. Роговица свиного кадаверного глаза после проведения частичной эксимерлазерной дезэпителизации, окраска по Ван Гизону, об. $\times 10$

В группе интактных роговиц в препаратах визуализировались как сохраненный эпителий с единичными мелкими зонами десквамации поверхностных слоев клеток, боуменова мембрана и стромальный слой с явлениями отека и набухания, но без наличия лаку-

между волокнами коллагена, что говорит о том, что интактный эпителий препятствует проникновению раствора рибофлавина в строму роговицы (рис. 7).

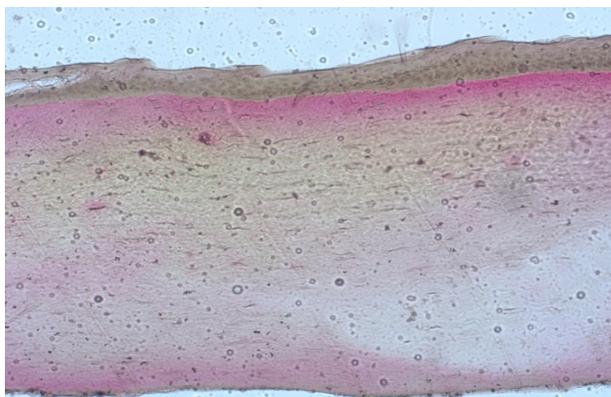


Рис. 7. Интактная роговица свиного кадаверного глаза, окраска по Ван Гизону, об. $\times 10$

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Применение гистологических методов исследования позволило доказать достаточность насыщения роговицы раствором рибофлавина при выполнении модифицированной методики в сравнении со стандартной методикой кроссликинга роговичного коллагена, что определяет безопасность модифицированной методики УФ-КРК. Также гистологический метод исследования позволяет обосновать необходимость проведения деэпителизации роговицы для обеспечения достаточности насыщения роговицы раствором рибофлавина. Частичная деэпителизация в области кератоконуса допустима при проведении Уф-КРК, поскольку, по результатам гистологического метода исследования, отмечается распространение раствора рибофлавина в строму роговицы под интактный эпителий.

СПИСОК ИСТОЧНИКОВ

1. Фейнбаум К. Современные аспекты этиопатогенеза и лечения кератоконуса. *Офтальмохирургия*. 2011;3:80–83.
2. Spoerl E., Wollensak G., Seiler T. Increased Resistance of Crosslinked Cornea against Enzymatic Digestion. *Current Eye Research*. 2004;29(1):35–40. doi: 10.1080/02713680490513182.
3. Wollensak G., Spoerl E., Seiler T. Riboflavin/Ultraviolet-A Induced Collagen – Crosslinking for the Treatment of Keratokonus. *American Journal of Ophthalmology*. 2003;135:620–627. doi: 10.1016/s0002-9394(02)02220-1.
4. Малюгин Б.Э., Измайлова С.Б., Шацких А.В. и др. Экспериментальное обоснование эффективности различных методов доставки рибофлавина в строму роговицы как начального этапа выполнения УФ-кроссликинга. *Офтальмохирургия*. 2014;1:24–29.
5. Борискина Л.Н., Блинкова Е.С., Солодкова Е.Г. Способ лечения кератоконуса. Патент РФ. № 2556791. Заявл. 09.06.2014. Оpubл. 20.07.2015. Бюл. 2015; 20.
6. Sinha Roy A., Dupps W.Jr. Patient-specific computational modeling of keratoconus progression and differential responses to collagen cross-linking. *Investigative Ophthalmology & Visual Science*. 2011;52:9174–9187. doi: 10.1167/iovs.11-7395.
7. Seiler T.G., Fischinger I., Koller T. et al. Customized corneal cross-linking: one-year results. *American Journal of Ophthalmology*. 2016;166:14–21. doi: 10.1016/j.ajo.2016.02.029
8. Shetty R., Pahuja N., Roshan T., Deshmukh R., Francis M., Ghosh A., PhD, Roy S. Customized corneal cross-linking using different UVA beam profiles. *Journal of Refractive Surgery*. 2017;33(10):676–682. doi: 10.3928/1081597X-20170621-07
9. Cassagne M., Pierné K., Galiacy S.D. et al. Customized topography-guided corneal collagen cross-linking for keratoconus. *Journal of Refractive Surgery*. 2017;33(5):290–297. doi: 10.3928/1081597X-20170201-02
10. Roberts C.J., Dupps W.Jr. Biomechanics of corneal ectasia and biomechanical treatments. *Journal of Cataract & Refractive Surgery*. 2014;40:991–998. doi: 10.1016/j.jcrs.2014.04.013.
11. Ambrosio R.Jr., Lopes B.T., Faria-Correia F. et al. Integration of Scheimpflug-based corneal tomography and biomechanical assessments for enhancing ectasia detection. *Journal of Refractive Surgery*. 2017;33(7):434–444. doi: 10.3928/1081597X-20170426-02/
12. Joda A.A., Shervin M.M., Kook D., Elsheikh A. Development and validation of a correction equation for Corvis tonometry. *Computer Methods in Biomechanics and Biomedical*. 2016;19:943–953. doi: 10.1080/10255842.2015.1077515.
13. Luce D.A. Determining in vivo biomechanical properties of the cornea with an ocular response analyzer. *Journal of Cataract & Refractive Surgery*. 2005;31(1):156–162. doi: 10.1016/j.jcrs.2004.10.044.
14. Roberts C.J., Mahmoud A.M., Bons J.P. et al. Introduction of two novel stiffness parameters at interpretation of air puff-induced biomechanical deformation response parameters with a dynamic Scheimpflug analyser. *Journal of Refractive Surgery*. 2017;33(4):266–273. doi: 10.3928/1081597X-20161221-03.
15. Izquierdo L., Gilani F., Henriquez M. et al. Independent population validation of the Belin/Ambrosio enhanced ectasia display: Implications for keratoconus studies and screening. *International Journal of Keratoconus and Ectatic Corneal Diseases*. 2014;3(1):1–8. doi: 10.5005/jp-journals-10025-1069.
16. Vinciguerra R., Elsheikh A., Roberts C.J. et al. Influence of pachymetry and intraocular pressure on dynamic corneal response parameters in healthy patients. *Journal of Refractive Surgery*. 2016;32:550–561. doi: 10.3928/1081597X-20160524-01.
17. Louise P. G. E., Marcella Q.S., Bernardo T.L., et al. A.Jr. Biomechanical diagnostics of the cornea. *Eye Vis (Lond)*. 2020;5:7–9. doi: 10.1186/s40662-020-0174-x.
18. Ambrosio R.Jr., Nogueira L.P., Caldas D.L., et al. Evaluation of corneal shape and biomechanics before LASIK. *International Ophthalmology Clinics*. 2011;51:11–38. doi: 10.1097/IIO.0b013e31820f1d2d.
19. Штейн А.А., Моисеева И.Н., Любимов Г.А. Математическая модель роговицы глаза с учетом экспоненциальной

нелинейности ее упругих свойств при условии геометрической малости деформаций. *Российский журнал биомеханики*. 2019;23(3):375–390.

20. Abyaneh M.H., Wildman R.D., Ashcroft I.A., Ruiz P.D. A hybrid approach to determining cornea mechanical properties in vivo using a combination of nano-indentation and inverse finite element analysis. *Journal of the Mechanical Behavior of Biomedical Materials*. 2013;27:239–248. doi: 10.1016/j.jmbbm.2013.05.016.

21. Pandolfi A. Cornea modelling. *Eye and Vision*. 2020;7:2. doi: 10.1186/s40662-019-0166-x.

22. Никитин И.С., Журавлев А.Б., Ирошников Н.Г. и др. Механико-математическая модель интрастромальной коррекции формы роговицы глаза при кератоконусе. *Российский журнал биомеханики*. 2017;21:404–417. doi: 10.15593/RZhBiomeh/2017.4.07.

23. Солодкова Е.Г., Малюгин Б.Э., Фокин В.П. и др. Анализ результатов модифицированной персонализированной топографически и томографически ориентированной методики ультрафиолетового кросслинкинга роговичного коллагена. *Вестник офтальмологии*. 2023;3:5–14. doi: 10.17116/oftalma20231390315.

24. Бикбов М.М., Шевчук Н.Е., Халимов Н.Б., Зайнуллина Н.Б. Экспериментальное исследование насыщенности роговицы и влаги передней камеры фотосенсибилизаторами. *VII Российский общенациональный офтальмологический форум: сборник научных трудов научно-практической конференции с международным участием*. 2014;2:401–405.

REFERENCES

1. Feinbaum K. Modern aspects of etiopathogenesis and treatment of keratoconus. *Oftal'mokhirurgiya = Fyodorov Journal of Ophthalmic Surgery*. 2011;3:80-83 (In Russ.).

2. Spoerl E., Wollensak G., Seiler T. Increased Resistance of Crosslinked Cornea against Enzymatic Digestion. *Current Eye Research*. 2004;29(1):35–40. doi: 10.1080/02713680490513182.

3. Wollensak G., Spoerl E., Seiler T. Riboflavin/Ultraviolet-A Induced Collagen – Crosslinking for the Treatment of Keratoconus. *American Journal of Ophthalmology*. 2003;135:620–627. doi: 10.1016/s0002-9394(02)02220-1.

4. Malyugin B.E., Izmailova S.B., Shatskikh A.V. et al. Experimental substantiation of the effectiveness of different methods of riboflavin delivery to the corneal stroma as the initial step of UV-crosslinking. *Oftal'mokhirurgiya = Fyodorov Journal of Ophthalmic Surgery*. 2014;1:24–29. (In Russ.).

5. Boriskina L.N., Blinkova E.S., Solodkova E.G. Method of keratoconus treatment. Patent of the Russian Federation. № 2556791. Zavl. 09.06.2014. Published. 20.07.2015. Bul. 2015; 20. (In Russ.).

6. Sinha Roy A., Dupps W.Jr. Patient-specific computational modeling of keratoconus progression and differential responses to collagen cross-linking. *Investigative Ophthalmology & Visual Science*. 2011;52:9174–9187. doi: 10.1167/iovs.11-7395.

7. Seiler T.G., Fischinger I., Koller T. et al. Customized corneal cross-linking: one-year results. *American Journal of Ophthalmology*. 2016;166:14–21. doi: 10.1016/j.ajo.2016.02.029

8. Shetty R., Pahuja N., Roshan T., Deshmukh R., Francis M., Ghosh A., PhD, Roy S. Customized corneal cross-linking using different UVA beam profiles. *Journal of Refractive Surgery*. 2017;33(10):676–682. doi: 10.3928/1081597X-20170621-07

9. Cassagne M., Pierné K., Galiacy S.D. et al. Customized topography-guided corneal collagen cross-linking for keratoconus. *Journal of Refractive Surgery*. 2017;33(5):290–297. doi: 10.3928/1081597X-20170201-02

10. Roberts C.J., Dupps W.Jr. Biomechanics of corneal ectasia and biomechanical treatments. *Journal of Cataract & Refractive Surgery*. 2014;40:991–998. doi: 10.1016/j.jcrs.2014.04.013.

11. Ambrosio R.Jr., Lopes B.T., Faria-Correia F. et al. Integration of Scheimpflug-based corneal tomography and biomechanical assessments for enhancing ectasia detection. *Journal of Refractive Surgery*. 2017;33(7):434–444. doi: 10.3928/1081597X-20170426-02/

12. Joda A.A., Shervin M.M., Kook D., Elsheikh A. Development and validation of a correction equation for Corvis tonometry. *Computer Methods in Biomechanics and Biomedical*. 2016;19:943–953. doi: 10.1080/10255842.2015.1077515.

13. Luce D.A. Determining in vivo biomechanical properties of the cornea with an ocular response analyzer. *Journal of Cataract & Refractive Surgery*. 2005;31(1):156–162. doi: 10.1016/j.jcrs.2004.10.044.

14. Roberts C.J., Mahmoud A.M., Bons J.P. et al. Introduction of two novel stiffness parameters at interpretation of air puff-induced biomechanical deformation response parameters with a dynamic Scheimpflug analyser. *Journal of Refractive Surgery*. 2017;33(4):266–273. doi: 10.3928/1081597X-20161221-03.

15. Izquierdo L., Gilani F., Henriquez M. et al. Independent population validation of the Belin/Ambrosio enhanced ectasia display: Implications for keratoconus studies and screening. *International Journal of Keratoconus and Ectatic Corneal Diseases*. 2014;3(1):1–8. doi: 10.5005/jp-journals-10025-1069.

16. Vinciguerra R., Elsheikh A., Roberts C.J. et al. Influence of pachymetry and intraocular pressure on dynamic corneal response parameters in healthy patients. *Journal of Refractive Surgery*. 2016;32:550–561. doi: 10.3928/1081597X-20160524-01.

17. Louise P. G. E., Marcella Q.S., Bernardo T.L., et al. A.Jr. Biomechanical diagnostics of the cornea. *Eye Vis (Lond)*. 2020;5:7–9. doi: 10.1186/s40662-020-0174-x.

18. Ambrosio R.Jr., Nogueira L.P., Caldas D.L., et al. Evaluation of corneal shape and biomechanics before LASIK. *International Ophthalmology Clinics*. 2011;51:11–38. doi: 10.1097/IIO.0b013e31820f1d2d.

19. Stein A.A., Moiseeva I.N., Lyubimov G.A. Mathematical model of the cornea of the eye, taking into account the exponential nonlinearity of its elastic properties under the condition of geometric smallness of deformations. *Rossiiskii*

zhurnal biomekhaniki = Russian Journal of Biomechanics. 2019;23(3):375–390. (In Russ.).

20. Abyaneh M.H., Wildman R.D., Ashcroft I.A., Ruiz P.D. A hybrid approach to determining cornea mechanical properties in vivo using a combination of nano-indentation and inverse finite element analysis. *Journal of the Mechanical Behavior of Biomedical Materials*. 2013;27:239–248. doi: 10.1016/j.jmbm.2013.05.016.

21. Pandolfi A. Cornea modelling. *Eye and Vision*. 2020;7:2. doi: 10.1186/s40662-019-0166-x.

22. Nikitin I.S., Zhuravlev A.B., Iroshnikov N.G. et al. Mechanical-mathematical model of intrastromal shape correction of the cornea in keratoconus. *Rossiiskii zhurnal biomekhaniki = Russian Journal of Biomechanics*. 2017;21:404–417. (In Russ.) doi: 10.15593/RZhBiomeh/2017.4.07.

23. Solodkova E.G., Malyugin B.E., Fokin V.P., Balalin S.V. et al. Analysis of the results of a modified personalized topographically and tomographically oriented technique of ultraviolet corneal collagen crosslinking. *Vestnik oftal'mologii = Russian Annals of Ophthalmology*. 2023;3:5–14. (In Russ.) doi: 10.17116/oftalma20231390315.

24. Bikbov M.M., Shevchuk N.E., Halimov N.B., Zainullina N.B. Experimental study of saturation of cornea and anterior chamber moisture with photosensitizers. *VII Rossiiskii obshchenatsional'nyi oftal'mologicheskii forum: sbornik nauchnykh trudov nauchno-prakticheskoi konferentsmii s mezhdunarodnym uchastiem = VII Russian national ophthalmologic forum: collection of scientific papers of scientific and practical conference with international participation*. 2014;2:401–405. (In Russ.).

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

Информация об авторах

Елена Геннадиевна Солодкова – кандидат медицинских наук, исполняющий обязанности директора, Микрохирургия глаза имени академика С. Н. Федорова, Волгоградский филиал; доцент кафедры хирургических болезней № 2, Институт непрерывного медицинского и фармацевтического образования, Волгоградский государственный медицинский университет, Волгоград, Россия; solo23el@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-7786-5665>

Светлана Борисовна Измайлова – доктор медицинских наук, заведующая отделом трансплантационной и оптико-реконструктивной хирургии переднего отрезка глазного яблока, Микрохирургия глаза имени академика С. Н. Федорова, Москва, Россия; fgu@mntk.ru, <https://orcid.org/0000-0002-3516-1774>

Игорь Николаевич Захаров – доктор технических наук, заведующий кафедрой сопротивление материалов, Волгоградский государственный политехнический университет, Волгоград, Россия; sopromat@vstu.ru; <https://orcid.org/0000-0001-7177-7245>

Виктор Петрович Фокин – доктор медицинских наук, профессор, главный специалист организационно-методического отдела, Микрохирургия глаза имени академика С. Н. Федорова, Волгоградский филиал, Волгоград, Россия; fokin@isee.ru, <https://orcid.org/0000-0002-2513-9709>

Сергей Викторович Балалин – доктор медицинских наук, профессор кафедры хирургических болезней № 2, Институт непрерывного медицинского и фармацевтического образования, Волгоградский государственный медицинский университет; заведующий научным отделом, Микрохирургия глаза имени академика С. Н. Федорова, Волгоградский филиал, Волгоград, Россия; s.v.balalin@gmail.com, <https://orcid.org/0000-0002-5250-3692>

Валерий Леонидович Загребин – кандидат медицинских наук, доцент, заведующий кафедрой гистологии, эмбриологии, цитологии, Волгоградский государственный медицинский университет, Волгоград, Россия; vlzagrebin@volgmed.ru, <https://orcid.org/0000-0002-9559-9196>

Евгений Валерьевич Лобанов – инженер отдела по ремонту и обслуживанию медицинской техники, Микрохирургия глаза имени академика С. Н. Федорова, Волгоградский филиал, Волгоград, Россия; omt@isee.ru; <https://orcid.org/0000-0001-9112-3230>

Лэ Ван Хоанг – аспирант, Волгоградский государственный технический университет, Волгоград, Россия; sopromat@vstu.ru; <https://orcid.org/0000-0002-1536-3061>

Статья поступила в редакцию 05.06.2024; одобрена после рецензирования 22.09.2024; принята к публикации 18.11.2024.

Competing interests. The authors declare that they have no competing interests.

Information about the authors

Elena G. Solodkova – Candidate of Medical Sciences, Acting Director, Academician S. N. Fedorov Eye Microsurgery, Volgograd Branch; Associate Professor of the Department of Surgical Diseases No. 2, Institute of Continuing Medical and Pharmaceutical Education, Volgograd State Medical University, Volgograd, Russia; solo23el@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-7786-5665>

Svetlana B. Izmailova – MD, Head of the Department of Transplantation and Opto-Reconstructive Surgery of the anterior segment of the eyeball, Academician S. N. Fedorov Eye Microsurgery, Moscow, Russia; fgu@mntk.ru, <https://orcid.org/0000-0002-3516-1774>

Igor N. Zakharov – Doctor of Technical Sciences, Head of the Department of Materials Resistance, Volgograd State Polytechnic University, Volgograd, Russia; sopromat@vstu.ru; <https://orcid.org/0000-0001-7177-7245>

Viktor P. Fokin – Doctor of Medical Sciences, Professor, Chief Specialist of the Organizational and Methodological Department, Eye Microsurgery named after Academician S. N. Fedorov, Volgograd Branch, Volgograd, Russia; fokin@isee.ru, <https://orcid.org/0000-0002-2513-9709>

Sergey V. Balalin – Doctor of Medical Sciences, Professor of the Department of Surgical Diseases No. 2, Institute of Continuing Medical and Pharmaceutical Education, Volgograd State Medical University; Head of the Scientific Department, Eye Microsurgery named after Academician S. N. Fedorov, Volgograd Branch, Volgograd, Russia; s.v.balalin@gmail.com, <https://orcid.org/0000-0002-5250-3692>

Valery L. Zagrebin – Candidate of Medical Sciences, Associate Professor, Head of the Department of Histology, Embryology, Cytology, Volgograd State Medical University, Volgograd, Russia; vlzagrebin@volgmed.ru, <https://orcid.org/0000-0002-9559-9196>

Evgeny V. Lobanov – Engineer of the Department for Repair and Maintenance of Medical Equipment, Academician S. N. Fedorov Eye Microsurgery, Volgograd Branch, Volgograd, Russia; omt@isee.ru; <https://orcid.org/0000-0001-9112-3230>

Le Van Hoang – Postgraduate student, Volgograd State Technical University, Volgograd, Russia; sopromat@vstu.ru; <https://orcid.org/0000-0002-1536-3061>

The article was submitted 05.06.2024; approved after reviewing 22.09.2024; accepted for publication 18.11.2024.

Метод определения атрофии альвеолярных дуг и частота встречаемости их основных вариантов при полном отсутствии зубов

Владимир Вячеславович Шкарин, Илья Николаевич Юхнов,
Татьяна Дмитриевна Дмитриенко 

Волгоградский государственный медицинский университет, Волгоград, Россия

Аннотация. Методы протетического лечения при полном отсутствии зубов определяются выраженностью атрофии альвеолярных дуг, различающихся многообразием форм. Цель. Разработать метод определения степени атрофии альвеолярных дуг и определить частоту встречаемости различных вариантов в клинике ортопедической стоматологии. Материал и методы. Двухэтапное когортное исследование включало анализ трансверсальных размеров зубочелюстных дуг на уровне вторых моляров, позволяющий провести измерения томограмм в разных частях апикального базиса (шеечной, корневой, апикальной). Второй этап исследования проводили на моделях при полной адентии. Результаты. На верхней челюсти шеечная трансверсаль, по сравнению с корневой, была больше на $(3,01 \pm 0,03)$ мм и на $(6,1 \pm 0,07)$ мм больше апикальной трансверсали. На нижней челюсти шеечная трансверсаль, по сравнению с корневой, была, наоборот, меньше на $(3,26 \pm 0,05)$ мм и на $(5,96 \pm 1,07)$ мм меньше межапикальной трансверсали. Заключение. Разница в размерах задней альвеолярной ширины до трех миллиметров свойственна атрофии первой степени. Разница в размерах задней альвеолярной ширины от четырех до восьми миллиметров свойственна атрофии второй степени, а разница более девяти миллиметров считается выраженной атрофией дистальных отделов альвеолярных дуг третьей степени. Указанные различия применимы в клинике протетической стоматологии при выборе методов моделирования искусственных зубных дуг в полных съёмных протезах, а также для оценки эффективности лечения.

Ключевые слова: физиологическая окклюзия, полное отсутствие зубов, биометрия зубных дуг, конусно-лучевая томография

ORIGINAL RESEARCHES

Original article

Method for determining atrophy of alveolar arches and the frequency of occurrence of their main variants in the complete absence of teeth

Vladimir V. Shkarin, Ilya N. Yukhnov, Tatyana D. Dmitrienko 

Volgograd State Medical University, Volgograd, Russia

Abstract. Methods of prosthetic treatment in the complete absence of teeth are determined by the severity of atrophy of the alveolar arches, which differ in a variety of forms. Purpose. To develop a method for determining the degree of alveolar arch atrophy and to determine the frequency of occurrence of various variants in the clinic of prosthetic dentistry. Material and methods. A two-stage cohort study included the analysis of the transversal dimensions of the dentofacial arches at the level of the second molars, which made it possible to measure tomograms in different parts of the apical basis (cervical, root, apical). The second stage of the study was carried out on models with complete edentulism. Outcomes. In the upper jaw, the cervical transversal, compared to the root transversal, was larger by (3.01 ± 0.03) mm and (6.1 ± 0.07) mm larger than the apical transversal. In the lower jaw, the cervical transversal, in comparison with the root transversal, was (3.26 ± 0.05) mm smaller and (5.96 ± 1.07) mm smaller than the interapical transversal. Conclusion. A difference in the size of the posterior alveolar width of up to three millimeters is characteristic of first-degree atrophy. A difference in the size of the posterior alveolar width of four to eight millimeters is characteristic of second-degree atrophy, and a difference of more than nine millimeters is considered to be marked third-degree atrophy of the distal alveolar arches. These differences are applicable in the clinic of prosthetic dentistry when choosing methods for modeling artificial dental arches in full removable dentures, as well as for assessing the effectiveness of treatment.

Keywords: physiological occlusion, complete absence of teeth, biometrics of dental arches, Cone beam tomography

Сведения о высокой распространенности полного отсутствия зубов у людей старших возрастных групп нацеливают на совершенствование методов лечения с учетом индивидуальности черепно-лицевого комплекса [1]. В представленном исследовании определе-

ны возможности моделирования зубных дуг в полных съёмных протезах по шаблонам, ориентированным на размеры лицевого отдела головы. Авторская методика постановки искусственных зубов была, в основном, ориентирована на размеры лица и учитывала

соразмерность с зубочелюстными дугами физиологической окклюзии.

В то же время многочисленными исследованиями определены варианты зубочелюстных дуг. Показаны корреляционные связи размеров верхних зубочелюстных дуг с различными гнатическими типами лица [2]. Показаны возможности оценки размеров нижних зубных дуг и ротационного положения зубов в зубных дугах при физиологии прикусных соотношений антагонистов [3, 4]. Авторы обращают внимание не только на индивидуальность лицевых признаков, но и показывают значение полового диморфизма в исследованиях зубочелюстных дуг [5].

Для проведения кефалометрии и биометрического исследования зубочелюстных дуг в настоящее время широко представлены современные методы, позволяющие прогнозировать форму зубных дуг при лечении аномалий и при протезировании дефектов зубочелюстных дуг, в частности, при полном отсутствии зубов [6]. Исследователями проведен детальный сравнительный анализ многочисленных классических и современных методов биометрии и показана их высокая эффективность [7, 8].

В современных условиях биометрические показатели рекомендовано оценивать по данным компьютерной томографии (КЛКТ), в особенности это касается измерений сустава [9, 10, 11]. Данные методы позволяют оценивать структуры зубочелюстной системы в различных проекциях и проводить измерения в режиме реальности. Большинство методов было посвящено исследованиям при физиологических разновидностях прикуса без атрофии альвеолярных костей.

В то же время отмечено влияние аномалий врожденного и приобретенного генеза, а также наличие дефектов зубных дуг на состояние челюстно-лицевой области [12, 13]. На атрофические процессы в альвеолярных костях оказывают влияние и заболевания тканей пародонта, которые встречаются в разные периоды

жизни человек и, нередко, являются фенотипическим признаками соматической патологии [14].

Дефекты зубных дуг и полная адентия отражаются на высоте нижнего отдела лица, ухудшая его эстетику и качество жизни пациента [15]. Предложены многочисленные методы лечения, включая протезирование различными конструкциями.

В клинике ортопедической стоматологии при лечении пациентов предложены различные классификации атрофических процессов, происходящих в беззубых челюстях, которые определяют тактику протезирования. Не вызывает сомнения тот факт, что при атрофии челюстных костей уменьшается верхняя альвеолярная дуга при увеличении размеров нижней.

Однако отсутствуют методы определения атрофии дистальных отделов альвеолярных дуг с учетом трансверсальных параметров, не определена частота встречаемости различной выраженности атрофических процессов, что может быть использовано для индивидуального подхода к моделированию искусственных зубных дуг. Приведенный анализ источников литературы определяют актуальность исследования и его цель.

ЦЕЛЬ РАБОТЫ

Разработать метод определения степени атрофии альвеолярных дуг и определить частоту встречаемости различных вариантов в клинике ортопедической стоматологии.

МЕТОДИКА ИССЛЕДОВАНИЯ

Исследование проводилось в два этапа. На первом этапе исследования проведен анализ данных, полученных у 124 человек с физиологической окклюзией (группа сравнения). Анализировали результаты КЛКТ в различных проекциях.

Состояние окклюзии оценивали на объемном снимке черепа, а положение передних зубов – в сагиттальной проекции (рис. 1).

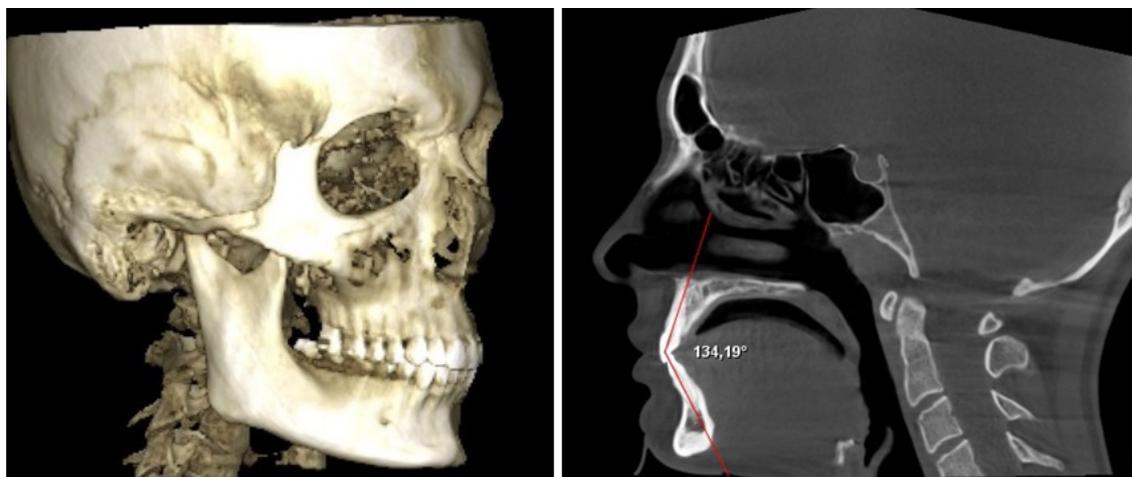


Рис. 1. Объемный снимок головы и определение межрезцового угла в сагиттальной проекции

Межрезцовый угол измеряли между условными срединными вертикалями медиальных резцов, что позволяло определять трузионный тип зубо-челюстных дуг.

Ширину лица измеряли как непосредственно на пациенте между трагиональными точками верхней части козелка, так и на КЛКТ между суставными головками. Измерение ширины лица позволяло определить его соразмерность с шириной альвеолярных дуг обеих челюстей.

Определение ширины задних отделов зубо-челюстных дуг проводили на срезах КЛКТ через дистальные поверхности вторых моляров. Проводили условные срединные вертикали вторых моляров, на которых устанавливали точки на уровне шеек зубов («С»), на уровне середины корня («R») и на уровне апикальной части корня («Ap»), как на верхней, так и нижней челюсти (рис. 2).

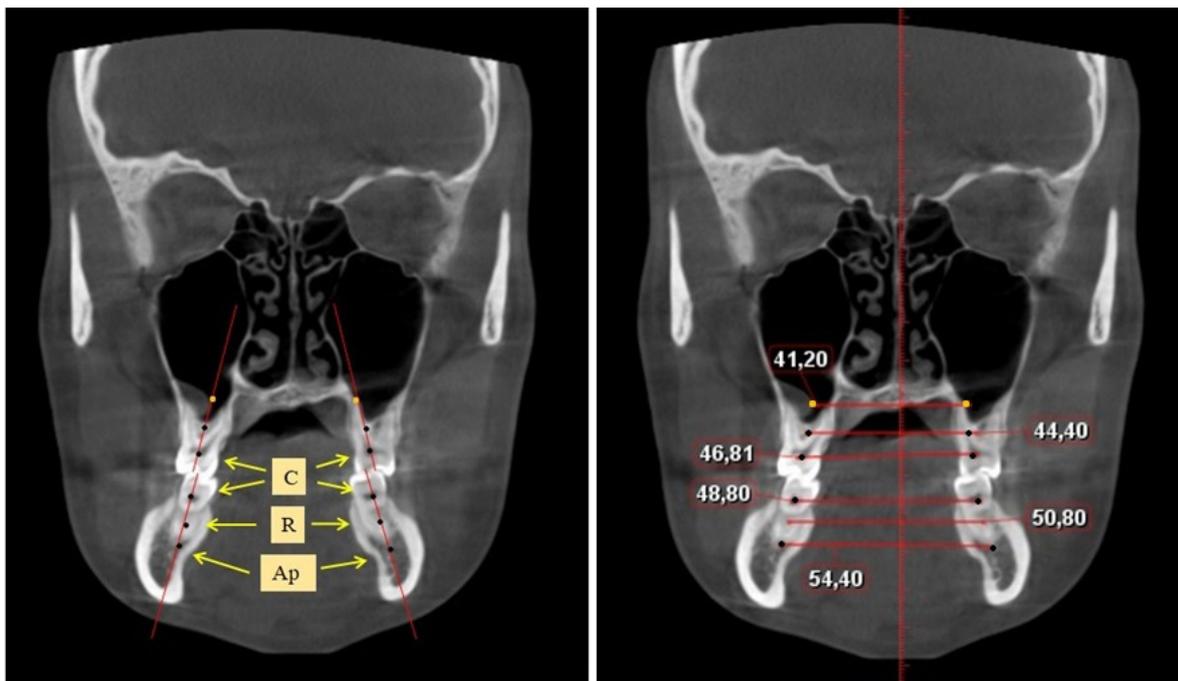


Рис. 2. Определение ориентиров и измерение ширины зубочелюстных дуг на КЛКТ в коронарной проекции

Рассчитывали коэффициент соотношения ширины лица с размерами альвеолярных дуг между цервикальными точками вторых верхних моляров (фациально-цервикальный коэффициент).

Полученные данные у людей с физиологической окклюзией легли в основу оценки соразмерности ширины лица и альвеолярных дуг у 41 человека с полным

отсутствием зубов (основная группа исследования). На моделях заднюю ширину определяли в ретромолярном пространстве (рис. 3).

Степень атрофии оценивалась по различиям между параметрами. Данные анализировались статистическими методами. В таблицах Excel составляли вариационные ряды с последующим расчетом данных ($M \pm m$).

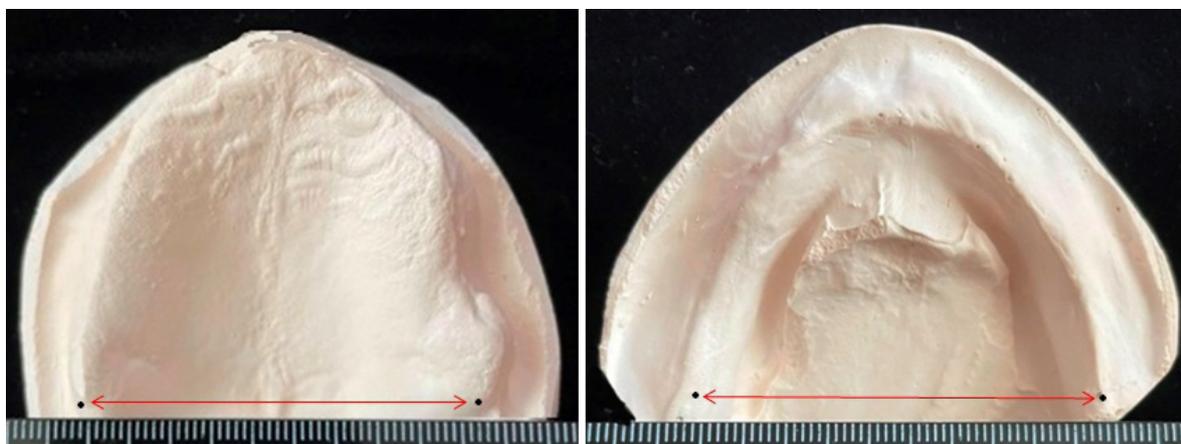


Рис. 3. Измерение заднего отдела альвеолярных дуг

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

В результате измерений головы и зубочелюстных дуг у людей с физиологией окклюзионного статуса было определено, что средняя величина ширины лица составила $(141,15 \pm 3,62)$ мм. При этом минимальный размер был $126,56$ мм, а максимальная ширина достигала $155,47$ мм. Данные свидетельствуют о существенной вариабельности признака и наличии в группе сравнения людей с различными типологическими вариантами размеров черепно-лицевого комплекса, что, безусловно, отражалось и на размерах зубочелюстных дуг.

Ширина альвеолярных дуг на КЛКТ на уровне шеек дистальной стороны вторых моляров на верхней челюсти была в среднем по группе $(53,12 \pm 1,14)$ мм. Таким образом, в целом по группе, фациально-цервикальный коэффициент составил $(2,66 \pm 0,02)$, что позволяло данную величину использовать как эталон ширины заднего отдела арок. Ширина альвеолярных дуг на КЛКТ на уровне шеек дистальной стороны вторых моляров на нижней челюсти была $(54,16 \pm 1,23)$ мм. Превышение размера в $(1,02 \pm 0,01)$ раза может быть использовано в качестве расчетного показателя для определения оптимальной ширины альвеолярного гребня нижней челюсти без атрофии ее альвеолярной части.

Ширина альвеолярных дуг на уровне середины корня вторых моляров верхней челюсти была в среднем по группе $(50,11 \pm 0,83)$ мм. Таким образом, различия в размерах в меньшую сторону составили $(3,01 \pm 0,03)$ мм. Таким образом, различия в размерах между расчетной и фактической в пределах 3 мм была характерна для атрофии альвеолярного отростка до уровня середины корня, что можно определять как атрофию 2-й степени.

Ширина альвеолярных дуг на уровне середины корня вторых моляров нижней челюсти была в среднем по группе $(57,44 \pm 1,37)$ мм. Таким образом, различия в размерах в большую сторону составили $(3,26 \pm 0,05)$ мм. Таким образом, различие в размерах между расчетной и фактической в пределах 3 мм было характерно для атрофии альвеолярной части до уровня середины корня, что можно определять как атрофию 2-й степени.

Ширина альвеолярных дуг на уровне апикальной части корня вторых моляров верхней челюсти была в среднем по группе $(47,02 \pm 0,93)$ мм. Различия в размерах (по сравнению с расчетной величиной) в меньшую сторону составили $(6,1 \pm 0,07)$ мм. Таким образом, разница в размерах между расчетной и фактической величиной более 6 мм была характерна для полной атрофии альвеолярного отростка до уровня середины корня, что можно определять как атрофию 3-й степени.

Ширина альвеолярных дуг на уровне апикальной части корня вторых моляров нижней челюсти была в среднем по группе $(60,14 \pm 1,22)$ мм. Различия

в размерах (по сравнению с расчетной величиной) в меньшую сторону составили $(5,96 \pm 1,07)$ мм. Таким образом, разница в размерах между расчетной и фактической величиной более 6 мм была характерна для полной атрофии альвеолярного отростка до уровня середины корня, что можно определять как атрофию 3-й степени.

Полученные данные применяли при анализе атрофии у людей с адентией. Измерения головы и альвеолярных дуг проведено у 41 пациента. Из них у 14 человек, $(34,15 \pm 7,41)$ % от числа обследованных, была выявлена атрофия альвеолярных гребней 1-й степени (1-я подгруппа основной группы). У 12 пациентов, $(29,27 \pm 7,11)$ %, определялась атрофия 2-й степени (2-я подгруппа). Атрофия 3-й степени (3-я подгруппа) была определена в 15 случаях, $(36,58 \pm 7,52)$ %. Таким образом, статистически достоверных различий между количественным составом групп не отмечено, что свидетельствует о том, что в клинической практике в равной мере встречаются пациенты с различной степенью атрофии альвеолярных гребней.

В результате измерений головы и зубочелюстных дуг у людей с полной адентией было определено, что средняя величина ширины лица составила $(147,96 \pm 2,87)$ мм. При этом минимальный размер был 130 мм, а максимальная ширина достигала 160 мм. Полученные данные о размерах лица пациентов полным отсутствием зубов не имели статистических различий по сравнению с людьми группы сравнения (физиология прикуса). Тем не менее, данные, так же как и в группе сравнения, свидетельствовали о существенной вариабельности признака и наличия в исследуемой группе людей с различными типологическими вариантами размеров черепно-лицевого комплекса, что, безусловно, отражалось и на размерах альвеолярных дуг.

Фактическая величина верхних альвеолярных дуг составляла $(50,19 \pm 2,05)$ мм и достоверно отличалась в меньшую сторону ($p < 0,05$) от расчетных величин на $(5,43 \pm 1,07)$ мм. Фактическая ширина альвеолярных дуг нижней челюсти составляла $(55,52 \pm 1,58)$ мм, что было больше однотипных размеров верхней челюсти на $(5,33 \pm 1,32)$ мм. Полученные данные свидетельствовали об атрофии альвеолярных костей у пациентов основной группы. Большая ошибка репрезентативности позволила нам рассмотреть данный показатель в трех подгруппах основной группы.

У пациентов 1-й подгруппы основной группы ширины лица составила $(145,08 \pm 2,12)$ мм, что определяло ширину заднего отдела альвеолярных арок в $(54,54 \pm 1,43)$ мм. При измерении параметр составил $(52,32 \pm 1,09)$ мм, Фактическая ширина альвеолярных дуг нижней челюсти составляла $(54,91 \pm 1,25)$ мм, что было больше на $(2,59 \pm 0,230)$ мм однотипных размеров верхней челюсти и определяло атрофию альвеолярных дуг 1-й степени.

У пациентов 2-й подгруппы основной группы ширины лица составила ($149,09 \pm 2,42$) мм, что определяло ширину заднего отдела альвеолярных арок в ($56,35 \pm 1,66$) мм. При измерении параметр составил ($52,32 \pm 1,09$) мм. Фактическая ширина альвеолярных дуг нижней челюсти составляла ($58,44 \pm 1,52$) мм, что было больше на ($6,12 \pm 0,18$) мм однотипных размеров верхней челюсти и определяло атрофию альвеолярных дуг 2-й степени.

В 3-й подгруппе расчетные данные ширины заднего отдела альвеолярных арок равнялись ($56,91 \pm 1,74$) мм. При измерении параметр составил ($48,81 \pm 1,56$) мм. Фактическая ширина альвеолярных дуг нижней челюсти составляла ($59,46 \pm 1,81$) мм, что было больше на ($10,65 \pm 0,58$) мм однотипных размеров верхней челюсти и определяло атрофию альвеолярных дуг 3-й степени.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В основе метода определения атрофии в дистальных отделах альвеолярных гребней при полной адентии лежит определение различий между шириной альвеолярных дуг нижней и верхней челюсти. При различии в размерах до 3 мм рекомендовано атрофию альвеолярных костей считать незначительной и расценивать ее как 1-ю степень. При ширине нижней альвеолярной дуги больше верхней на величину от 4 мм до 8 мм определяется атрофия средней выраженности (2-я степень). Величина различия между трансверсальными размерами альвеолярных дуг беззубых челюстей от 9 до 12 мм считается выраженной атрофией дистальных отделов альвеолярных дуг. Данные приемлемы в клинике протетической стоматологии при выборе методов моделирования искусственных зубных дуг в полных съемных протезах.

СПИСОК ИСТОЧНИКОВ

1. Хальфин Р.А., Шкарин В.В. Совершенствование ортопедической стоматологической помощи пациентам с полной и частичной адентией. *Современные проблемы здравоохранения и медицинской статистики*. 2019;1:276–288. doi: 10.24411/2312-2935-2019-10019.
2. Domenyuk D.A., Vedeshina E.G. Correlation of dental arch major linear parameters and odontometric indices given physiological occlusion of permanent teeth in various face types. *Archiv EuroMedica*. 2016;6(2):18–22.
3. Domenyuk D.A., Vedeshina E.G., Dmitrienko S.V. Shape individualization in lower dental arches drawn on basic morphometric features. *Archiv EuroMedica*. 2015;5(1):11–15.
4. Shkarin V.V., Grinin V.M., Halfin R.A., Domenyuk D.A. Specific features of grinder teeth rotation at physiological occlusion of various gnathic dental arches. *Archiv EuroMedica*. 2019;9(2):168–173. doi: 10.35630/2199-885x/2019/9/2/168.
5. Domenyuk D.A., Lepilin A.V., Fomin I.V. Odontometric indices fluctuation in people with physiological

occlusion. *Archiv EuroMedica*. 2018;8(1):12–18. doi: 10.35630/2199-885x/2018/8/1/12.

6. Дмитриенко С.В., Шкарин В.В., Дмитриенко Т.Д. Методы биометрического исследования зубочелюстных дуг. Волгоград: Изд-во ВолГМУ, 2022. 220 с.

7. Шкарин В.В., Фомин И.В., Дмитриенко Т.Д. Сравнительный анализ результатов различных методов биометрии зубных дуг. *Волгоградский научно-медицинский журнал*. 2023;20(1):40–43.

8. Дмитриенко Т.Д., Кочконян Т.С., Ягупова В.Т. Анализ классических и современных методов биометрического исследования зубочелюстных дуг в периоде прикуса постоянных зубов (Обзор литературы). *Вестник Волгоградского государственного медицинского университета*. 2022;19(1):9–16. doi: 10.19163/1994-9480-2022-19-1-9-16

9. Доменюк Д.А., Коробкеев А.А., Гринин В.М. Анатомо-топографические особенности височно-нижнечелюстных суставов при различных типах нижнечелюстных дуг. *Медицинский вестник Северного Кавказа*. 2019;14(2):363–367. doi: 10.14300/mnnc.14089.

10. Domenyuk D.A., Tefova K., Dmitrienko T.D. Modern X-ray diagnostics potential in studying morphological features of the temporal bone mandibular fossa. *Archiv EuroMedica*. 2020;10(1):118–127. doi: 10.35630/2199-885x/2020/10/36.

11. Domenyuk D.A., Domenyuk S.D., Kharatyunyan Yu. Structural arrangement of the temporomandibular joint in view of the constitutional anatomy. *Archiv EuroMedica*. 2020;10(1):128–138. doi: 10.35630/2199-885x/2020/10/37.

12. Davydov B.N., Domenyuk D.A., Dmitrienko S.V. Non-removable arch orthodontic appliances for treating children with congenital maxillofacial pathologies – efficiency evolution. *Archiv EuroMedica*. 2018;8(1):97–98. doi: 10.35630/2199-885x/2018/8/1/97.

13. Fischev S.B., Puzdyryova M.N., Domenyuk D.A. Morphological features of dentofacial area in peoples with dental arch issues combined with occlusion anomalies. *Archiv EuroMedica*. 2019;9(1):162–163. doi: 10.35630/2199-885x/2019/9/1/162.

14. Давыдов Б.Н., Доменюк Д.А., Дмитриенко С.В. Особенности микроциркуляции в тканях пародонта у детей ключевых возрастных групп, страдающих сахарным диабетом 1-го типа. Часть II. *Пародонтология*. 2019;24(2):108–119. doi: 10.33925/1683-3759-2019-24-2-108-119.

15. Domenyuk D.A., Vedeshina E.G. Efficiency evaluation for integrated approach to choice of orthodontic and prosthetic treatments in patients with reduced gnathic region. *Archiv EuroMedica*. 2015;5(2):6–12.

REFERENCES

1. Khalfin R.A., Shkarin V.V. Improvement of Orthopedic Dental Care for Patients with Complete and Partial Edentulism. *Sovremennye problemy zdravookhraneniya i meditsinskoj statistiki = Modern problems of health care and medical statistics*. 2019;1:276–288. (In Russ.) doi: 10.24411/2312-2935-2019-10019..
2. Domenyuk D.A., Vedeshina E.G. Correlation of dental arch major linear parameters and odontometric indices given

physiological occlusion of permanent teeth in various face types. *Archiv EuroMedica*. 2016;6(2):18–22.

3. Domenyuk D.A., Vedeshina E.G., Dmitrienko S.V. Shape individualization in lower dental arches drawn on basic morphometric features. *Archiv EuroMedica*. 2015;5(1):11–15.

4. Shkarin V.V., Grinin V.M., Halfin R.A., Domenyuk D.A. Specific features of grinder teeth rotation at physiological occlusion of various gnathic dental arches. *Archiv EuroMedica*. 2019;9(2):168–173. doi: 10.35630/2199-885x/2019/9/2/168.

5. Domenyuk D.A., Lepilin A.V., Fomin I.V. Odontometric indices fluctuation in people with physiological occlusion. *Archiv EuroMedica*. 2018;8(1):12–18. doi: 10.35630/2199-885x/2018/8/1/12.

6. Dmitrienko S.V., Shkarin V.V., Dmitrienko T.D. Methods of biometric study of dentofacial arches. Volgograd; VolgSMU Publishing House, 2022. 220 p. (In Russ.).

7. Shkarin V.V., Fomin I.V., Dmitrienko T.D. Comparative Analysis of the Results of Various Methods of Dental Arch Biometry. *Volgogradskiy nauchno-medicinskiy jurnal = Volgograd Scientific and Medical Journal*. 2023;20(1):40–43. (In Russ.).

8. Dmitrienko T.D., Kochkonyan T.S., Yagupova V.T. Analysis of Classical and Modern Methods of Biometric Examination of Dentofacial Arches in the Period of Occlusion of Permanent Teeth (Literature Review). *Vestnik Volgogradskogo gosudarstvennogo meditsinskogo universiteta = Journal of Volgograd State Medical University*. 2022;19(1):9–16. (In Russ.) doi: 10.19163/1994-9480-2022-19-1-9-16.

9. Domeniuk D.A., Korobkeev A.A., Grinin V.M. Anatomical and topographic features of temporomandibular joints

in various types of mandibular arches. *Meditsinskii vestnik Severnogo Kavkaza = Medical News of North Caucasus*. 2019;14(2):363–367. (In Russ.) doi: 10.14300/mnnc.14089.

10. Domenyuk D.A., Tefova K., Dmitrienko T.D. Modern X-ray diagnostics potential in studying morphological features of the temporal bone mandibular fossa. *Archiv EuroMedica*. 2020;10(1):118–127. doi: 10.35630/2199-885x/2020/10/36.

11. Domenyuk D.A., Domenyuk S.D., Kharatyunyan Yu. Structural arrangement of the temporomandibular joint in view of the constitutional anatomy. *Archiv EuroMedica*. 2020;10(1):128–138. doi: 10.35630/2199-885x/2020/10/37.

12. Davydov B.N., Domenyuk D.A., Dmitrienko S.V. Non-removable arch orthodontic appliances for treating children with congenital maxillofacial pathologies – efficiency evolution. *Archiv EuroMedica*. 2018;8(1):97–98. doi: 10.35630/2199-885x/2018/8/1/97.

13. Fischev S.B., Puzdyryova M.N., Domenyuk D.A. Morphological features of dentofacial area in peoples with dental arch issues combined with occlusion anomalies. *Archiv EuroMedica*. 2019;9(1):162–163. doi: 10.35630/2199-885x/2019/9/1/162.

14. Davydov B.N., Domeniuk D.A., Dmitrienko S.V. Features of microcirculation in periodontal tissues in children of key age groups suffering from type 1 diabetes mellitus. Part II. *Parodontologiya = Periodontics*. 2019;24(2):108–119. (In Russ.) doi: 10.33925/1683-3759-2019-24-2-108-119.

15. Domenyuk D.A., Vedeshina E.G. Efficiency evaluation for integrated approach to choice of orthodontic and prosthetic treatments in patients with reduced gnathic region. *Archiv EuroMedica*. 2015;5(2):6–12.

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

Информация об авторах

V.V. Шкарин – доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой общественного здоровья и здравоохранения, Институт непрерывного медицинского и фармацевтического образования, Волгоградский государственный медицинский университет, Волгоград, Россия; vlshkarin@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0001-7158-0282>

I.N. Юхнов – ассистент кафедры ортопедической стоматологии и ортодонтии, Институт непрерывного медицинского и фармацевтического образования, Волгоградский государственный медицинский университет, Волгоград, Россия; iluyhnov@bk.ru, <https://orcid.org/0000-0002-6421-0600>

T.D. Дмитриенко – кандидат медицинских наук, доцент кафедры ортопедической стоматологии и ортодонтии, Институт непрерывного медицинского и фармацевтического образования, Волгоградский государственный медицинский университет, Волгоград, Россия; svdvolga@yandex.ru, <https://orcid.org/0000-0002-0935-5575>

Статья поступила в редакцию 19.08.2024; одобрена после рецензирования 10.11.2024; принята к публикации 18.11.2024.

Competing interests. The authors declare that they have no competing interests.

Information about the authors

V.V. Shkarin – Doctor of Medical Sciences, Professor, Head of the Department of Public Health and Public Health, Institute of Continuing Medical and Pharmaceutical Education, Volgograd State Medical University, Volgograd, Russia; vlshkarin@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0001-7158-0282>

I.N. Yukhnov – Assistant of the Department of Orthopedic Dentistry and Orthodontics, Institute of Continuing Medical and Pharmaceutical Education, Volgograd State Medical University, Volgograd, Russia; iluyhnov@bk.ru, <https://orcid.org/0000-0002-6421-0600>

T.D. Dmitrienko – Candidate of Medical Sciences, Associate Professor of the Department of Orthopedic Dentistry and Orthodontics, Institute of Continuing Medical and Pharmaceutical Education, Volgograd State Medical University, Volgograd, Russia; svdvolga@yandex.ru, <https://orcid.org/0000-0002-0935-5575>

The article was submitted 19.08.2024; approved after reviewing 10.11.2024; accepted for publication 18.11.2024.

Сравнительная характеристика микробиоты при гнойно-воспалительных заболеваниях челюстно-лицевой области у детей

Е.Е. Халюта¹ ✉, С.Б. Мохначева¹, К.В. Пестрякова², А.Р. Кутлярова¹, К.А. Лоцилова¹

¹Ижевская государственная медицинская академия, Ижевск, Россия

²Республиканская детская клиническая больница, Ижевск, Россия

Аннотация. Цель. Определение и сравнение свойств микробиоты гнойных очагов при воспалительных процессах челюстей, острых гнойных лимфаденитах, аденофлегмонах, фурункулах челюстно-лицевой области у детей. **Материалы и методы.** Изучена выборка из 1176 медицинских карт стационарных больных. Использованы микробиологические методы исследования, в том числе: микроскопический, культуральный методы и определение чувствительности выделенного возбудителя. **Результаты.** *Streptococcus pyogenes* был выявлен при воспалительных процессах челюстей в 65,6 %; при острых гнойных лимфаденитах – в 14,3 %, при фурункулах – в 9,04 %. *Staphylococcus aureus* регистрировался при фурункулах в 82,53 %, при острых гнойных лимфаденитах в 38,1 %; при воспалительных процессах челюстей в 2,8 %. Наибольшая чувствительность *Streptococcus pyogenes* при острых воспалительных процессах челюстей и при фурункулах отмечалась к ванкомицину (99–100 %), фторхинолонам (93,3–98 %), бета-лактамам (86,6–91 %); при гнойных лимфаденитах – к бета-лактамам (100 %); наибольшая чувствительность золотистого стафилококка при острых воспалительных процессах челюстей отмечена к аминогликозидам, фторхинолонам (96 %), при фурункулах – к аминогликозидам (96,2 %), бета-лактамам (94,3 %), линезолиду (93,3 %); при лимфаденитах – к бета-лактамам (83 %). **Заключение.** При гнойно-воспалительных заболеваниях челюстей в детском возрасте ведущим возбудителем являлся *Streptococcus pyogenes* с высоким уровнем чувствительности к ванкомицину, фторхинолонам, бета-лактамам; при гнойно-воспалительных заболеваниях мягких тканей – *Staphylococcus aureus* с высоким уровнем чувствительности к аминогликозидам и бета-лактамам.

Ключевые слова: одонтогенный периостит, остеомиелит, лимфаденит, фурункул, чувствительность и устойчивость к антибиотикам, детский возраст

ORIGINAL RESEARCHES

Original article

Comparative characteristics of microbiota in purulent-inflammatory diseases of the maxillofacial area in children

E.E. Khalyuta¹ ✉, S.B. Mokhnacheva¹, K.V. Pestryakova², A.R. Kutliarova¹, K.A. Loshchilova¹

¹Izhevsk State Medical Academy, Izhevsk, Russia

²Republican Children's Clinical Hospital, Izhevsk, Russia

Abstract. Purpose: Determination and comparison of the properties of the microbiota of purulent foci in inflammatory processes of the jaws, acute purulent lymphadenitis, adenophlegmons, boils of the maxillofacial area in children. **Materials and methods:** A sample of 1176 medical records of inpatients was studied. Microbiological research methods were used, including: microscopic, cultural methods and determination of the sensitivity of the isolated pathogen. **Results:** *Streptococcus pyogenes* was identified in inflammatory processes of the jaws in 65.6 %; for acute purulent lymphadenitis – in 14.3 %, for boils – in 9.04 %. *Staphylococcus aureus* was recorded with boils in 82.53 %, with acute purulent lymphadenitis in 38.1 %; with inflammatory processes of the jaws in 2.8 %. The greatest sensitivity of *Streptococcus pyogenes* in acute inflammatory processes of the jaws and boils was noted to vancomycin (99–100 %), fluoroquinolones (93.3–98 %), beta-lactams (86.6–91 %); for purulent lymphadenitis – to beta-lactams (100 %); the greatest sensitivity of *Staphylococcus aureus* in acute inflammatory processes of the jaws was noted to aminoglycosides, fluoroquinolones (96 %), for boils – to aminoglycosides (96.2 %), beta-lactams (94.3 %), linezolid (93.3 %); for lymphadenitis – to beta-lactams (83 %). **Conclusion:** In purulent-inflammatory diseases of the jaws in childhood, the leading pathogen was *Streptococcus pyogenes* with a high level of sensitivity to vancomycin, fluoroquinolones, and beta-lactams; for purulent-inflammatory diseases of soft tissues – *Staphylococcus aureus* with a high level of sensitivity to aminoglycosides and beta-lactams.

Keywords: odontogenic periostitis, osteomyelitis, lymphadenitis, boil, sensitivity and resistance to antibiotics, childhood

В практике детских стоматологов-хирургов, часто встречаются острые периоститы челюстей, челюстно-лицевых хирургов среди воспалительных острые одонтогенные остеомиелиты, острые гнойные процессов челюстно-лицевой области наиболее лимфадениты, аденофлегмоны, а также фурункулы.

Лечение одонтогенных гнойно-воспалительных процессов челюстно-лицевой области остается и по сей день актуальной проблемой. Несмотря на разработку новых методов лечения и профилактики гнойной инфекции, число больных с воспалительными заболеваниями и их осложнениями имеет тенденцию к увеличению, особенно, при несовершенстве иммунитета в детском возрасте [1]. Сложный видовой состав основных представителей микробиоты при одонтогенных и неодонтогенных заболеваниях челюстно-лицевой области, ассоциации облигатных анаэробов с аэробами или грибами в гнойном очаге создает не только трудности при выборе рациональной антибиотикотерапии, но и определяет развитие и наличие резистентных штаммов [2, 3, 4].

Важным аспектом этиотропного лечения является раннее назначение антибиотиков под непрерывным бактериологическим мониторингом состава возбудителей гнойно-воспалительных заболеваний, с целью приближения спектра действия эмпирически назначаемых противомикробных препаратов к спектру этиологически обоснованных антибиотиков [5, 6].

Только использование положительного опыта коллег в лечении пациентов с гнойно-воспалительными процессами, постоянный анализ и мониторинг показателей чувствительности микробиоты гнойного экссудата при различных воспалительных процессах челюстно-лицевой области на уровне больницы, региона или страны, позволяет лечащему врачу найти оптимальный антимикробный препарат для назначения этиотропной терапии.

ЦЕЛЬ РАБОТЫ

Определение и сравнение свойств микробиоты гнойных очагов при острых воспалительных процессах челюстей, острых гнойных лимфаденитах, аденофлегмонах, фурункулах челюстно-лицевой области у детей.

МЕТОДИКА ИССЛЕДОВАНИЯ

Проведено изучение выборки из 900 медицинских карт стационарных больных с диагнозом «острый остеомиелит и острый периостит» челюсти, 147 карт пациентов с диагнозом «острый гнойный лимфаденит и аденофлегмона», 129 карт пациентов с диагнозом «фурункул» челюстно-лицевой области. Использованы микробиологические методы исследования, в том числе: микроскопический, культуральный методы и определение чувствительности выделенного возбудителя из гнойной раны:

1. Микроскопия с окраской по Грамму;
2. Культуральный метод: посев исследуемого материала на питательные среды: 5%-й кровяной и желточно-солевой агар – для стафилококков; 5%-й кровяной агар, шоколадный агар и сахарный бульон – для стрептококков; среда эндо – для бактерий семейства

Enterobacteriaceae; агар хромогенный для выделения *Candida spp.*; анаэробный кровяной агар – для анаэробов; проведение родовой и видовой идентификации микроорганизмов с использованием тест-систем Strepto 16, ПБДС, ПБДЭ;

3. Определение чувствительности выделенного возбудителя к антимикробным препаратам диско-диффузионным методом на среде Мюллера – Хинтона.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Streptococcus pyogenes (или бета-гемолитический стрептококк группы А) являлся ведущим возбудителем воспалительного процесса челюстей (в 65,6 % случаев); при острых гнойных лимфаденитах и аденофлегмонах этот микроорганизм встречался в 14,3 %, при фурункулах – в 9,04 % случаев. *Staphylococcus aureus* максимально часто регистрировался при фурункулах (в 82,53 % случаев), а также при острых гнойных лимфаденитах и аденофлегмонах (в 38,1 % случаев), тогда как при воспалительных процессах челюстей *Staphylococcus aureus* был выявлен только в 2,8 %. *Staphylococcus epidermidis* отмечался в 4,82 % случаев при фурункулах, в 2 % – при острых гнойных лимфаденитах и аденофлегмонах, не выявлен при воспалительных процессах челюстей.

Наибольшим разнообразием видовой состав микрофлоры отличался при острых периоститах и остеомиелитах. Кроме ранее указанных микроорганизмов были зарегистрированы: *Streptococcus Viridans* (6,1 %), *Streptococcus pneumonia* (4,3 %), кандиды (3 %); в единичных случаях – моракселла катаралис, кишечная палочка, enterobacter, клебсиелла пневмонии, синегнойная палочка. Смешанная микрофлора отмечалась в 14,3 % случаев (в 10,7 % – ассоциация микроорганизмов с кандидой, в 1,9 % случаев – ассоциация гемолитического стрептококка и золотистого стафилококка).

При острых гнойных лимфаденитах и аденофлегмонах также был зарегистрирован *Peptostreptococcus* (в 4,1 %), в единичных случаях – *Streptococcus pneumonia*, *Escherichia coli*.

Роста микрофлоры не было в 0,8 % случаев при периоститах и остеомиелитах; в 1,2 % – при фурункулах; в 39,4 % – при острых гнойных лимфаденитах и аденофлегмонах (что было, вероятно, связано с неправильным забором материала).

Нами был проведен сравнительный анализ чувствительности и устойчивости микроорганизмов при различных заболеваниях. Чувствительность *Streptococcus pyogenes* (табл. 1) при остеомиелитах и периоститах была максимальной к ванкомицину (99 %), фторхинолонам (98 %), бета-лактамам (91 %); при фурункулах – к ванкомицину (100 %), фторхинолонам (93,3 %), несколько меньшей – к бета-лактамам, клиндамицину (по 86,6 %) При гнойных лимфаденитах

и аденофлегмонах штаммы этого микроорганизма были в 100 % чувствительны к бета-лактамам, в 73,7 % – к макролидам; к другим антибиотикам чувствительность была значительно ниже (от 10,5 до 36,8 %).

Максимальный процент устойчивости *Streptococcus pyogenes* при остеомиелитах и периоститах челюстей отмечен к макролидам (41 %) и клиндамицину (33 %); при фурункулах – к макролидам (26,6 %); при лимфаденитах – к линкомицину и макролидам (по 10,5 %).

Чувствительность *Staphylococcus aureus* (табл. 2) при остеомиелитах и периоститах была максимальной к фторхинолонам и аминогликозидам (по 96 %), бета-лактамам (92 %), линезолиду (88 %); при фурункулах –

к аминогликозидам (96,2 %), бета-лактамам (94,3 %), линезолиду (93,3 %), клиндамицину и фторхинолонам (по 88,6 %). При гнойных лимфаденитах и аденофлегмонах штаммы этого микроорганизма были в 83 % чувствительны к бета-лактамам; к другим антибиотикам чувствительность была значительно ниже (от 17,3 до 60,4 %). Устойчивость золотистого стафилококка при воспалительных процессах челюстей отмечалась к клиндамицину (24 %), макролидам (20 %), линезолиду (12 %), бета-лактамам (4 %); при фурункулах – к макролидам (17,9%), клиндамицину и фторхинолонам (по 11,3 %), бета-лактамам (5,6 %); при лимфаденитах – к линкомицину (3,8 %), к бета-лактамам (1,9 %).

Таблица 1

Сравнение результатов определения чувствительности и устойчивости к антибиотикам *Streptococcus pyogenes* (BNSA), выделенных из гнойных очагов при различных заболеваниях, %

Антибиотики	Периостит, остеомиелит		Фурункул		Лимфаденит, аденофлегмона	
	1	2	1	2	1	2
Бета-лактамы	91	9	86,6	13,3	100	0
Макролиды	59	41	80	26,6	73,7	10,5
Клиндамицин	65	33	86,6	13,3	31,6	0
Ванкомицин	99	1	100	0	26,3	0
Фторхинолоны	98	2	93,3	6,6	15,8	0
Линезолид	57	15	80	0	–	–
Аминогликозиды	0	0	0	0	–	–
Линкомицин	–	–	–	–	10,5	10,5
Гентамицин	–	–	–	–	36,8	–

Примечание: здесь и далее. 1 – чувствительность; 2 – устойчивость.

Таблица 2

Сравнение результатов определения чувствительности и устойчивости к антибиотикам *Staphylococcus aureus*, выделенных из гнойных очагов при различных заболеваниях, %

Антибиотики	Периостит, остеомиелит		Фурункул		Лимфаденит, аденофлегмона	
	1	2	1	2	1	2
Бета-лактамы	92	4	94,3	5,6	83	1,9
Макролиды	80	20	81,1	17,9	60,4	0
Клиндамицин	76	24	88,6	11,3	17,3	0
Ванкомицин	4	0	0	0	34,6	0
Фторхинолоны	96	0	88,6	11,3	56,6	0
Линезолид	88	12	93,3	1,25	–	–
Аминогликозиды	96	0	96,2	0,9	–	–
Амикацин	–	–	–	–	55,7	0
Линкомицин	–	–	–	–	28,8	3,8
Гентамицин	–	–	–	–	32,7	0

Чувствительность *Staphylococcus epidermidis* (табл. 3) при фурункулах была максимальной к клиндамицину, фторхинолонам, линезолиду – 100 %; несколько меньше к бета-лактамам и макролидам – по 85,7 %; к аминогликозидам – 71,4 %. При гнойных лимфаденитах и аденофлегмонах чувствительность эпидермального стафилококка к бета-лактамам, амикацину, макролидам составляла по 66,7 %. Эпидермальный стафилококк при остеомиелитах и периоститах зарегистрирован не был.

Таблица 3

Сравнение результатов определения чувствительности и устойчивости к антибиотикам *Staphylococcus epidermidis*, выделенных из гнойных очагов при различных заболеваниях, %

Антибиотики	Фурункул		Лимфаденит, аденофлегмона	
	1	2	1	2
Клиндамицин	100	0	0	0
Ванкомицин	0	0	0	0
Фторхинолоны	100	0	0	0
Линезолид	100	0	–	–
Аминогликозиды	71,4	0	–	–
Амикацин	–	–	66,7	0
Бета-лактамы	85,7	14,2	66,7	0
Макролиды	85,7	14,2	66,7	0

Антибиотикограммы других относительно часто встречающихся микроорганизмов при воспалительных процессах челюстей (*Streptococcus Viridans*, *Streptococcus pneumonia*) показали, что штаммы *Streptococcus Viridans* были наиболее чувствительны к ванкомицину (100 %), ингибитор-защищенным бета-лактамам (80 %), клиндамицину (78 %); устойчивы к бета-лактамам (20 %), клиндамицину (20 %), макролидам (16 %). Штаммы *Streptococcus pneumonia* были наиболее чувствительны к фторхинолонам (97 %), ванкомицину (95 %); устойчивы к ингибитор-защищенным бета-лактамам (74 %), макролидам (36 %), клиндамицину и линезолиду (по 18 %).

При гнойных лимфаденитах отмечались также штаммы пептострептококка, которые были наиболее чувствительны к бета-лактамам (в 80 %), устойчивость штаммов этого микроорганизма к исследуемым антибиотикам не отмечалась.

В последнее время среди возбудителей одонтогенных инфекций все чаще выявляются представители условно-патогенной и облигатной микрофлоры. В результате нашего исследования выявлено, что возбудителем воспалительного процесса челюстей в 65,6 % случаев являлся пиогенный стрептококк, в 14,3 % случаев – смешанная микрофлора (в 10,7 % – ассоциации микроорганизмов с кандидой), что согла-

суется с данными Супиева Т.К [4], который установил ведущую роль стрептококков и кандиды в развитии периостита челюстей.

Результаты нашего исследования подтверждают рекомендации Макеевой И.М. [7], а также Ипполитова Е.В., Диденко Л.В., Царева В.Н. [8] о необходимости применения бета-лактаменных антибиотиков при лечении гнойно-воспалительных заболеваний челюстей. Указанные авторы рекомендуют применение фторхинолонов для лечения одонтогенных воспалительных процессов, но у детей фторхинолоны не могут быть применены в связи с возрастными противопоказаниями, несмотря на их высокую чувствительность.

Макеева И.М. [7] также рекомендует при лечении одонтогенных воспалительных процессов применять макролиды. Согласно нашим данным, макролиды не могут быть рекомендованы для лечения периоститов и остеомиелитов у детей, так как к ним выявлен низкий процент чувствительности (59 %) и высокий процент устойчивости (41 %) пиогенного стрептококка, который наиболее часто вызывает воспалительные процессы челюстей у детей.

Проведенное нами исследование показало, что ведущим возбудителем воспалительных процессов мягких тканей является золотистый стафилококк (при фурункулах в 82,1 %; при гнойных лимфаденитах в 38,1 % случаев). Наши результаты согласуются с аналогичными данными Кулакова А.А. [9] и Ешиева А.М. [5]. Согласно исследованиям Линд Д.В. [10] микробный состав раневого отделяемого при фурункулах в 95 % случаев был представлен патогенным *S. aureus* в виде монокультуры, в 1 % – в ассоциации с *S. saprophyticus*, в 3 % – с *S. epidermidis*, в 1 % – *S. saprophyticus* в виде монокультуры, что также согласуется полученными нами данными.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

При гнойно-воспалительных заболеваниях костной ткани ведущим возбудителем являлся *Streptococcus ruogenes* (BHSA) (в 65 %), а при гнойно-воспалительных заболеваниях мягких тканей – *Staphylococcus aureus* (при гнойных лимфаденитах – в 38 %, при фурункулах – в 82 % случаев). Наибольшая чувствительность бета-гемолитического стрептококка группы А при острых воспалительных процессах челюстей и при фурункулах отмечалась к ванкомицину (99–100 %), фторхинолонам (93,3–98 %), бета-лактамам (86,6–91 %); при гнойных лимфаденитах и аденофлегмонах – к бета-лактамам (100 %). Наибольшая чувствительность золотистого стафилококка при острых воспалительных процессах челюстей зарегистрирована к аминогликозидам, фторхинолонам (96 %), при фурункулах – к аминогликозидам (96,2 %), бета-лактамам (94,3 %), линезолиду (93,3 %); при лимфаденитах – к бета-лактамам (83 %). Высокая чувствительность

Streptococcus pyogenes, выделенного из экссудата при одонтогенным остеомиелите, к ванкомицину, фторхинолонам, бета-лактамам, и высокий уровень чувствительности *Staphylococcus aureus* при фурункулах и лимфаденитах к аминогликозидам и бета-лактамам определяет необходимость их выбора при назначении эмпирической антибиотикотерапии.

СПИСОК ИСТОЧНИКОВ

1. Дрегалкина А.А. Современные аспекты антибактериальной терапии в практике врачей – стоматологов-хирургов и челюстно-лицевых хирургов. *Проблемы стоматологии*. 2017;13(2):39–44.
2. Мохначева С.Б. Опыт применения ступенчатой антибактериальной терапии в комплексном лечении одонтогенных остеомиелитов с применением «цефтриаксона» и «ципрофлоксацина». *Современные проблемы науки и образования*. 2015;6:316.
3. Слободенюк В.В. Индивидуальный или эмпирический подход в лечении бактериальных инфекций. Куда ведут современные технологии? *Клиническая лабораторная диагностика*. 2014;59(9):20–21.
4. Супиев Т.К., Негаметзянов Н.Г., Нурмаганов С.Б. Профилактика и лечение одонтогенных воспалительных заболеваний у детей в республике Казахстан. *Стоматология детского возраста и профилактика*. 2017;4:53–56.
5. Ешиев А.М. Гнойный лимфаденит и аденофлегмона челюстно-лицевой области. *Тенденции развития науки и образования*. 2020;64(2):33–35. doi: 10.18411/lj-08-2020-39.
6. Минаев С. В., Филиппева Н. В., Лескин В. В. и др. Микробиологический спектр возбудителей гнойно-воспалительных заболеваний у детей многопрофильного стационара. *Медицинский вестник Северного Кавказа*. 2018;13(1):112–114.
7. Макеева И.М., Даурова Ф.Ю., Бякова С.Ф. и др. Чувствительность микробных ассоциаций экссудата пародонтального кармана и одонтогенного очага к антибактериальным препаратам. *Стоматология*. 2016;95(3):26–30.
8. Ипполитов Е.В., Диденко Л.В., Царев В.Н. Особенности морфологии биопленки пародонта при воспалительных заболеваниях десен (хронический катаральный гингивит, хронический пародонтит, кандидо-ассоциированный пародонтит) по данным электронной микроскопии. *Клиническая лабораторная диагностика*. 2015;60(12):59–64.
9. Челюстно-лицевая хирургия: национальное руководство. Под ред. А.А. Кулакова. М.: ГОЭТАР-Медиа, 2019. 692 с.

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

Информация об авторах

Елена Евгеньевна Халюта – кандидат медицинских наук, доцент кафедры хирургической стоматологии и челюстно-лицевой хирургии, Ижевская государственная медицинская академия, Ижевск, Россия; elenahaluta@gmail.com

Светлана Борисовна Мохначева – кандидат медицинских наук, доцент, заведующая кафедрой хирургической стоматологии и челюстно-лицевой хирургии, Ижевская государственная медицинская академия, Ижевск, Россия; Svetlanamokhnacheva@yandex.ru

Ксения Владимировна Пестрякова – врач отделения челюстно-лицевой хирургии, Республиканская детская клиническая больница, Ижевск, Россия; ksypest@mail.ru

10. Линд Д.В. Особенности развития фурункула челюстно-лицевой области в Карагандинском регионе. *Медицина и экология*. 2012;3:15–17.

REFERENCES

1. Dregalkina A.A. Modern aspects of antibacterial therapy in practice of doctors-surgeons and maxillofacial surgeons. *Problemy stomatologii = The actual problems in dentistry*. 2017;13(2):39–44. (In Russ.).
2. Mohnacheva S.B. Experience in the use of stepwise antibiotic therapy in the complex treatment of odontogenic with the use of “ceftriaxone” and “ciprofloxacin”. *Sovremennyye problemy nauki i obrazovaniya = Modern problems of science and education*. 2015;6:316–318 (In Russ.).
3. Slobodenjuk V.V. Individual or empirical approach in the treatment of bacterial infections – where do modern technologies lead? *Klinicheskaya laboratornaya diagnostika = Clinical Laboratory Diagnostics*. 2014;59(9):20–21. (In Russ.).
4. Supiev T.K., Negametzjanov N.G., Nurmaganov S.B. Preventive care and treatment of child odontogenic inflammatory diseases in the Republic of Kazakhstan. *Stomatologiya detskogo vozrasta i profilaktika = Pediatric dentistry and dental prophylaxis*. 2017;16(4):53–56. (In Russ.).
5. Eshiev A.M. Purulent lymphadenitis and adenophlegmon of the maxillofacial area. *Tendentsii razvitiya nauki i obrazovaniya*. 2020;64(2):33–35. (In Russ.) doi: 10.18411/lj-08-2020-39.
6. Minaev S.V., Filip'eva N.V., Leskin V.V. et al. Microbiological spectrum of pathogens of pyoinflammatory diseases causative in children at a multi-speciality hospital. *Meditsinskii vestnik Severnogo Kavkaza = Medical News of North Caucasus*. 2018;13(1):112–114. (In Russ.).
7. Makeeva I.M., Daurova F.Ju., Bjakova S.F. et al. Sensitivity of microbial associations of periodontal pocket exudate and odontogenic lesion to antibacterial drugs. *Stomatologiya = Stomatology*. 2016;95(3):26–30. (In Russ.).
8. Ippolitov E.V., Didenko L.V., Carev V.N. Features of the morphology of periodontal biofilm in inflammatory gum diseases (chronic catarrhal gingivitis, chronic periodontitis, Candida-associated periodontitis) according to electron microscopy. *Klinicheskaya laboratornaya diagnostika = Clinical Laboratory Diagnostics*. 2015;60(12):59–64. (In Russ.).
9. Oral and Maxillofacial Surgery: National Guidelines. Moscow; GOETAR-Media Publ., 2019. 692 p. (In Russ.).
10. Lind D.V. Features of the development of boils in the maxillofacial region in the Karaganda region. *Meditsina i ekologiya = Medicine and Ecology*. 2012;3:15–17. (In Russ.).

Аделина Радиковна Кутлиярова – студентка 5-го курса стоматологического факультета, Ижевская государственная медицинская академия, Ижевск, Россия; adelinakutliarova@gmail.com

Ксения Алексеевна Лощилова – Ижевская государственная медицинская академия, Ижевск, Россия; k.loshchilova@bk.ru

Статья поступила в редакцию 29.01.2024; одобрена после рецензирования 11.06.2024; принята к публикации 18.11.2024.

Competing interests. The authors declare that they have no competing interests.

Information about the author

Elena E. Khalyuta – Candidate of Medical Sciences, Associate Professor of the Department of Surgical Dentistry and Maxillofacial Surgery, Izhevsk State Medical Academy, Izhevsk, Russia; elenahaluta@gmail.com

Svetlana B. Mokhnacheva – Candidate of Medical Sciences, Associate Professor, Head of the Department of Surgical Dentistry and Maxillofacial Surgery, Izhevsk State Medical Academy, Izhevsk, Russia; Svetlana-mokhnacheva@yandex.ru

Ksenia V. Pestryakova – Doctor of the Department of Maxillofacial Surgery, Republican Children's Clinical Hospital, Izhevsk, Russia; ksypest@mail.ru

Adelina R. Kutliarova – 5th year student of the Faculty of Dentistry, Izhevsk State Medical Academy, Izhevsk, Russia; adelinakutliarova@gmail.com

Ksenia A. Loshchilova – Izhevsk State Medical Academy, Izhevsk, Russia; k.loshchilova@bk.ru

The article was submitted 29.01.2024; approved after reviewing 11.06.2024; accepted for publication 18.11.2024.

Экспериментальное моделирование костного дефекта для исследования регенераторного потенциала остеопластических материалов в условиях, приближенных к альвеолярной кости челюстей человека

Д.В. Стоматов¹✉, А.А. Долгалев^{2,4}, А.В. Стоматов³, Н.И. Макарова³, Н.В. Еремина¹, Е.М. Бойко⁴

¹ Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования (Пензенский институт усовершенствования врачей), Пенза, Россия

² Ставропольский государственный медицинский университет, Ставрополь, Россия

³ Пензенский государственный университет, Пенза, Россия

⁴ Волгоградский государственный медицинский университет (Пятигорский медико-фармацевтический институт), Пятигорск, Россия

Аннотация. Рост спроса на остеопластические материалы обуславливает интерес исследователей к разработке и изучению новых продуктов, одним из самых востребованных среди которых являются ксенотрансплантаты. Учитывая недостатки известных животных моделей для тестирования материалов *in vivo* и намерение исследовать свойства материалов с точки зрения их дальнейшего применения в стоматологической практике, целью данного исследования стало: предложить новую экспериментальную животную модель изучения регенераторного потенциала современных остеопластических материалов в условиях, приближенных к альвеолярной части челюстей человека путем разработки хирургического доступа к ранее не исследуемой области локтевых отростков овцы. У трех половозрелых овец было создано по четыре костных дефекта в области локтевых отростков локтевых костей правой и левой передних конечностей. Дефекты заполняли образцами ксеногенных материалов, один оставляли под кровяным сгустком, в качестве контроля. Сверху дефекты перекрывали коллагеновой мембраной, фиксированной титановыми пинами. Животных выводили из эксперимента через 3 недели, 3 месяца и 6 месяцев после оперативного вмешательства. Для оценки результатов эксперимента использовали компьютерную микротомографию и гистологические методы. Предлагаемая модель удовлетворяет критерию костного дефекта критического размера по определению дефекта наименьшего размера, не заживающего без лечения в течение определенного периода. Разработанный нами экспериментальный подход позволяет использовать достаточно простой хирургический доступ для имплантации исследуемого материала в участок, имеющий сходную архитектуру с альвеолярной костью челюстей человека, при этом с малой морбидностью для животного. В рамках предложенной модели выбранные методы исследования предоставляют возможность оценить течение регенераторного процесса в данной локализации на разных стадиях.

Ключевые слова: ксеногенный материал, животная модель, костный дефект

ORIGINAL RESEARCHES

Original article

doi: <https://doi.org/10.19163/1994-9480-2024-21-4-75-82>

Experimental modeling of a bone defect to study the regenerative potential of osteoplastic materials in conditions close to the alveolar bone of human jaws

D.V. Stomatov¹✉, A.A. Dolgalev^{2,4}, A.V. Stomatov³, N.I. Makarova³, N.V. Eremina¹, E.M. Boyko⁴

¹ Russian Medical Academy of Continuing Professional Education (Penza Institute of Advanced Medical Training), Penza, Russia

² Stavropol State Medical University, Stavropol, Russia

³ Penza State University, Penza, Russia

⁴ Volgograd State Medical University (Pyatigorsk Medical and Pharmaceutical Institute), Pyatigorsk, Russia

Abstract. The growing demand for osteoplastic materials leads to the interest of researchers in the development and study of new products, one of the most popular among which are xenografts. Taking into account the disadvantages of known animal models for testing materials *in vivo* and the intention to investigate the properties of materials in terms of their further application in dental practice, the purpose of this study was to propose a new experimental animal model for studying the regenerative potential of modern osteoplastic materials in conditions close to the alveolar part of human jaws by developing surgical access to a previously unexplored area of the elbow the appendages of a sheep. In three mature sheep, four bone defects were created in the area of the ulnar processes of the ulna bones of the right and left forelimbs. The defects were filled with samples of xenogenic materials, one was left under a blood clot as a control. From above, the defects were covered with a collagen membrane fixed with titanium pins. The animals were removed from the experiment 3 weeks, 3 months and 6 months after surgery. To evaluate the results of the experiment, computer microtomography and histological methods were used. The proposed model satisfies the criterion of a bone defect of critical size

by determining a defect of the smallest size that does not heal without treatment for a certain period. The experimental approach developed by us makes it possible to use a fairly simple surgical approach for implanting the material under study into a site with similar architectonics to the alveolar bone of the human jaw, while with low morbidity for the animal. Within the framework of the proposed model, the selected research methods provide an opportunity to assess the course of the regenerative process in a given localization at different stages.

Keywords: xenogenic material, animal model, bone defect

Развитие направления дентальной имплантации как метода замещения дефектов зубных рядов в последние десятилетия обуславливает повышенный интерес клиницистов к способам восстановления утраченного объема костной ткани альвеолярного гребня. Традиционно для восстановления атрофичных гребней используются различные варианты костных трансплантатов: аутогенные, ксеногенные, аллогенные, синтетические. Аутологичная кость, являясь «золотым стандартом», тем не менее, не лишена некоторых недостатков, к которым следует отнести ограниченный объем, дополнительное травмирование пациента в донорской зоне, удлинение времени операции и ее технической сложности при заборе трансплантата, а также возможные затруднения с получением согласия пациента на дополнительное вмешательство [1, 2].

Разработка новых остеопластических материалов требует экспериментального исследования их безопасности и эффективности на доклиническом этапе. С этой целью используются различные виды животных, такие как мышь, крыса, морская свинка, кролик, собака, коза и овца. Кроме того, для изучения вопросов биосовместимости используются различные места имплантации и методы. Среди них внутрибрюшинное, подкожное, внутрикостное и внутримышечное применение [3].

Использование грызунов (крысы, кролики) в качестве животной модели широко применяется в силу своей доступности, однако не может служить полноценной моделью для оценки регенерации костной ткани человека по ряду причин, среди которых различия в микроархитектонике, скорости изменений и метаболизме костной ткани [1, 4]. Механизмы регенерации кости зависят от размера дефекта, поскольку на транспорт кислорода и питательных веществ, миграцию клеток и прорастание сосудов в зону дефекта сильно влияют расстояния, которые приходится преодолевать [1]. Из-за малых размеров костей скелета у грызунов невозможно воссоздание больших дефектов, также ограничено количество рекомендуемых имплантатов на одну особь. В частности, для кроликов, не более 6 имплантатов, согласно стандарту биологической оценки медицинских изделий ISO [4].

При выборе вида животного для экспериментального исследования также важны такие факторы, как легкость содержания, доступность, этическая сторона вопроса. В частности, использование некоторых животных, например, собак, может быть не одобрено общественностью. В то же время с целью минимизации количества особей, используемых в эксперименте,

применение более крупных животных позволяет нам создание нескольких дефектов в одной особи.

Наиболее частым используемым видом животных при сегментарных дефектах костей является овца [4]. Овцы – крупные животные, имеющую сопоставимую с людьми скорость ремоделирования и метаболизма костной ткани. Размеры костей скелета представителей данного вида позволяют создать у одной особи несколько дефектов, что удовлетворяет современному требованию на рациональное использование животных в эксперименте и сокращение их количества [5].

В литературе описано множество вариантов локализации дефектов в скелете овец: подвздошная кость, лопатка, бедренная и большеберцовая кости [1, 2, 5, 6]. Однако использование предлагаемых локализаций в длинных костях скелета не отвечает требованию сходной архитектоники костной ткани с альвеолярным гребнем челюсти человека, требует сложной хирургической техники, иммобилизации или установки наружных элементов фиксации у животного. Кроме того, при формировании костного дефекта цилиндрической формы в трубчатой кости может возникать сообщение с костномозговой полостью и, как следствие, контакт с нею исследуемого остеопластического материала, что повлияет на чистоту эксперимента. Формирование дефектов в подвздошной кости и лопатке хотя и предоставляет зону с более предпочтительным соотношением компактного и губчатого вещества, тем не менее, также подразумевает достаточно сложный оперативный доступ. Моделирование дефекта в челюстных костях у баранов и овец затруднено в связи с анатомическими особенностями расположения корней зубов и сосудисто-нервного пучка [7, 8]. У молодой особи в проекции формирования костного дефекта на челюстях препятствием являются зачатки постоянных зубов.

Учитывая выше перечисленные недостатки, поиск новых областей и способов хирургического доступа для создания экспериментальной модели исследования остеопластических материалов является актуальным. Нас заинтересовало использование в качестве экспериментальной живой модели область локтевого отростка передних конечностей овцы. В доступной литературе нами не встречено упоминаний об использовании локтевых отростков овец с целью формирования костных дефектов для оценки регенераторного потенциала остеопластических материалов. Вероятно, это обусловлено боязнью риска травматизма локтевого отростка в ходе формирования дефекта при использовании классического хирургического инструментария – сверл и фрез

большого диаметра. Между тем очевиден ряд преимуществ данной области – схожее анатомическое строение и архитектура с альвеолярной частью челюстей человека. Локтевой отросток имеет наружный кортикальный слой и внутренний, представленный губчатым веществом с костномозговыми пространствами небольшого размера (рис. 1, 2). Отросток покрыт тонкой кожей, и в его проекции не проходят магистральные сосуды и нервы, что обеспечивает легкость хирургического доступа и минимизирует травматичность. Кроме того, данная локализация расположена вне жевательного аппарата, тем самым не нарушается аппетит животного в послеоперационном периоде, что способствует лучшей реабилитации.

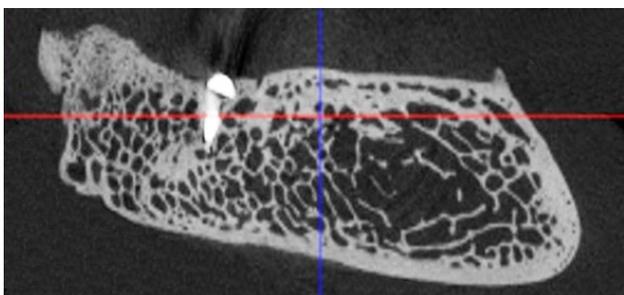


Рис. 1. Поперечный срез микротомографии локтевого отростка овцы

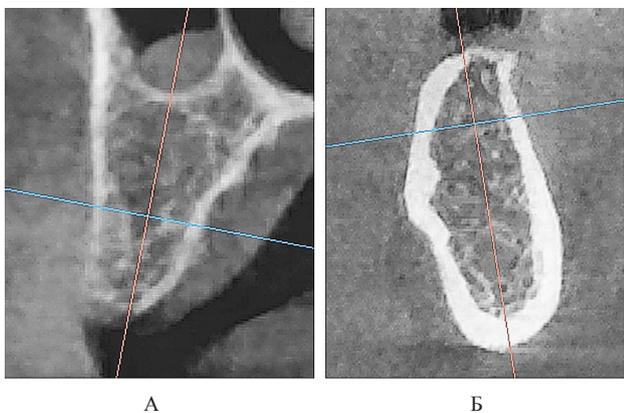


Рис. 2. Поперечный срез альвеолярной кости верхней челюсти человека в проекции отсутствующего премоляра (А) и альвеолярная кость нижней челюсти человека в проекции отсутствующего моляра (Б). 3D-КЛКТ

ЦЕЛЬ РАБОТЫ

Предложить новую экспериментальную животную модель изучения регенераторного потенциала современных остеопластических материалов в условиях, приближенных к альвеолярной части челюстей человека путем разработки хирургического доступа к ранее не исследуемой области локтевых отростков овцы.

МЕТОДИКА ИССЛЕДОВАНИЯ

Исследование проводилось в ООО «Центр доклинических исследований» (г. Пенза) на трех половозрелых овцах. Все манипуляции с животными выполнялись согласно с основными этическими принципами в сфере биоэтики, которые изложены в «Европейской конвенции о защите позвоночных животных, используемых для экспериментальных и других научных целей».

В работе использовалась модель местного действия материала после имплантации в область дефекта костной ткани животных. Дефект представлял собой трепанацию в области локтевых отростков передних правой и левой конечностях (по 4 дефекта в каждом отростке, всего 8 дефектов). Все созданные дефекты имели глубину 5 мм, диаметр 7 мм (рис. 3 и 5А).

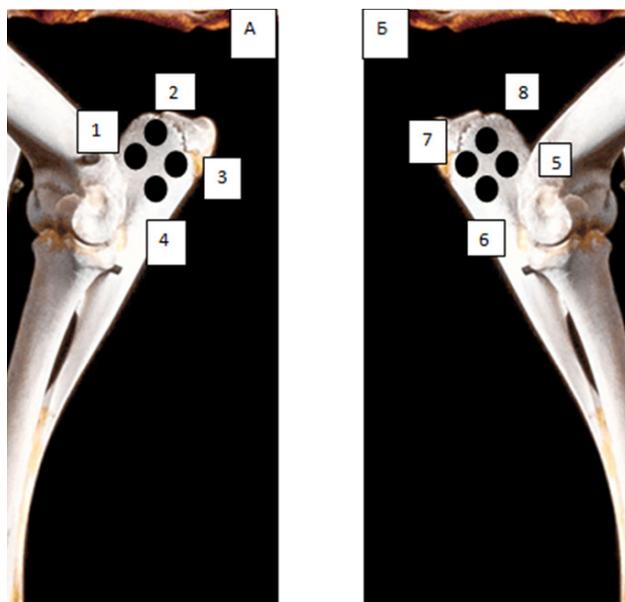


Рис. 3. Схема имплантации биоматериала в локтевой отросток в левой (А) и в правой (Б) локтевых костях овцы

В эксперименте использовали 7 групп экспериментальных образцов (табл.) остеопластического материала и 1 контроль. В качестве последнего использовали кровяной аутогусток. В каждой группе образцов размер крошки составлял 0,25–1 мм.

Ход операции на локтевом отростке: по контуру наружной поверхности локтевого отростка, отступая 1 см от его края, проводили угловой разрез кожи. Распатором скелетировали кортикальную пластинку локтевого отростка. Используя стоматологическую трепанационную фрезу D = 7 мм и L = 10 (рис. 4), применяемую в хирургии полости рта для забора костных блоков, угловой наконечник и физиодиспенсер марки W&H. Под внешним охлаждением выполняли 4 трепанационных дефекта в костной ткани глубиной 5 мм, диаметром 7 мм.

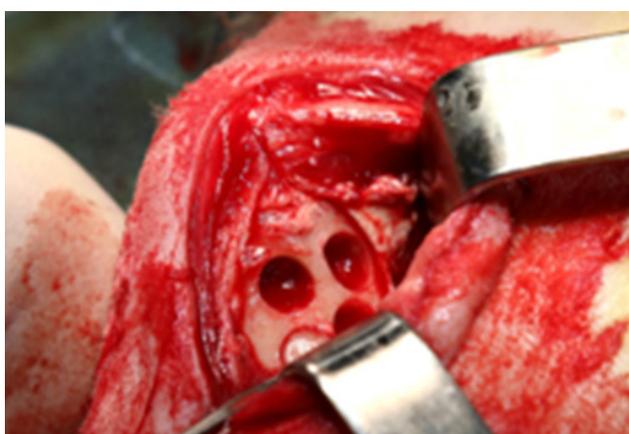
Группы экспериментальных образцов

Группа	Материал	Дополнительные параметры обработки
1. Mineral 1.1 + коллагеновый гель	Смесь минеральных гранул из телячьего сырья и лиофилизированного коллагенового геля	Минеральные гранулы приготовлены по технологии 1.1 (коммерческая обработка), удаление органического компонента проводилось с помощью высокотемпературной обработки. Смесь приготовлена в соотношении 1/9 по массе (1 – крошка, 9 – лиофилизат коллагенового геля)
2. Mineral 1.1	Минеральные гранулы из телячьего сырья без органического компонента	Минеральные гранулы изготовлены по технологии 1.1 (коммерческая обработка), удаление органического компонента проводилось с помощью высокотемпературной обработки
3. Свиной mineral 2.0	Минеральные гранулы из свиного сырья без органического компонента	Минеральные гранулы изготовлены по технологии 2.0, удаление органического компонента проводилось в щелочной среде, в течение 2 суток
4. Телячий mineral 2.0	Минеральные гранулы из телячьего сырья без органического компонента	Минеральные гранулы изготовлены по технологии 2.0, удаление органического компонента проводилось в щелочной среде в течение 2 суток
5. Collagen Sf	Коллагеновые гранулы, с органической и минеральной составляющими, из телячьего сырья	Деминерализация проводилась в форме гранул, с помощью неорганических кислот. Уровень деминерализации – субтотальный. Сохранено 35–60 % минерального компонента
6. Collagen Tt	Коллагеновые гранулы без минеральной составляющей, из телячьего сырья	Деминерализация проводилась в форме гранул, с помощью неорганических кислот. Уровень деминерализации – тотальный. Сохранено 0 % минерального компонента
7. Collagen Nd	Недеминерализованные гранулы из телячьего сырья	Гранулы изготовлены без проведения деминерализации. Сохранен органический и минеральный компоненты
8. Контроль	Кровяной сгусток	–

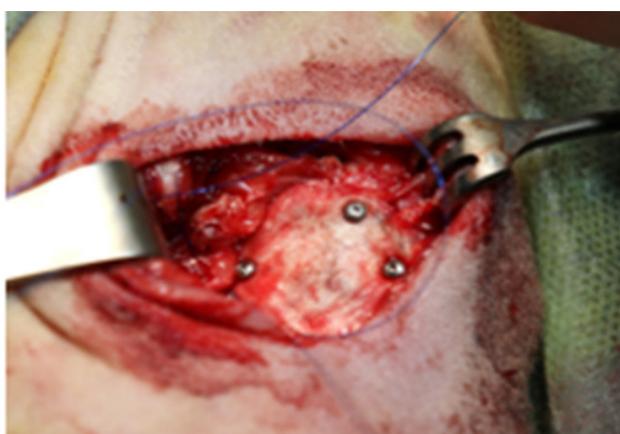


Рис. 4. Вид трепанационной фрезы, использованной для формирования костных дефектов в локтевых отростках

Образованные костные столбики удаляли прямым периотомом, открывая костные дефекты цилиндрической формы. В полученные дефекты вносили исследуемые костные материалы. В каждой зоне имплантации у 1-го и 5-го образцов делали метку нерезорбируемой шовной нитью. Дефекты с внесенным костным материалом изолировали от окружающих мягких тканей барьерной мембраной BioPlate Barrier (производство Кардиоплант), которую фиксировали титановыми пинами. Кожный лоскут возвращали на место и фиксировали швами Vicryl 4.0. Имплантацию проводили согласно рис. 5, 6.



А



Б

Рис. 5. Операция на локтевом отростке локтевой кости: А – вид сформированных дефектов в локтевом отростке; Б – операционное поле после фиксации коллагеновой мембраны; момент нанесения метки нерезорбируемой шовной нитью (синего цвета)



Рис. 6. Вид операционной области после наложения швов

После хирургического этапа проводили рентгенологический прицельный контроль в каждой области имплантации (рис. 7).

Выведение животных из эксперимента осуществлялось на сроках 3 недели, 3 и 6 месяцев после оперативного вмешательства.

Для изучения структуры костей и определения их минеральной плотности использовали рентгеновский компьютерный микротомограф Skyscan 1176 (Bruker microCT, Бельгия). Сканированные объекты рекон-

струировались в программе Nrecon (1.7.4.2, Bruker-microCT, Бельгия). 3D-визуализация полученных результатов в зависимости от рентгенологической плотности проводилась в программе CTvox (3.3.0r1403, Bruker-microCT, Бельгия) (рис. 8).



Рис. 7. Контрольная рентгенограмма локтевого отростка сразу после операции. Визуализируются 4 трепанационных отверстия, титановые пины, фиксирующие коллагеновую мембрану

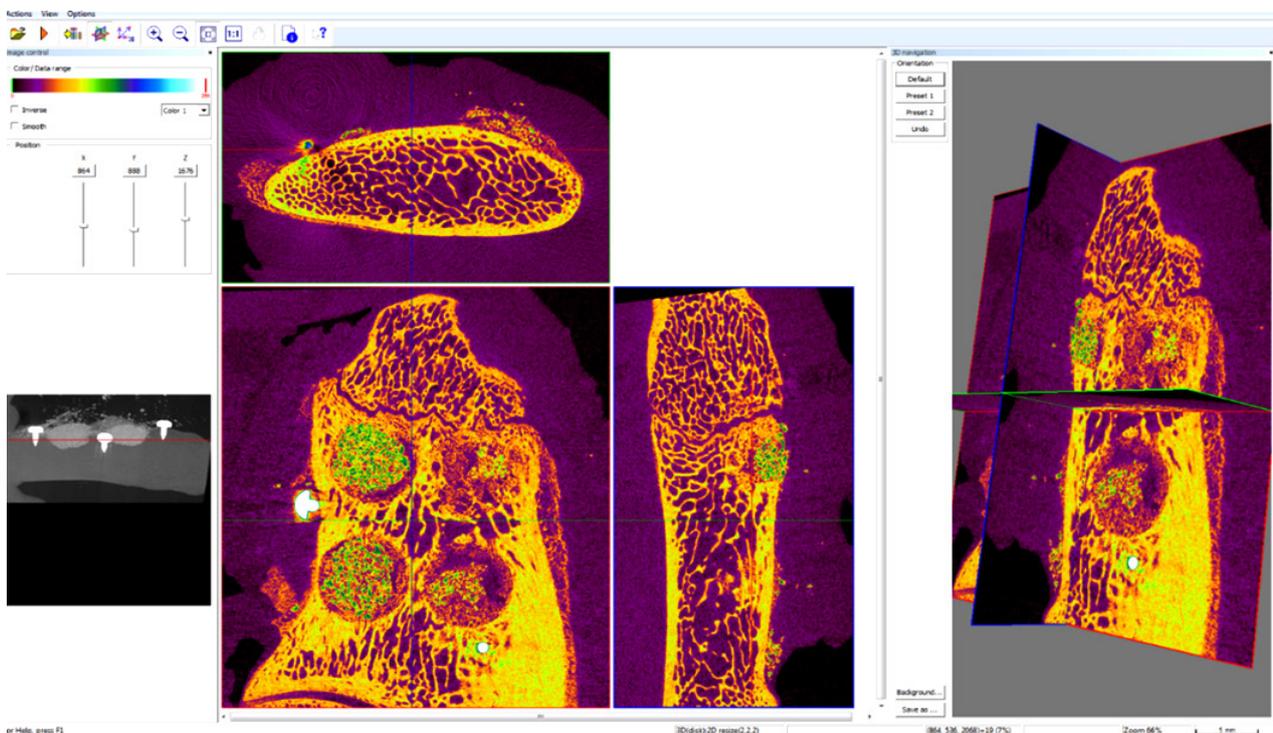


Рис. 8. Оценка результатов эксперимента с помощью компьютерной микротомографии. Визуализация в программе DataViewer и CTvox

Оценка результатов эксперимента осуществлялась также гистологическими методами. Для морфофункциональной оценки образцов проводили комплексный гистохимический анализ, при этом использовались методы окрашивания микропрепа-

ратов гематоксилином Майера и эозином Y (H&E), трихромная дифференциальная окраска на коллаген по методу Лилли, дифференциальная окраска на хрящевую и костную ткань с помощью альтианового синего (рис. 9).

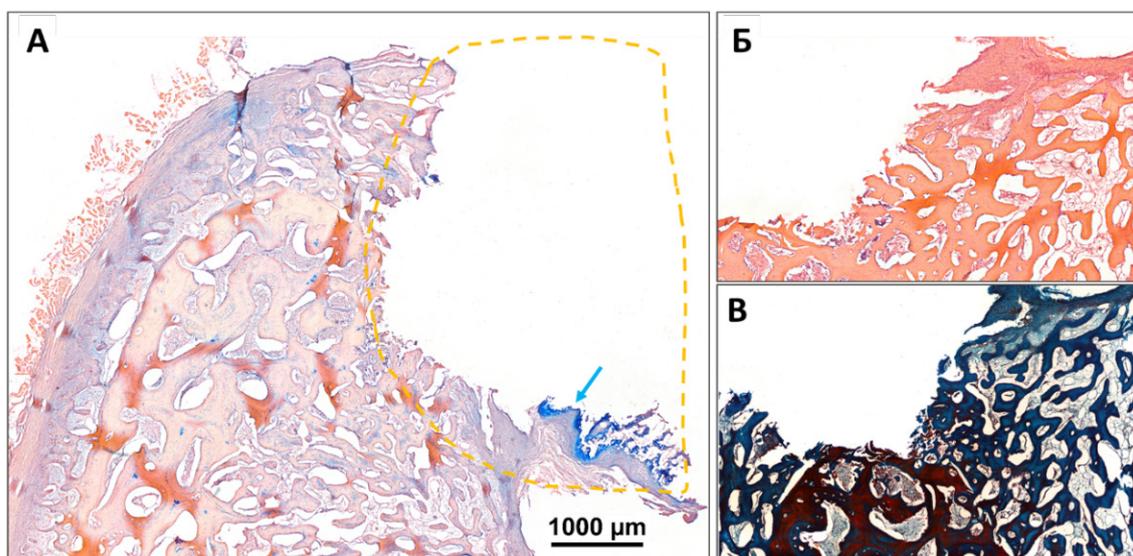


Рис. 9. Гистотопограммы криосрезов образцов экспериментальных материалов контрольной группы через 3 недели ортопедической имплантации в локтевой отросток:

А – окраска на костно-хрящевое дифференцирование, ядра клеток окрашены синим, компоненты матрикса – бежево-розовым, зрелая хрящевая ткань – ярко-голубая, незрелая хрящевая ткань – сиренево-розовая; Б – H&E, ядра клеток окрашены синим, компоненты матрикса – розовое и светло-красное окрашивание, кальцификаты – интенсивно пурпурные; В – окраска трихром по Лилли, ядра клеток – красно-коричнево-черные, новообразованные зрелые коллагеновые компоненты внеклеточного матрикса или недеминерализованная костная ткань – синие, неколлагеновые компоненты матрикса или деминерализованная костная ткань – темно-красные; желтым штрих-пунктиром отмечена область костного дефекта; световая микроскопия

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Все животные благополучно перенесли операцию, в послеоперационном периоде не наблюдалось ограничения двигательной активности, нарушений аппетита.

По данным компьютерной микротомографии, при выведении животного через 3 недели от момента операции более выраженный уровень регенерации и формирование зрелой костной ткани на дне дефекта обнаружен у образцов 5, 2 и 3. В контрольном образце рост трабекул внизу дефекта плохо визуализировался, как в пробе 6, присутствовали незначительные островки ретикулофиброзной костной ткани внизу дефекта.

На сроке 3 месяца в препаратах локтевых отростков наиболее выраженной регенерацией и сформированной костной тканью отличалась 5 проба, в остальных пробах было примерно на одном уровне, разница в цифровых данных связана с характеристиками аугментатов и их содержанием в дефектах.

При изучении материалов, полученных спустя 6 месяцев после операции, наиболее выраженной регенерацией костной ткани отличались проба 5 и, чуть хуже, контроль. Наиболее низкий уровень регенерации

отмечен в образцах 7 и 4. Развитие костной ткани во всех остальных пробах было сопоставимо, разница в цифровых данных также связана, по всей видимости, с характеристиками остеопластических материалов и их содержанием в дефектах.

В ходе дифференциального гистохимического анализа образцов было установлено, что все экспериментальные материалы не обладают длительным токсическим действием, при этом контактной токсичностью (инактивирующей со временем) обладают материалы 2 и 3, и очень слабой 1 и 4.

Образцы 1–4 обладают не прямым, но опосредованным остеогенным действием, возможно за счет медленного, но длительного поступления ионов кальция и фосфатов в окружающие ткани вследствие резорбтивных процессов.

Материалы 5 и 7 в наибольшей степени и напрямую стимулируют процессы неооссификации. Материал 6 обладает наименьшим регенеративным потенциалом, однако и он опосредованно может способствовать регенерации за счет пролонгации репаративно-воспалительной фазы и поступления соответствующих сигнальных факторов от клеток реципиента при резорбции костной крошки.

По степени выраженности регенераторного потенциала у исследуемых образцов ксеноматериалов наилучшие результаты были получены при использовании коллагеновой крошки с субтотальной минерализацией, что согласуется с опубликованными ранее данными [9].

Исследование способности материала улучшать условия для регенерации требует воспроизведения дефекта критического размера (ДКР). К настоящему моменту известно несколько подходов к пониманию данной концепции. Изначально под дефектом критического размера понимали наименьший дефект ткани, который не заживет в течение жизни животного [10]. Однако из-за того, что жизнь экспериментального животного, как правило, определяется продолжительностью эксперимента, ДКР был определен как наименьший размер дефекта, который не заживет в течение периода исследования [11]. Позднее данное понятие было уточнено как дефект наименьшего размера, не заживающий без лечения в течение определенного периода [4, 5].

По данным гистологического исследования в образцах контрольной группы на всех сроках имплантации не наблюдалось зарастания костного дефекта, дефект заполнялся фиброзной тканью, которая со временем подвергалась инволюции и перестройке с остаточными компонентами таковой к 6 месяцам наблюдения.

Локтевой отросток по толщине и структуре в ходе хирургической операции продемонстрировал сходство с челюстной костью человека. Модель дефекта костной ткани в локтевом отростке показала также легкую доступность данной области для оперативного вмешательства и низкую морбидность для животного.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, в проведенном исследовании впервые предложенная экспериментальная животная модель костных дефектов на локтевых отростках у овец, а также предложенный хирургический доступ продемонстрировали эффективность, обеспечив возможность получения полноценной информации об изменениях в области имплантируемых дефектов на различных стадиях регенераторного процесса с использованием компьютерной микротомографии и гистохимического метода. Преимуществами данной модели являются схожая архитектура костной ткани локтевого отростка с альвеолярной частью челюстей человека, что делает данную модель максимально приближенной к условиям, в которых будет использоваться исследуемый остеопластический материал. Также необходимо отметить удобный хирургический доступ, малую травматичность и, как следствие, отсутствие послеоперационных осложнений. Быстрое восстановление животного в послеоперационном периоде обусловлено тем, что данная локализация экс-

периментальной модели не препятствует подвижности животного, расположена вне жевательного аппарата и не нарушает аппетит. Произведенные дефекты соответствуют критериям критической размерности по определению дефекта наименьшего размера, не заживающего без лечения в течение определенного периода [4, 5]. Кроме того, размеры локтевых отростков позволяют создавать дефекты большего размера, чем в представленном исследовании за счет уменьшения их количества.

С учетом ограничения данного пилотного исследования, малое количество опытных животных и повторность на сроке исследования для каждого остеопластического материала, требуются дальнейшие исследования с включением большего количества животных, при этом наибольший интерес вызывает коллагеновый материал с субтотальным уровнем деминерализации.

СПИСОК ИСТОЧНИКОВ / REFERENCES

1. Ferguson J.C., Tangl S., Barnewitz D. et al. A large animal model for standardized testing of bone regeneration strategies. *BMC veterinary research*. 2018;14(1), 330. doi: 10.1186/s12917-018-1648-0.
2. Hettwer W., Horstmann P.F., Bischoff S. et al. Establishment and effects of allograft and synthetic bone graft substitute treatment of a critical size metaphyseal bone defect model in the sheep femur. *APMIS: acta pathologica, microbiologica, et immunologica Scandinavica*. 2019;127(2):53–63. doi: 10.1111/apm.12918.
3. Nuss K.M., Auer J.A., Boos A., von Rechenberg B. An animal model in sheep for biocompatibility testing of biomaterials in cancellous bones. *BMC musculoskeletal disorders*. 2006;7: 67. doi: 10.1186/1471-2474-7-67.
4. Курзалов А.П., Быков И.М., Ананьева А.Ш., Веревкина Ю.В. *Экспериментальное моделирование поврежденных костных структур: монография*. М.: Издательский дом Академии Естествознания, 2021. 176 с.
5. Lansdowne J.L., Devine D., Eberli U. et al. Characterization of an ovine bilateral critical sized bone defect iliac wing model to examine treatment modalities based on bone tissue engineering. *BioMed research international*. 2014;250958. doi: 10.1155/2014/250958.
6. Bajuri M.Y., Selvanathan N., Dzeidee Schaff F.N. et al. Tissue-Engineered Hydroxyapatite Bone Scaffold Impregnated with Osteoprogenitor Cells Promotes Bone Regeneration in Sheep Model. *Tissue engineering and regenerative medicine*. 2021;18(3):377–385. doi.org/10.1007/s13770-021-00343-2.
7. Noff M.C., Kokemueller H., Hauschild G. et al. Comparison of computed tomography and microradiography for graft evaluation after reconstruction of critical size bone defects using beta-tricalcium phosphate. *Journal of cranio-maxillo-facial surgery: official publication of the European Association for Cranio-Maxillo-Facial Surgery*. 2010;38(1):38–46. doi: 10.1016/j.jcms.2009.07.010.

8. Paré A., Charbonnier B., Veziers J. et al. Standardized and axially vascularized calcium phosphate-based implants for segmental mandibular defects: A promising proof of concept. *Acta biomaterialia*. 2022;154:626–640. doi: 10.1016/j.actbio.2022.09.071.

9. Долгалев А.А., Елдашев Д.С., Ивашкевич С.Г. и др. Сравнительная характеристика применения костно-замещающих материалов на минеральной основе и на основе коллагена. *Медицинский алфавит*. 2020;23:45–47. doi: 10.33667/2078-5631-2020-23-45-47.

10. Schmitz J.P., Hollinger J.O. The critical size defect as an experimental model for craniomandibulofacial nonunions. *Clinical orthopaedics and related research*. 1986;205:299–308.

11. Gosain A.K., Song L., Yu P., Mehrara B.J., Maeda C.Y., Gold L.I. et al. Osteogenesis in cranial defects: reassessment of the concept of critical size and the expression of TGF-beta isoforms. *Plastic and reconstructive surgery*. 2000;106(2):360–372. doi: 10.1097/00006534-200008000-00018.

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

Информация об авторах

Дмитрий Владимирович Стоматов – кандидат медицинских наук, доцент кафедры стоматологии общей практики, стоматологии терапевтической и стоматологии детской, Пензенский институт усовершенствования врачей, Пенза – Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования, Москва, Россия; ✉ grekstom@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-3271-971X>

Александр Александрович Долгалев – доктор медицинских наук, профессор, начальник центра инноваций и трансфера технологий, профессор кафедры стоматологии общей практики и детской стоматологии, Ставропольский государственный медицинский университет, Ставрополь; профессор кафедры клинической стоматологии с хирургической стоматологии и челюстно-лицевой хирургии, Пятигорский медико-фармацевтический институт, Пятигорск – Волгоградский государственный медицинский университет, Волгоград, Россия; dolgalev@dolgalev.pro, <https://orcid.org/0000-0002-6352-6750>

Александр Владимирович Стоматов – кандидат медицинских наук, доцент кафедры стоматологии, Пензенский государственный университет, Пенза, Россия; a_stomatov@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0001-6388-9028>

Надежда Игоревна Макарова – кандидат медицинских наук, доцент кафедры челюстно-лицевой хирургии, Пензенский государственный университет, Пенза, Россия; n1stom@yandex.ru, <https://orcid.org/0000-0002-9431-2165>

Наталья Вячеславовна Еремина – кандидат медицинских наук, профессор кафедры стоматологии общей практики, стоматологии терапевтической и стоматологии детской, Пензенский институт усовершенствования врачей, Пенза – Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования, Москва, Россия; ereminanat@gmail.com, <https://orcid.org/0009-0009-8223-4401>

Евгений Михайлович Бойко – кандидат медицинских наук, доцент кафедры клинической стоматологии с курсом хирургической стоматологии и челюстно-лицевой хирургии, Пятигорский медико-фармацевтический институт, Пятигорск – Волгоградский государственный медицинский университет, Волгоград, Россия; evgedentzub@yandex.ru, <https://orcid.org/0000-0002-1827-8487>

Статья поступила в редакцию 27.08.2024; одобрена после рецензирования 13.10.2024; принята к публикации 18.11.2024.

Competing interests. The authors declare that they have no competing interests.

Information about the authors

Dmitry V. Stomatov – Candidate of Medical Sciences, Associate Professor of the Department of General Practice Dentistry, Therapeutic Dentistry and Pediatric Dentistry, Penza Institute of Advanced Medical Training, Penza – Russian Medical Academy of Continuing Professional Education, Moscow, Russia; ✉ grekstom@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-3271-971X>

Alexander A. Dolgalev – MD, Professor, Head of the Center for Innovation and Technology Transfer, Professor of the Department of General Practice Dentistry and Pediatric Dentistry, Stavropol State Medical University, Stavropol; Professor of the Department of Clinical Dentistry with Surgical Dentistry and Maxillofacial Surgery, Pyatigorsk Medical and Pharmaceutical Institute, Pyatigorsk – Volgograd State Medical University, Volgograd, Russia; dolgalev@dolgalev.pro, <https://orcid.org/0000-0002-6352-6750>

Alexander V. Stomatov – Candidate of Medical Sciences, Associate Professor of the Department of Dentistry, Penza State University, Penza, Russia; a_stomatov@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0001-6388-9028>

Nadezhda I. Makarova – Candidate of Medical Sciences, Associate Professor of the Department of Maxillofacial Surgery, Penza State University, Penza, Russia; n1stom@yandex.ru, <https://orcid.org/0000-0002-9431-2165>

Natalia V. Eremina – Candidate of Medical Sciences, Professor of the Department of General Practice Dentistry, Therapeutic Dentistry and Pediatric Dentistry, Penza Institute of Advanced Medical Training, Penza – Russian Medical Academy of Continuing Professional Education, Moscow, Russia; ereminanat@gmail.com, <https://orcid.org/0009-0009-8223-4401>

Evgenii M. Boyko – Candidate of Medical Sciences, Associate Professor of the Department of Clinical Dentistry with a course in Surgical Dentistry and Maxillofacial Surgery, Pyatigorsk Medical and Pharmaceutical Institute, Pyatigorsk – Volgograd State Medical University, Volgograd, Russia; evgedentzub@yandex.ru, <https://orcid.org/0000-0002-1827-8487>

The article was submitted 27.08.2024; approved after reviewing 13.10.2024; accepted for publication 18.11.2024.

Роль муцина при неспецифическом язвенном колите

Сергей Сергеевич Тодоров¹✉, Филипп Валерьевич Полесовой²

¹ Ростовский государственный медицинский университет, Ростов-на-Дону, Россия

² Ростовская клиническая больница, Ростов-на-Дону, Россия

Аннотация. Изучение муцина в слизистой оболочке при язвенном колите представляет перспективное фундаментальное исследование, которое может помочь улучшить результаты терапевтического лечения. В работе проведено сравнительное морфологическое исследование слизистой оболочки при хроническом поверхностном колите и при язвенном колите. Отмечено, что при язвенном колите отмечается прогрессирующая атрофия цилиндрического эпителия, крипт и бокаловидных клеток, снижение секреции муцина и изменение его характеристик с преобладанием альциан+ мукополисахаридов. Возможно, нарушение секреции слизи слизистой оболочки толстой кишки может вести к развитию дисрегуляторных и диспластических процессов, что требует дальнейшего изучения.

Ключевые слова: язвенный колит, муцин, атрофия крипт, бокаловидные клетки, дисплазия

ORIGINAL RESEARCHES

Original article

The role of mucin in non-specific ulcerative colitis

Sergey S. Todorov¹✉, Philipp V. Polesovoy²

¹ Rostov State Medical University, Rostov-on-Don, Russia

² Rostov Clinical Hospital, Rostov-on-Don, Russia

Abstract. The study of mucin in the mucosa in ulcerative colitis represents promising basic research that may help improve therapeutic outcomes. A comparative morphological study of the mucous membrane in chronic superficial colitis and ulcerative colitis was carried out in the work. It was noted that in ulcerative colitis there is a progressive atrophy of the columnar epithelium, crypts and goblet cells, a decrease in mucin secretion and a change in its characteristics with a predominance of alcian + mucopolysaccharides. It is possible that a violation of the secretion of mucus in the mucous membrane of the colon can lead to the development of dysregenerative and dysplastic processes, which requires further study.

Keywords: ulcerative colitis, mucin, crypt atrophy, goblet cells, dysplasia

Неспецифический язвенный колит (НЯК) представляет собой хроническое рецидивирующее прогрессирующее воспалительное заболевание слизистой оболочки преимущественно дистальных отделов толстого кишечника (прямая, сигмовидная кишка). Однако этиология и патогенез НЯК остаются до конца не изученными. Характерными морфологическими признаками НЯК являются неглубокие язвенные дефекты слизистой оболочки, достигающие собственную и мышечную пластинки, с окружающей различной степени выраженности воспалительной инфильтрацией за счет лимфоцитов, плазмочитов, нейтрофилов, формирование гнойного криптита и крипт-абсцессов [1, 2, 3].

Немаловажное значение в развитии хронического воспаления слизистой оболочки толстой кишки при НЯК имеет клеточно-микробный гомеостаз. Так, слизистая оболочка толстой кишки выстлана однослойным цилиндрическим (столбчатым) эпителием,

апикальная поверхность которого содержит гликокаликс (гликопротеиды, муцин) [4].

Данный муцин принимает активное участие в поддержании нормальной микробиоты толстого кишечника, обладает протективными свойствами при воздействии на слизистую оболочку толстой кишки патогенных микроорганизмов, токсических или лекарственных веществ. Кроме того, поверхностный муцин, продуцируемый цилиндрическими клетками, принимает участие в кишечной перистальтике, кооперации иммунных клеток, трофике слизистой оболочки. Молекулярный анализ данного муцина позволил отнести его к типу MUC2 [5, 6, 7].

Другой тип муцина продуцируется бокаловидными клетками, входящими в состав крипт слизистой оболочки толстой кишки. Этот тип представлен MUC5AC гликопротеином. Работами отдельных авторов показано, что протеом муцина состоит из 29 секреторных трансмембранных протеинов. Эти исследователи

считают, что при НЯК в стадии обострения содержание MUC2 снижено за счет атрофии бокаловидных клеток, что может вызывать дополнительную альтерацию клеток слизистой оболочки и микробную контаминацию, тем самым усиливает развитие воспалительной реакции [8, 9]. В экспериментальной работе, выполненной группой авторов Wenzel Ulf A. и соавт., было показано, что у MUC2 мышей отмечалась выраженная клеточная инфильтрация слизистой оболочки толстой кишки за счет нейтрофилов, Т-лимфоцитов, макрофагов [3].

ЦЕЛЬ РАБОТЫ

Изучение роли муцина при НЯК.

МЕТОДИКА ИССЛЕДОВАНИЯ

Материалом послужил биопсийный материал слизистой оболочки толстой кишки от 10 пациентов контрольной группы и 10 пациентов основной группы. Контрольная группа была представлена биоптатами слизистой оболочки толстой кишки при хроническом поверхностном колите, основная – при НЯК. Средний возраст больных контрольной группы составил (48 ± 5) лет, основной – (53 ± 3) года.

Биопсийный материал после фиксации в 10%-м забуференном растворе формалина в течение 18–24 часов после колоноскопии подвергался проводке в микроволновом гистопротессоре автоматического типа Milestone (Италия) с использованием абсолютизированного изопропилового спирта, после чего биоптаты заливались в парафин. Микротомия осуществлялась на ротационном микротоме фирмы Leica, толщина гистологических срезов составила 3 мкм. Полученные гистологические срезы окрашивались гематоксилином-эозином, по Хочкиссу для оценки кислых гликозаминогликанов, альциановым-синим для выявления нейтральных мукополисахаридов слизистой оболочки толстой кишки. Для оценки полученных морфологических изменений выполнялось полуколичественное морфометрическое исследование с оценкой степени выраженности признака: 0 – отсутствие изменений, + слабый признак (до 25 % площади биоптата), ++ умеренный признак (26–50 % площади биоптата), +++ сильный признак (более 51 % площади биоптата). Оценивалось количество цилиндрического эпителия, бокаловидных клеток из расчета на 100 клеток, выраженное в процентах, степень интенсивности окраски муцина по Хочкиссу (ШИК-реакция), альциановым синим. Статистический анализ проводился с использованием программы Statistica 10.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

В контрольной группе биопсий слизистой оболочки (СО) толстой кишки, выполненной по поводу хронического поверхностного колита, были обнаружены следующие морфо-гистохимические изменения.

СО толстой кишки была сохранена, цилиндрический (столбчатый) эпителий располагался в один слой, содержал на всем протяжении кислые гликопротеиды (ШИК-реакция). Крипты СО на всем протяжении были сформированы правильно, содержали до 12–15 бокаловидных клеток на крипту, содержали альциан+ муцин, что свидетельствовало о наличии в них нейтральных мукополисахаридов (рис. 1, 2).

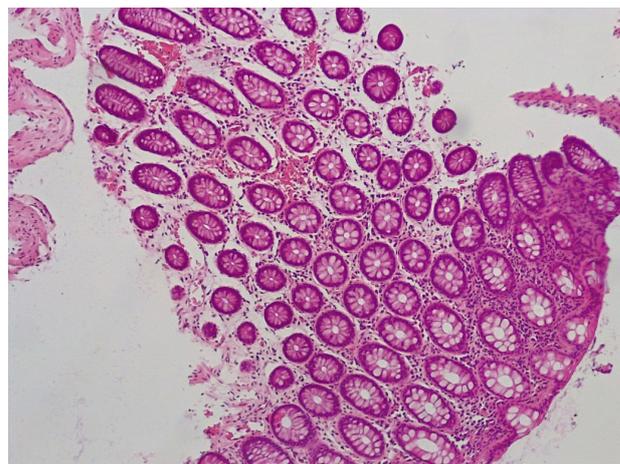


Рис. 1. Контрольная группа: нормальное строение слизистой оболочки толстой кишки с сохранением цилиндрического эпителия и крипт, содержащих бокаловидные клетки. Окр. гематоксилин-эозином, $\times 100$

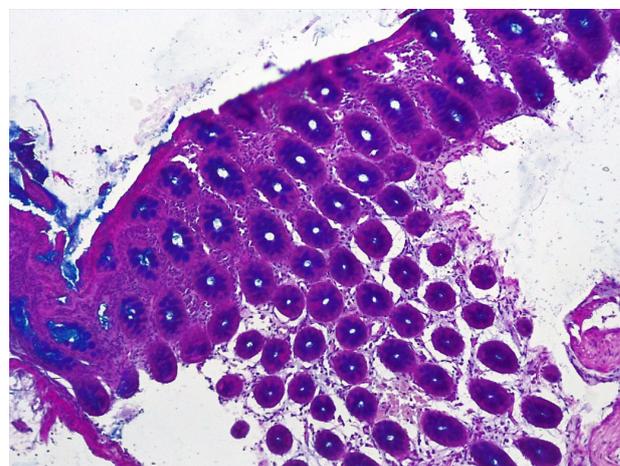


Рис. 2. Контрольная группа: на поверхности слизистой оболочки толстой кишки цилиндрический эпителий сохранен, содержит кислые гликопротеиды. Бокаловидные клетки представлены во всех криптах, содержат альциан + мукополисахариды. ШИК-реакция с докраской альциановым синим, $\times 100$

В основной группе морфологические и гистохимические изменения в СО толстой кишки были представлены язвами, нарушением регенерации цилиндрического эпителия и крипт, атрофией бокаловидных

клеток, снижением продукции муцина клетками эпителия, различной степенью выраженности воспалительной реакции.

Язвенные дефекты СО толстой кишки были неглубокие и достигали собственную и мышечную пластинки. Вокруг язв отмечалась умеренно или резко выраженная лимфо-плазмоцитарная инфильтрация стромы с примесью нейтрофилов (++, +++), со сдавлением клеточным воспалительным инфильтратом крипт и развитием атрофии цилиндрического эпителия и крипт (++) (рис. 3).

В отдельных группах крипт отмечалось выраженная атрофия бокаловидных клеток (БК) (не более 3–4 на крипту) вплоть до полного их исчезновения (+++),

развитие очагов гнойного криптита за счет выраженной нейтрофильной инфильтрации вокруг крипт (рис. 4).

Окраска на слизь выявила почти полное исчезновение слизи на поверхности цилиндрического эпителия СО и в большинстве крипт за счет резко выраженной атрофии бокаловидных клеток (не более 4–5 БК на крипту) (+++) (рис. 5).

В отдельных участках СО при НЯК встречались единичные крипты, содержащие отдельные бокаловидные клетки и альциан + гликопротеиды (нейтральные мукополисахариды), резко выраженное хроническое воспаление стромы с развитием рыхлой волокнистой соединительной ткани (фиброза) (+++ степень атрофии и фиброза) (рис. 6).

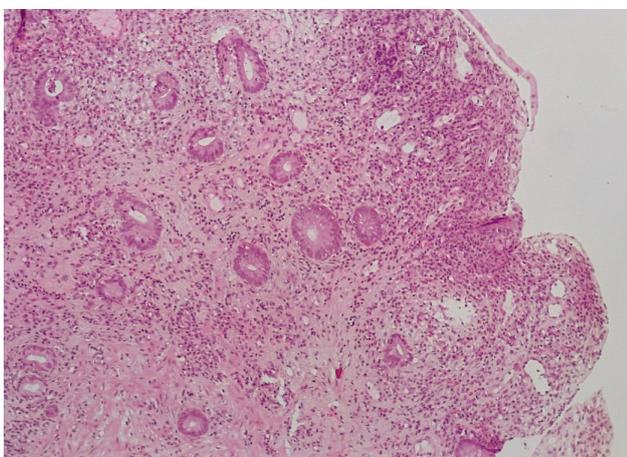


Рис. 3. Основная группа: в СО толстой кишки – язвенный дефект с резко выраженной лимфо-плазмоцитарной, нейтрофильной инфильтрацией, атрофией крипт и бокаловидных клеток. Окр. гематоксилином-эозином, ×200

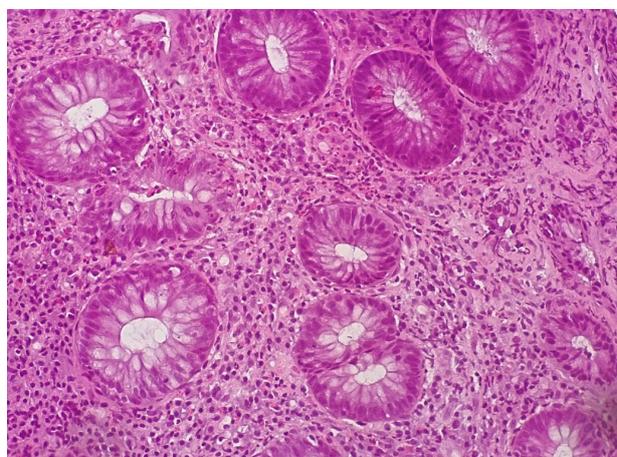


Рис. 4. Основная группа: неравномерная атрофия крипт и бокаловидных клеток СО толстой кишки, выраженное хроническое воспаление стромы со скоплением нейтрофилов в отдельных криптах (гнойный криптит). Окр. гематоксилин-эозином, ×200

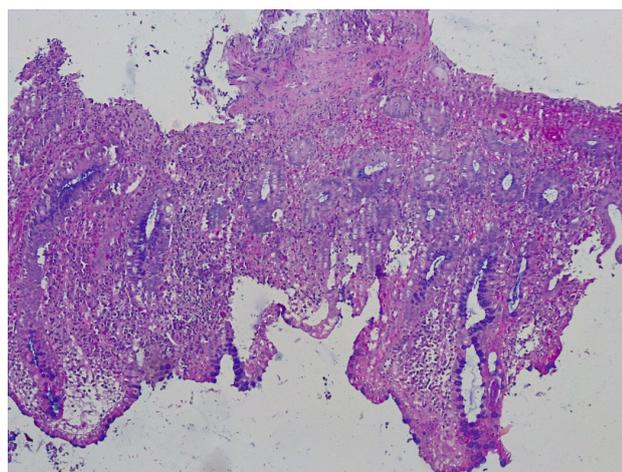


Рис. 5. Основная группа: снижение секреции муцина цилиндрическим эпителием СО толстой кишки, атрофия бокаловидных клеток и небольшое количество альциан + слизи в криптах. ШИК-реакция с докраской альциановым синим, ×200

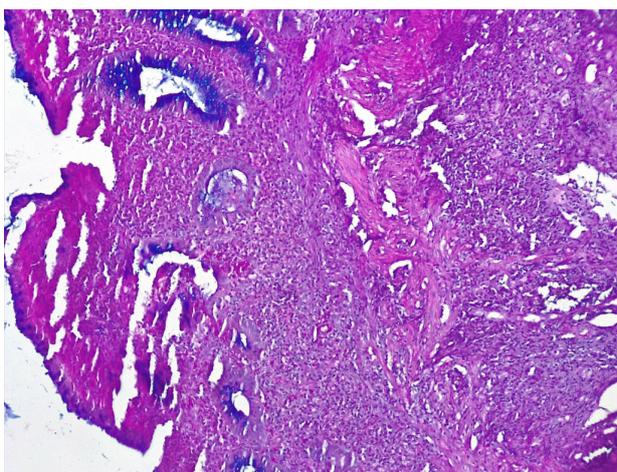


Рис. 6. Основная группа: в СО при НЯК отмечается резкая атрофия крипт и бокаловидных клеток, содержащих незначительное количество альциан + муцина. ШИК-реакция с докраской альциановым синим, ×200

Полученные данные о морфологических особенностях поражения слизистой оболочки толстой кишки при НЯК свидетельствуют о преобладании резко выраженного хронического воспаления (55 %) с преобладанием в клеточном инфильтрате лимфоцитов, макрофагов с развитием умеренно выраженной атрофии крипт и цилиндрического эпителия (60 %), умеренно выраженной атрофии бокаловидных клеток (55 %), резко выраженной гипосекреции муцина (65 %). Кроме того, в слизистой оболочке толстой кишки отмечались признаки очагового гнойного криптита (70 %), умеренно выраженный фиброз (65 %) (табл.).

Морфологические особенности поражения слизистой оболочки толстой кишки при НЯК, %

Признак	Слабовыраженный (+)	Умеренно выраженный (++)	Резко выраженный (+++)
Хроническое воспаление	–	45	55
Гнойный криптит	–	70	30
Атрофия крипт, ЦЭ	–	60	40
Атрофия БК	–	55	45
Гипосекреция муцина	–	35	65
Фиброз СО	–	65	35

Примечание: БК – бокаловидные клетки, СО – слизистая оболочка, ЦЭ – цилиндрический эпителий.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Наше исследование посвящено сравнительной морфологической характеристике СО, полученной во время биопсий при хроническом поверхностном колите и при НЯК. Было показано, что при НЯК в СО имеет место прогрессирующая атрофия клеток цилиндрического эпителия, крипт и бокаловидных клеток, снижение секреции муцина и изменение его характеристик (преобладание нейтральных мукополисахаридов).

Данные компенсаторно-приспособительные процессы сопровождаются выраженным хроническим воспалением СО, развитием фиброза в ней.

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

Информация об авторах

С.С. Тодоров – доктор медицинских наук, доцент, заведующий кафедрой патологической анатомии, Ростов-на-Дону, Россия; ✉ sertodorov@gmail.com, <https://orcid.org/0000-0001-8476-5606>

Мы полагаем, что снижение протективных свойств СО за счет снижения секреции муцина цилиндрическим эпителием, бокаловидными клетками крипт может усиливать развитие и прогрессирование хронического воспаления, нарушает клеточно-межклеточные кооперации, что в конечном итоге может вести к развитию дисрегенераторных и диспластических процессов в ней. Однако данные положения требуют своего дальнейшего изучения.

СПИСОК ИСТОЧНИКОВ / REFERENCES

1. Yao D., Dai W., Dong M., et al. MUC2 and related bacterial factors: Therapeutic targets for ulcerative colitis. *EBioMedicine*. 2021;74:103751. doi: 10.1016/j.ebiom.2021.103751
2. Van der Post S., Jabbar K.S., Birchenough G. et al. Structural weakening of the colonic mucus barrier is an early event in ulcerative colitis pathogenesis. *Gut*. 2019;68(12):2142–2151. doi: 10.1136/gutjnl-2018-317571
3. Wenzel U.A., Magnusson M.K., Rydström A. et al. Spontaneous colitis in Muc2-deficient mice reflects clinical and cellular features of active ulcerative colitis. *PLoS One*. 2014;9(6):e100217. doi: 10.1371/journal.pone.0100217.
4. Wenzel U.A., Jonstrand C., Hansson G.C., Wick M.J. CD103+ CD11b+ Dendritic Cells Induce Th17 T Cells in Muc2-Deficient Mice with Extensively Spread Colitis. *PLoS One*. 2015;10(6):e0130750. doi: 10.1371/journal.pone.0130750.
5. Fang J., Wang H., Zhou Y. et al. Slimy partners: the mucus barrier and gut microbiome in ulcerative colitis. *Experimental & Molecular Medicine*. 2021;53(5):772–787. doi: 10.1038/s12276-021-00617-8.
6. Bankole E., Read E., Curtis M.A. et al. The Relationship between Mucins and Ulcerative Colitis: A Systematic Review. *Journal of Clinical Medicine*. 2021;10(9):1935. doi: 10.3390/jcm10091935
7. Kang Y., Park H., Choe B.H., Kang B. The Role and Function of Mucins and Its Relationship to Inflammatory Bowel Disease. *Frontiers in Medicine (Lausanne)*. 2022;6(9):848344. doi: 10.3389/fmed.2022.848344.
8. Grondin J.A., Kwon Y.H., Far P.M. et al. Mucins in Intestinal Mucosal Defense and Inflammation: Learning From Clinical and Experimental Studies. *Frontiers in Immunology*. 2020;4(11):2054. doi: 10.3389/fimmu.2020.02054.
9. Niv Y. Mucin gene expression in the intestine of ulcerative colitis patients: a systematic review and meta-analysis. *European Journal of Gastroenterology & Hepatology*. 2016;28(11):1241–1245. doi: 10.1097/MEG.0000000000000707.

Ф.В. Полесовой – заведующий патологоанатомическим отделением, врач-патологоанатом, Ростовская клиническая больница, Ростов-на-Дону, Россия; phill@spark-mail.ru, <https://orcid.org/0000-0001-5163-9902>

Статья поступила в редакцию 17.02.2024; одобрена после рецензирования 09.07.2024; принята к публикации 18.11.2024.

Competing interests. The authors declare that they have no competing interests.

Information about the authors

S.S. Todorov – Doctor of Medical Sciences, Associate Professor, Head of the Department of Pathological Anatomy, Rostov-on-Don, Russia; ✉ sertodorov@gmail.com, <https://orcid.org/0000-0001-8476-5606>

Ph.V. Polesovoy – Head of the Pathology Department, Pathologist, Rostov Clinical Hospital, Rostov-on-Don, Russia; phill@spark-mail.ru, <https://orcid.org/0000-0001-5163-9902>

The article was submitted 17.02.2024; approved after reviewing 09.07.2024; accepted for publication 18.11.2024.

Микроциркуляторные изменения слизистой оболочки шейки матки у женщин с истмико-цервикальной недостаточностью

Олег Анатольевич Ярыгин

Волгоградский государственный медицинский университет, Волгоград, Россия

Аннотация. Актуальность. Увеличение частоты встречаемости женщин с истмико-цервикальной недостаточностью диктует необходимость совершенствования существующих методов терапии с учетом развивающихся изменений, в том числе и в микроциркуляторном русле шейки матки. В виде разнообразного количества факторов-предикторов перед клиницистом встает задача выбора и обоснованного подхода к назначению лекарственной терапии. Одним из начальных изменений является нарушение системы микроциркуляции, выявление которых и послужило целью данной работы. **Материалы и методы.** Проведено обследование локального кровотока у женщин с истмико-цервикальной недостаточностью, для сравнительного анализа полученных результатов определен характер и тип микроциркуляции у здоровых женщин аналогичной возрастной группы. Нарушения в микроциркуляторном русле проводили в два этапа – определение параметра микроциркуляции, среднее квадратичное отклонение и коэффициент вариации. На втором этапе методом Вейвлет-преобразования определен вклад активных и пассивных колебаний в общую модуляцию кровотока. **Результаты.** Полученные данные свидетельствуют о развитии легкой степени недостаточности микроциркуляции крови, увеличение вклада пульсовой и дыхательной волны в общий спектр модуляций за счет снижения флуксуций эндотелиального генеза. **Заключение.** Выявлен определенный комплекс микроциркуляторных нарушений, связанный как со структурными изменениями в микрососудах, так и с реологическими сдвигами и ухудшением барьерной функции.

Ключевые слова: истмико-цервикальная недостаточность, микроциркуляция, кровотоки, колебания, Вейвлет-преобразование

ORIGINAL RESEARCHES

Original article

Microcirculatory changes in the mucous membrane of the cervix in women with isthmic-cervical insufficiency

Oleg A. Yarygin

Volgograd State Medical University, Volgograd, Russia

Abstract. Relevance: An increase in the incidence of women with isthmic-cervical insufficiency dictates the need to improve existing therapies taking into account developing changes, including in the microcirculatory bed of the cervix. In the form of a diverse number of predictor factors, the clinician is faced with the task of choosing and justifying an approach to prescribing drug therapy. One of the initial changes is a violation of the microcirculation system, the identification of which served as the purpose of this work. **Materials and methods:** A survey of local blood flow in women with isthmic-cervical insufficiency was conducted, for a comparative analysis of the results obtained, the nature and type of microcirculation in healthy women of a similar age group were determined. Disorders in the microcirculatory bed were carried out in two stages – determination of the microcirculation parameter, the mean square deviation and the coefficient of variation. At the second stage, the contribution of active and passive oscillations to the overall modulation of blood flow was determined by the Wavelet transform method. **Results:** The data obtained indicate the development of a mild degree of microcirculation insufficiency, an increase in the contribution of pulse and respiratory waves to the overall spectrum of modulations due to a decrease in endothelial flaxmotion. **Conclusion:** A certain complex of microcirculatory disorders has been identified, associated with both structural changes in microvessels and rheological shifts and deterioration of barrier function.

Keywords: isthmic-cervical insufficiency, microcirculation, blood flow, oscillations, Wavelet transform

В настоящее время распространенность истмико-цервикальной недостаточности у женщин увеличивается в геометрической прогрессии [1]. Данная патология чревата тем, что является причиной невынашивания беременности и является фактором-риском развития преждевременных родов [2, 3]. Согласно рубрике клинических рекомендаций укорочение длины шейки

матки до 25 мм является истмико-цервикальной недостаточностью (ИЦН) [4, 5]. Причин данной патологии достаточно много, недостаточно до конца изучены механизмы развития заболевания, соответственно, не изучены факторы-предикторы, приводящие к самопроизвольному аборту или преждевременному родоразрешению [6, 7]. Этиопатогенетические факторы

развития классифицируются на два типа – функциональный или структурный дефект, соответственно выделяют функциональную и анатомическую формы [8, 9] (рис. 1).



Рис. 1. Факторы-предикторы развития ИЦН

Ключевым аспектом является развитие недифференцированной дисплазии соединительной ткани, преобладание мышечных волокон над коллагеновыми не менее чем на 25 %, в результате которого отмечается преждевременное созревание шейки матки [10, 11]. При каскаде развития патологических изменений ведущее место занимает дефицит магния, в результате которого фибробласты теряют способность продуцировать коллагеновые волокна [12, 13]. Недостаток данного микроэлемента существенно отражается на состоянии локального кровотока шейки матки, так как магний имеет способность напрямую воздействовать на тонус сосудов [14]. Однако в настоящее время микроциркуляторные изменения шейки матки у пациенток с истмико-цервикальной недостаточностью не изучены [15].

Одним из методов, позволяющим неинвазивно оценить состояние локального кровотока, является лазерная доплеровская флоуметрия (ЛДФ) [16]. ЛДФ-метрическое излучение позволяет определить тип микроциркуляции, связанный с различным уровнем базального тканевого кровотока. Выделяют три типа – мезоемический тип, обоснованный средним уровнем кровотока, гиперемический и гипоемический типы – высокий и низкий уровень базального кровото-

ка соответственно [17]. Также ЛДФ-метрия способна выявить различные формы расстройств микроциркуляции (табл. 1).

Таблица 1

Соответствие изменений показателей ЛДФ-метрии форм расстройств

Форма	M	δ	Kv
Норма	N	N	N
Гиперемическая форма	>N	≤N	<N
Спастическая форма	<N	<N	<N
Спастико-атоническая форма	<N	<N	<N
Застойная форма	≥N	<N	>N
Стазическая форма	>N	<N	<N

При определении гемодинамических нарушений ориентируются на основные параметры микроциркуляции. M – показатель микроциркуляции, СКО (δ) – среднее квадратичное отклонение, Kv – коэффициент вариации. В табл. 1 наглядно продемонстрировано, что при гиперемической форме расстройств отмечается усиление притока крови на фоне снижения колебания перфузии относительно потока крови. При спастической форме на фоне спазма артериол отмечается уменьшение среднего потока крови в одну и ту же единицу времени, замедление кровотока и увеличение агрегации эритроцитов (СКО). Уменьшение притока крови, сопровождающееся затруднением ее оттока, наблюдается при спастико-атонической форме. Застойная форма характеризуется каскадом изменений, развивающихся на фоне затруднения оттока крови, значительные реологические изменения. Снижение флкса, уменьшение параметра M, увеличение агрегации эритроцитов характеризуют стазическую форму микроциркуляторных нарушений.

В плане оценки качества и эффективности проводимой терапии существенное значение имеет определение типа и формы расстройств микроциркуляции [18]. Определение капиллярного кровотока имеет существенное значение [19], так как своевременная диагностика микроциркуляторных изменений позволит проводить скрининг-диагностику, предотвратить развитие глубоких нарушений [20], приводящих к нежелательным последствиям у женщин с истмико-цервикальной недостаточностью [21] ¹.

ЦЕЛЬ РАБОТЫ

Определить тип и форму микроциркуляторных нарушений у женщин с истмико-цервикальной недостаточностью.

¹ World Health Organization. Fact sheet: preterm birth. 2018. URL: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/preterm-birth>.

МЕТОДИКА ИССЛЕДОВАНИЯ

Для изучения характера микроциркуляторных изменений проведено обследование 29 женщин с истико-цервикальной недостаточностью. Средний возраст обследуемых составил $(25,7 \pm 2,3)$ года (группа I). Лазерную доплеровскую флоуметрию проводили в одно и то же время суток у женщин, находящихся в гинекологическом кресле. Световодный зонд устанавливали в области шейки матки, перпендикулярно поверхности тела. Анализ состояния локального кровотока проводили, учитывая факторы, влияющие на определяемые показатели – анатомическое расположение датчика, положение тела (полулежачее положение), дневная и сезонная температура внешней среды, прием воды и пищи, температура тела и психоэмоциональное состояние женщин.

Лазерную доплеровскую флоуметрию проводили аппаратом «ЛАКК-ОП» (рис. 2).



Рис. 2. Внешний вид аппарата «ЛАКК-ОП», подключенного к ноутбуку

Определяли параметр микроциркуляции – М, пф. ед., СКО (δ) и Kv. Параметр М имеет переменный и случайный характер, позволяет определить уровень перфузии объема ткани в единицу времени, δ – среднее квадратичное отклонение амплитуды колебаний. Чем выше данный показатель, тем лучше функционируют механизмы модуляции тканевого кровотока, тем лучше скорость локального кровотока, усиливаются активные вазомоторные механизмы. На втором этапе определен метод Вейвлет-преобразования вклад ритмических составляющих в общую модуляцию кровотока. Определялись амплитуды активных механизмов модуляции – миогенные, эндотелиальные и нейрогенные, флуксоции пассивных механизмов – пульсовая и дыхательная волна.

Для получения нормированных параметров показателей локального кровотока было обследовано 30 здоровых женщин аналогичного возраста без данной патологии (контрольная группа).

Анализ и статистическую обработку полученных результатов исследований проводили методом математической статистики с помощью персонального компьютера и программы Microsoft Excel (2006) к программной операционной системе MS Windows XP /Microsoft Corp., США/ в соответствии с общепринятыми методами медицинской статистики, а также статистический программный пакет Stat Soft Statistica v10,0.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Анализ микроциркуляторных изменений позволил характеризовать ЛДФ-грамму как аperiodическую со стойкими гемодинамическими изменениями (рис. 3). Показатели ЛДФ-метрии отражены в табл. 2.

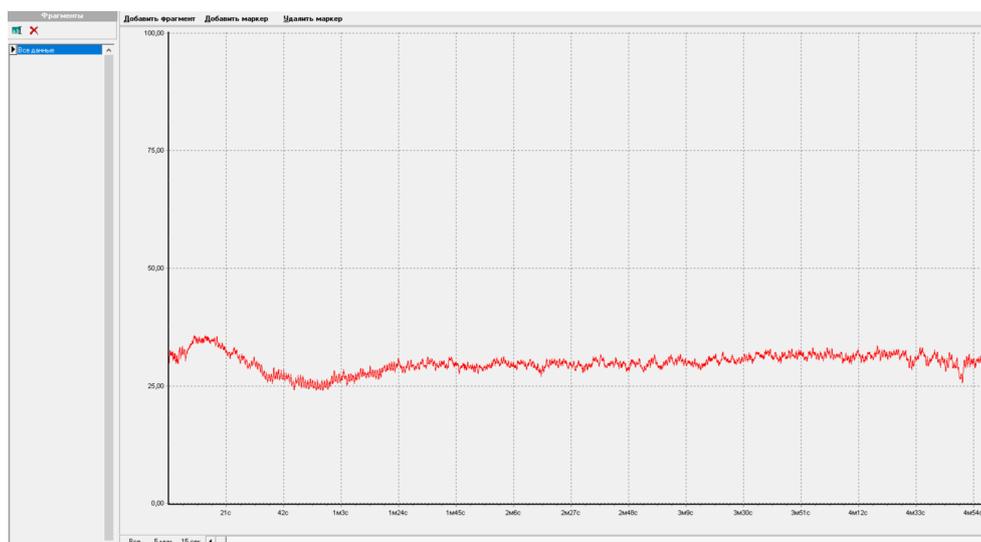


Рис. 3. ЛДФ-грамма женщин с ИЦН

Таблица 2

Показатели базального кровотока у женщин с ИЦН и в группе контроля

Показатели микроциркуляции	Контроль (n = 30)	I группа (n = 29)
M, пф. ед	23,6 ± 1,2	18,9 ± 1,1
δ, пф. ед.	3,2 ± 0,8	2,4 ± 0,3
Kv, %	13,6 ± 1,4	12,6 ± 1,0

У женщин с истмико-цервикальной недостаточностью отмечается снижение среднего потока эритроцитов в единице объема ткани на 24,9 %, среднее значение амплитуды колебаний кровотока на 33,3 % и коэффициент вариации на 7,9 %. Отмечается легкое и умеренное снижение перфузии крови M относительно группы здоровых лиц, снижение среднего колебания перфузии относительно параметра микроциркуляции и уменьшение тканевого кровотока. Полученные данные свидетельствуют о развитии I легкой степени недостаточности кровоснабжения. Следует отметить, что в данных параметрах статистическая значимость различий не отмечается.

При определении распределения вклада различных частотных диапазонов в общую модуляцию кровотока в группе контроля выявлено преобладание амплитуды активных флуксуций (эндотелиальных, нейрогенных и миогенных) (рис. 4).

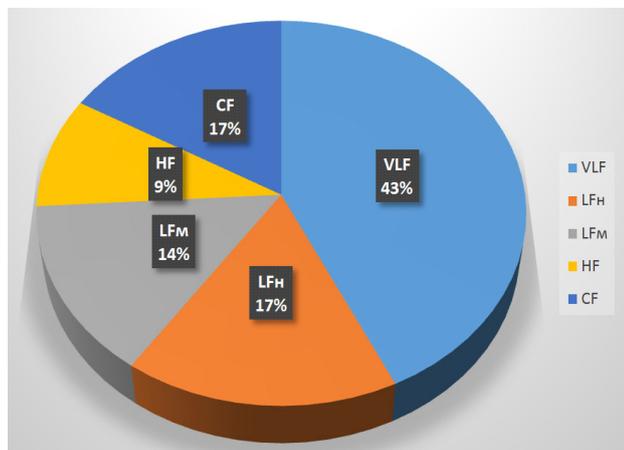


Рис. 4. Вклад флуксуций в общую модуляцию кровотока, %

Так, вклад эндотелиальных колебаний составляет 43 %, нейрогенных и миогенных – 17 и 14 % соответственно, общий вклад пассивных колебаний амплитуды пульсовой и дыхательной волны составляет 17 и 9 % соответственно.

У женщин с истмико-цервикальной недостаточностью отмечалось незначительное увеличение вклада пассивных колебаний в общий спектр микроциркуляции. Так, процент вклада VLF флуксуций составил

35,7 %, LFm и LFh колебаний – 15 и 11 %, HF – 17,2 %, CF – 21,1%. Мощность спектра кровотока у группы сравнения снижается, наиболее существенные изменения наблюдаются при определении вклада пульсовой и дыхательной флуксуций. Вклад HF колебаний возрастает до 17,2 %, тогда как в норме составил 9%. Степень выраженности изменений по амплитуде колебаний находится в прямой связи с определяемыми параметрами базального кровотока.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

У женщин с истмико-цервикальной недостаточностью отмечаются выраженные начальные изменения гемодинамических нарушений, соответствующие I степени недостаточности, о чем свидетельствует изменение тканевого кровотока менее чем на 10 %. Выраженный комплекс нарушений в микроциркуляторной системе обусловлен как структурными изменениями в микрососудах шейки матки, так и, вероятно, нарушениями барьерной функции микрососудов и их реологическими сдвигами. Полученные данные целесообразно учитывать при назначении и коррекции проводимой фармакотерапии, что будет способствовать повышению эффективности оказания медицинской помощи женщинам с данной патологией.

СПИСОК ИСТОЧНИКОВ

1. Селихова М.С., Костенко Т.И., Карапетян С.А. Генетические аспекты проблемы истмико-цервикальной недостаточности. *Вестник ВолГМУ*. 2021;1(77):17–20. doi: 10.19163/1994-9480-2021-1(77)-17-20.
2. Vogt M., Sallum A.W., Cecatti J.G., Morais S.S. Factors associated with the prevalence of periodontal disease in low-risk pregnant women. *Reproductive Health*. 2012;9:3. doi: 10.1186/1742-4755-9-3.
3. Доброхотова Ю.Э., Керчелаева С.Б., Кузнецова О.В., Бурденко М.В. Преждевременные роды: анализ перинатальных исходов. *Российский медицинский журнал*. 2015;23(20): 1220–1223.
4. Истмико-цервикальная недостаточность: письмо МЗ РФ № 15-4/10/2-7991 от 28.12.2018. *Гарант*. URL: <http://base.garant.ru/72199108> (дата обращения 18.03.2021).
5. Дисплазии соединительной ткани: клинические рекомендации РНМОТ. *XII Национальный конгресс терапевтов*. 2017.
6. Нормальная беременность: письмо МЗ РФ № 15-4/468-07 от 13.02.2020. *Гарант*. URL: <http://base.garant.ru/73969229> (дата обращения 18.03.2021).
7. Кононенко И.С. полиморфизмы генов трансформирующего ростового фактора β1 и матриксной металлопротеиназы 9 как молекулярно-генетические предикторы формирования истмико-цервикальной недостаточности у пациенток с недифференцированной дисплазией соединительной ткани. *Вестник Витебского государственного медицинского университета*. 2020;19(3):50–58.

8. Преждевременные роды: письмо МЗ РФ № 15-4/10/2-9480 от 17.12.2013. *Гарант*. URL: <http://base.garant.ru/71225108/> (дата обращения 18.03.2021).

9. Савельева Г.М., Шалина Р.И. Преждевременные роды (диагностика, тактика ведения). *Акушерство и гинекология: Новости. Мнения. Обучения*. 2015;1(7):32–39.

10. Савельева Г.М., Шалина Р.И., Спиридонов Д.С., Астраханцева М.М. Угроза преждевременных родов. Диагностика и лечение. *Доктор.Ру*. 2014;12(100):30–33.

11. American College of Obstetricians and Gynecologists; Committee on Practice Bulletins – Obstetrics. ACOG practice bulletin no. 127: Management of preterm labor. *Obstetrics & Gynecology*. 2012;119(6):1308–1317.

12. American College of Obstetricians and Gynecologists. ACOG Practice Bulletin No. 142: Cerclage for the management of cervical insufficiency. *Obstetrics & Gynecology*. 2014;123(2):372–379.

13. Banicevic A.C., Popovic M., Ceric A. Cervical length measured by transvaginal ultrasonography and cervicovaginal infection as predictor of preterm birth risk. *Acta Informatica Medica*. 2014;22(2):128–132.

14. Blencowe H., Cousens S., Oestergaard M. et al. National, regional, and worldwide estimates of preterm birth. *Lancet*. 2012;379(9832):2162–2172.

15. Campbell S. Prevention of spontaneous preterm birth: universal cervical length assessment and vaginal progesterone in women with a short cervix: time for action! *American journal of obstetrics and gynecology*. 2018;218(2): 151158.

16. Михальченко Д.В., Македонова Ю.А., Адамович Е.И. и др. ЛДФ-метрия как способ диагностики психофизиологического состояния организма на стоматологическом приеме. *Клиническая стоматология*. 2020;3(95):66–71

17. Македонова Ю.А., Воробьев А.А., Куркина О.Н. и др. Ультразвуковое и лазерное доплеровское флоуметрическое исследование гипертонуса жевательной мускулатуры у детей с ДЦП. *Стоматология детского возраста и профилактика*. 2022;22(2):103–110. doi: 10.33925/1683-3031-2022-22-2-103-110.

18. Мосягина А.В., Македонова Ю.А., Нечаев М.В. и др. Эффективность применения спрея Аргутах при лечении ксеростомии у беременных женщин с истмико-цервикальной недостаточностью. *Стоматология детского возраста и профилактика*. 2024;24(2):115–122. doi: 10.33925/1683-3031-2024-732.

19. Einerson B.D., Grobman W.A., Miller E.S. Cost-effectiveness of risk-based screening for cervical length to prevent preterm birth. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*. 2016;215(1):1–7.

20. Norman J.E., Marlow N., Messow C.-M. et al. Vaginal progesterone prophylaxis for preterm birth (the OPPTIMUM study): a multi centre, randomised, double-blind trial. *Lancet*. 2016;387:2106–2116.

21. Romero R., Conde-Agudelo A., Da Fonseca E. et al. Vaginal progesterone for preventing preterm birth and adverse perinatal outcomes in singleton gestations with a short cervix: a meta-analysis of individual patient data. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*. 2018;218(2):161–180.

REFERENCES

1. Selikhova M.S., Kostenko T.I. Karapetyan S.A. Genetic aspects of cervical insufficiency problem. *Vestnik Volgogradskogo gosudarstvennogo meditsinskogo universiteta = Journal of Volgograd State Medical University*. 2021;1(77):17–20. (In Russ.) doi: 10.19163/1994-9480-2021-1(77)-17-20.

2. Vogt M., Sallum A.W., Cecatti J.G., Morais S.S. Factors associated with the prevalence of periodontal disease in low-risk pregnant women. *Reproductive Health*. 2012;9:3. doi: 10.1186/1742-4755-9-3.

3. Dobrokhotova Yu.E., Kerchelaeva S.B., Kuznetsova O.V., Burdenko M.V. Premature birth: analysis of perinatal outcomes. *Rossiiskii meditsinskii zhurnal = Russian Medical Journal*. 2015;23(20):1220–1223. (In Russ.).

4. Isthmocerical insufficiency. Letter of the Ministry of Health of the Russian Federation No. 15-4/10/2-7991 dated 28.12.2018. *Garant*. (In Russ.) URL: <http://base.garant.ru/72199108> (accessed: 18.03.2021).

5. Diaspora of the United network. Clinical recommendations of the RNMOT. *XII International Congress of Therapists*. 2017. (In Russ.).

6. Normal pregnancy. Letter of the Ministry of Health of the Russian Federation No. 15-4/468-07 dated 13.02.202. *Garant*. (In Russ.) URL: <http://base.garant.ru/73969229> (accessed: 18.03.2021).

7. Kononenko I.S. polymorphisms of genes of transforming growth factor β 1 and matrix metalloproteinase 9 as molecular genetic predictors of the formation of isthmic-cervical insufficiency in patients with undifferentiated connective tissue dysplasia. *Vestnik Vitebskogo gosudarstvennogo meditsinskogo universiteta = Vitebsk medical journal*. 2020;1(3):50–58. (In Russ.).

8. Premature birth. Letter of the Ministry of Health of the Russian Federation No. 15-4/10/2-9480 dated 17.12.2013. *Garant*. (In Russ.) URL: <http://base.garant.ru/71225108> (accessed: 18.03.2021).

9. Savelyeva G.M., Shalina R.I. Premature birth (diagnosis, management tactics). *Akusherstvo i ginekologiya: Novosti. Mneniya. Obucheniya = Obstetrics and gynecology. News, Opinions, Training*. 2015;1(7):32–39. (In Russ.).

10. Savelyeva G.M., Shalina R.I., Spiridonov D.S., Astrakhantseva M.M. The threat of premature birth. Diagnosis and treatment. *Doktor.Ru*. 2014;12(100):30–33. (In Russ.).

11. American College of Obstetricians and Gynecologists; Committee on Practice Bulletins – Obstetrics. ACOG practice bulletin no. 127: Management of preterm labor. *Obstetrics & Gynecology*. 2012;119(6):1308–1317.

12. American College of Obstetricians and Gynecologists. ACOG Practice Bulletin No. 142: Cerclage for the management of cervical insufficiency. *Obstetrics & Gynecology*. 2014;123(2):372–379.

13. Banicevic A.C., Popovic M., Ceric A. Cervical length measured by transvaginal ultrasonography and cervicovaginal infection as predictor of preterm birth risk. *Acta Informatica Medica*. 2014;22(2):128–132.

14. Blencowe H., Cousens S., Oestergaard M. et al. National, regional, and worldwide estimates of preterm birth. *Lancet*. 2012;379(9832):2162–2172.

15. Campbell S. Prevention of spontaneous preterm birth: universal cervical length assessment and vaginal progesterone in women with a short cervix: time for action! *American journal of obstetrics and gynecology*. 2018;218(2): 151158.

16. Mikhachenko D.V., Makedonova Yu.A., Adamovich E.I. et al. LDF-metry as a method of diagnosing the psychophysiological state of the body at a dental appointment. *Klinicheskaya stomatologiya = Clinical Dentistry*. 2020;3(95):66–71. (In Russ.).

17. Makedonova Y.U., Vorobyov A.A., Kurkina O.N. et al. Ultrasound and laser Doppler flowmetric examination of masticatory muscle hypertonicity in children with cerebral palsy. *Stomatologiya detskogo vozrasta i profilaktika = Pediatric dentistry and dental prophylaxis*. 2022;22(2):103–110. (In Russ.) doi: 10.33925/1683-3031-2022-22-2-103-110.

18. Mosyagina A.V., Makedonova Y.U., Nechaev M.V. et al. Effectiveness of Argymax spray in treating xerostomia in pregnant women with isthmic-cervical insufficiency. *Stomatologiya detskogo vozrasta i profilaktika = Pediatric dentistry and dental prophylaxis*. 2024;24(2):115–122. (In Russ.) doi: 10.33925/1683-3031-2024-732.

19. Einerson B.D., Grobman W.A., Miller E.S. Cost-effectiveness of risk-based screening for cervical length to prevent preterm birth. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*. 2016;215(1):1–7.

20. Norman J.E., Marlow N., Messow C.-M. et al. Vaginal progesterone prophylaxis for preterm birth (the OPPTIMUM study): a multi centre, randomised, double-blind trial. *Lancet*. 2016;387:2106–2116.

21. Romero R., Conde-Agudelo A., Da Fonseca E. et al. Vaginal progesterone for preventing preterm birth and adverse perinatal outcomes in singleton gestations with a short cervix: a meta-analysis of individual patient data. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*. 2018;218(2):161–180.

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

Информация об авторе

О.А. Ярыгин – кандидат медицинских наук, доцент кафедры акушерства и гинекологии, Волгоградский государственный медицинский университет, Волгоград, Россия; mihai-m@yandex.ru, <https://orcid.org/0009-0003-5285-0226>

Статья поступила в редакцию 05.08.2024; одобрена после рецензирования 28.10.2024; принята к публикации 18.11.2024.

Competing interests. The author declares that they have no competing interests.

Information about the author

O.A. Yarygin – Candidate of Medical Sciences, Associate Professor of the Department of Obstetrics and Gynecology, Volga State Medical University, Volgograd, Russia; mihai-m@yandex.ru, <https://orcid.org/0009-0003-5285-0226>

The article was submitted 05.08.2024; approved after reviewing 28.10.2024; accepted for publication 18.11.2024.

Возрастная эволюция кинематических параметров движения туловища

Л.В. Смолькова¹✉, А.О. Трофимов¹, И.Д. Черепанов¹, Т.И. Долганова^{1,2}, Д.В. Долганов¹

¹ Национальный медицинский исследовательский центр травматологии и ортопедии
имени академика Г.А. Илизарова, Курган, Россия

² Курганский государственный университет, Курган, Россия

Аннотация. Цель. Оценка возрастной эволюции кинематики таза, туловища и головы. **Материалы и методы.** Методика исследования – 3D-видеоанализ походки, анализ кинематики в программах QTM и Visual3D с автоматизированным расчетом значений. Сформированы группы обследованных: I – 13 человек 3–6 лет ($4,5 \pm 0,83$) года; II – 18 человек 8–11 лет ($9,9 \pm 1,01$) года; III – 15 человек 12–16 лет ($15,0 \pm 0,86$) года. **Результаты исследований** представлены в таблицах. **Выводы.** Предложены нормативные значения в трех плоскостях параметров кинематики таза, туловища и головы в возрастном аспекте. Возрастная эволюция стратегии коррекции динамического баланса формируется в сагиттальной и горизонтальной плоскостях преимущественно за счет кинематики таза, во фронтальной плоскости – за счет кинематики туловища. Гендерная коррекция динамического баланса проявляется во фронтальной плоскости с 3–6 лет, функциональная зрелость достижения горизонтального взора формируется у девочек быстрее, чем у мальчиков.

Ключевые слова: здоровые дети, кинематика, таз, туловище, голова, видеоанализ походки

ORIGINAL RESEARCHES

Original article

Age evolution of kinematic parameters of body movement

L.V. Smolkova¹✉, A.O. Trofimov¹, I.D. Cherepanov¹, T.I. Dolganova^{1,2}, D.V. Dolganov¹

¹ National Medical Research Center of Traumatology and Orthopedics named after Academician G.A. Ilizarov, Kurgan, Russia

² Kurgan State University, Kurgan, Russia

Abstract. Purpose – evaluation of the age evolution of the kinematics of the pelvis, trunk and head. **Materials and methods.** Research methodology – 3D-video analysis of gait, kinematics analysis in QTM and Visual3D programs with automated calculation of values. The examined groups were formed: I – 13 people aged 3–6 years (4.5 ± 0.83); II – 18 people 8–11 years old (9.9 ± 1.01); III – 15 people aged 12–16 (15.0 ± 0.86). The **research results** are presented in tables. **Conclusions.** Normative values in three planes of the parameters of the kinematics of the pelvis, torso and head in the age aspect are proposed. The age evolution of the dynamic balance correction strategy is formed in the sagittal and horizontal planes mainly due to the kinematics of the pelvis, in the frontal plane – due to the kinematics of the body. Gender correction of the dynamic balance manifests itself in the frontal plane from 3-6 years old, the functional maturity of achieving a horizontal gaze is formed faster in girls than in boys.

Keywords: healthy children, kinematics, pelvis, trunk, head, video analysis of gait

Параметры общего баланса позвоночника рассматриваются в контексте «конуса экономии энергии» (COE – cone of economy), предложенного в 1975 г. Ж. Дюбуссе [1], куда последовательно входят скелет нижних конечностей и таза, позвоночник и голова.

У здоровых взрослых субъектов при ходьбе наблюдается прогрессивное снижение ускорения от таза к груди (амплитуда колебания туловища меньше амплитуды колебания таза) и от грудины к голове, что отражает принятие стратегий пострурального контроля для достижения горизонтального взора. Как следствие, при ходьбе голова движется по прямой с почти постоянной скоростью, что приводит к устойчивому зрительному входу и более эффективной обработке

сигналов вестибулярной системы, тем самым улучшая контроль равновесия. Центральная нервная система отдает приоритет стабильности верхних частей тела над нижними сегментами, движения туловища, по крайней мере, частично отражают стратегии коррекции баланса [2], и увеличенный диапазон движения туловища и таза можно рассматривать как индикатор пониженной динамической устойчивости, функциональной незрелости походки [3].

Систематической оценки возрастной эволюции движений таза, туловища и головы не проводилось. Понимание возрастных изменений нормальной детской походки необходимо для оценки походки, вызванной патологическим паттерном ходьбы у детей,

поскольку созревание и рост могут быть ошибочно приняты за динамику процесса.

ЦЕЛЬ РАБОТЫ

Оценка возрастной эволюции кинематики таза, туловища и головы.

МЕТОДИКА ИССЛЕДОВАНИЯ

Оценка локомоторного профиля методом видеонализа походки проведена у детей в лаборатории анализа походки Центра Илизарова. Критериями включения были отсутствие неврологического, ортопедического или психологического диагноза, отсутствие проблем с опорно-двигательным аппаратом в анамнезе.

Для анализа материала по возрастному признаку сформировано три группы обследованных (M ± σ):

1. Группа I – дети 3–6 лет. Мальчики – 6 человек, (4,5 ± 0,83) года, скорость ходьбы (0,98 ± 0,16) м/с; девочки – 7 человек, (4,43 ± 0,77) года, скорость ходьбы (0,91 ± 0,16) м/с.

2. Группа II – дети 8–11 лет. Мальчики – 9 человек, (9,9 ± 1,01) года, скорость ходьбы (1,16 ± 0,07) м/с; девочки – 9 человек, (9,9 ± 1,03) года, скорость ходьбы (1,23 ± 1,13) м/с.

3. Группа III – дети 12–16 лет. Мальчики – 8 человек, (14,5 ± 1,37) года, скорость ходьбы (1,24 ± 0,15) м/с; девочки – 7 человек, (15,0 ± 0,86) года, скорость ходьбы (1,15 ± 0,14) м/с.

Дети ходили самостоятельно, босиком на 7-метровой дорожке с привычной для них скоростью передвижения. Данные кинематики регистрировались оптическими камерами Qualisys 7+ (8 камер) с технологией видеозахвата пассивных маркеров. Анализ

кинематики проводился в программах QTM (Qualisys) и Visual3D (C-Motion) с автоматизированным расчетом значений.

Для статистической обработки данных применяли программу AtteStat 12.0.5. С учетом количества наблюдений в группах, для обработки результатов использована непараметрическая статистика с принятием уровня значимости $p \leq 0,05$. Количественные характеристики выборочных совокупностей представлены в таблицах в виде медианы с уровнем распределения процентилей 25÷75 % и числа наблюдений (n). Статистическую значимость различий определяли с использованием непарного критерия Вилкоксона.

На проведение исследований было получено разрешение комитета по этике при ФГБУ «НМИЦ ТО им. акад. Г.А. Илизарова» № 2(70) от 21.10.2021.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЙ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Результаты исследований представлены в табл. 1–3.

В сагиттальной плоскости с возрастом уменьшается амплитуда кинематики таза при ходьбе и в III группе обследованных (12–16 лет) относительно I группы (3–6 лет) у мальчиков она уменьшена на 4,18σ, а у девочек на 1,34σ. Во фронтальной плоскости достоверных различий амплитуды движения таза при ходьбе в группах по полу и возрасту не выявлено. В горизонтальной плоскости амплитуда движения таза также уменьшалась с возрастом, но у девочек быстрее и относительно группы I (3–6 лет) уже в группе II (8–11 лет) уменьшалась на 1,23σ, а к 12–16 годам – на 2,31σ. У мальчиков значимое различие амплитуды движения таза в горизонтальной плоскости относительно детей группы I формировалось к возрасту детей группы III (1.35σ).

Таблица 1

Амплитуда кинематики таза, градус, Me (25÷75 %)

Группа I (3–6 лет)		Группа II (8–11 лет)		Группа III (12–16 лет)	
M n = 6	D n = 7	M n = 9	D n = 9	M n = 8	D n = 7
<i>Сагиттальная плоскость</i>					
5,0 (4,7÷5,3)	4,6 (3,6÷4,9)	4,3 (3,5÷5,1)	4,4 (3,8÷4,8)	3,4 (2,9÷4,3) P ¹ = 0,0013	3,6 (3,2÷3,9) P ¹ = 0,0082
<i>Фронтальная плоскость</i>					
5,8 (5,4÷6,4)	7,2 (6,3÷10,0)	7,3 (5,6÷8,9)	8,1 (5,9÷9,2)	6,8 (5,6÷8,6)	8,4 (8,0÷9,0)
<i>Горизонтальная плоскость</i>					
16,8 (12,7÷18,6)	17,9 (15,1÷19,1)	15,0 (10,9÷18,8)	14,7 (11,8÷15,4) P ² = 0,0215	11,7 (9,6÷13,8) P ¹ = 0,0057	10,5 (8,1÷12,2) P ¹ = 0,0026

¹ уровень значимости при сравнении параметра групп I и III;

² уровень значимости при сравнении параметра групп I и II.

Кинематика движения туловища в сагиттальной и горизонтальной плоскостях относительно калибровочного уровня (пола) и таза не имела статистически значимых различий в группах по полу и возрасту. Во фронтальной плоскости амплитуда движения туловища относительно калибровочного уровня во всех возрастных группах у девочек была меньше и к 12–16 годам уже статистически достоверно отличалась от значений у мальчиков ($p = 0,00075$).

В фронтальной плоскости амплитуда движения туловища относительно калибровочного уровня во всех возрастных группах у девочек была меньше и к 12–16 годам уже статистически достоверно отличалась от значений у мальчиков ($p = 0,00075$).

Таблица 2

Амплитуда кинематики туловища, градус, Me (25÷75 %)

Группа I (3–6 лет)		Группа II (8–11 лет)		Группа III (12–16 лет)	
М n = 6	Д n = 7	М n = 9	Д n = 9	М n = 8	Д n = 7
<i>Относительно калибровочного уровня (пола)</i>					
<i>Сагиттальная плоскость</i>					
3,5 (3,0÷3,9)	4,0 (3,1÷4,4)	4,2 (3,7÷5,0)	3,8 (3,2÷4,4)	2,8 (2,4÷3,9)	3,0 (2,5÷5,0)
<i>Фронтальная плоскость</i>					
4,4 (2,7÷5,4)	2,7 (1,8÷3,5)	3,8 (2,9÷5,5)	2,6 (1,7÷3,9)	4,6 (3,8÷6,5)	2,8 (1,8÷3,2) P ³ = 0,0007
<i>Горизонтальная плоскость</i>					
5,7 (4,0÷7,4)	6,0 (5,2÷6,5)	5,8 (4,5÷6,9)	6,7 (5,0÷9,8)	8,7 (5,7÷10,2)	7,4 (6,2÷9,2)
<i>Кинематика грудной клетки относительно таза</i>					
<i>Сагиттальная плоскость</i>					
3,9 (2,6÷4,6)	3,9 (3,5÷4,9)	4,6 (3,4÷6,4)	4,5 (3,6÷6,4)	3,6 (2,3÷4,7)	4,2 (3,3÷5,8)
<i>Фронтальная плоскость</i>					
6,4 (5,6÷7,3)	8,6 (7,2÷10,4)	10,0 (7,7÷14,2)	10,8 (6,5÷13,0)	12,2 (9,2÷17,0) P ¹ = 0,0049	11,0 (8,6÷11,7)
<i>Горизонтальная плоскость</i>					
12,8 (10,3÷15,1)	13,6 (12,3÷15,8)	11,8 (11,0÷15,9)	16,3 (14,4÷18,1)	12,1 (10,9÷15,1)	11,8 (8,3÷12,5)

¹ уровень значимости при сравнении параметра групп I и III;

³ уровень значимости при сравнении параметра в группе III между мальчиками и девочками.

Кинематика движения туловища относительно таза с возрастом имела тенденцию к увеличению больше у мальчиков ($p = 0,0049$), чем у девочек. Кинематика движения головы в сагиттальной плоскости относи-

тельно калибровочного уровня с возрастом имела тенденцию к уменьшению у мальчиков и у девочек, но в возрастной группе 3–6 лет у мальчиков она была достоверно больше, чем у девочек ($p = 0,03$).

Таблица 3

Амплитуда кинематики головы в сагиттальной плоскости, градус, Me (25÷75 %)

Группа I (3–6 лет)		Группа II (8–11 лет)		Группа III 12–16 лет	
М n = 6	Д n = 7	М n = 9	Д n = 9	М n = 8	Д n = 7
<i>Относительно калибровочного уровня (пола)</i>					
6,1 (4,7÷7,7)	3,7 (3,1÷4,8) P ⁴ = 0,03	5,3 (4,1÷7,5)	4,3 (3,1÷5,3)	3,9 (3,2÷6,5)	4,0 (2,6÷6,2)
<i>Относительно таза</i>					
4,1 (2,7÷5,6)	2,4 (1,2÷3,5)	4,6 (2,9÷6,2)	3,0 (2,0÷3,7)	3,4 (1,5÷4,8)	3,6 (2,4÷4,8)

⁴ уровень значимости при сравнении параметра в группе I между мальчиками и девочками.

Развитие контроля динамического равновесия требует больше времени для созревания по сравнению с изолированными кинематическими и кинетическими паттернами и возрастной диапазон очень широк – от 7 до 14 лет [4].

По нашим данным, движения таза с возрастом уменьшаются в сагиттальной и горизонтальной плоскостях, возрастная и гендерная динамика кинематики туловища определяется только во фронталь-

ной плоскости. Полученные результаты согласуются с данными литературы: для механически менее энергосберегающей походки у детей младшего возраста [1] характерно большее угловое смещение и увеличение амплитуды колебания таза и туловища при ходьбе [5], которое также зависит и от скорости ходьбы [6]. Движения грудной клетки и таза постепенно уменьшаются с увеличением возраста до 14 лет [7] или даже до 16 лет [8].

Кинематика движения головы в сагиттальной плоскости, определяющая поструральный контроль для достижения горизонтального взора, уменьшалась с возрастном, но только в группе детей 3–6 лет имела статистически значимые гендерные отличия, которые не проявлялись в более старшем возрасте. Полученные различия отражают функциональную зрелость стратегии коррекции баланса, которая формируется у девочек быстрее, чем у мальчиков. В основной своей массе дети только с 7 лет могут выполнять одновременную двигательную и когнитивную задачу [9].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В результате исследования сформулированы следующие выводы:

1. Предложены нормативные значения параметров кинематики таза, туловища и головы в возрастном аспекте в трех плоскостях.
2. Формирование двигательного контроля динамической устойчивости продолжается до 16 лет.
3. Возрастная эволюция стратегии коррекции динамического баланса формируется в сагиттальной и горизонтальной плоскостях преимущественно за счет коррекции кинематики таза, во фронтальной плоскости – за счет коррекции кинематики туловища.
4. Гендерная возрастная эволюция коррекции динамического баланса проявляется только во фронтальной плоскости с 3–6 лет: уменьшение у девочек движения туловища относительно калибровочного уровня (пола) – более плавная походка; увеличение у мальчиков углового ускорения туловища относительно таза к периоду пубертатного скачка роста

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

Информация об авторах

Лидия Владимировна Смолькова – аспирант, Национальный медицинский исследовательский центр травматологии и ортопедии имени академика Г.А. Илизарова, Курган, Россия; slv@odb45.ru, <https://orcid.org/0000-0001-9665-0427>

Анатолий Олегович Трофимов – аспирант, Национальный медицинский исследовательский центр травматологии и ортопедии имени академика Г.А. Илизарова, Курган, Россия; a4texa@yandex.ru, <https://orcid.org/0000-0003-3455-4530>

Иван Дмитриевич Черепанов – аспирант, Национальный медицинский исследовательский центр травматологии и ортопедии имени академика Г.А. Илизарова, Курган, Россия; smilyha@yandex.ru, <http://orcid.org/0000-0001-8261-8581>

Тамара Игоревна Долганова – доктор медицинских наук, ведущий научный сотрудник научной лаборатории клиники нейроортопедии и системных заболеваний, Национальный медицинский исследовательский центр травматологии и ортопедии имени академика Г.А. Илизарова; научный сотрудник академической кафедры «Анатомия и физиология человека» имени профессора, заслуженного деятеля науки РФ А.П. Кузнецова; Курганский государственный университет, Курган, Россия; gjik532007@rambler.ru, <https://orcid.org/0000-0002-0117-3451>

Дмитрий Владимирович Долганов – кандидат биологических наук, старший научный сотрудник научной лаборатории клиники нейроортопедии и системных заболеваний; Национальный медицинский исследовательский центр травматологии и ортопедии имени академика Г.А. Илизарова, Курган, Россия; paradigma-dv@rambler.ru, <https://orcid.org/0000-0002-8708-1303>

Статья поступила в редакцию 01.11.2023; одобрена после рецензирования 07.08.2024; принята к публикации 18.11.2024.

Competing interests. The authors declare that they have no competing interests.

Information about the authors

Lidiya V. Smolkova – Postgraduate student, National Medical Research Center of Traumatology and Orthopedics named after Academician G.A. Ilizarov, Kurgan, Russia; slv@odb45.ru, <https://orcid.org/0000-0001-9665-0427>

5. В возрастном аспекте 3–6 лет функциональная зрелость стратегии коррекции баланса достижения горизонтального взора формируется у девочек быстрее, чем у мальчиков.

СПИСОК ИСТОЧНИКОВ / REFERENCES

1. Дюбуссе Ж. 3D-анализ развития сколиотической деформации и 3D-цепь баланса пациента со сколиозом. *Хирургия позвоночника*. 2016;13(3):108–113.
2. Van de Venis L., Weerdesteijn V., Konijnenburg A. et al. Increased trunk movements in people with hereditary spastic paraplegia: do these involve balance correcting strategies? *Journal of Neurology*. 2022;269:4264–4269.
3. Shih H.S., Gordon J., Kulig K. Trunk control during gait: walking with wide and narrow step widths present distinct challenges. *Journal of Biomechanics*. 2021;114:110135.
4. Cimolin, V., Cau, N., Sartorio, A. et al. Symmetry of gait in underweight, normal and overweight children and adolescents. *Sensors*. 2019;19(9):2054.
5. Bach M.M., Daffertshofer A., Dominici N. The development of mature gait patterns in children during walking and running. *European Journal of Applied Physiology*. 2021;121:1073–1085.
6. Begue J., Peyrot N., Lesport A. et al. Segmental contribution to whole-body angular momentum during stepping in healthy young and old adults. *Scientific Reports*. 2021;11(1):19969.
7. Leban B., Cimolin V., Porta M. et al. Age-Related Changes in Smoothness of Gait of Healthy Children and Early Adolescents. *Journal of Motor Behavior*. 2020;52(6):694–702.
8. Li Y., Koldenhoven R.M., Liu T., Venuti C.E. Age-related gait development in children with autism spectrum disorder. *Gait Posture*. 2021;84:260–266.
9. Hinton D.C., Vallis L.A. Children Age 7 Complete Complex Gait and Postural Tasks Differently Than Adults Under Dual-Task Conditions. *Journal of Motor Behavior*. 2016;48(3):193–204.

Anatoly O. Trofimov – Postgraduate student, National Medical Research Center of Traumatology and Orthopedics named after Academician G.A. Ilizarov, Kurgan, Russia; a4texa@yandex.ru, <https://orcid.org/0000-0003-3455-4530>

Ivan D. Cherepanov – postgraduate student, National Medical Research Center of Traumatology and Orthopedics named after Academician G.A. Ilizarov, Kurgan, Russia; smilyha@yandex.ru, <http://orcid.org/0000-0001-8261-8581>

Tamara I. Dolganova – MD, Leading Researcher at the Scientific Laboratory of the Clinic of Neuroorthopedics and Systemic Diseases, National Medical Research Center of Traumatology and Orthopedics named after Academician G.A. Ilizarov; Researcher at the Academic Department of Human Anatomy and Physiology named after Professor, Honored Scientist of the Russian Federation A.P. Kuznetsov; Kurgan State University, Kurgan, Russia; rjik532007@rambler.ru, <https://orcid.org/0000-0002-0117-3451>

Dmitry V. Dolganov – Candidate of Biological Sciences, Senior Researcher at the Scientific Laboratory of the Clinic of Neuroorthopedics and Systemic Diseases; National Medical Research Center of Traumatology and Orthopedics named after Academician G.A. Ilizarov, Kurgan, Russia; paradigm-dv@rambler.ru, <https://orcid.org/0000-0002-8708-1303>

The article was submitted 01.11.2023; approved after reviewing 07.08.2024; accepted for publication 18.11.2024.

Гистологические и иммуногистохимические изменения гонадотропных эндокриноцитов гипофиза самок крыс при воздействии темновой депривации

Лариса Игоревна Кондакова

Волгоградский государственный медицинский университет, Волгоград, Россия

Аннотация. Воздействие длительного светового десинхроноза на организм требует дальнейшего изучения для понимания его влияния на репродуктивную систему и исследования на этом фоне адаптации организма, после отмены темновой депривации. Цель – выявить гистологические и иммуногистохимические изменения гонадотропных эндокриноцитов аденогипофиза самок крыс при воздействии темновой депривации. В исследовании участвовало 18 половозрелых белых самок крыс (группа контроля, $n = 6$) 30 суток находилась при искусственном освещении 12/12 (свет/темнота), экспериментальные группы 1 и 2 – при 24-часовом искусственном освещении 24/0 (свет/темнота), затем животные группы 2 помещали на 14 дней в режим 12/12. 30-суточная темновая депривация вызвала повышение уровня ФСГ, увеличение площади, объема и периметра гонадотропных эндокриноцитов на 19,95 % ($p < 0,001$), 73,4 % ($p < 0,001$), 18,2 % ($p < 0,001$) соответственно; увеличение площади, объема и периметра ядра на 26,82 % ($p < 0,05$), 26,82 % ($p < 0,001$), 10,07 % ($p < 0,05$) соответственно. Иммуногистохимическое исследование показало увеличение удельной площади каспаза-3 иммунореактивных гонадотропных эндокриноцитов на 22,4 % ($p < 0,05$), уменьшение экспрессии белка Клото на 21,2 % ($p < 0,05$). Через 14 суток после отмены темновой депривации выявлялось восстановление уровня ФСГ и размеров гонадотропных эндокриноцитов.

Ключевые слова: фолликулостимулирующий гормон, каспаза-3, белок Клото, фертильность, преждевременное старение, световой десинхроноз

ORIGINAL RESEARCHES

Original article

Histological and immunohistochemical changes in gonadotropic endocrinocytes of the pituitary gland of female rats exposed to dark deprivation

Larisa I. Kondakova

Volgograd State Medical University, Volgograd, Russia

Abstract. The effect of prolonged light desynchronization on the body requires further study to understand its effect on the reproductive system and to study the adaptation of the body against this background, after the abolition of dark deprivation. The aim is to identify histological and immunohistochemical changes in gonadotropic endocrinocytes of the adenohypophysis of female rats under the influence of dark deprivation. The study involved 18 sexually mature white female rats (control group, $n = 6$) was under artificial lighting 12/12 (light/dark) for 30 days, experimental groups 1 and 2 – under 24-hour artificial lighting 24/0 (light/dark), then the animals of group 2 were placed in 12/12 mode for 14 days. 30-day dark deprivation caused an increase in FSH levels, an increase in the area, volume and perimeter of gonadotropic endocrinocytes by 19.95 % ($p < 0.001$), 73.4 % ($p < 0.001$), 18.2 % ($p < 0.001$), respectively; an increase in the area, volume and perimeter of the core by 26.82 % ($p < 0.05$), 26.82 % ($p < 0.001$), 10.07 % ($p < 0.05$), respectively. Immunohistochemical examination showed an increase in the specific area of caspase-3 of immunoreactive gonadotropic endocrinocytes by 22.4 % ($p < 0.05$), a decrease in the expression of Klotho protein by 21.2 % ($p < 0.05$). 14 days after the cancellation of dark deprivation, the restoration of FSH levels and the size of gonadotropic endocrinocytes was revealed.

Keywords: follicle-stimulating hormone, caspase-3, Klotho protein, fertility, premature aging, light desynchronization

Профессиональная деятельность современного человека протекает в сложных экологических условиях окружающей среды, что связано с работой в ночное время, сменой часовых поясов и др. Ключевым фактором, участвующим в модуляции циркадных ритмов, является смена 24-часового цикла свет/темнота, который регулирует секрецию гормонов гипофиза, в том числе гонадотропных гормонов [1]. Гонадотропные

гормоны играют важную роль в регуляции репродуктивной функции, регулируют рост и структурную целостность органов репродуктивной системы [2]. Секреция гонадотропных гормонов имеет циркадную природу [3]. Кроме того, существует циркадный ритм в уровнях фолликулостимулирующего и лютеинизирующего гормонов, который связан с секрецией гонадотропинрилизинг гормона [4]. Исследования

позволили установить, что аденогипофиз чувствителен к действию различных экзо- и эндогенных факторов [5, 6, 7, 8, 9, 10]. Секреция гормонов очень чувствительна к смене 24-часового цикла свет/темнота, что необходимо для достижения оптимального биологического функционирования и здоровья. Основной циркадный механизм расположен в супрахиазматическом ядре гипоталамуса [11]. Супрахиазматическое ядро напрямую или через ночной гормон шишковидной железы мелатонин координирует время циркадных ритмов, включая ежедневный контроль секреции гормонов [1]. Постоянное освещение в ночное время может оказывать пагубное воздействие на здоровье человека, в том числе репродуктивное [12, 13, 14]. Длительное воздействие постоянного освещения на крыс приводит к подавлению секреции мелатонина [15]. Постоянные условия освещения изменяют ритм половых стероидов, пролактина [4]. Воздействие на самок крыс постоянного освещения используется для развития синдрома поликистозных яичников в модели грызунов [16, 17]. Дисрегуляция процессов ведет к нарушению суточных биологических ритмов физиологических функций и ускоряет клеточное старение [18]. Это сопровождается усилением апоптоза клеток, о чем свидетельствует повышение уровня каспаз, а также снижением синтеза белка Клото, который обладает антиоксидантными и антиапоптотическими свойствами [19, 20, 21]. Несмотря на значительное внимание к исследованиям адаптационных возможностей организма, эта область все еще находится на этапе сбора данных. Вопрос о структурных изменениях аденогипофиза при постоянном освещении важен как с теоретической, так и с практической точки зрения, особенно учитывая большое количество людей, работающих ночью и принимающих мелатонин в качестве добавки. Изучение животных, находящихся под постоянным искусственным освещением, позволит получить ценные сведения о морфологии гонадотропных эндокриноцитов у самок крыс.

ЦЕЛЬ РАБОТЫ

Определить гистологические и иммуногистохимические изменения гонадотропных эндокриноцитов аденогипофиза самок крыс при воздействии темновой депривации.

МЕТОДИКА ИССЛЕДОВАНИЯ

Исследования проводили на 18 беспородных белых крысах – самках с массой тела ($256,47 \pm 3,71$) г в возрасте 4 месяцев, полученных из вивария лабораторных животных филиала «Столбовая» ФГБУН «Научный центр биомедицинских технологий Федерального медико-биологического агентства» России. Все животные имели свободный доступ к пище и воде и содержались в условиях постоянной температуры ($22-24$ °C).

Все процедуры с экспериментальными животными проведены в соответствии с положением Европейской конвенции о защите позвоночных животных, которые используются для экспериментальных и других научных целей и одобрены локальным этическим комитетом ФГБОУ ВО «Волгоградский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (протокол № 2022/164 от 25.11.2022).

В эксперименте контрольную группу ($n = 6$) формировали животные, которые находились при искусственном световом режиме 12 ч свет и 12 ч темнота. Животные двух экспериментальных групп (по $n = 6$) в течение 30 сут. находились при искусственном освещении (свето-темновой цикл 24/0, интенсивность освещения 300 Люкс) [22]. Сроки выведения из эксперимента животных контрольной группы и экспериментальной группы 1 составляли 31, 45 сут. Экспериментальная группа 2 после 30-суточной темновой депривации возвращалась на 14 сут. в искусственный свето-темновой режим 12/12 [23], затем тем же способом выводили из эксперимента.

Исследования у самок крыс проводили в стадии диэструса, учитывая влияние эстрального цикла на изучаемые показатели, а именно половые и гонадотропные гормоны.

На 31-е и 45-е сут. у экспериментальных животных после проведения внутрибрюшинной анестезии с использованием хлоралгидрата в дозе 400 мг/кг осуществляли забор крови из брюшной аорты. Кровь помещали в пробирки, содержащие 3,8%-й водный раствор цитрата натрия в объеме 5 мл (НЦИЛС ВолгГМУ, Россия). Затем, применяя метод твердофазного иммуноферментного анализа на автоматическом микропланшетном фотометре Sunrise TS4TECAN (Tecan Austria GmbH, Австрия), проводился анализ уровня фолликулостимулирующего гормона (ФСГ) в сыворотке крови с помощью наборов ELISA Kit (Cloud-Clone Corp., США), согласно рекомендациям производителя. Животных выводили из эксперимента в ходе декапитации с использованием гильотины (ООО «Открытая наука», Россия) согласно руководству по эвтаназии животных (National Research Council Committee for the Update of the Guide for the Care and Use of Laboratory, 2011).

Объектом исследования служил гипофиз. Гипофиз извлекали из полости турецкого седла [24], фиксировали в забуференном 10%-м растворе формалина. Гистологическая обработка тканей проводилась на автоматизированном гистопроцессоре Leica TP1020 (Leica Biosystems Nussloch GmbH, Германия).

Парафиновые срезы толщиной 3–4 мкм получали на ротационном микротоме Microm HM340E (Thermo Fisher Scientific, Германия), монтировали на предметные стекла, обработанные поли-L-лизинном (Menzel, Германия) и окрашивали гематоксилином Майера

и эозином [25], что давало возможность определять ацидофильные, базофильные и хромофобные клетки. Для дифференцировки различных видов эндокриноцитов применяли окраску по методу Маллори [22, 26, 27]. Идентификация гонадотропных эндокриноцитов осуществлялась на основе эксцентричного расположения ядер и центрально находящейся макулы. Анализ образцов тканей проводился с применением иммуноцитохимического метода, что позволило визуализировать и количественно оценить экспрессию как каспазы-3, так и белка Клото.

Иммуногистохимический (ИГХ) анализ проведен для оценки экспрессии каспазы-3 с помощью антител (Cloud-Clone Corp, каталожный номер PAA626Ra01, США) в разведении 1:100 (здесь и далее: Cloud-Clone Corp., США) и белка Клото (Cloud-Clone Corp, каталожный номер DF10309, США) в разведении 1 : 100. Для визуализации продуктов реакции применяли набор вспомогательных реагентов для ИГХ IS086 согласно инструкции производителя. Затем срезы докрашивали гематоксилином Майера.

Цифровые изображения были сделаны на бинокулярном микроскопе DM1000 с камерой Leica ICC50 HD (Leica Microsystems GmbH, Германия) для получения и анализа изображений.

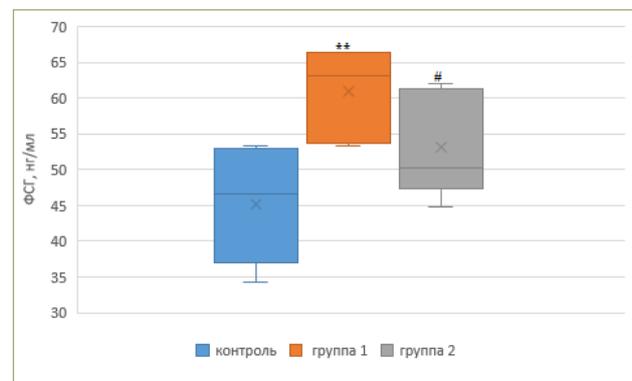
На каждом препарате фотографировали четыре неперекрывающихся поля зрения при $\times 400$. Проводили морфометрическое исследование гонадотропных эндокриноцитов: цито- и кариометрию с определением максимального и минимального диаметров (мкм), площадей (мкм²) клеток, их ядер, ядрышек, а также площади (мкм²) цитоплазмы с последующим вычислением ядерно-цитоплазматического отношения, рассчитывали объем (мкм³) клеток, ядер и ядрышек. Анализ и расчет проводились с использованием автоматизированного программного обеспечения LAS 4.7.1 от компании Leica Microsystems GmbH (Германия). В ходе эксперимента на образцах производился подсчет клеток, которые были окрашены с применением специфических антител: каспазы-3 и белка Клото. На основании полученных данных вычислялся соответствующий индекс, отражающий процентное соотношение окрашенных клеток к общему количеству клеток, доступных в выбранном поле зрения [28].

Нормальность распределения проверялась с помощью критерия Шапиро – Уилка. Когда распределение значений непрерывного признака оказывалось ненормальным, результаты представили в виде медианы с интерквартильным размахом (25-й и 75-й процентиля). Для анализа этих данных использовали тест Краскела – Уоллиса с апостериорным критерием Данна. В случаях, когда значения признаков были нормально распределены, данные представлены через среднее значение и стандартное отклонение. Для сравнения таких признаков применялся ANOVA с последующим тестом Тьюки.

Для обеспечения точности и достоверности результатов исследования использовалось программное обеспечение GraphPad Prism 8.0.1 (GraphPad Software, США). Уровень значимости был установлен на уровне $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Круглосуточное освещение в течение 30 суток привело к статистически значимому увеличению роста ФСГ в крови на 35,3 % ($p < 0,001$) по сравнению с контрольной группой. У крыс экспериментальной группы 2 на 15-е сутки после отмены темновой депривации уровень ФСГ значительно снизился относительно группы 1 на 12,83 % ($p < 0,05$) и не имел отличий от контрольных данных (рис.).



** $p < 0,001$ по сравнению с контрольной группой, # $p < 0,05$ по сравнению с экспериментальной группой 1.

Рис. Концентрация ФСГ в сыворотке крови крыс в экспериментальных группах при темновой депривации и в контроле

При морфологическом исследовании аденогипофиз контрольной группы состоял из паренхимы и соединительнотканной стромы. Паренхима представлена компактными тяжами эндокриноцитов, которые плотно соприкасались друг с другом и разделены синусоидными капиллярами. Между клеточными структурами располагались синусоидальные капилляры. Эндокриноциты подразделялись на несколько типов: хромофобные, ацидофильные и базофильные. Базофильные эндокриноциты более крупного размера, чем ацидофильные. Среди них преобладали гонадотропные базофильные эндокриноциты, имеющие форму треугольника с овальным ядром, смещенным к вершине. Гонадотропные эндокриноциты группировались возле кровеносных капилляров (см. табл.).

После 30-суточной темновой депривации было выявлено значительное увеличение размеров гонадотропоцитов. Площадь гонадотропного эндокриноцита в экспериментальной группе 1 была статистически значимо больше ($p < 0,001$) на 19,95 %, объема –

на 73,4 %, периметра – на 18,2 % по сравнению с группой контроля. Были выявлены статистически значимые изменения цитокариометрических параме-

тров. Площадь ядра в экспериментальной группе 1 больше на 26,82 % ($p < 0,05$), объем ядра – на 26,82 % ($p < 0,001$), периметр ядра – на 10,07 % ($p < 0,05$).

Морфометрические показатели гонадотропных эндокриноцитов и их ядер у самок крыс в аденогипофизе в экспериментальных группах при темновой депривации и в контроле

Параметр	Контроль	Группа 1	Группа 2
Площадь, мкм ²	84,20 ± 2,17	101,00 ± 1,42 **	96,89 ± 1,6 **
Объем, мкм ³	505,20 ± 12,99	876,00 ± 21,73 **	764,70 ± 15,56**.#
Периметр, мкм	31,40 ± 0,32	37,12 ± 0,48 **	33,48 ± 0,44 **
Площадь ядра, мкм ²	25,35 ± 0,67	32,15 ± 1,30 *	30,39 ± 1,11 *
Объем ядра, мкм ³	101,40 ± 2,18	128,60 ± 4,25 **	121,5 ± 3,62 **
Периметр, мкм	12,22 ± 0,20	13,45 ± 0,19 **	13,29 ± 0,16 **

* $p < 0,05$ по сравнению с контрольной группой;

** $p < 0,001$ по сравнению с контрольной группой;

$p < 0,05$ по сравнению с экспериментальной группой 1.

На 15-й день после отмены 30-суточной темновой депривации большинство гонадотропоцитов представляли собой крупные клетки, имеющие полигональную форму, клеточная поверхность была ровная. Цитоплазма хорошо выражена. Гонадотропоциты лежали группами, а в центре железы – в виде групп из нескольких клеток. Одиночные гонадотропоциты разбросаны на всех участках железы.

Выявлено уменьшение размеров гонадотропных эндокриноцитов: площадь – на 4,07 %, периметр – на 8,84 %, объем – на 12,71 % ($p < 0,05$). Цитокариометрические исследования не показали статистически значимых изменений ($p > 0,05$), при этом площадь ядра в экспериментальной группе 2 уменьшилась на 5,47 %, объем – на 5,52 %, периметр – 1,19 %.

Иммуногистохимическое исследование аденогипофиза контрольной группы выявило низкую экспрессию каспазы-3 в ядрах гонадотропных эндокриноцитов. Удельная площадь каспазы-3 иммунореактивных гонадотропных эндокриноцитов в контрольной группе составила (4,11 ± 0,7), а удельная площадь белок Клото иммунореактивных клеток – (0,33 ± 0,01).

На 31-е сут. после темновой депривации в аденогипофизе выявлено увеличение удельной площади каспазы-3 иммунореактивных гонадотропных эндокриноцитов на 22,4 % ($p < 0,05$) (5,03 ± 0,64). При окраске на белок Клото отмечалось уменьшение удельной площади на 21,2 % ($p < 0,05$) (0,26 ± 0,01) иммунореактивных гонадотропных эндокриноцитов.

Через 14 дней после прекращения темновой депривации, несмотря на снижение уровня каспазы-3 на 6,2 % ($p < 0,05$) (4,72 ± 0,71), удельная площадь иммунореактивных клеток оставалась выше на 14,8 %, чем в контрольной группе. Выявлено повышение активности белка Клото на 11,5 % ($p < 0,05$) (0,29 ± 0,01).

Полученные данные подчеркивают влияние длительной темновой депривации на изменения работы эндокринной системы у животных. Высокий уровень ФСГ может указывать на наличие нарушений в работе репродуктивной системы, что связано с гормональной реакцией на стрессы, вызванные изменением освещения [4]. Отмена темновой депривации приводит к увеличению уровня белка Клото и снижению экспрессии каспазы-3.

Каспаза-3, будучи конечным эффектором программируемой клеточной гибели, служит важным индикатором апоптозных процессов, позволяя исследовать механизмы, приводящие к нарушению работы клеток. Увеличение уровня этого маркера коррелирует с возрастными изменениями и патологиями, связанными с нарушениями гонадотропных эндокриноцитов [21].

В свою очередь, белок Клото, известный своей ассоциацией с процессами старения, играет ключевую роль в оценке функционального состояния клеток. Высокая экспрессия Клото наблюдается в здоровых клетках, тогда как при старении или под воздействием стресса, уровень этого белка снижается, что указывает на его защитную функцию [19].

Таким образом, результаты нашего исследования подчеркивают важность взаимодействия между апоптозом и процессами старения в контексте гонадотропных эндокриноцитов. Установленные корреляции могут послужить основой для дальнейших исследований в области эндокринологии и геронтологии, открывая новые горизонты в понимании механизмов старения на клеточном уровне.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

После 30-дневной темновой депривации у самок крыс повысился уровень фолликулостимулирующего гормона в сыворотке крови. Выявлено увеличение

гонадотропных эндокриноцитов, повышение активности каспазы-3 и снижение экспрессии белка Клото, что указывает на ускоренное старение организма. Эти изменения являются обратимыми: после прекращения воздействия данного фактора через две недели показатели возвращаются практически к первоначальным значениям.

СПИСОК ИСТОЧНИКОВ

1. Хабаров С.В., Стерликова Н.А. Мелатонин и его роль в циркадной регуляции репродуктивной функции (обзор литературы). *Вестник новых медицинских технологий*. 2022;29(3):17–31. doi: 10.24412/1609-2163-2022-3-17-31.
2. Касян В.Н., Адамян Л.В. Центральные регулирующие механизмы репродуктивной системы у женщин. Гонадотропингибирующий гормон: открытие, механизм действия (обзор литературы). *Проблемы репродукции*. 2018;24(1):13–20. doi: 10.17116/repro201824113-20.
3. Андреева Е.Н., Григорян О.Р., Шереметьева Е.В. и др. Нарушение циркадных ритмов – фактор риска развития ожирения и хронической ановуляции у женщин репродуктивного возраста. *Проблемы репродукции*. 2020;26(5):36–42. doi: 10.17116/repro20202605136.
4. Beroukhim G., Esencan E., Seifer D.B. Impact of sleep patterns upon female neuroendocrinology and reproductive outcomes: a comprehensive review. *Reproductive biology and endocrinology*. 2022;20(1):16. doi: 10.1186/s12958-022-00889-3.
5. Шерстюк С.А., Сорокина И.В., Ремнева Н.А. Морфологические особенности аденогипофиза детей умерших в возрасте до 6 месяцев от ВИЧ-инфицированных матерей. *Мир медицины и биологии*. 2012;8(2):182–186.
6. Волков В.П. Функциональная морфология гонад при антипсихотической терапии. *Проблемы эндокринологии*. 2014;60(4):30–34. doi: 10.14341/probl201460430-34.
7. Большакова О.В. Морфологические изменения аденогипофиза при интоксикации свинцом. *Журнал анатомии и гистопатологии*. 2015;4(3):28.
8. Кольтюкова Н.В., Самарин М.Ю. Структурные преобразования дистальной части аденогипофиза и надпочечников при многократных физических нагрузках. *Журнал анатомии и гистопатологии*. 2015;4(3):62.
9. Бобрышева И.В. Морфофункциональные особенности гонадотропных эндокриноцитов дистальной части аденогипофиза крыс при экспериментальной иммуносупрессии. *Ульяновский медико-биологический журнал*. 2016;3:135–144.
10. Кондакова Л.И., Калашникова С.А. Гистоморфометрические изменения гонадотропных эндокриноцитов гипофиза при воздействии темновой депривации. *Сеченовский вестник*. 2024;15(3):36–47. doi: 10.47093/2218-7332.2024.15.3.36-47.
11. Кицышин В.П., Салухов В.В., Демидова Т.А. и др. Циркадная модель регуляции углеводного обмена в норме. *Consilium Medicum*. 2016;18(4):38–42.
12. Smolensky M.H., Sackett-Lundeen L.L., Portaluppi F. Nocturnal light pollution and underexposure to daytime sunlight: Complementary mechanisms of circadian disruption and related diseases. *Chronobiology international*. 2015;32(8):1029–1048. doi: 10.3109/07420528.2015.1072002.
13. Touitou Y., Reinberg A., Touitou D. Association between light at night, melatonin secretion, sleep deprivation, and the internal clock: Health impacts and mechanisms of circadian disruption. *Life sciences*. 2017;173:94–106. doi: 10.1016/j.lfs.2017.02.008.
14. Кондакова Л.И., Калашникова С.А. Структурные и органометрические изменения матки в условиях темновой депривации. *Вестник Волгоградского государственного медицинского университета*. 2023;20(3):114–117. doi: 10.19163/1994-9480-2023-20-3-114-117.
15. Wang W., Hao Z., Wu Z. et al. Long-term artificial/natural daytime light affects mood, melatonin, corticosterone, and gut microbiota in rats. *Applied microbiology and biotechnology*. 2023;107(7-8):2689–2705. doi: 10.1007/s00253-023-12446-y.
16. Андреева Е.Н., Абсатарова Ю.С. Нарушения мелатонинового статуса в гинекологической практике: патогенетические аспекты и терапевтические возможности. *Российский вестник акушера-гинеколога*. 2022;22(6):48–53. doi: 10.17116/rosakush20222206148.
17. Кондакова Л.И., Калашникова С.А., Калашникова Е.А. Структурные и органометрические изменения яичников в условиях темновой депривации. *Вестник Волгоградского государственного медицинского университета*. 2024; 21(1):126–129. doi: 10.19163/1994-9480-2024-21-1-126-129.
18. Бобок М.Н., Краснюк И.И., Козлова Ж.М. Регуляция биологических ритмов. Современные способы коррекции десинхронозов. *Международный научно-исследовательский журнал*. 2020;7(97). doi: 10.23670/IRJ.2020.97.7.031.
19. Сорокина Ю.А., Мосина А.А., Постникова А.Д. и др. Влияние лекарственных средств на уровень белка Клото. *Международный научно-исследовательский журнал*. 2020; 12(102):142–145. doi: 10.23670/IRJ.2020.102.12.061.
20. Lessard-Beaudoin M., Laroche M., Loudghi A. et al. Organ-specific alteration in caspase expression and STK3 proteolysis during the aging process. *Neurobiology of aging*. 2016;47:50–62. doi: 10.1016/j.neurobiolaging.2016.07.003.
21. Beroske L., Van den Wyngaert T., Stroobants S. et al. Molecular Imaging of Apoptosis: The Case of Caspase-3 Radiotracers. *International journal of molecular sciences*. 2021;22(8):3948. doi: 10.3390/ijms22083948.
22. Осиков М.В., Бойко М.С., Огнева О.И. и др. Этолого-иммунологические взаимосвязи при экспериментальном десинхронозе в условиях люминисцентного освещения. *Патологическая физиология и экспериментальная терапия*. 2023;67(3):58–67. doi: 10.25557/0031-2991.2023.03.58-67.
23. Пахомий С.С., Злобина О.В., Бугаева И.О. и др. Влияние длительности нарушения циркадных ритмов световым воздействием на морфологию печени лабораторных крыс. *Оптика и спектроскопия*. 2022;130(6):856–860. doi: 10.21883/OS.2022.06.52627.34-22.

24. Коптяева К.Е., Мужикян А.А., Гушин Я.А. и др. Методика вскрытия и извлечения органов лабораторных животных (крысы). *Лабораторные животные для научных исследований*. 2018;2:71–93. doi: 10.29296/2618723X-2018-02-08

25. Feldman A.T., Wolfe D. Tissue Processing and hematoxylin and eosin staining. *Methods in molecular biology (Clifton, N.J.)*. 2014;1180:31–43. doi: 10.1007/978-1-4939-1050-2_3.

26. Lo Y., Yi P.L., Hsiao Y.T. et al. A prolonged stress rat model recapitulates some PTSD-like changes in sleep and neuronal connectivity. *Communications biology*. 2023;6(1):716. doi: 10.1038/s42003-023-05090-9.

27. Макарова М.Н., Шекунова Е.В., Рыбакова А.В. и др. Объем выборки лабораторных животных для экспериментальных исследований. *Фармация*. 2018;67(2):3–8. doi: 10.29296/25419218-2018-02-01.

28. Davies D.M., van den Handel K., Bharadwaj S., et al. Cellular enlargement – A new hallmark of aging? *Frontiers in cell and developmental biology*. 2022;10:1036602. doi:10.3389/fcell.2022.1036602.

REFERENCES

1. Khabarov S.V., Sterlikova N.A. Melatonin and its role in circadian regulation of reproductive function (literature review). *Vestnik novykh meditsinskikh tekhnologii. Elektronnoe izdanie = Journal of new medical technologies, eEdition*. 2022;29(3):17–31. (In Russ.) doi: 10.24412/1609-2163-2022-3-17-31.

2. Kasyan V.N., Adamyan L.V. Central regulatory mechanisms of the reproductive system in women. Gonadotropin-inhibiting hormone: discovery, mechanism of action (literature review). *Problemy Reproduktsii = Russian Journal of Human Reproduction*. 2018;24(1):13–20. (In Russ.) doi: 10.17116/repro201824113-20.

3. Andreeva E.N., Grigoryan O.R., Sheremetyeva E.V. et al. Circadian rhythm disorder is a risk factor for obesity and chronic anovulation in women of reproductive age. *Problemy Reproduktsii = Russian Journal of Human Reproduction*. 2020;26(5):36–42. (In Russ.) doi: 10.17116/repro20202605136.

4. Beroukhim G., Esencan E., Seifer D.B. Impact of sleep patterns upon female neuroendocrinology and reproductive outcomes: a comprehensive review. *Reproductive biology and endocrinology*. 2022;20(1):16. doi: 10.1186/s12958-022-00889-3.

5. Sherstyuk S.A., Sorokina I.V., Remneva N.A. Morphological features of the adenohypophysis of children who died before the age of 6 months from HIV-infected mothers. *Mir meditsiny i biologii*. 2012;8(2):182–186. (In Russ.).

6. Volkov B.P. Functional morphology of gonads under conditions of antipsychotic therapy. *Problemy endokrinologii = Problems of Endocrinology*. 2014;60(4):30–34. (In Russ.) doi: 10.14341/probl201460430-34.

7. Bolshakova O.V. Morphological changes of the adenohypophysis during lead intoxication. *Zhurnal anatomii i gistopatologii = Journal of Anatomy and Histopathology*. 2015;4(3):28. (In Russ.).

8. Koltyukova N.V., Samarin M.Yu. Structural transformations of the distal part of the adenohypophysis and adrenal glands

during repeated physical exertion. *Zhurnal anatomii i gistopatologii = Journal of Anatomy and Histopathology*. 2015;4(3):62. (In Russ.).

9. Bobrysheva I.V. Morphofunctional features of gonadotropic endocrinocytes of the distal part of the rat adenohypophysis during experimental immunosuppression. *Ul'yanovskii mediko-biologicheskii zhurnal = Ulyanovsk Medico-biological Journal*. 2016;3:135–144. (In Russ.).

10. Kondakova L.I., Kalashnikova S.A. Histomorphometric changes in pituitary gonadotropic endocrinocytes when exposed to dark deprivation. *Sechenovskii vestnik = Sechenov Medical Journal*. 2024;15(3):36–47. (In Russ.) doi: 10.47093/2218-7332.2024.15.3.36-47.

11. Kitsyshin V.P., Salukhov V.V., Demidova T.A. and others. Circadian model of regulation of carbohydrate metabolism in normal. *Consilium Medicum*. 2016;18(4):38–42. (In Russ.).

12. Smolensky M.H., Sackett-Lundeen L.L., Portaluppi F. Nocturnal light pollution and underexposure to daytime sunlight: Complementary mechanisms of circadian disruption and related diseases. *Chronobiology international*. 2015;32(8):1029–1048. doi: 10.3109/07420528.2015.1072002.

13. Touitou Y., Reinberg A., Touitou D. Association between light at night, melatonin secretion, sleep deprivation, and the internal clock: Health impacts and mechanisms of circadian disruption. *Life sciences*. 2017;173:94–106. doi: 10.1016/j.lfs.2017.02.008.

14. Kondakova L.I., Kalashnikova S.A. Structural and organometric changes of the uterus in conditions of dark deprivation. *Vestnik Volgogradskogo gosudarstvennogo meditsinskogo universiteta = Journal of Volgograd State Medical University*. 2023;20(3):114–117. (In Russ.) doi: 10.19163/1994-9480-2023-20-3-114-117.

15. Wang W., Hao Z., Wu Z. et al. Long-term artificial/natural daytime light affects mood, melatonin, corticosterone, and gut microbiota in rats. *Applied microbiology and biotechnology*. 2023;107(7-8):2689–2705. doi: 10.1007/s00253-023-12446-y.

16. Andreeva E.N., Absatarova Yu.S. Melatonin status disorders in gynecological practice: pathogenetic aspects and therapeutic possibilities. *Rossiiskii vestnik akushera-ginekologa = Russian Bulletin of Obstetrician-Gynecologist*. 2022;22(6):48–53. (In Russ.) doi: 10.17116/rosakush20222206148.

17. Kondakova L.I., Kalashnikova S.A., Kalashnikova E.A. Structural and organometric changes of ovaries in conditions of dark deprivation. *Vestnik Volgogradskogo gosudarstvennogo meditsinskogo universiteta = Journal of Volgograd State Medical University*. 2024;21(1):126–129. (In Russ.) doi: 10.19163/1994-9480-2024-21-1-126-129.

18. Bobok M.N., Krasnyuk I.I., Kozlova J.M. Regulation of Biological Rhythms. Modern Methods of Desynchronoses Correction. *Mezhdunarodnyi nauchno-issledovatel'skii zhurnal = International Research Journal*. 2020;7(97). (In Russ.) doi: 10.23670/IRJ.2020.97.7.031.

19. Sorokina Yu.A., Mosina A.A., Postnikova A.D. et al. The Influence of Drugs on the Klotho Protein Levels. *Mezhdunarodnyi nauchno-issledovatel'skii zhurnal = International Research Journal*. 2020;12(102):142–145. (In Russ.) doi: 10.23670/IRJ.2020.102.12.061.

20. Lessard-Beaudoin M., Laroche M., Loudghi A. et al. Organ-specific alteration in caspase expression and STK3 proteolysis during the aging process. *Neurobiology of aging*. 2016;47:50–62. doi: 10.1016/j.neurobiolaging.2016.07.003.
21. Beroske L., Van den Wyngaert T., Stroobants S. et al. Molecular Imaging of Apoptosis: The Case of Caspase-3 Radiotracers. *International journal of molecular sciences*. 2021;22(8):3948. doi: 10.3390/ijms22083948.
22. Osikov M., Boyko M., Ogneva O., Fedosov A. Ethological and immunological interrelations in experimental desynchronization under fluorescent lighting conditions. *Patologicheskaya Fiziologiya i Eksperimental'naya Terapiya = Pathological physiology and experimental therapy*. 2023;67(3):58–67. (In Russ.) doi: 10.25557/0031-2991.2023.03.58-67.
23. Pakhomiy S.S., Zlobina O.V., Bugaeva I.O., etc. The effect of the duration of circadian rhythm disturbance by light exposure on the liver morphology of laboratory rats. *Optika i spektroskopiya*. 2022;130(6):856–860. (In Russ.) doi: 10.21883/OS.2022.06.52627.34-22.
24. Koptyaeva K., Muzhikyan A., Guschin Ya. et al. Technique Of Dissection And Extracting Organs Of Laboratory Animals. Message 1 (Rats). *Laboratornye zhivotnye dlya nauchnykh issledovaniy = Laboratory Animals for Science*. 2018;2:71–93. (In Russ.) doi: 10.29296/2618723X-2018-02-08.
25. Feldman A.T., Wolfe D. Tissue Processing and hematoxylin and eosin staining. *Methods in molecular biology (Clifton, N.J.)*. 2014;1180:31–43. doi: 10.1007/978-1-4939-1050-2_3.
26. Lo Y., Yi P.L., Hsiao Y.T. et al. A prolonged stress rat model recapitulates some PTSD-like changes in sleep and neuronal connectivity. *Communications biology*. 2023;6(1):716. doi: 10.1038/s42003-023-05090-9.
27. Makarova M.N., Shekunova E.V., Rybakova A.V. et al. The sample size of laboratory animals for experimental studies. *Farmatsiya = Pharmacy*. 2018;67(2):3–8. (In Russ.) doi: 10.29296/25419218-2018-02-01.
28. Davies D.M., van den Handel K., Bharadwaj S., et al. Cellular enlargement – A new hallmark of aging? *Frontiers in cell and developmental biology*. 2022;10:1036602. doi:10.3389/fcell.2022.1036602.

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

Информация об авторе

Л.И. Кондакова – кандидат медицинских наук, доцент, доцент кафедры гистологии, эмбриологии, цитологии, Волгоградский государственный медицинский университет, Волгоград, Россия; larisakondakova@gmail.com, <https://orcid.org/0000-0001-9028-2993>

Статья поступила в редакцию 13.09.2024; одобрена после рецензирования 15.10.2024; принята к публикации 15.10.2024

Competing interests. The author declares that they have no competing interests.

Information about the author

L.I. Kondakova – Candidate of Medical Sciences, Associate Professor, Associate Professor of the Department of Histology, Embryology, Cytology, Volgograd State Medical University, Volgograd, Russia; larisakondakova@gmail.com, <https://orcid.org/0000-0001-9028-2993>

The article was submitted 13.09.2024; approved after reviewing 15.10.2024; accepted for publication 15.10.2024.

Фиксация торической интраокулярной линзы к радужке при отсутствии адекватной капсульной поддержки

Елена Владиленовна Егорова, Максим Александрович Талалаев ✉

Микрохирургия глаза имени академика С.Н. Федорова, Новосибирский филиал, Новосибирск, Россия

Аннотация. Введение: с учетом отсутствия дозированного натяжения шовной нити при фиксации интраокулярной линзы (ИОЛ) к радужке и нестандартизированного этапа наложения шва нами разработан универсальный способ шовной фиксации линзы к радужке с возможностью контроля натяжения нити при формировании петли. **Материалы и методы:** для осуществления предлагаемого способа выполняют два парацентеза в проекции оси шовной фиксации линзы, затем через парацентезы проводят два ирис-ретрактора и подшивают ИОЛ к радужке. **Результаты:** у всех нами прооперированных данным способом пациентов отмечено оптимальное центрированное положение ИОЛ, положение оси цилиндра линзы соответствовало расчетному. **Выводы:** преимуществами способа являются: возможность контроля затягивания нити при формировании петли, строгое позиционирование оси шовной фиксации торической ИОЛ, минимизация риска осложнений.

Ключевые слова: торическая интраокулярная линза, фиксация к радужке, контроль натяжения нити, классификация швов, универсальный способ

ORIGINAL RESEARCHES

Original article

doi: <https://doi.org/10.19163/1994-9480-2024-21-4-106-111>

Fixation of a toric IOL to the iris in the absence of adequate capsular support

Elena V. Egorova, Maksim A. Talalaev ✉

Eye Microsurgery named after Academician S. N. Fedorov, Novosibirsk Branch, Novosibirsk, Russia

Abstract. Introduction: Taking into account the absence of dosed tension of the suture thread when fixing the IOL to the iris and the non-standardized stage of suture application, we have developed a universal method for suture fixation of the lens to the iris with the ability to control the tension of the thread when forming a loop. **Materials and methods:** To implement the proposed method, two paracenteses are performed in the projection of the axis of the suture fixation of the lens, then two iris retractors are passed through the paracenteses and the IOL is sutured to the iris. **Results:** In all of our patients operated by this method, the optimal centered position of the IOL was noted; the position of the axis of the lens cylinder corresponded to the calculated one. **Conclusions:** The advantages of the method are the ability to control the tightening of the thread when forming a loop, strict positioning of the axis of suture fixation of TIOЛ, and minimizing the risk of complications.

Keywords: toric IOL, fixation to the iris, control of thread tension, classification of sutures, universal method

При несостоятельности связочно-капсульного аппарата хрусталика (СКАХ) существуют два основных способа фиксации интраокулярной линзы (ИОЛ): к склере и радужке [1, 2, 3]. В литературе описаны такие недостатки склерального подшивания линзы, как техническая сложность операции, вероятность децентрации и наклона ИОЛ, риск выпадения стекловидного тела, отслойки сетчатки, эндофтальмит, кровотечение [4, 5]. Фиксация линзы к радужке отличается меньшей технической сложностью, низким риском осложнений и более оптимальным положением ИОЛ.

Неправильное положение ИОЛ (наклон и децентрация) не позволяет достичь максимальных функциональных результатов, вызывая оптические аберрации и снижая остроту зрения [6]. Влияние наклона и децентрации ИОЛ на зрительные функции зависит от конструкции ИОЛ [6]. Известно, что асферические

абберационно-корректирующие ИОЛ приводят к большим зрительным проблемам при наклоне или децентрации по сравнению с асферически нейтральными ИОЛ [7, 8]. Что касается торических ИОЛ (ТИОЛ), наклон и децентрация могут приводить к значимому остаточному астигматизму [9]. Кроме того, необходимость позиционирования ТИОЛ по расчетной оси вызывает дополнительные сложности при ее фиксации в отсутствие адекватной капсульной поддержки.

Известные способы фиксации ИОЛ к радужке, несмотря на свои преимущества перед склеральной фиксацией линзы, имеют общий недостаток – отсутствие контроля натяжения нити при затягивании узла, что не позволяет стандартизировать этап наложения шва и может приводить к нарушению положения ИОЛ, грубому контакту с реактивными структурами переднего отрезка глаза.

ЦЕЛЬ РАБОТЫ

Разработка универсального способа шовной фиксации ТИОЛ к радужке как в превентивных целях при слабости или дефектах связочно-капсульного аппарата хрусталика (СКАХ), так и в случаях репозиции дислоцированного комплекса «ТИОЛ-капсульный мешок» в отдаленном периоде с возможностью контроля натяжения нити при формировании шовной петли.

МЕТОДИКА ИССЛЕДОВАНИЯ

Путем математического моделирования нами определено, что для большинства ТИОЛ с S-образной гапстикой общим размером 13 мм и диаметром оптики 6 мм ось цилиндра, обозначенная метками на оптической части ИОЛ в зоне ее сопряжения с гаптическими элементами, соответствует оси шовной фиксации

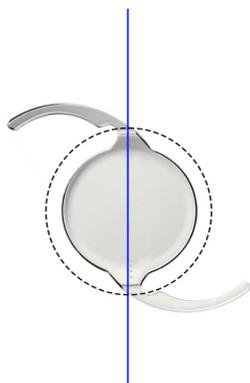


Рис. 1. Модель ИОЛ Tecnis, прямая линия – ось цилиндра ТИОЛ, соответствующая оси шовной фиксации, пунктиром обозначена оптимальная дистанция для шовной фиксации

На фоне медикаментозного миоза фиксирующий шов располагают на окружности, проходящей в 3,0 мм от зрачкового края радужки при диаметре зрачка 2,5 мм, что соответствует максимально безопасной анатомической зоне. В зоне одного из гаптических элементов иглу 13 мм кривизной $\frac{1}{4}$ с нитью полипропилен 10-0 проводят транскорнеально, затем через радужку и переднюю капсулу хрусталика, под гаптической частью ТИОЛ и далее в обратном порядке. Вкол и выкол иглы производят по обе стороны от ретракторов на равном расстоянии с общей дистанцией в интервале 1,4–1,8 мм для правильного позиционирования ИОЛ и предотвращения деформации зрачка в послеоперационном периоде. Скользящий узел Sierper'a [10] формируют так, чтобы ирис-ретракторы были затянуты в шовную петлю. Аналогичные действия проводят с противоположным гаптическим элементом. Затем удаляют ирис-ретракторы, снимая муфту и вытягивая

ТИОЛ при условии, что швы будут находиться на расстоянии 3 мм от зрачкового края радужки при диаметре зрачка 2,5 мм (рис. 1), то есть на окружности диаметром 8,5 мм относительно центра зрачка.

Для выполнения предлагаемого способа шовной фиксации ТИОЛ к радужке необходимо выполнить стандартную разметку на лимбе оси цилиндра ТИОЛ и два парацентеза 1,2 мм в проекции данных меток в плоскости параллельной радужке. ТИОЛ позиционируют в правильной плоскости и центрируют. Затем через оба парацентеза навстречу друг другу проводят два ирис-ретрактора так, чтобы каждый ретрактор фиксировался снаружи за роговицу в области одного парацентеза крючком на его конце, а в противоположном парацентезе – муфтой ретрактора (рис. 2).

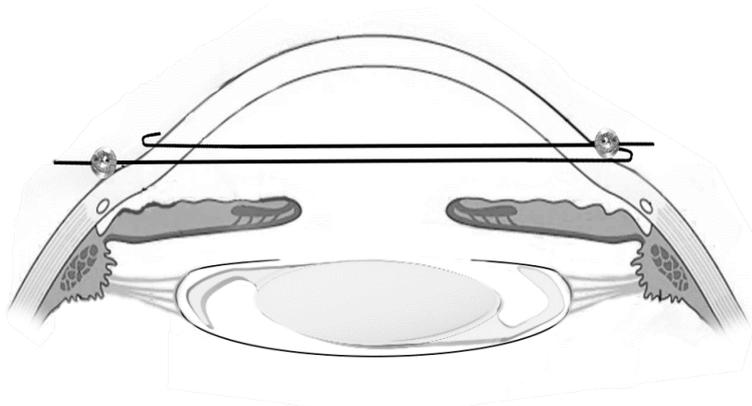


Рис. 2. Схема расположения в передней камере двух ирис-ретракторов, проходящих через парацентезы

за крючки, при этом формируются шовные петли с дозированным натяжением нити и оптимальной дистанцией «ИОЛ-радужка», что обеспечивается определенной толщиной ретракторов.

Данным способом прооперировано 6 пациентов. Троице пациентам выполнено подшивание линзы в качестве превентивной фиксации ТИОЛ при исходной слабости СКАХ и еще троим – с целью репозиции дислоцированного комплекса «ТИОЛ-капсульный мешок» в отдаленном периоде. Во всех случаях имелось внутрикапсульное положение ИОЛ при различной степени несостоятельности СКАХ.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Отсутствие контроля натяжения нити при подшивании ИОЛ к радужке приводит к значительным различиям фиксирующих швов. Данные швы можно

классифицировать на три типа в зависимости от степени натяжения нити. Первый тип (рис. 3) характеризуется слабым натяжением и провисанием нити, длинной дистанцией вкол/выкол, большим расстоянием

от радужки до ИОЛ, большой амплитудой движений комплекса «ИОЛ-капсульный мешок», отсутствием значимой деформации радужки и овализации зрачка, сохранением диафрагмальной функции радужки.



Рис. 3. Первый тип шва:

А – фотография переднего отрезка глаза, иллюстрирующая слабое натяжение фиксирующих швов; Б – оптическая когерентная томография витрео-ленткулярного интерфейса, визуализирующая наклон и децентрацию ИОЛ

При втором типе (рис. 4) отмечается умеренное натяжение нити, оптимальная дистанция вкол/выкол, отсутствие провисания нити, оптимальное расстояние от радужки до ИОЛ, минимальная подвижность

комплекса «ИОЛ-капсульный мешок», отсутствие или минимальная деформация радужки, отсутствие овализации зрачка, сохранение диафрагмальной функции радужки.

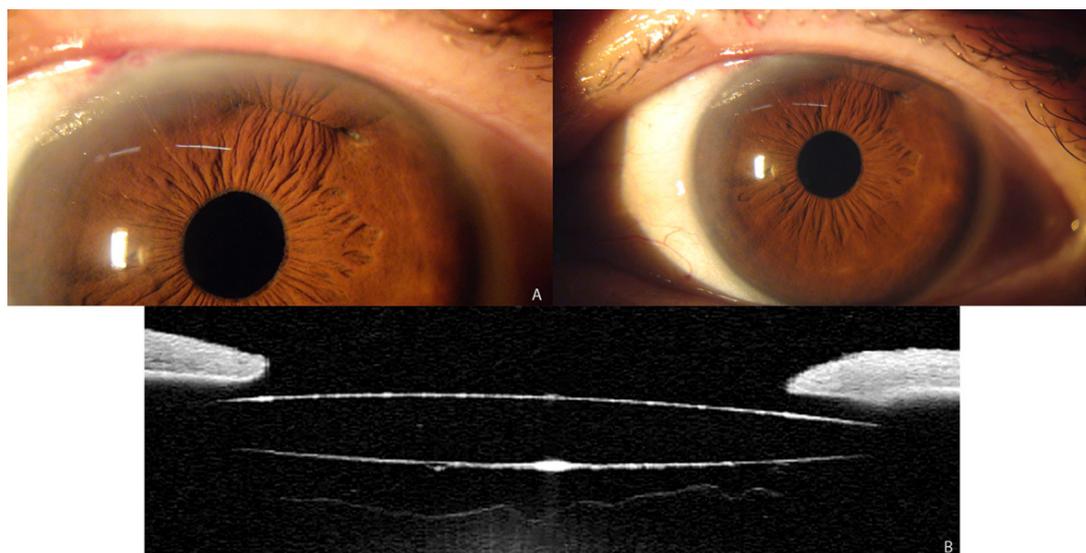


Рис. 4. Второй тип шва:

А, Б – фотография переднего отрезка глаза, иллюстрирующая шов адекватного натяжения, В – оптическая когерентная томография витрео-ленткулярного интерфейса, визуализирующая правильное положение ИОЛ

При третьем типе (рис. 5) дистанция вкол/выкол может быть различной, имеется выраженное натяжение нити, туго затянутая петля, отсутствие расстояния от радужки до ИОЛ, отсутствие подвижности «ИОЛ-капсульный мешок», деформация радужки, овализация зрачка, нарушение диафрагмальной функции радужки.

шва могут наблюдаться такие осложнения, как овализация зрачка, нарушение диафрагмальной функции радужки, iris chafing синдром, зрачковый блок, УГГ синдром, децентрация и наклон ИОЛ.

Неадекватная фиксация ИОЛ к радужке при первом типе может вызвать такие последствия, как децентрация и наклон ИОЛ, дисфотопсии, псевдофакодонез, iris chafing синдром, УГГ синдром. При третьем типе

Описанный нами способ фиксации ИОЛ к радужке позволяет сформировать оптимальный шов второго типа, уменьшить травматизацию тканей глаза, снизить риск возникновения послеоперационных осложнений и применим к S-образным линзам с любым типом оптики, включая торические и мультифокальные ИОЛ.

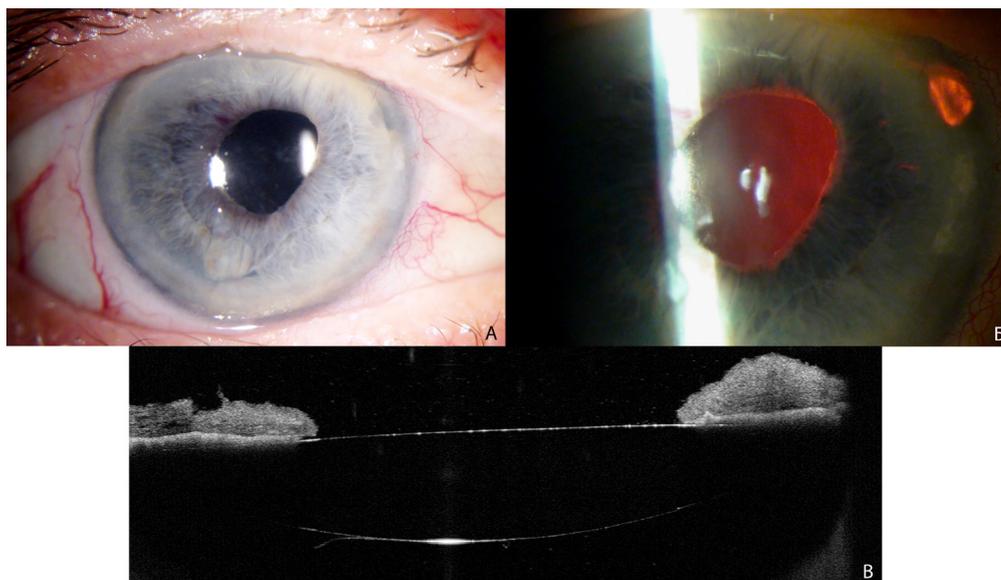


Рис. 5. Третий тип шва:

А, Б – фотография переднего отрезка глаза, иллюстрирующая перетянутый шов, деформацию радужки и зрачка, колобому, выполненную с целью профилактики зрачкового блока, В – оптическая когерентная томография витрео-ленкулярного интерфейса, визуализирующая плотное прилегание ИОЛ к радужке

У всех нами прооперированных данным способом пациентов отмечено оптимальное центрированное положение ИОЛ, положение оси цилиндра линзы соответствовало расчетному. Ранний послеоперационный период протекал без осложнений на фоне стандартной медикаментозной терапии. По результатам ОКТ-исследования выявлено отсутствие децентрации и наклона ИОЛ, а также оптимальное расстояние «радужка-ИОЛ» 250–450 мкм. В течение всего срока наблюдения (2 месяца) отмечалось стабильное положение ИОЛ и отсутствие осложнений (рис. 4В).

В данном способе установленные в переднюю камеру ирис-ретракторы играют роль ограничителя натяжения нити при затягивании узла и помогают точно позиционировать фиксирующие швы, и соответственно, линзу по оси цилиндра, что позволяет стандартизировать процесс фиксации ТИОЛ к радужке.

Применение ирис-ретракторов обосновано математическим моделированием для расчета оптимального натяжения шовной нити, в котором учитывалась толщина радужки (0,5 мм), параметры поперечного сечения ИОЛ (квадрат со стороной 0,49 мм, модель Tecnis), возможность разнообразия ширины гаптика ИОЛ в зависимости от модели линзы (0,98 мм отрезок равный двум гаптикам), минимально необходимое расстояние от радужки до ИОЛ (0,25 мм), параметры двух ирис-ретракторов (1,1 мм – соответствует ретракторам занимаемым всю ширину парацентеза), вариабельность дистанции вкол/выкол (интервал 1,4–1,8 мм) (рис. 6). Полученные шовные петли после удаления ирис-ретракторов будут надежно фиксировать ТИОЛ в нужном положении, при этом сохраняя пространство «радужка-ТИОЛ», что позволяет исключить деформацию зрачка и не нарушает диафрагмальную функцию радужки, что подтверждается данными послеоперационного ОКТ-исследования (рис. 4В).

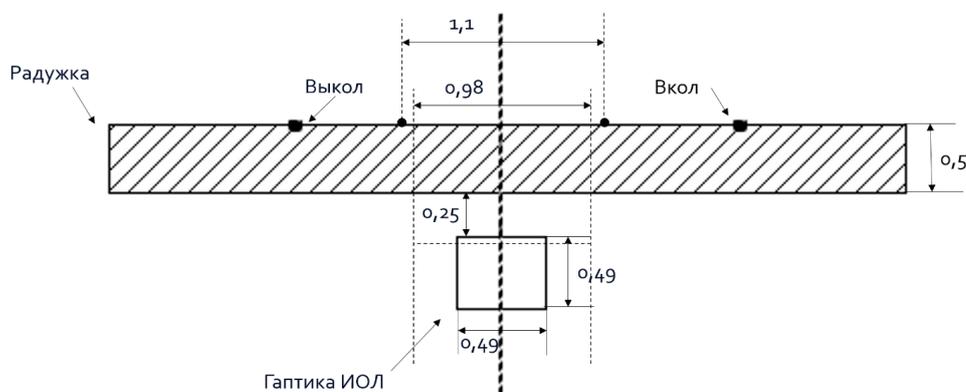


Рис. 6. Схема математического моделирования для расчета оптимального натяжения шовной нити

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Предлагаемый нами способ фиксации ИОЛ к радужке является универсальным как в превентивных целях при слабости или дефектах СКАХ, так и в случаях репозиции дислоцированного комплекса «ИОЛ-капсульный мешок» для S-образных линз с любым типом оптики, в том числе торических. Преимуществами способа являются: возможность контроля затягивания нити при формировании петли, строгое позиционирование оси шовной фиксации ТИОЛ, минимизация риска осложнений.

СПИСОК ИСТОЧНИКОВ

1. Caporossi T., Tartaro R., Franco F. et al. IOL repositioning using iris sutures: a safe and effective technique. *International Journal of Ophthalmology*. 2019;12(12):1972–1977. doi: 10.18240/ijo.2019.12.21.
2. Yamane S., Inoue M., Arakawa A., Kadonosono K. Sutureless 27-gauge needle-guided intrascleral intraocular lens implantation with lamellar scleral dissection. *Ophthalmology*. 2014;121(8):e42. doi: 10.1016/j.ophtha.2014.03.019.
3. Кожухов А.А., Капранов Д.О., Казакова М.В. Наш опыт фиксации заднекамерной ИОЛ после факоэмульсификации катаракты, осложненной нарушением капсульной поддержки хрусталика. Клинические случаи. *Российский офтальмологический журнал*. 2018;11(2): 54–57. doi: 10.21516/2072-0076-2018-11-2-54-57.
4. Haszcz D., Nowomiejska K., Oleszczuk A. et al. Visual outcomes of posterior chamber intraocular lens intrascleral fixation in the setting of postoperative and posttraumatic aphakia. *BMC Ophthalmology*. 2016;16(1):50. doi: 10.1186/s12886-016-0228-y.
5. Schechter R. J. Suture-wick endophthalmitis with sutured posterior chamber intraocular lenses. *Journal of Cataract & Refractive Surgery*. 1990;16(6):755–756. doi: 10.1016/s0886-3350(13)81021-8.
6. Ashena Z., Maqsood S., Naqib Ahmed S., Mayank A. Nanavaty. Effect of Intraocular Lens Tilt and Decentration on Visual Acuity, Dysphotopsia and Wavefront Aberrations. *Vision*. 2020;4(3):41. doi: 10.3390/vision4030041.
7. Чупров А.Д., Жедяле Н.А., Старцева М.И. Сравнительный анализ послеоперационных результатов хирургии катаракты с использованием монофокальных ИОЛ. *Acta biomedica scientifica*. 2021;6(6–1):214–220. doi: 10.29413/ABS.2021-6.6-1.24.
8. Егоров А.Е., Мовсисян А.Б., Глазго Н.Г. Современная хирургия катаракты. Нюансы и решения. *Клиническая офтальмология: РМЖ*. 2020;20(3):142–147. doi: 10.32364/2311-7729-2020-20-3-142-147.
9. Weikert M.P., Golla A., Wang L. Astigmatism induced by intraocular lens tilt evaluated via ray tracing. *Journal of Cataract & Refractive Surgery*. 2018;44:745–749.

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

Информация об авторах

Е.В. Егорова – доктор медицинских наук, заместитель директора по лечебной работе, Микрохирургия глаза имени академика С. Н. Федорова, Новосибирский филиал, Новосибирск, Россия; egorovahelene@gmail.com, orcid.org/0000-0002-2901-0902

10. Chang D. Siesper slipknot for McCannel iris-suture fixation of subluxated intraocular lenses. *Journal of Cataract & Refractive Surgery*. 2004;30(6):1170–1176. doi: 10.1016/j.jcrs.2003.10.025.

REFERENCES

1. Caporossi T., Tartaro R., Franco F. et al. IOL repositioning using iris sutures: a safe and effective technique. *International Journal of Ophthalmology*. 2019;12(12):1972–1977. doi: 10.18240/ijo.2019.12.21.
2. Yamane S., Inoue M., Arakawa A., Kadonosono K. Sutureless 27-gauge needle-guided intrascleral intraocular lens implantation with lamellar scleral dissection. *Ophthalmology*. 2014;121(8):e42. doi: 10.1016/j.ophtha.2014.03.019.
3. Kozhukhov A.A., Kapranov D.O., Kazakova M.V. Our experience in fixation of the posterior chamber after phacoemulsification of cataracts complicated by disruption of the capsular support of the lens. clinical cases. *Rossiiskii oftal'mologicheskii zhurnal = Russian Ophthalmological Journal*. 2018;11(2):54–57. (In Russ.) doi: 10.21516/2072-0076-2018-11-2-54-57.
4. Haszcz D., Nowomiejska K., Oleszczuk A. et al. Visual outcomes of posterior chamber intraocular lens intrascleral fixation in the setting of postoperative and posttraumatic aphakia. *BMC Ophthalmology*. 2016;16(1):50. doi: 10.1186/s12886-016-0228-y.
5. Schechter R. J. Suture-wick endophthalmitis with sutured posterior chamber intraocular lenses. *Journal of Cataract & Refractive Surgery*. 1990;16(6):755–756. doi: 10.1016/s0886-3350(13)81021-8.
6. Ashena Z., Maqsood S., Naqib Ahmed S., Mayank A. Nanavaty. Effect of Intraocular Lens Tilt and Decentration on Visual Acuity, Dysphotopsia and Wavefront Aberrations. *Vision*. 2020;4(3):41. doi: 10.3390/vision4030041.
7. Chuprov A.D., Zhediale N.A., Startseva M.I. Comparative analysis of postoperative results of cataract surgery using monofocal IOLs. *Acta biomedica scientifica*. 2021;6(6–1): 214–220. (In Russ.) doi: 10.29413/ABS.2021-6.6-1.24.
8. Egorov A.E., Movsisyan A.B., Glasgow N.G. Modern cataract surgery. Nuances and solutions. *Klinicheskaya oftal'mologiya: RMZh = Breast Cancer Clinical Ophthalmology*. 2020;20(3):142–147. (In Russ.) doi: 10.32364/2311-7729-2020-20-3-142-147.
9. Weikert M.P., Golla A., Wang L. Astigmatism induced by intraocular lens tilt evaluated via ray tracing. *Journal of Cataract & Refractive Surgery*. 2018;44:745–749.
10. Chang D. Siesper slipknot for McCannel iris-suture fixation of subluxated intraocular lenses. *Journal of Cataract & Refractive Surgery*. 2004;30(6):1170–1176. doi: 10.1016/j.jcrs.2003.10.025.

М.А. Талалаев – врач-офтальмолог, Микрохирургия глаза имени академика С. Н. Федорова, Новосибирский филиал, Новосибирск, Россия; ✉ i@stomelic.ru, <https://orcid.org/0000-0003-1869-2108>

Статья поступила в редакцию 13.06.2024; одобрена после рецензирования 20.09.2024; принята к публикации 18.11.2024.

Competing interests. The authors declare that they have no competing interests.

Information about the authors

E.V. Egorova – MD, Deputy Director for Medical Work, Eye Microsurgery named after Academician S. N. Fedorov, Novosibirsk Branch, Novosibirsk, Russia; egorovahelene@gmail.com, orcid.org/0000-0002-2901-0902

М.А. Талалаев – ophthalmologist, Eye Microsurgery named after Academician S. N. Fedorov, Novosibirsk Branch, Novosibirsk, Russia; ✉ i@stomelic.ru, <https://orcid.org/0000-0003-1869-2108>

The article was submitted 13.06.2024; approved after reviewing 20.09.2024; accepted for publication 18.11.2024.

Тактика ведения пациентов с лейкокератозами слизистой оболочки рта

В.Д. Шишкин¹✉, Ю.А. Македонова^{1,2}, М.В. Кабытова¹, Л.А. Девятченко¹, А.И. Бондарчук¹

¹ Волгоградский государственный медицинский университет, Волгоград, Россия

² Волгоградский медицинский научный центр, Волгоград, Россия

Аннотация. Лейкоплакия является наиболее часто встречающимся предраковым поражением слизистой оболочки ротовой полости. Распространенность данного заболевания неуклонно растет в последние несколько лет. Кроме того, рекомендуется проводить различие между этим состоянием и другими возможными поражениями, имеющими сходную клиническую картину. Столь стремительный рост заболеваемости связан с набирающей популярность вредными привычками. Нами было проведено скрининговое обследование пациентов методом аутологичного флуоресцентного исследования слизистой оболочки полости рта. Исходя из результатов обследования, пациентам составляли план лечения с учетом рисков злокачественной трансформации. Все пациенты были под динамическим наблюдением. Исходя из результатов исследования, пациенты, имеющие в анамнезе лейкокератоз, должны регулярно посещать врача-стоматолога.

Ключевые слова: лейкоплакия, хроническая травма, злокачественная трансформация, аутофлуоресценция, биопсия

ORIGINAL RESEARCHES

Original article

Management tactics for patients with leukokeratosis of the oral mucosa

V.D. Shishkin¹✉, Yu.A. Makedonova^{1,2}, M.V. Kabytova¹, L.A. Devyatchenko¹, A.I. Bondarchuk¹

¹ Volgograd State Medical University, Volgograd, Russia

² Volgograd Medical Research Center, Volgograd, Russia

Abstract. Leukoplakia is the most common precancerous lesion of the oral mucosa. The prevalence of this disease has been steadily increasing in the last few years. In addition, it is recommended to distinguish between this condition and other possible lesions with a similar clinical picture. Such a rapid increase in morbidity is associated with bad habits that are gaining popularity. We conducted a screening examination of patients by autologous fluorescence examination of the oral mucosa. Based on the results of the examination, a treatment plan was drawn up for patients, taking into account the risks of malignant transformation. All patients were under dynamic supervision. Based on the results of the study, patients with a history of leukokeratosis should regularly visit a dentist.

Keywords: leukoplakia, chronic trauma, malignant transformation, autofluorescence, biopsy

Лейкокератоз полости рта (OLK) – это состояние, когда на слизистой оболочке полости рта возникают различной формы белесоватые пятна, несколько выступающие на слизистой оболочке щеки, языка и мягкого неба, в результате длительной физической или химической стимуляции. Белые бляшки лейкокератоза полости рта имеют нечеткие границы, и эластичность слизистой оболочки при пальпации остается не сниженной. При клиническом обследовании можно определить различные раздражающие факторы. После устранения этих факторов проявление заболевания может значительно ослабнуть или полностью исчезнуть.

При хронической травматизации слизистой происходит два явления – гиперкератоз и паракератоз. Оба этих процесса являются иницилирующими факторами развития лейкоплакии.

Лейкоплакия полости рта в основном встречается среди населения в возрасте от 30 до 70 лет, пре-

имущественно у мужчин (4,3 % по сравнению с 1,9 % женщин). Из всех обратившихся к врачу с этим заболеванием у 5,6 % выявляют предраковые состояния, а у 4,9 % – ранний рак [1, 2].

Лейкоплакия полости рта проявляется распространенными или локальными очагами поражения, представляющими собой сероватые или белые бляшки самой различной локализации.

Некоторые формы заболевания, например, волосатая лейкоплакия (EBV-позитивное белое поражение языка, EBVposWLT), проявляются исключительно у людей с иммунодефицитными состояниями при таких заболеваниях, как ВИЧ-инфекция, СПИД, случаи которых за последние несколько лет значительно увеличились.

Лейкоплакия имеет множество триггеров развития, которые можно разделить на 3 категории: инфекционные, пищевые и токсические [3].

Алкоголь в настоящее время не считается причинным фактором лейкоплакии. Лейкоплакия может встречаться у пациентов с дефицитом железа или хроническими инфекциями, вызванными *Candida albicans* или вирусами папилломы.

Чаще всего лейкоплакия проявляется у людей, употребляющих табачные изделия, примерно в 68 % случаев. Чаще всего в данном случае очаги локализируются в основном в области дна полости рта [4].

Возникновение фиброзных изменений подслизистой оболочки полости рта может быть связано с опытом жевания ореха бетель. Это проявляется в виде появления мраморообразных изменений на слизистой оболочке полости рта, уменьшения ее эластичности при пальпации, возможного поражения фиброзного канатика, а также появления болей и дискомфорта при контакте с острой и раздражающей пищей. В более поздних стадиях у пациентов наблюдается ограничение открывания рта, затруднение глотания.

Кроме того, OLK также необходимо дифференцировать с другими заболеваниями слизистой оболочки полости рта, такими как пятна и родинки белого цвета, пятна на слизистой оболочке при сифилисе и другими схожими состояниями.

При проведении дифференциальной диагностики врачам необходимо учесть различные клинические признаки и характеристики поражений полости рта. Например, красный плоский лишай в полости рта может проявляться в виде неправильных сетчатых или кольцеобразных белых линий на слизистой оболочке полости рта. Такие линии содержат маленькие белые папулы и могут сопровождаться гиперемией или эрозией. Кроме того, при поражении задней поверхности языка красный плоский лишай проявляется в виде белых пятен или бляшек.

Однако при наличии OLK идентификация данных признаков может быть затруднена [5]. Для точной диагностики поражений рекомендуется применять гистопатологическое исследование. Данный вид исследования позволяет определить структуру поражения, проникновение в окружающие ткани и другие клинические признаки, которые помогут врачам оценить состояние болезни OLK [6, 7]. Также для диагностики лейкоплакии сегодня применяется метод аутологичного флуоресцентного исследования. Следует помнить, что лейкоплакия имеет высокие риски озлокачествления. В связи с этим у пациентов с лейкоплакией появляется необходимость искать потенциальные неинвазивные биомаркеры для выявления злокачественной трансформации. Это связано с тем, что такие биомаркеры играют важную роль в разработке индивидуальных стратегий ведения пациентов с лейкоплакией, особенно у лиц, находящихся в группе высокого риска и имеющих поражения в полости рта [8].

ЦЕЛЬ РАБОТЫ

Провести первичный скрининг лейкокератозов среди населения с последующим динамическим наблюдением после проведенного лечения.

МЕТОДИКА ИССЛЕДОВАНИЯ

Нами было проведено комплексное обследование 184 пациентов с OLK, из них 53 мужчины и 131 женщина. Большее число женщин связано с тем, что они чаще посещают врача-стоматолога и более тщательно следят за здоровьем полости рта. Средний возраст составил ($57,6 \pm 2,3$) года. Для клинической диагностики лейкоплакии применялся метод аутологичного флуоресцентного исследования слизистой оболочки полости рта. Этот метод основан на сравнении пораженной и нормальной тканей для создания спектральных паттернов источника света с одинаковой длиной волны, чтобы определить изменения клеток ткани. Аутологичное флуоресцентное исследование может быть использовано для нескольких целей, включая первоначальный скрининг рака, подтверждение места биопсии и определение диапазона поражений высокого риска. Этот метод также позволяет проводить неинвазивный динамический мониторинг состояния лейкоплакии. Внедрение этой новой системы клинической диагностики и лечения лейкоплакии может привести к более точному и раннему выявлению заболевания, а также выбору оптимального метода лечения для пациентов. Это важный шаг в повышении эффективности и результативности борьбы с лейкокератозами.

Применение аутологичного флуоресцентного исследования – один из традиционных методов скрининга для клинической диагностики и лечения лейкоплакии. В первую очередь это связано с его преимуществом в виде неинвазивности.

Ввиду сложного патогенеза и риска злокачественной трансформации лейкоплакии существует следующая схема диагностики и лечения. При белом налете слизистой оболочки полости рта, который не исчезает в течение 2–4 недель после устранения причины, для постановки диагноза рекомендуется провести аутологичное флуоресцентное исследование. Для уточнения диагноза необходимо провести биопсию.

Пациентов с OLK, которая не сопровождается аномальной гиперплазией эпителия, ведут через динамическое наблюдение. Пациентам с аномальной гиперплазией рекомендуется фотодинамическая терапия при отсутствии противопоказаний к ней.

Метод фотодинамической терапии представляет собой использование света определенной длины волны для облучения пораженных участков, которые были предварительно обработаны фотосенсибилизатором. Это приводит к запуску серии химических и биологических реакций, которые наносят необратимые повреждения и могут привести к гибели

аномально пролиферирующих клеток, что приводит к разрушению пораженной ткани. Для фотодинамической терапии ОЛК не требуется введение фотосенсибилизаторов через вену. В практике обычно используется 5-аминокетовалериановая кислота в качестве фотосенсибилизатора. Чтобы обогатить область активной клеточной пролиферации фотосенсибилизатором, можно нанести его влажным способом или внести местную инъекцию. При всех видах ОЛК допустимо использование фотодинамической терапии. Лечебный эффект будет более заметен при наличии гетерогенной ОЛК с гиперплазией эпителия, которая может быть умеренной или тяжелой, а также при высокой экспрессии Ki-67 в пораженных тканях.

Однако при назначении данного вида терапии следует учитывать следующие противопоказания к проведению: наличие порфирии, нарушений свертывающей системы крови, беременность, тяжелые системные заболевания в анамнезе пациента (например, неконтролируемая гипертония, болезни сердца, диабет, серьезные повреждения печени и почек или злокачественные опухоли), а также все пациенты, у которых в анамнезе имеется аллергия на свет, порфирин или анестетики. В сравнении с обычными способами лечения ОЛК, фотодинамическая терапия обладает несколькими преимуществами. Она менее травматична, требует меньше времени, имеет низкую токсичность, обладает хорошей селективностью, позволяет повторять лечение и обеспечивает сохранность функциональности области лечения.

Пациентам, у которых по результатам биопсии подтверждено, что это инфильтрирующий рак, для лечения рекомендуется хирургические методы лечения.

Кроме того, все пациенты с ОЛК нуждаются в регулярном наблюдении каждые 1–3 месяца, чтобы своевременно быть в курсе изменений в их состоянии. Интервал в 2–4 недели для наблюдения за возможной регрессией или исчезновением белого новообразования после устранения возможных причинных факторов является оптимальным периодом перед взятием биопсии. Взятие биопсии при гомогенной лейкоплакии и особенно при неоднородной лейкоплакии должно быть стандартным правилом.

Приведенная выше схема диагностики и лечения рекомендуется для врачей-стоматологов, занимающихся клинической диагностикой и лечением ОЛК.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Пациенты с ОЛК были разделены на две категории в зависимости от наличия или отсутствия аутофлуоресценции: группа с потерей аутофлуоресценции (LAF, $n = 124$) и группа с сохранением аутофлуоресценции (RAF, $n = 60$), с учетом результатов AFI. Интересно отметить, что разница в частоте зло-

качественной трансформации (MTR) между группой LAF (14,52 %) и общей MTR (10,33 %) была незначительной, в то время как MTR в группе RAF (1,67 %) значительно ниже общей MTR. Результаты регрессионного анализа Каплана – Мейера и Кокса показали, что группа LAF не может прямо различать поражения с высоким риском, в то время как группа RAF значительно отличается в поражениях с низким риском. Следует отметить, что анализ ROC-кривой в зависимости от времени показал 100%-ю чувствительность и отрицательную прогностическую ценность (NPV) AFI для прогнозирования злокачественной трансформации на протяжении 2-летнего и 5-летнего наблюдения соответственно. Кроме того, анализ калибровочной кривой и кривой принятия решения подтвердил высокую прогностическую ценность и клиническую значимость результатов.

Так, для стратификации риска злокачественной трансформации ОЛК использовался метод оценки AFI с применением VELscore. Требуется провести дополнительное исследование, чтобы определить, является ли консервативное лечение подходящим для пациентов с ОЛК с использованием RAF-визуализации из-за низкой частоты и риска злокачественной трансформации, а также высокой специфичности и NPV.

Также было проведено исследование слюны. Проанализированы следующие биомаркеры слюны: интерлейкин-1-альфа, интерлейкин-6 (IL-6), интерлейкин 6-8, фактор некроза опухоли альфа (TNF- α), медь, цинк и лактатдегидрогеназа. IL-6 и TNF- α демонстрировали статистически значимые отклонения при сравнении HC с OL и OL с OC. Всего проанализировано 13 сывороточных биомаркеров, включая IL-6, TNF- α , С-реактивный белок, общий холестерин, триглицериды, липопротеины высокой плотности, липопротеины низкой плотности, альбумин, белок, β 2-микроглобулин, фукозу, связанную с липидами сиаловую кислоту (LSA) и общую сиаловую кислоту (TSA). LSA и TSA показали статистически значимые отклонения при сравнении HC с OL и OL с OC.

Исследование данных биомаркеров говорит о том, что IL-6 и TNF- α в слюне обладают высокой прогностической ценностью в отношении ухудшения ОЛК, а уровни концентрации LSA и TSA в сыворотке также потенциально могут служить биомаркерами ухудшения ОЛК.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, пациенты, имеющие в анамнезе ОЛК, должны регулярно посещать врача-стоматолога для медицинского наблюдения. Это необходимо, поскольку точная прогнозируемость рака ОЛК до сих пор не достигнута. Такое постоянное наблюдение способно сократить частоту возникновения ОЛК и рака и повысить шансы выживания у пациентов, страдающих от данного заболевания.

Методом выбора для раннего обнаружения рака является гистопатологическое исследование. Несомненно, также важная роль отводится клиническому обследованию. При визуальной консультации врач определяет цвет, форму и границы поражения, а также наличие эрозии. Использование медицинской лупы позволяет рассмотреть более тонкую структуру маленьких скрытых поражений и очагов OLK, что может быть полезно при клинической диагностике и принятии решений при постановке диагноза.

Исходя из возможности развития OLK, необходимо принимать меры по его управлению и предотвращению. Эти меры включают в себя поддержание гигиены полости рта, устранение раздражающих факторов, применение лекарственных препаратов, проведение хирургических процедур, физиотерапия и регулярный мониторинг.

Первым шагом для эффективного управления OLK и предотвращения развития является устранение раздражающих факторов. Рекомендуется агитировать пациентов за здоровый образ жизни. Это подразумевает настоятельные рекомендации бросить курить и жевать табак, ограничить употребление алкоголя, а также активно жевать орех бетель. Кроме того, не рекомендуется употреблять острую и раздражающую пищу.

При проведении стоматологической диагностики и лечения у пациентов с OLK также настоятельно рекомендуется провести санацию полости рта, научить пациента самостоятельно поддерживать гигиену полости рта. Данные мероприятия помогут частично замедлить прогрессирование OLK и снизить риск развития рака.

Дополнительно к устранению раздражающих факторов вторым подходом в лечении OLK является медикаментозное лечение. В случае OLK, связанной с кандидозной инфекцией, могут использоваться противогрибковые препараты для лечения.

Для эффективного удаления поражений OLK доступны различные методы лечения, такие как хирургическое и лазерное иссечение, криотерапия и фотодинамическая терапия. Однако, несмотря на проведение операции по удалению первоначального очага поражения, существует вероятность повторного возврата OLK в течение пяти лет. Литературные данные показывают, что эта вероятность составляет 49 % [9, 10]. Это может быть связано с наличием регионарной онкологии в тканях слизистой оболочки полости рта, которая окружает очаги OLK. Это подчеркивает необходимость дальнейшего изучения и разработки более эффективных методов лечения данного заболевания.

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

Информация об авторах

Владислав Денисович Шишкин – студент стоматологического факультета, Волгоградский государственный медицинский университет, Волгоград, Россия; ✉ shi10204871@yandex.ru, <https://orcid.org/0009-0001-3895-2600>

Юлия Алексеевна Македонова – заведующая кафедрой стоматологии, доктор медицинских наук, профессор, Институт непрерывного медицинского и фармацевтического образования, Волгоградский государственный медицинский универ-

СПИСОК ИСТОЧНИКОВ / REFERENCES

1. Македонова Ю.А., Шкарин В.В., Емельянова О.С. и др. Скрининг как этап профилактики развития заболеваний слизистой оболочки рта у пациентов, находящихся на химиотерапевтическом лечении злокачественных новообразований. *Стоматология детского возраста и профилактика*. 2023;23(4):336–345. doi: 10.33925/1683-3031-2023-689.
2. Shkarin V.V., Poroyskiy S.V., Makedonova Yu.A. et al. Systematization of the routing scheme of patients with diseases of the mucosa of the mouth. *Endodontics Today*. 2023;21(2):136–143. (In Russ.) doi: 10.36377/1683-2981-2023-21-2-136-143.
3. Evren I., Brouns E.R., Wils L.J. et al. Annual malignant transformation rate of oral leukoplakia remains consistent: A long-term follow-up study. *Oral Oncology*. 2020;110:105014. doi: 10.1016/j.oraloncology.2020.105014.
4. Gilveti C., Soneji C., Bisase B., Barrett A.W. Recurrence and malignant transformation rates of high grade oral epithelial dysplasia over a 10 year follow up period and the influence of surgical intervention, size of excision biopsy and marginal clearance in a UK regional maxillofacial surgery unit. *Oral Oncology*. 2021;121:105462. doi: 10.1016/j.oraloncology.2021.105462.
5. Jäwert F., Nyman J., Olsson E. et al. Regular clinical follow-up of oral potentially malignant disorders results in improved survival for patients who develop oral cancer. *Oral Oncology*. 2021;121:105469. doi: 10.1016/j.oraloncology.2021.105469.
6. Makedonova Yu.A., Aleksandrina E.S., Dyachenko S.V. et al. Analysis of crystallograms of oral fluid in the dynamics of treatment of patients with pathology of the oral mucosa. *Endodontics Today*. 2022;20(1):64–71. (In Russ.) doi: 10.36377/1683-2981-2022-20-1-64-71.
7. Onda T, Hayashi K, Katakura A, Takano M. Oral leukoplakia and oral cancer. *Cleveland Clinic Journal of Medicine*. 2023;90(2):79–80. doi: 10.3949/ccjm.90a.22044.
8. Sciubba J., Epstein J. Is no biopsy appropriate for oral potentially malignant lesion(s) without loss of autofluorescence using VELscope®? A large prospective diagnostic study. *Oral Oncology*. 2020;102:104474. doi: 10.1016/j.oraloncology.2019.104474.
9. Sridharan G., Ramani P., Patankar S. Serum metabolomics in oral leukoplakia and oral squamous cell carcinoma. *Journal of Cancer Research and Therapeutics*. 2017; 13(3):556–561. doi: 10.4103/jcrt.JCRT_1233_16.
10. Warnakulasuriya S. Oral potentially malignant disorders: A comprehensive review on clinical aspects and management. *Oral Oncology*. 2020;102:104550. doi: 10.1016/j.oraloncology.2019.104550.

ситет; старший научный сотрудник, Волгоградский медицинский научный центр, Волгоград, Россия; mihai-m@yandex.ru, <https://orcid.org/0000-0002-5546-8570>

Мария Викторовна Кабытова – кандидат медицинских наук, доцент, доцент кафедры стоматологии, Институт непрерывного медицинского и фармацевтического образования, Волгоградский государственный медицинский университет, Волгоград, Россия; mashan.hoi@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-3755-6470>

Лилия Анатольевна Девятченко – кандидат медицинских наук, доцент кафедры стоматологии, Институт непрерывного медицинского и фармацевтического образования, Волгоградский государственный медицинский университет, Волгоград, Россия; liliadeviatla@gmail.com, <https://orcid.org/0000-0002-1785-194X>

Анастасия Ивановна Бондарчук – студентка стоматологического факультета, Волгоградский государственный медицинский университет, Волгоград, Россия; naukavolgmu@yandex.ru, <https://orcid.org/0009-0009-2160-3779>

Статья поступила в редакцию 05.03.2024; одобрена после рецензирования 17.07.2024; принята к публикации 18.11.2024.

Competing interests. The authors declare that they have no competing interests.

Information about the authors

Vladislav D. Shishkin – student of the Faculty of Dentistry, Volgograd State Medical University, Volgograd, Russia; shi10204871@yandex.ru, <https://orcid.org/0009-0001-3895-2600>

Yulia A. Makedonova – Head of the Department of Dentistry, MD, Professor, Institute of Continuing Medical and Pharmaceutical Education, Volgograd State Medical University; Senior Researcher, Volgograd Medical Research Center, Volgograd, Russia; mihai-m@yandex.ru, <https://orcid.org/0000-0002-5546-8570>

Maria V. Kabytova – Candidate of Medical Sciences, Associate Professor, Associate Professor of the Department of Dentistry, Institute of Continuing Medical and Pharmaceutical Education, Volgograd State Medical University, Volgograd, Russia; mashan.hoi@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-3755-6470>

Lilia A. Devyatchenko – Candidate of Medical Sciences, Associate Professor of the Department of Dentistry, Institute of Continuing Medical and Pharmaceutical Education, Volgograd State Medical University, Volgograd, Russia; liliadeviatla@gmail.com, <https://orcid.org/0000-0002-1785-194X>

Anastasia I. Bondarchuk – student of the Faculty of Dentistry, Volgograd State Medical University, Volgograd, Russia; naukavolgmu@yandex.ru, <https://orcid.org/0009-0009-2160-3779>

The article was submitted 05.03.2024; approved after reviewing 17.07.2024; accepted for publication 18.11.2024.

Принцип морфофункциональной симметрии-асимметрии в формировании сократительной активности матки при физиологической и осложненной беременности

Т.Л. Боташева¹✉, И.М. Котиева¹, А.К. Григорян^{2,3}, Р.А. Кудрин², С.В. Клаучек²,
Л.В. Каушанская¹, Е.В. Железнякова¹, О.П. Заводнов¹

¹ Ростовский государственный медицинский университет, Ростов-на Дону, Россия

² Волгоградский государственный медицинский университет, Волгоград, Россия

³ Городская больница № 4, Ростов-на Дону, Россия

Аннотация. Функциональная парность матки обуславливает формирование локализованных и генерализованных форм маточной активности, изучение которых позволяет выявить контрактильные предикторы преждевременных родов. В норме маточные сокращения впервые возникают во II–III триместрах беременности и направлены на обеспечение оптимального уровня кровотока и трансплацентарного обмена в маточно-плацентарном комплексе в рамках маточно-плацентарной «помпы». Необходим поиск тех форм маточных сокращений, которые сопровождают преждевременную родовую деятельность. Поскольку маточные сокращения инициируются преимущественно на субплацентарном участке миометрия, модулирующая роль в этом процессе принадлежит области расположения плаценты. Цель. Выявление особенностей сокращений в правых и левых отделах матки при физиологической и осложненной беременности в зависимости от области преимущественного расположения плаценты. Материалы и методы. Обследовано 149 женщин с неосложненным течением беременности и 126 – с преждевременными родами. Особенности сократительной активности матки выявляли с помощью механогистерографии в течение 40 минут с симметричных участков левых и правых отделов передней брюшной стенки на уровне пупочного кольца. Результаты. Установлено, что для физиологического течения гестации характерны асимметричные (право- и левосторонняя) формы маточных сокращений, независимо от расположения плаценты. Правые отделы матки в норме более функционально активны по сравнению с левыми. Выводы. Для неосложненного течения беременности наиболее характерны односторонние сокращения, которые способствуют поддержанию постоянного интраамниального давления и сохранности нижнего сегмента и шейки матки, так как по физиологическому механизму они являются изотоническими. У женщин с преждевременными родами преобладают симметричная двусторонняя сократительная активность матки, являющаяся изометрической и приводящая к повышению внутриамниального давления, динамике со стороны шейки матки и преждевременному плодозигнанию.

Ключевые слова: морфофункциональные асимметрии женской репродуктивной системы, сократительная активность миометрия, правые и левые отделы матки, физиологическая беременность, преждевременные роды

ORIGINAL RESEARCHES

Original article

doi: <https://doi.org/10.19163/1994-9480-2024-21-4-117-124>

The principle of morpho-functional symmetry-asymmetry in the formation of contractile activity of the uterus during physiological and complicated pregnancy

T.L. Botasheva¹✉, I.M. Kotieva¹, A.K. Grigoryan^{2,3}, R.A. Kudrin², S.V. Klaucek²,
L.V. Kaushanskaya¹, E.V. Zheleznyakova¹, O.P. Zavodnov¹

¹ Rostov State Medical University, Rostov-on-Don, Russia

² Volgograd State Medical University, Volgograd, Russia

³ City Hospital No. 4, Rostov-on-Don, Russia

Abstract. The functional pairing of the uterus determines the formation of localized and generalized forms of uterine activity, the study of which makes it possible to identify contractile predictors of preterm birth. Normally, uterine contractions first occur in the II–III trimesters of pregnancy and their aim is to ensure an optimal level of blood flow and transplacental exchange in the uteroplacental complex within the framework of the uteroplacental “pump”. It is of value importance to search those forms of uterine contractions that accompany preterm labor. Since uterine contractions are initiated predominantly in the subplacental area of the myometrium, the modulating role in this process belongs to the area where the placenta is located. Aim: The identification of the characteristics of contractions in the right and left parts of the uterus in physiological and complicated pregnancy, depending on the area of predominant

© Боташева Т.Л., Котиева И.М., Григорян А.К., Кудрин Р.А., Клаучек С.В., Каушанская Л.В., Железнякова Е.В., Заводнов О.П., 2024

© Botasheva T.L., Kotieva I.M., Grigoryan A.K., Kudrin R.A., Klaucek S.V., Kaushanskaya L.V., Zheleznyakova E.V., Zavodnov O.P., 2024

location of the placenta. Materials and methods: 149 women with uncomplicated pregnancy and 126 with premature birth were examined. Features of contractile activity of the uterus were revealed using mechanohysterography for 40 minutes from symmetrical sections of the left and right sections of the anterior abdominal wall at the level of the umbilical ring. Results: It has been established that the physiological course of gestation is characterized by asymmetrical (right- and left-sided) forms of uterine contractions, regardless of the location of the placenta. The right parts of the uterus are normally more functionally active compared to the left. Conclusion: For uncomplicated pregnancy, unilateral contractions are most common, which help to maintain constant intra-amniotic pressure and preserve the lower uterine segment and cervix, because according to the physiological mechanism, they are isotonic. Women with preterm birth have symmetrical bilateral contractile uterine activity, which is isometric, leading to increased intra-amniotic pressure, cervical shortening and ripening and preterm birth.

Keywords: morpho-functional asymmetries of the female reproductive system, contractile activity of the myometrium, right and left parts of the uterus, physiological pregnancy, preterm birth

Исследования последних лет свидетельствуют о том, что в процессе изучения сократительной активности матки (САкМ) необходимо учитывать особенности органогенеза матки и парных ее придатков в процессе внутриутробного развития, которое реализуется из двух парамезонефротических протоков [1, 2, 3, 4]. Благодаря возможностям ультразвукового исследования установлено, что формирование субплацентарной миометральной площадки после имплантации всегда асимметрично относительно срединной линии и поглощает зону миометрия в области будущего расположения плаценты [5, 6, 7, 8]. Пространственная представленность маточных контракций в беременной матке до разветвления родовой деятельности остается предметом многочисленных научных споров, поскольку одновременная многоканальная долговременная ее регистрация затруднена (по этическим соображениям) [9, 10, 11, 12, 13, 14, 15]. Кроме того, становлению окончательного представления о механизмах формирования САкМ мешает невозможность прямого доступа к объекту исследования, а также отсутствие равенства между параметрами внутриамниального давления и мощности САкМ [13, 15, 16, 17, 18, 19, 20].

Большинство современных научных исследований САкМ посвящены их изучению в предродовом периоде и родах [21, 22]. Остается открытым вопрос о механизмах запуска маточной активности и локализации так называемого «водителя ритма». По этому поводу в научной литературе имеется две точки зрения: первая – «водитель ритма» САкМ локализуется в области правого тубного угла» и вторая – «отсутствие определенной локализации «водителя ритма» [13, 17, 19, 23, 24, 25].

Кроме того, отсутствует единое мнение в отношении САкМ в различные сроки гестационного периода. Лишь по поводу III триместра исследователи единодушны во взглядах на усиление САкМ как функциональный элемент маточно-плацентарной «помпы», способствующей перемещению крови в котиледоны плаценты и поддерживающей оптимальный уровень трансплацентарного обмена и газообмена [4, 26, 27, 28]. Поэтому большинство локальных маточных сокращений возникает на субплацентарном участке миометрия и связано с локализацией плаценты (правосторонней, левосторонней и амбилатеральной) [16]. Известно, что для САкМ беременной матки характерны два типа

контракций – изометрические (ИМС) и изотонические сокращения (ИТС) [16, 20]. ИМС способствуют повышению внутриамниального давления и являются одним из главных элементов плодоизгнания. ИТС не сопровождаются повышением внутриамниального давления [2, 3, 4, 17]. Для II триместра беременности при значительном увеличении размеров матки и росте плода и плаценты характерны локальные не связанные между собой сокращения, которые способствуют поддержанию перфузионного давления в миометральной зоне. В то же время к моменту наступления родов регистрируется синхронизация САкМ, которая приобретает тип ИМС. Этот механизм способствует подготовке нижнего сегмента и шейки матки к родам.

С учетом данных о существовании анатомо-функциональной парности миометрия правых и левых отделов матки в случае первой беременности (сохранена белая линия матки, по которой отсутствует сосудистая система) [4, 5, 9, 10, 16, 29] очевидна неравнозначность функциональной выраженности САкМ в правых и левых отделах матки в норме и при осложненной беременности [18, 21, 22, 24, 25, 29, 30]. С клинических позиций в настоящее время можно признать окончательно не решенным вопрос о патогенезе преждевременной родовой деятельности. Остается окончательно не решенным также вопрос о роли САкМ патогенезе преждевременных родов.

ЦЕЛЬ РАБОТЫ

Выявление особенностей контракций в правых и левых отделах матки при физиологической и осложненной беременности в зависимости от области преимущественного расположения плаценты.

МЕТОДИКА ИССЛЕДОВАНИЯ

Для определения характера САкМ из выборки 1 057 беременных женщин в сроки 28–36 недель (III триместр) путем рандомизации с использованием программного пакета Microsoft Excel 2010 (функция «Случмежду») были отобраны 275 пациенток; 149 из них – с неосложненным течением беременности (НБ), вошедших в I группу, и 126 – с преждевременными родами (ПР). В каждой группе в зависимости от локализации плаценты были выделены подгруппы: правостороннее (ПРП), амбилатеральное (АРП)

и левостороннее (ЛРП) расположение плаценты. В I группу вошли 52 женщины с ПРП, 48 – с АРП и 49 – с ЛРП. Во II группу вошли 45 беременных с ПРП, 41 – с АРП и 40 – с ЛРП.

Критериями включения в I группу явились: первая одноплодная спонтанная беременность; отсутствие акушерских осложнений по итогам клинических, гормональных, биохимических, ультразвуковых и доплерометрических исследований.

Критериями включения во II группу явились: первая одноплодная беременность; жалобы на нерегулярные схваткообразные боли внизу живота; укорочение шейки матки по УЗИ до 2,0–2,5 см; отсутствие динамики со стороны наружного и внутреннего зева; целостность плодного пузыря при ультразвуковом исследовании.

К критериям исключения отнесены: угроза преждевременных родов инфекционной этиологии; привычное невынашивание беременности; хромосомные aberrации и врожденные аномалии развития плода; беременности, наступившие в результате программ вспомогательных репродуктивных технологий; врожденные пороки развития у женщин, в том числе мочеполовой системы; декомпенсация экстрагенитальных заболеваний и эндокринопатий; нежелание женщин участвовать в исследовании.

Текст информированного согласия и протокол исследования соответствовали биоэтическим принципам, предъявляемым Хельсинкской декларацией Всемирной медицинской ассоциации (World Medical Association Declaration of Helsinki, 1964 г., дополнения – 1975, 1983, 1989, 2000 гг.).

Особенности САкМ выявляли при помощи механогистерографии, являющейся частью метода наружной кардиотокографии (кардиотокограф «Сономед-200», Россия, ТУ № 9442-042-31322051-2006). Процесс регистрации контракций в правых и левых отделах матки осуществляли в течение 40 минут с симметричных участков левых и правых отделов передней брюшной стенки на уровне пупочного кольца при помощи механогистерографических датчиков двух кардиотокографов. Кодифицировались четыре варианта САкМ: «правосторонние САкМ», «левосторонние САкМ», «двусторонние САкМ» и «отсутствие САкМ». Область преимущественного расположения плаценты – плацентарную латерализацию (ПЛ) – определяли при помощи ультразвукового исследования «VOLUSON E8 EXPERT» (Австрия) (удостоверение о прохождении процедуры регистрации ФС № 2008/02741). Кодифицировалось правостороннее (ПРП), левостороннее (ЛРП) и амбилатеральное расположение плаценты (АРП).

Сравнение пропорций и определение статистической значимости частоты события велись с использованием пакетов прикладных программ Statistica (версия

10.01, StatSoft, США), Excel (версия 2010, Microsoft, США), SPSS (версия 24.0, IBM, США) и MedCalc (версия 19.5.6, MedCalc Software Ltd, Бельгия).

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Анализ характера САкМ у женщин с НБ без учета градации «расположение плаценты» свидетельствовал о преобладании локализованных контракций, что указывало на функциональное неравенство правых и левых отделов матки. Правосторонняя САкМ была зарегистрирована у 78,3 % беременных.

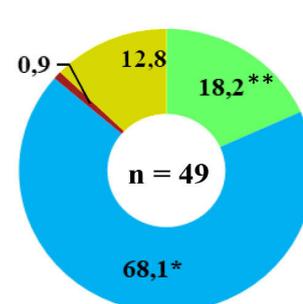
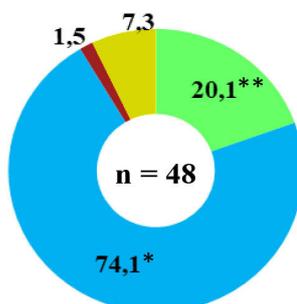
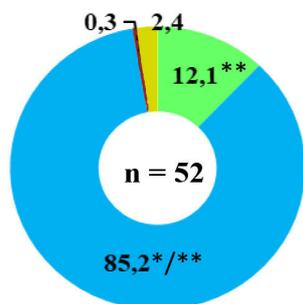
С учетом стороны преимущественного расположения плаценты относительно срединной линии матки, выявленной в процессе двумерного ультразвукового исследования, установлено, что во всех плацентарных подгруппах преобладала правосторонняя САкМ. Однако число женщин с этой формой маточной активности было наибольшим среди беременных с ПРП, то есть субплацентарным ($p = 0,0459$ и $p = 0,0316$ соответственно), (рис. (I)).

У женщин с ПР преобладала функциональная активность как правых, так и левых отделов матки. Об этом свидетельствовали двусторонние формы САкМ, которые регистрировались в правых и левых отделах матки одновременно у 72,5 % женщин независимо от фактора «расположения плаценты».

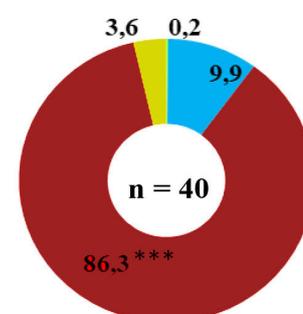
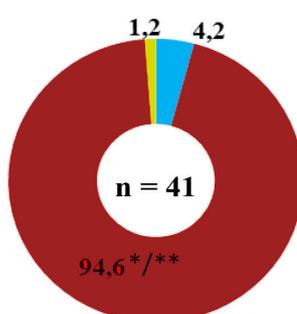
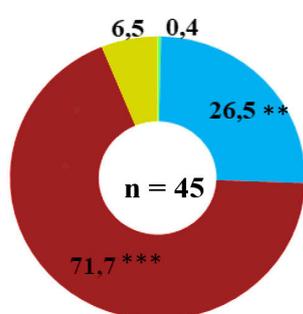
У беременных с АРП по сравнению с другими плацентарными подгруппами также преобладала правосторонняя САкМ. Однако доля односторонней САкМ в этой подгруппе была существенно меньше. Такое распределение данных, по-видимому, связано с тем, что АРП само по себе опосредует процессы функциональной симметрии в матке за счет анатомического расположения плаценты одновременно в правых и левых ее отделах. Поэтому значительно повышается вероятность возникновения симметричных САкМ в таких условиях.

На следующем этапе исследования осуществляли проведение клинических параллелей между формами маточных контракций и состоянием шейки матки, которые напрямую опосредуют процессы вынашивания или невынашивания беременности. В процессе сопоставления характера САкМ и состояния шейки матки по результатам ультразвукового исследования и ее осмотра в зеркалах в процессе клинического акушерского обследования было установлено, что при изолированной односторонней (право- и левосторонней) САкМ у подавляющего числа женщин с физиологическим течением беременности в 94,3 % случаев отмечалась состоятельность нижнего сегмента и шейки матки ($p = 0,023$). Напротив, у женщин с преждевременными родами и генерализованной двусторонней формой САкМ в 76,5 % выявляли укорочение шейки матки и дилатацию цервикального канала, то есть клиническими признаками ПР ($p = 0,047$).

Неосложнённое течение беременности (I) *n* = 149



Преждевременные роды (II) *n* = 126



Правостороннее расположение плаценты **Амбилатеральное расположение плаценты** **Левостороннее расположение плаценты**
 K0 – отсутствие контракций Kп – контракции правосторонние K2 – контракции двусторонние Kл – контракции левосторонние

* Статистическая значимость отличий частоты обнаружения одноимённых форм маточных контракций в различных плацентарных подгруппах ($p < 0,05$);
 ** статистическая значимость отличий частоты обнаружения различных форм маточных контракций в одной плацентарной подгруппе ($p < 0,05$);
 *** статистическая значимость отличий одноимённых форм маточных контракций в одноимённых плацентарных подгруппах в зависимости от характера течения беременности ($p < 0,05$).

Рис. Различные формы сократительной активности правых и левых отделов матки у женщин с неосложненным течением беременности (I) и преждевременными родами (II) (%)

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Функциональная парность матки, наиболее выраженная при первой беременности, опосредует формирование правосторонних, левосторонних и двусторонних форм маточной активности, как при физиологической, так и осложненной гестации. Для неосложненного течения беременности наиболее характерна функциональная асимметрия в миометрии правых и левых отделов матки, выражающаяся в преобладании локальных односторонних (преимущественно правосторонних контракций), участвующих в деятельности маточно-плацентарной «помпы». Их функциональная целесообразность обусловлена необходимостью поддержания оптимума транспла-

центарного обмена между материнским и плодовым организмами. Локальные формы САкМ являются изотоническими и не способны изменять параметры интраамниального давления, состояние нижнего сегмента и шейки матки.

У женщин с преждевременными родами преобладает функциональная симметрия в миометрии правых и левых отделов матки, выражающаяся в генерализованной двусторонней САкМ, являющейся изометрической, которая может сопровождаться повышением внутриамниального давления и динамикой со стороны шейки матки, характерной для ПР.

Правоориентированность функциональных процессов в матке при физиологической беременности

объясняется преобладанием овуляций именно в доминантном правом яичнике, которые предшествуют гестационным процессам, затем преобладанием правоориентированных имплантаций и последующим преобладанием ПРП у большинства беременных в популяции (Радзинский В. Е., Боташева Т. Л., 2020).

Выводы. 1. Для физиологического течения гестации характерны асимметричные (право- и левосторонняя) формы сократительной активности матки. При этом наиболее высокий титр правосторонних контракций был в подгруппе с ипсилатеральной (одноименной по отношению к маточным сокращениям) праворасположенной плаценте.

2. Среди асимметричных односторонних форм сократительной активности матки у женщин с неосложненным течением беременности во всех плацентарных подгруппах подавляющее большинство (87,4 %) составляют правосторонние формы маточных контракций.

3. У беременных с преждевременными родами преобладает двусторонняя симметричная форма сократительной активности матки, наибольший уровень которой (75,2 %) обнаружен у женщин с амби-плацентой.

4. По результатам ультразвукового и клинического сопоставления состояния шейки матки с различными формами маточной активности установлено, что односторонние формы сократительной активности матки не сопровождаются динамикой со стороны нижнего сегмента и шейки матки, тогда как двусторонние САкМ способствуют повышению внутриамниального давления, укорочению шейки матки, дилатации цервикального канала и разрыванию преждевременной родовой деятельности.

5. Беременные с двусторонней сократительной активности матки могут быть отнесены к группе риска по развитию преждевременных родов. Наибольшая вероятность возникновения такой формы САкМ имеется у беременных с амбилатеральным (симметричным) расположением плаценты.

6. Обнаруженные односторонняя и двусторонняя формы сократительной активности матки определяют необходимость пересмотра методики регистрации маточных контракций (область установки механогистерографического датчика) с обязательной регистрацией контракций в правых и левых отделах матки в процессе кардиотокографического исследования.

СПИСОК ИСТОЧНИКОВ

1. Орлов Р.С. Основы современной электрофизиологии миометрия. *Акушерство и гинекология*. 1969;1:3–10.
2. Савельева Г.М. Акушерство: национальное руководство. Под ред. Г.М. Савельевой, Г.Т. Сухих, В.Н. Серова, В.Е. Радзинского. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2018. 1088 с.
3. Айламазян Э.К., Тарасова М.А., Баранов В.С. и др. Акушерство: учебник. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2019. 768 с.

4. Стрижаков А.Н., Игнатко И.В., Давыдов А.И. Акушерство: учебник. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2020. 1072 с.

5. Порошенко А.Б., Орлов В.И., Кураев Г.А. Значение гестационной межполушарной асимметрии для диагностики состояния функциональной системы «мать-плод». *Научно-технический прогресс и здоровье человека*. 1987:230–231.

6. Брагина И.И., Доброхотова Т.А. Функциональные асимметрии человека. М.: Медицина, 1988. 288 с.

7. Черноситов А.В., Орлов В.И., Васильева В.В. Функциональная межполушарная асимметрия как объект репродуктивного системогенеза. *Руководство по функциональной межполушарной асимметрии*. М.: Научный мир, 2009. С. 145–163.

8. Хохлова Е.А., Крючкова Е.Д., Лебедев И.А. и др. Функциональная асимметрия головного мозга и её взаимосвязь с хронотипом человека. *Уральский медицинский журнал*. 2020;10(193):96–100. doi: 10.25694/URMJ.2020.10.19.

9. Жулина М.В., Грицева Т.И. Сравнительный анализ ктг-критериев в оценке состояния плода. *Научный медицинский вестник Югры*. 2019;2(20):196–197. doi: 10.25017/2306-1367-2019-19-2-196-197. URL: https://hmgma.ru/upload/vestneyk_KHMGMA_2_20_2019.pdf.

10. Приходько А.М., Романов А.Ю., Тысячный О.В. и др. Современные принципы кардиотокографии в родах. *Медицинский совет*. 2020;(3):90–97. doi: 10.21518/2079-701X2020-3-90-97.

11. Черепенко О.В., Мартыненко П.Г., Воеводин С.М., Кузин В.Ф. Возможности использования отечественного малогабаритного фетального анализатора АДМП-02 в условиях различных учреждений акушерской помощи. *Акушерство и гинекология*. 2021;10:153–157. doi: 10.18565/aig.2021.10.153-157.

12. Алтунина А.И., Черных А.Д. Оценка состояния плода методом автоматизированной КТГ по критериям DAWES/REDMAN. *Молодёжный инновационный вестник*. 2023;12(S2):6–7. URL: <https://new.vestnik-surgery.com/index.php/2415-7805/article/view/8040>.

13. Истомина Н.Г., Баранов А.Н., Долидзе М.Ю. Кардиотокография плода в родах. *Акушерство и гинекология*. 2023;6:24–28. doi: 10.18565/aig.2023.21.

14. Marques J.A.L., Cortez P.C., Madeiro J.P.V. Nonlinear characterization and complexity analysis of cardiotocographic examinations using entropy measures. *Journal of Supercomputing*. 2020;76(2):1305–1320.

15. Ramanujam E., Chandrakumar T., Nandhana K., Laaxmi N.T. Prediction of fetal distress using linear and nonlinear features of CTG signals. *Advances in Intelligent Systems and Computing*. 2020;1108:40–47.

16. Радзинский В.Е., Боташева Т.Л., Папышева О.В. и др. Ожирение. Диабет. Беременность. Версии и контраверсии. Клинические практики. Перспективы. М.: ГЭОТАР-Медиа. 2020. 528 с.

17. Манухин И.Б., Антимонова Я.В., Кузнецов М.И. Методы прогнозирования дистресса плода в родах. *Пренатальная диагностика*. 2017;16(1):10–14.

18. Боташева Т.Л., Лебедеженко Е.Ю., Михельсон А.Ф. и др. Световая депривация в коррекции функционального

состояния системы «мать-плацента-плод» при угрозе преждевременных родов. *Архив акушерства и гинекологии им. В.Ф.Снегирева*. 2020;7(2):89–96.

19. Циркин В.И., Трухина С.И., Трухин А.Н. О возможном участии вазопрессина в регуляции сократительной деятельности матки человека и животных (обзор). *Журнал медико-биологических исследований*. 2019;7(1):106–117. doi: 10.17238/issn2542-1298.2019.7.1.106.

20. Петрухин В.А., Новикова С.В., Кузин В.Ф. Кардиокография – метод оценки функционального состояния плода во время беременности и в родах: учебное пособие. М.: МЕДпресс-информ. 2020. 80 с.

21. Мудров В.А. Аномалии родовой деятельности как медицинская и социальная проблема. *Журнал акушерства и женских болезней*. 2021;70(5):117–130. doi: 10.17816/JOWD78295.

22. Мудров В.А. Современные представления о механизмах инициации и регуляции родовой деятельности. *Журнал акушерства и женских болезней*. 2022;71(2):87–100. doi: 10.17816/JOWD95669.

23. Ходжаева З.С., Горина К.А. Антенатальная профилактика респираторного дистресс-синдрома плода: взгляд в будущее. *Акушерство и гинекология*. 2019;5:12–18. doi: 10.18565/aig.2019.5.12-18.

24. Чуканова А.Н., Башмакова Н.В., Цыбьян П.Б. Электрокардиография плода как оптимальный способ оценки его состояния. *Российский вестник акушера-гинеколога*. 2018;18(1):77–81. doi: 10.17116/rosakush201818177-81.

25. LeFevre N.M., Krumm E., Cobb W.J. Labor dystocia in nulliparous women. *American Family Physician*. 2021;103(2):90–96.

26. Бологов М.А., Пенжоян Г.А. Влияние стресса на развитие аномалий родовой деятельности. *Кубанский научный медицинский вестник*. 2018;25(1):46–53. doi: 10.25207/1608-6228-2018-25-1-46-53.

27. Зарубина Е.Н., Бакланов С.Ю., Зыкова А.С. и др. Нормализация дискоординированной родовой деятельности. *Кремлевская медицина. Клинический вестник*. 2018;4:107–109.

28. Ajah L.O., Ibekwe P.Ch., Onu F.A. et al. Evaluation of Clinical Diagnosis of Fetal Distress and Perinatal Outcome in a Low Resource Nigerian Setting. *Journal of Clinical and Diagnostic Research*. 2016;10(4):8–11. doi: 10.7860/JCDR/2016/17274.7687.

29. Ramanujam E., Chandrakumar T., Nandhana K., Laaxmi N.T. Prediction of fetal distress using linear and non-linear features of CTG signals. *Computational Vision and Bio-Inspired Computing: ICCVVIC*. 2019:40–47.

30. Коровин А.Е., Новицкий А.А., Макаров Д.А. Острый респираторный дистресс-синдром. Современное состояние проблемы. *Клиническая патофизиология*. 2018;24(2):32–41.

REFERENCES

1. Orlov R.S. Fundamentals of modern electrophysiology of myometrium. *Akusherstvo i ginekologiya*. 1969;1:3–10. (In Russ.).

2. Savelieva G.M. Obstetrics: national guidelines. Edited by G.M. Savelyeva, G.T. Sukhoi, V.N. Serov, V.E. Radzinsky. Moscow; GEOTAR-Media, 2018. 1088 p. (In Russ.).

3. Aylamazyan E.K., Tarasova M.A., Baranov V.S. et al. Obstetrics: textbook. Moscow; GEOTAR-Media, 2019. 768 p. (In Russ.).

4. Strizhakov A.N., Ignatko I.V., Davydov A.I. Obstetrics: textbook. Moscow; GEOTAR-Media, 2020. 1072 p. (In Russ.).

5. Poroshenko A.B., Orlov V.I., Kuraev G.A. The significance of gestational hemispheric asymmetry for the diagnosis of the state of the functional system “mother-fetus”. *Nauchno-tekhnicheskij progress i zdorov'ye cheloveka. Poltava*. 1987:230–231. (In Russ.).

6. Bragina I.I., Dobrokhotova T.A. Functional asymmetries of a person. Moscow; Medicina, 1988. 288 p. (In Russ.).

7. Chernositov A.V., Orlov V.I., Vasilieva V.V. Functional interhemispheric asymmetry as the object of the reproductive system Genesis. *Rukovodstvo po funktsional'noi mezhpolutarnoi asimmetrii = A manual on functional interhemispheric asymmetry*. Moscow; Nauchnyj mir; 2009:145–163. (In Russ.).

8. Khokhlova E.A., Kryuchkova E.D., Lebedev I.A. et al. Functional asymmetry of the brain and its relationship with the human chronotype. *Ural'skij medicinskij zhurnal = Ural Medical Journal*. 2020;10(193):96–100. (In Russ.) doi: 10.25694/URMJ.2020.10.19.

9. Zhulina M.V., Grineva T.I. Comparative analysis of ctg criteria in the assessment of the condition of the fruit. *Nauchnyi meditsinskii vestnik Yugry = The scientific and practical journal of medicine*. 2019;2(20):196–197. (In Russ.) doi: 10.25017/2306-1367-2019-19-2-196-197. URL: https://hmgma.ru/upload/vestneyk_KHMGMA_2_20_2019.pdf.

10. Prikhodko A.M., Romanov A.Yu., Thousandth O.V. et al. Modern principles of cardiocography in childbirth. *Meditsinskiy sovet = Medical Council*. 2020;(3):90–97. (In Russ.) doi: 10.21518/2079-701X2020-3-90-97.

11. Cherepenko O.V., Martynenko P.G., Voevodin S.M., Kuzin V.F. The possibilities of using the domestic small-sized fetal analyzer ADMP-02 in various obstetric care facilities. *Akusherstvo i ginekologiya = Obstetrics and Gynecology*. 2021;10:153–157. (In Russ.) doi: 10.18565/aig.2021.10.153-157.

12. Altunina A.I., Chernykh A.D. Assessment of the state of the fetus by the method of automated CTG according to DAWES/REDMAN criteria. *Molodezhnyi innovatsionnyi vestnik*. 2023;12(S2):6–7. (In Russ.) URL: <https://new.vestnik-surgery.com/index.php/2415-7805/article/view/8040>.

13. Istomina N.G., Baranov A.N., Dolidze M.Y. Fetal cardiocography in childbirth. *Akusherstvo i ginekologiya = Obstetrics and Gynecology*. 2023;6:24–28. (In Russ.) doi: 10.18565/aig.2023.21.

14. Marques J.A.L., Cortez P.C., Madeiro J.P.V. Nonlinear characterization and complexity analysis of cardiocographic examinations using entropy measures. *Journal of Supercomputing*. 2020;76(2):1305–1320.

15. Ramanujam E., Chandrakumar T., Nandhana K., Laaxmi N.T. Prediction of fetal distress using linear and

non-linear features of CTG signals. *Advances in Intelligent Systems and Computing*. 2020;1108;40–47.

16. Radzinsky V.E., Botasheva T.L., Papyseva O.V. et al. Obesity. Diabetes. Pregnancy. Versions and contraverses. Clinical practices. Prospects. Moscow; GEOTAR-Media. 2020. 528 p. (In Russ.).

17. Manukhin I.B., Antimonova Ya.V., Kuznetsov M.I. Methods of predicting fetal distress in childbirth. *Prenatal'naya diagnostika*. 2017;16(1):10–14. (In Russ.).

18. Botasheva T.L., Lebedenko E.Yu., Mikhelson A.F. et al. Light deprivation in correction of the functional state of the “mother-placenta-fetus” system at the threat of premature birth. *Arkhiv akusherstva i ginekologii im. V.F. Snegireva = V.F. Snegirev Archives of Obstetrics and Gynecology*. 2020;7(2):89–96. (In Russ.).

19. Tsikin V.I., Trukhina S.I., Trukhin A.N. On the possible participation of vasopressin in the regulation of contractile activity of the uterus of humans and animals (review). *Zhurnal mediko-biologicheskikh issledovaniy = Journal of medical and biological research*. 2019;7(1):106–117. doi: 10.17238/issn2542-1298.2019.7.1.106. (In Russ.).

20. Petrukhin V.A., Novikova S.V., Kuzin V.F. Cardiotocography is a method for assessing the functional state of the fetus during pregnancy and childbirth. Study Guide. Moscow; MEDpress-inform, 2020. 80 p. (In Russ.).

21. Mudrov V.A. Anomalies of labor activity as a medical and social problem. *Zhurnal akusherstva i zhenskikh boleznei = Journal of obstetrics and womans diseases*. 2021;70(5):117–130. (In Russ.) doi: 10.17816/JOWD78295.

22. Mudrov V.A. Modern ideas about the mechanisms of initiation and regulation of labor activity. *Zhurnal akusherstva i zhenskikh boleznei = Journal of obstetrics and womans diseases*. 2022;71(2):87–100. (In Russ.) doi: 10.17816/JOWD95669.

23. Khodjaeva Z.S., Gorina K.A. Antenatal prevention of fetal respiratory distress syndrome: a look into the future. *Akusherstvo i ginekologiya = Obstetrics and Gynecology*. 2019;5:12–18. (In Russ.) doi: 10.18565/aig.2019.5.12-18.

24. Chukanova A.N., Bashmakova N.V., Tsyvyan P.B. Fetal electrocardiography as the optimal way to assess its condition. *Rossiiskii vestnik akushera-ginekologa = Russian Bulletin of Obstetrician-Gynecologist*. 2018;18(1):77–81. (In Russ.) doi: 10.17116/rosakush201818177-81.

25. LeFevre N.M., Krumm E., Cobb W.J. Labor dystocia in nulliparous women. *American Family Physician*. 2021;103(2):90–96.

26. Bologov M.A., Penzhoyan G.A. The effect of stress on the development of labor anomalies. *Kubanskii nauchnyi meditsinskii vestnik = Kuban Scientific Medical Bulletin*. 2018;25(1):46–53. (In Russ.) doi: 10.25207/1608-6228-2018-25-1-46-53.

27. Zarubina E.N., Baklanov S.Yu., Zykova A.S. et al. Normalization of discoordinated labor activity. *Kremlevskaya meditsina. Klinicheskii vestnik = Kremlin Medicine Journal*. 2018;4:107–109. (In Russ.).

28. Ajah L.O., Ibekwe P.Ch., Onu F.A. et al. Evaluation of Clinical Diagnosis of Fetal Distress and Perinatal Outcome in a Low Resource Nigerian Setting. *Journal of Clinical and Diagnostic Research*. 2016;10(4):8–11. doi: 10.7860/JCDR/2016/17274.7687.

29. Ramanujam E., Chandrakumar T., Nandhana K., Laaxmi N.T. Prediction of fetal distress using linear and non-linear features of CTG signals. *Computational Vision and Bio-Inspired Computing: ICCV/BIC*. 2019:40–47.

30. Korovin A.E., Novitsky A.A., Makarov D.A. Acute respiratory distress syndrome. The current state of the problem. *Klinicheskaya patofiziologiya*. 2018;24(2):32–41. (In Russ.).

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

Информация об авторах

Татьяна Леонидовна Боташева – доктор медицинских наук, профессор, главный научный сотрудник акушерско-гинекологического отдела, Ростовский государственный медицинский университет, Ростов-на-Дону, Россия; ✉ t_botasheva@mail.ru.

Инга Мовлиевна Котиева – доктор медицинских наук, доцент, профессор кафедры патологической физиологии, проректор по научной работе, Ростовский государственный медицинский университет, Ростов-на-Дону, Россия; kukulik70@mail.ru

Анаит Кромвеловна Григорян – заведующий неврологическим отделением, Городская больница № 4, Ростов-на-Дону; соискатель кафедры нормальной физиологии, Волгоградский государственный медицинский университет, Волгоград, Россия; ano.05@mail.ru

Родион Александрович Кудрин – доктор медицинских наук, доцент, заведующий кафедрой патофизиологии, клинической патофизиологии, Волгоградский государственный медицинский университет, Волгоград, Россия; rodion.kudrin@gmail.com

Сергей Всеволодович Клаучек – доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой нормальной физиологии, Волгоградский государственный медицинский университет, Волгоград, Россия; s.v.klauchek@yandex.ru

Людмила Владимировна Каушанская – доктор медицинских наук, профессор, руководитель симуляционного центра, Ростовский государственный медицинский университет, Ростов-на-Дону, Россия; l.kaushanskaya@rniar.ru

Елена Васильевна Железнякова – кандидат медицинских наук, научный сотрудник акушерско-гинекологического отдела, Ростовский государственный медицинский университет, Ростов-на-Дону, Россия elena.Gel.1961@yandex.ru

Олег Павлович Заводнов – кандидат биологических наук, научный сотрудник акушерско-гинекологического отдела, Ростовский государственный медицинский университет, Ростов-на-Дону, Россия; ozz2007@mail.ru

Статья поступила в редакцию 07.02.2024; одобрена после рецензирования 18.04.2024; принята к публикации 18.11.2024.

Competing interests. The authors declare that they have no competing interests.

Information about the authors

Tatyana L. Botasheva – Doctor of Medical Sciences, Professor, Chief Researcher of the Obstetric and Gynecological Department, Rostov State Medical University, Rostov-on-Don, Russia; ✉ t_botasheva@mail.ru

Inga M. Kotieva – Doctor of Medical Sciences, Associate Professor, Professor of the Department of Pathological Physiology, Vice-Rector for Scientific Work, Rostov State Medical University, Rostov-on-Don, Russia; kukulik70@mail.ru

Anahit K. Grigoryan – Head of the Neurological Department, City Hospital No. 4, Rostov-on-Don; Candidate of the Department of Normal Physiology, Volgograd State Medical University, Volgograd, Russia; ano.05@mail.ru

Rodion A. Kudrin – MD, Associate Professor, Head of the Department of Pathophysiology, Clinical Pathophysiology, Volgograd State Medical University, Volgograd, Russia; rodion.kudrin@gmail.com

Sergey V. Klauchek – Doctor of Medical Sciences, Professor, Head of the Department of Normal Physiology, Volgograd State Medical University, Volgograd, Russia; s.v.klauchek@yandex.ru

Lyudmila V. Kaushanskaya – Doctor of Medical Sciences, Professor, Head of the Simulation Center, and Rostov State Medical University, Rostov-on-Don, Russia; l.kaushanskaya@miiap.ru

Elena V. Zheleznyakova – Candidate of Medical Sciences, Researcher of the Obstetric and Gynecological Department, Rostov State Medical University, Rostov-on-Don, Russia elena.Gel.1961@yandex.ru

Oleg P. Zavodnov – Candidate of Biological Sciences, Researcher of the Obstetric and Gynecological Department, Rostov State Medical University, Rostov-on-Don, Russia; ozz2007@mail.ru

The article was submitted 07.02.2024; approved after reviewing 18.04.2024; accepted for publication 18.11.2024.

Влияние нового производного ГАМК с анксиолитическим и антидепрессантным действиями на половое поведение, способность к оплодотворяемости и развитию продуктов зачатия

Е.Б. Лаврова , Е.А. Кузубова, Л.И. Бугаева, И.Н. Тюренков, М.В. Мальцев, А.В. Кузубов

Волгоградский государственный медицинский университет, Волгоград, Россия

Аннотация. В экспериментах на половозрелых крысах самках изучено влияние нового производного ГАМК – цитрокарда (цитрата 4-амино-3-фенилбутановой кислоты) на половое поведение и способность к оплодотворяемости. Цитрокард в дозах 50 мг/кг (экспериментально доказанная терапевтическая доза) и 700 мг/кг (доза, превышающая терапевтическую в 14 раз) вводили внутривенно крысам самкам в течение 2 недель. Установлено, что по окончании введения в половом поведении у крыс самок, получавших цитрокард в дозе 50 мг/кг, длительность половой активности не изменялась относительно контроля, но при этом отчетливо повышалась способность к спариванию с самцами, «эмоциональные» подходы и лордозы возрастали на 43,8 % ($p < 0,01$) и 30,4 % ($p > 0,05$) соответственно. У самок, получавших цитрокард в дозе 700 мг/кг, длительность половой активности несколько снижалась, но при этом их рецептивная способность была выше контрольных значений (количество лордозов, свидетельствующих о готовности их к спариванию, повышалось на 17,4 %, $p < 0,05$). Выявлено также, что при спаривании с интактными самцами у крыс самок предварительно, получавших цитрокард двухнедельным курсом, повышались процессы оплодотворяемости и показатели зачатия. Относительно контроля у самок опытных групп повышались индекс беременности, на 4,8 % ($p > 0,05$) и 33,3 % ($p < 0,05$), соответственно дозам и плодовитости, на 4,2 % ($p > 0,05$) и 19,0 % ($p < 0,05$), а также снижались у них показатели общей эмбриональной гибели плодов, как до имплантации, так и после имплантации.

Ключевые слова: производные ГАМК, антидепрессантное действие, генеративная функция, крысы самки, эстральный цикл, способность к оплодотворяемости и развитию продуктов зачатия

ORIGINAL RESEARCHES

Original article

doi: <https://doi.org/10.19163/1994-9480-2024-21-4-125-129>

Effects of a new GABA derivative with anxiolytic and antidepressant actions on sexual behavior, fertility, and the development of products of conception

E.B. Lavrova , E.A. Kuzubova, L.I. Bugaeva, I.N. Tyurenkov, M.V. Maltsev, A.V. Kuzubov

Volgograd State Medical University, Volgograd, Russia

Abstract. In experiments on adult rats, females studied the effect of a new derivative of GABA – citrocard (citrate of 4-amino-3-phenylbutanoic acid) on sexual behavior and fertility. Citrocard in doses of 50 mg/kg (experimentally proven therapeutic dose) and 700 mg/kg (dose exceeding the therapeutic 14 times) was administered intragastrically to female rats for 2 weeks. It was established that after the introduction of sexual behavior in rats of females receiving a citrocard at a dose of 50 mg/kg, the duration of sexual activity did not change relative to the control, but the ability to mate with males was clearly increased (“emotional” approaches and lordoses increased by 43,8 % ($p < 0.01$) and 30.4 % ($p > 0.05$)), respectively. In females treated with a citrocard at a dose of 700 mg/kg, the duration of sexual activity decreased slightly, but their receptive ability was higher than the control values (the number of lordoses indicating their readiness for mating increased by 17.4 % ($p < 0,05$)). It was also revealed that when mating with intact males in rats of females previously treated with a citrocard 2-week course, fertility processes and fertility rates increased. Relative to control, in females of the experimental groups, the pregnancy index increased, by 4.8% ($p > 0.05$) and 33.3 % ($p < 0.05$), respectively, in doses and fertility, by 4.2% ($p > 0.05$) and 19.0% ($p < 0.05$), as well as their overall fetal death rates decreased, both preimplantation and postimplantation.

Keywords: GABA derivatives, antidepressant effect, generative function, female rats, estrous cycle, fertility and development of conception products

В настоящее время является актуальным поиск новых высокоактивных и малотоксичных психотропных препаратов с широким диапазоном спектра фармакологического действия. В этой связи обращает на себя внимание новое производное ГАМК – цитрат

4-амино-3-фенилбутановой кислоты – цитрокард, у которого в экспериментах на крысах при внутривенном введении в дозах 25 и 50 мг/кг, наряду с анксиолитической, выявляется наличие антидепрессантной и ноотропной активностей [1, 2]. Токсикологическими

исследованиями у данного соединения была показана низкая токсичность [3], уровень его ЛД₅₀ при внутрижелудочном введении крысам составил более 3500 мг/кг, что позволяет соотнести исследуемый цитрокард в разряд малотоксичных [4].

Учитывая приведённые сведения и возможность последующего внедрения цитрокарда в клиническую практику в качестве анксиолитического и антидепрессантного средства, сочли целесообразным исследовать в экспериментах на крысах его влияние на отдельные аспекты генеративной функции.

ЦЕЛЬ РАБОТЫ

Изучение возможного повреждающего влияния цитрокарда на половое поведение и способность к зачатию у крыс самок.

МЕТОДИКА ИССЛЕДОВАНИЯ

Эксперименты проводились на 66 белых нелинейных половозрелых крысах самках массой 200–240 г, 3,5-месячного возраста, полученных из питомника лабораторных животных «Рапполово» (Ленинградской области) и прошедших двухнедельный карантин в виварии ВолгГМУ. При проведении исследований учитывались методические рекомендации «Руководство по проведению доклинических исследований лекарственных средств» [5]. Экспериментальное исследование и работа одобрена региональным исследовательским этическим комитетом Волгоградской области: протокол № 2034-2017 от 15.09.2017 г.

Перед началом проведения эксперимента было сформировано 3 группы крыс самок (по 22 особи в каждой): одна – контрольная и две опытные. Опытным группам крыс субстанцию вещества цитрокарда внутрижелудочно вводили в водном растворе в дозах 50 мг/кг (терапевтическая доза) [3] и 700 мг/кг (превышающую терапевтическую дозу в 14 раз). Контрольной группе крыс самок внутрижелудочно вводили растворитель цитрокарда дистиллированную воду в дозе 5 мл/кг. Курс введения цитрокарда, а также и дистиллированной воды составлял 2 недели, что приравнивается 3–4 эстральным циклам [5]. По окончании курса введения цитрокарда у крыс самок исследовали половое поведение, а также способность к оплодотворяемости и развитию продуктов зачатия. Половое поведение в паре с интактными самцами тестировали в установке «ПЗП» (площадка зоосоциальных предпочтений [6]) в течение 1 часа. Оценивали параметры процептивного полового поведения – латентный период (с) первого «эмоционального» подхода исследуемой крысы самки к интактному самцу крысы, количеству таких подходов и длительности половой активности (с) – и рецептивного полового поведения, в котором регистрировали количество лордозов у крыс самок, свидетельствующих о ее готовности к спариванию с самцами.

При исследовании способности самок к оплодотворяемости и развитию продуктов зачатия исследуемых крыс самок подсаживали к интактным самцам в соотношении 2:1 на 10 дней [5]. На 20-й день всех крыс самок подвергали эвтаназии (метод дислокации шейных позвонков) и некропсии [5]. На вскрытии у самок определяли наличие беременности и рассчитывали индекс беременности. У беременных крыс самок выделяли яичники и рога матки. В яичниках подсчитывали количество жёлтых тел. В рогах матки определяли количество плодов и их возраст (по которому судили о сроках зачатия), также подсчитывали количество резорбций и мест имплантаций, рассчитывали до- и послеимплантационную эмбриональную гибель [5]. Статистическую обработку результатов проводили с использованием пакета программ: Microsoft Excel 2007, Statistica 6,0. О достоверности полученных изменений в опытных группах относительно контроля судили с помощью t-критерия Стьюдента.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

По результатам исследования полового поведения у самок крыс, получавших цитрокард в дозе 50 мг/кг (1-я опытная группа), существенных различий с контролем не обнаружено (табл. 1) в таких параметрах процептивного полового поведения, как латентный период и длительность половой активности. При этом у самок в опытной группе выявлено статистически значимое увеличение количества «эмоциональных» подходов к самцу (на 43,8 %, $p < 0,001$) и незначимое количества лордозов (на 30,4 %, $p > 0,05$). В исследованиях на самках крыс, получавших цитрокард в дозе 700 мг/кг (2-я опытная группа) в процептивном поведении отмечено более, чем двукратное увеличение латентного периода первого «эмоционального» подхода к самцу и снижение длительности половой активности на 9,5 % ($p < 0,05$). При этом количество «эмоциональных» подходов к интактным самцам у этих самок крыс несколько снижалось на 12,4% ($p < 0,05$), а количество лордозов, напротив, увеличивалось на 17,4% ($p > 0,05$).

Таким образом, из проведенных исследований можно предположить, что при двухнедельном введении крысам самкам цитрокард в дозе 50 мг/кг существенно не влияет на длительность их полового поведения, но при этом способствует умеренному активизирующему влиянию на элементы спаривательного полового поведения – повышает у самок количество лордозов и количество эмоциональных подходов к самцам; цитрокард в дозе 700 мг/кг способствует снижению у крыс самок длительности полового поведения, но при этом также способствует и умеренной активации рецептивного полового поведения, что

сказывалось на незначимом, но отчетливом возрастании лордозов у них. Зафиксированное повышение элементов рецептивного полового поведения у всех

исследуемых крыс самок, получавших цитрокард, вероятно, может свидетельствовать об активирующем его влиянии на процессы спариваемости крыс.

Таблица 1

Влияние цитрокарда на половое поведение крыс самок

Регистрируемые показатели ($M \pm m$)	Группы животных ($n = 22$)		
	контрольная группа (дистиллированная вода, 10 мл/кг)	опытная группа-1 (цитрокард 50 мг/кг)	опытная группа-2 (цитрокард 700 мг/кг)
Латентный период половой активности (время, с)	24,00 ± 0,52	26,00 ± 1,03	56,00 ± 1,06**
Длительность половой активности (время, с)	841,00 ± 3,92	845,00 ± 12,43	761,00 ± 6,47**
Количество эмоциональных подходов к самцу	13,70 ± 0,21	19,70 ± 0,21**	12,00 ± 0,58*
Количество лордозов	2,30 ± 0,21	3,00 ± 0,37	2,70 ± 0,21

* Результаты статистически значимы относительно группы контроль при $p < 0,05$;

** результаты статистически значимы относительно группы контроль при $p < 0,001$.

Данное предположение нашло отражение в следующей серии исследований, в которой было обнаружено (табл. 2), что у 1-й опытной группы самок крыс, спаренных с интактными самцами крыс, индекс беременности и плодовитость статистически незначимо повышались на 4,8 % ($p > 0,05$) и 4,2 % ($p > 0,05$) соответственно. При этом доимплантационная гибель плодов у этих самок не различалась с данными контроля, а постимплантационная гибель плодов отчетливо снижалась на 30,0 % ($p > 0,05$). В исследованиях на 2-й опытной группе у самок, спаренных с интактными самцами крыс, выявлялось более отчетливое, чем в 1-й опытной группе, повышение индекса беременности – на 33,3 % ($p < 0,05$), относительно группы контроль-

ных самок. При этом у этой группы опытных самок крыс отмечалось статистически значимое повышение плодовитости на 19,0 % ($p < 0,05$) и снижение общей эмбриональной гибели плодов, как до имплантации (на 63,4 %, $p < 0,05$), так и после имплантации (на 19,1 %, $p > 0,05$).

Из проведенных исследований можно заключить, что у самок крыс, получавших до спаривания с самцами цитрокард в дозах 50 и 700 мг/кг, улучшаются показатели оплодотворяемости и процессов зачатия, которые сказывались на повышении индекса беременности у самок и их плодовитости, а также и снижении общей эмбриональной гибели плодов, регистрируемых в период их антенатального развития.

Таблица 2

Влияние цитрокарда на процессы зачатия у самок, спаренных с интактными самцами

Регистрируемые показатели ($M \pm m$)	Группы животных ($n = 22$)		
	контрольная группа (дистиллированная вода, 10 мл/кг)	опытная группа 1 (цитрокард 50 мг/кг)	опытная группа 2 (цитрокард 700 мг/кг)
Индекс беременности (%)	75,00 ± 11,18	78,6 ± 10,1	100,0 ± 0,00
Возраст эмбриона (дни)	14,4 ± 0,5	13,10 ± 0,59	14,00 ± 0,65
Количество желтых тел	11,1 ± 0,4	11,70 ± 0,61	12,4 ± 0,5
Количество плодов	9,50 ± 0,57	9,90 ± 0,51	11,30 ± 0,49*
Количество резорбций	0,40 ± 0,18	0,6 ± 0,2	0,60 ± 0,26
Места имплантаций	9,90 ± 0,44	10,40 ± 0,48	11,90 ± 0,55*
Доимплантационная гибель, %	11,20 ± 2,34	10,70 ± 2,15	4,10 ± 1,57*
Постимплантационная гибель, %	4,20 ± 2,06	5,50 ± 1,93	5,00 ± 2,09

* Результаты статистически значимы относительно группы контроль при $p < 0,05$.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Новое производное ГАМК цитрат 4-амино-3-фенилбутановой кислоты – цитрокард – при двухнедельном введении крысам самкам в дозах 50 и 700 мг/кг не оказывает повреждающего влияния на половое поведение и способность к зачатию у крыс самок.

В половом поведении у самок крыс, получавших цитрокард в дозах 50 и 700 мг/кг, длительность половой активности существенно не меняется, но при этом отчётливо повышаются элементы спаривательного поведения (возрастают эмоциональные подходы к самцам и количество лордозов).

Цитрокард в дозах 50 и 700 мг/кг при двухнедельном введении крысам самкам до спаривания с интактными самцами улучшает способность их к оплодотворяемости и развитию продуктов зачатия.

СПИСОК ИСТОЧНИКОВ

1. Тюренков И.Н., Багметова В.В., Бородкина Л.Е. и др. Фенибут и его цитрат в предупреждении психоневрологических нарушений, вызванных хроническим стрессом – лишением парадоксальной фазы сна. *Экспериментальная и клиническая фармакология*. 2012;75(6):8–13. doi: <https://doi.org/10.30906/0869-2092-2012-75-6-8-13>.

2. Перфилова В.Н., Иванова Л.Б., Карамышева В.И., Бородин Д.Д. Влияние новых солей фенибута на физическое и психическое развитие потомства крыс с экспериментальным гестозом. *Экспериментальная и клиническая фармакология*. 2012;75(3):18–20.

3. Багметова В.В., Бугаева Л.И., Тюренков И.Н., Кузубова Е.А. Изучение острой токсичности цитрокарда нового производного фенибута с кардио- и нейропротекторным действием. *Вестник Волгоградского государственного медицинского университета*. 2017;1(61):33–35.

4. Саноцкий И.В. Методы определения токсичности и опасности химических веществ. (Токсикометрия). М.: Медицина, 1970.

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

Информация об авторах

Елена Борисовна Лаврова – младший научный сотрудник лаборатории токсикологии, Волгоградский медицинский научный центр инновационных лекарственных средств с опытно-промышленным производством, Волгоградский государственный медицинский университет, Волгоград, Россия; elena.lavrova34@mail.ru

Елена Александровна Кузубова – кандидат биологических наук, старший научный сотрудник, Волгоградский медицинский научный центр инновационных лекарственных средств с опытно-промышленным производством, Волгоградский государственный медицинский университет, Волгоград, Россия; eakuzubova@mail.ru

Любовь Ивановна Бугаева – доктор биологических наук, заведующая лабораторией токсикологии, Волгоградский медицинский научный центр инновационных лекарственных средств с опытно-промышленным производством, Волгоградский государственный медицинский университет, Волгоград, Россия; li_bugaeva@mail.ru

Иван Николаевич Тюренков – член-корреспондент Российской академии наук, доктор медицинских наук, Волгоградский медицинский научный центр инновационных лекарственных средств с опытно-промышленным производством, Волгоградский государственный медицинский университет, Волгоград, Россия; fibfuv@mail.ru

Михаил Васильевич Мальцев – кандидат биологических наук, старший научный сотрудник, Волгоградский медицинский научный центр инновационных лекарственных средств с опытно-промышленным производством, Волгоградский государственный медицинский университет, Волгоград, Россия; m_maltsev_biolog@rambler.ru

5. Руководство по проведению доклинических исследований лекарственных средств. Ч. 1. Под общ. ред. А.Н. Миронова. М.: Гриф и К, 2012. 92 с.

6. Букатин М.В., Бугаева Л.И., Кузубова Е.А. Изучение влияния курсового введения бемитила на компоненты полового поведения крыс-самцов. *Современные наукоёмкие технологии*. 2013;1:100–101.

REFERENCES

1. Tyurenkov I.N., Bagmetova V.V., Borodkina L.E. et al. Fenibut and its citrate prevent psychoneurological disorders caused by chronic stress (paradoxical sleep deprivation). *Ekspierimental'naya i klinicheskaya farmakologiya = Experimental and Clinical Pharmacology*. 2012;75(6):8–13. (In Russ.) doi: <https://doi.org/10.30906/0869-2092-2012-75-6-8-13>.

2. Perfilova V.N., Ivanova L.B., Karamysheva V.I., Borodin D.D. Effect of new phenibut salts on the physical and mental development of offspring of rats with experimental gestosis. *Ekspierimental'naya i klinicheskaya farmakologiya = Experimental and Clinical Pharmacology*. 2012;75(3):18–20. (In Russ.).

3. Bagmetova V.V., Bugaeva L.I., Tyurenkov I.N., Kuzubova E.A. Study of acute toxicity of the cytrocardium of a new derivative of phenibut with cardio- and neuroprotective action. *Vestnik Volgogradskogo gosudarstvennogo meditsinskogo universiteta = Journal of Volgograd State Medical University*. 2017;1(61):33–35. (In Russ.).

4. Sanotsky I.V. Methods for determining toxicity and hazard of chemicals. (Toxicometry). Moscow; Medicine Publ., 1970. (In Russ.).

5. Guidelines for Nonclinical Studies of Medicinal Products. Part 1. Under the general ed. A.N. Mironova. Moscow; Grif i K. Publ., 2012. 92 p. (In Russ.).

6. Bukatin M.V., Bugaeva L.I., Kuzubova E.A. Studying the effect of course administration of bemtil on the components of sexual behavior of male rats. *Sovremennye naukoemkie tekhnologii = Modern high technologies*. 2013;1:100–101. (In Russ.).

Александр Васильевич Кузубов – лаборант, Волгоградский медицинский научный центр инновационных лекарственных средств с опытно-промышленным производством, Волгоградский государственный медицинский университет, Волгоград, Россия; akuzubov@yandex.ru

Статья поступила в редакцию 17.01.2024; одобрена после рецензирования 07.07.2024; принята к публикации 18.11.2024.

Competing interests. The authors declare that they have no competing interests.

Information about the authors

Elena B. Lavrova – Junior Researcher at the Laboratory of Toxicology, Volgograd Medical Research Center for Innovative Medicines with Pilot Production, Volgograd State Medical University, Volgograd, Russia; ✉ elena.lavrova34@mail.ru

[Elena A. Kuzubova] – Candidate of Biological Sciences, Senior Researcher, Volgograd Medical Research Center for Innovative Medicines with Pilot Production, Volgograd State Medical University, Volgograd, Russia; eakuzubova@mail.ru

Lyubov I. Bugaeva – Doctor of Biological Sciences, Head of the Toxicology Laboratory, Volgograd Medical Research Center for Innovative Medicines with Pilot Production, Volgograd State Medical University, Volgograd, Russia; li_bugaeva@mail.ru

Ivan N. Tyurenkov – Corresponding Member of the Russian Academy of Sciences, Doctor of Medical Sciences, Volgograd Medical Research Center for Innovative Medicines with Pilot Production, Volgograd State Medical University, Volgograd, Russia; fibfuv@mail.ru

Mikhail V. Maltsev – Candidate of Biological Sciences, Senior Researcher, Volgograd Medical Research Center for Innovative Medicines with Pilot Production, Volgograd State Medical University, Volgograd, Russia; m_maltsev_biology@rambler.ru

Alexander V. Kuzubov – laboratory assistant, Volgograd Medical Research Center for Innovative Medicines with Pilot Production, Volgograd State Medical University, Volgograd, Russia; akuzubov@yandex.ru

The article was submitted 17.01.2024; approved after reviewing 07.07.2024; accepted for publication 18.11.2024

УДК 616-091

doi: <https://doi.org/10.19163/1994-9480-2024-21-4-130-135>**Особенности экспрессии Nf-kb во внутреннем пирамидном слое
моторной коры крыс с экспериментальным сахарным диабетом I-го типа****А.В. Смирнов^{1,2}, И.Н. Тюренков¹, А.И. Бисинбекова^{1,2}✉, Д.А. Бакулин¹**¹ *Волгоградский государственный медицинский университет, Волгоград, Россия*² *Волгоградский медицинский научный центр, Волгоград, Россия*

Аннотация. Целью нашего исследования является характеристика особенностей экспрессии Nf-kb во внутреннем пирамидном слое моторной коры головного мозга при экспериментальном сахарном диабете 1-го типа (СД1). Исследование было проведено на 5 группах животных, каждая группа включала по 10 крыс-самок в 12-месячном возрасте. При иммуногистохимическом исследовании внутреннего пирамидного слоя моторной коры были выявлены следующие различия между группами интакта и СД1 без лечения: в группе СД1 без лечения экспрессия ИРМ Nf-kb наблюдалась преимущественно в ядрах поврежденных нейронов в виде глыбок, в группе интакта – в цитоплазме неповрежденных перикарионов. В группе интакта была обнаружена экспрессия ИРМ в вертикально расположенных аксонах нейронов, в группе СД1 без лечения – экспрессии Nf-kb в вертикальных отростках не выявлено. В группе фармакоррекции также наблюдали специфические изменения: картина иммуногистохимического описания группы аминалона, сукцикарда в большей степени соответствовала картине группы интакта. В группе фармакоррекции мефаргином картина схожа с картиной СД1 без лечения.

Ключевые слова: сахарный диабет, моторная кора, экспрессия Nf-kb

Финансирование. Работа выполнена при финансовой поддержке гранта РНФ № 24-25-00247.

ORIGINAL RESEARCHES

Original article

doi: <https://doi.org/10.19163/1994-9480-2024-21-4-130-135>**Features of Nf-kb expression in the inner pyramidal layer of the motor cortex of rats
with experimental type I diabetes mellitus****A.V. Smirnov^{1,2}, I.N. Tyurenkov¹, A.I. Bisinbekova^{1,2}✉, D.A. Bakulin¹**¹ *Volgograd State Medical University, Volgograd, Russia*² *Volgograd Medical Research Center, Volgograd, Russia*

Abstract. The aim of our study is to characterize the peculiarities of Nf-kb expression in the inner pyramidal layer of the motor cortex of the brain in experimental type 1 diabetes mellitus (DM 1). The study was performed on 5 groups of animals, each group included 10 female rats at 12 months of age. Immunohistochemical study of the inner pyramidal layer of the motor cortex revealed the following differences between the intact and untreated type 1 DM groups: in the untreated type 1 DM group, Nf-kb IRM expression was observed predominantly in the nuclei of damaged neurons in the form of clumps, while in the intact group – in the cytoplasm of intact perikaryons. In the intact group, IRM expression was detected in vertically located axons of neurons, while in the untreated type 1 DM group, no Nf-kb expression was detected in vertical segments. Specific changes were also observed in the pharmacocorrection group: the pattern of immunohistochemical characterization of the aminationone, succinardium group was more in line with that of the intacta group. In the group of pharmacocorrection with mefargin the picture was similar to the picture of type 1 DM without treatment.

Keywords: diabetes mellitus, motor cortex, Nf-kb expression

Funding. The study was carried out with the financial support of the RNF grant No. 24-25-00247.

Сахарный диабет 1-го типа (СД1) – это хроническое заболевание, возникающее из-за разрушения В-клеток поджелудочной железы, проявляющееся абсолютной инсулиновой недостаточностью и гипергликемией [1]. Диабетическая энцефалопатия – это снижение когнитивных функций на фоне длительного течения сахарного диабета, которое морфологически проявляется нейродегенеративными изменениями в ЦНС [2].

Когнитивная дисфункция при сахарном диабете обусловлена рядом факторов: плохим контролем гликемии, избыточным весом, длительностью заболевания, наличием сопутствующей патологии. Все эти факторы оказывают прямое токсическое воздействие на нейроны головного мозга за счет хронической гипергликемии, окислительного стресса, нейровоспаления, образования конечных продуктов гликирования [3].

© Смирнов А.В., Тюренков И.Н., Бисинбекова А.И., Бакулин Д.А., 2024

© Smirnov A.V., Tyurenkov I.N., Bisinbekova A.I., Bakulin D.A., 2024

Дислипидемия, стресс эндоплазматического ретикулума, окислительный стресс являются предрасполагающими факторами развития инсулинорезистентности и нейровоспаления за счет активации микроглии. Многие провоспалительные цитокины усиливают экспрессию Nf-kb. И, наоборот, ядерный фактор Nf-kb является мощным транскрипционным фактором, активирующим многие провоспалительные механизмы [4].

Nf-kb – это димер, который состоит из пяти субъединиц семейства Rel / Nf-kb: Rel A (p65), c-Rel, Rel B, p50 и p52. Данные субъединицы экспрессируются в различных типах клеток головного мозга. Неактивированные димеры Nf-kb за счет связывания с белками «ингибиторами kb» (I-kb) находятся в латентном состоянии в цитоплазме клеток. В фосфоинозитид-3-киназном (PI3) пути, при условии неповрежденного MAP-киназного пути, за счет инсулинорезистентности происходит активация ингибитора kb и ядерного фактора Nf-kb, что приводит к транслокации Nf-kb в клеточное ядро [5].

Данные зарубежной литературы по отношению роли Nf-kb в центральной нервной системе (ЦНС) противоречивы. Согласно одним литературным данным, Nf-kb в нейронах головного мозга выполняет нейропротекторную функцию, оказывая положительное влияние на синаптическую активность. Известно, что RelA/p65 регулирует рост дендритных отростков в нейронах гиппокампа. Также доказана антиапоптотическая роль Nf-kb в нейронах головного мозга. Nf-kb регулирует антиапоптотические гены, включая ингибиторы каспазы, факторы, ассоциированные с TNF-рецептором, TRAF1 и TRAF2, а также семейство Bcl-2 (Bcl-2, Bcl-xL, Bfl-1). Благодаря этому повышается выживаемость нейронов в ответ на патологические стимулы [6, 7]. Согласно другим литературным данным, Nf-kb усиливает апоптоз нейронов в ЦНС за счет его провоспалительного действия. Действительно, длительная активация Nf-kb в глиальных клетках ЦНС вызывает процессы нейровоспаления и гибель нейрональных клеток [8].

ЦЕЛЬ РАБОТЫ

Характеристика особенностей экспрессии Nf-kb во внутреннем пирамидном слое моторной коры головного мозга при экспериментальном сахарном диабете 1-го типа.

МЕТОДИКА ИССЛЕДОВАНИЯ

Экспериментальное исследование было произведено на 50 белых беспородных крысах-самок, которые достигли 12-месячного возраста. Животные содержались в стандартных условиях вивария с естественным 12-часовым циклом дня и ночи при температуре воздуха (20 ± 2) °C, влажности 60 %, свободным доступом к воде и пище. Для изучения отдаленных

последствий влияния СД1 на кору головного мозга, моделирование СД1 проводили в течение 6 мес. Было произведено однократное введение растворенного в цитратном буфере (0,1 М, pH 4,5) стрептозотоцина («Sigma», США) в дозе 60 мг/кг после 48-часовой пищевой депривации внутрибрюшинно.

В исследование были включены животные с уровнем тощаковой (отсутствие корма в течение 4 ч до измерения) гликемии $\geq 11,1$ ммоль/л. Контроль гликемии был произведен через 3 дня и 6 мес. после инъекции стрептозотоцина. Для измерения уровня гликемии был использован глюкометр Contour TS и тест-полоски (Bayer). Забор крови для контроля гликемии производили из подъязычной вены. В эксперимент были включены 5 групп животных: группа № 1 – группа интакта (крысы без СД), группа № 2 – СД1 (СД1 + физраствор), группа № 3 фармакокоррекции аминалоном (СД1 + аминалон), группа № 4 фармакокоррекции мефаргином (СД1 + мефаргин), группа № 5 фармакокоррекции сукцикардом (СД1 + сукцикард). Через 6 мес. после моделирования патологии в течение 30 дней перорально в виде водных растворов вводили исследуемые производные ГАМК: мефаргин (20 мг/кг), сукцикард (50 мг/кг), а также аминалон (1000 мг/кг). Группе СД1 без лечения вводили раствор натрия хлорида 0,9%-й. В качестве позитивного контроля использовали крыс без СД (интактных) той же партии животных. После курсового лечения исследуемыми соединениями у наркотизированных хлоргидратом животных был произведен забор образцов тканей коры головного мозга. Головной мозг был фиксирован в течение 24 ч в 10%-м растворе нейтрального забуференного формалина (pH 7,4). После чего образцы тканей головного мозга обезжировали и заливали в парафин по общепринятой гистологической методике. На ротаторном микротоме изготавливали срезы толщиной 4–5 мкм.

Гистологические срезы фотографировали цифровой камерой AxioCam 305 color (Carl Zeiss Microscopy GmbH, Германия) на базе микроскопа AxioImager A2 (Carl Zeiss Microscopy GmbH, Германия) с использованием объективов $\times 40$.

Статистическую обработку полученных результатов проводили методами описательной и аналитической статистики с применением программного обеспечения Prism 6 (GraphPad Software Inc., США). Для каждого показателя определяли значения медианы (Me) и интерквартильного диапазона (IQR). Результаты представлены в виде Me (LQ; UQ), где Me – медиана, LQ – значение нижнего квартиля; UQ – значение верхнего квартиля. Распределение количественных показателей оценивали с использованием критерия Шапиро – Уилка. Распределение количественных показателей было оценено с использованием критерия Шапиро – Уилка. Межгрупповые различия оценивали с помощью критерия Краскела – Уоллиса и апостериорного критерия Данна. Различия признавали значимыми при $p < 0,05$.

Выявление ядерного фактора транскрипции (Nf-kb) проводили с помощью иммуногистохимического исследования с использованием первичных антител к белку Nf-kb (transcription factor of the nuclear factor- κ B) в соответствии с инструкциями производителя (разведение 1:50) (Affinity Biosciences, China), и визуализирующей системы LSAB Kit (DAKO, Glostrup, Denmark). Определяли относительную площадь, занимаемую иммунопозитивным материалом во внутреннем пирамидном слое моторной коры.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

При иммуногистохимическом исследовании (моторной коры крыс группы № 1 (интакт) была отмечена от умеренной до выраженной экспрессия ИРМ Nf-kb в наружном зернистом и наружном пирамидном слоях в перикарионах звездчатых, мелких и средних пирамидных нейронов. Во внутреннем пирамидном слое экспрессия ИРМ была от слабой до умеренной. Экспрессия Nf-kb преимущественно наблюдалась в цитоплазме неповрежденных нейронов. В отдельных нейронах определялась экспрессия в ядре. В микроглии – слабовыраженная экспрессия. Также в группе интакта обращает на себя внимание наличие от умеренной до выраженной экспрессии в вертикально расположенных аксонах нейронов в наружном зернистом и наружном пирамидном слоях, слабая экспрессия в вертикально расположенных аксонах нейронов внутреннего зернистого, внутреннего пирамидного и слоя мультиформных клеток.

При иммуногистохимическом исследовании моторной коры головного мозга крыс группа № 2 (СД1 + физраствор) с применением антител против Nf-kb была отмечена слабовыраженная экспрессия во всех слоях. В отличие от группы интакта, в вертикально расположенных аксонах нейронов наружного зернистого и наружного пирамидного слоев экспрессия ИРМ Nf-kb снижалась вплоть до исчезновения. У животных группы № 2 (с СД1 без лечения) при иммуногистохимическом исследовании обнаружен неоднородный характер экспрессии ИРМ Nf-kb в цитоплазме и в ядрах нейронов в виде гранул. Более выраженная экспрессия ИРМ Nf-kb в ядрах нейронов определялась в поврежденных нейронах (сморщенных). Цитоплазматическая экспрессия ИРМ также была обнаружена в части неповрежденных нейронов. В отдельных периваскулярно расположенных глиоцитах определялась умеренно выраженная цитоплазматическая и ядерная экспрессия Nf-kb.

Группа № 3 (СД1 + аминалон) характеризовалась наличием слабой и умеренновыраженной экспрессии ИРМ Nf-kb во всех слоях моторной коры,

более выраженная экспрессия наблюдалась в наружном зернистом, наружном пирамидном слоях и в вертикально расположенных аксонах нейронов. Во внутреннем пирамидном слое также наблюдалась слабая и умеренновыраженная экспрессия ИРМ Nf-kb, в том числе в вертикально расположенных аксонах нейронов.

В группе № 4 (СД1 + мефаргин) была отмечена слабовыраженная экспрессия во всех слоях коры головного мозга, преимущественно экспрессия ИРМ Nf-kb определялась в ядрах поврежденных нейронов. Экспрессия Nf-kb в вертикальных отростках нейронов наружного зернистого и наружного пирамидного слоев отсутствовала.

В группе № 5 (СД1 + сукцикард) отмечалась слабо- и умеренновыраженная экспрессия ИРМ Nf-kb в нейронах наружного зернистого, наружного пирамидного слоев. В единичных вертикальных отростках нейронов в данных слоях была обнаружена слабовыраженная экспрессия ИРМ Nf-kb. Во внутреннем пирамидном слое наблюдалась слабая и умеренновыраженная экспрессия ИРМ Nf-kb (рис. 1).

У крыс группы № 1 (интакт) во внутреннем пирамидном слое моторной коры относительная площадь ИРМ составила 12,63 % (8,18–14,63), в группе № 2 (СД1 + физраствор) – 3,5 % (1,7–4,35), что продемонстрировало достоверное снижение относительной площади ИРМ на 9,13 % в группе № 2 (СД1 + физраствор) ($p < 0,001$). Относительная площадь ИРМ в группе № 3 (СД1 + аминалон) составила 6,92 % (4,21–11,88). Отмечается достоверно значимое увеличение площади ИРМ Nf-kb в группе № 3 (СД1 + аминалон) в сравнении с группой № 2 (СД1 + физраствор) 3,5 % ($p < 0,01$). В группе № 5 (СД1 + сукцикард) относительная площадь ИРМ Nf-kb составила 7,54 % (3,02–4,55), что достоверно выше значений площади ИРМ Nf-kb группы № 2 (СД1 + физраствор) на 4,04 % ($p < 0,001$). В группах № 3 (СД1 + мефаргин) и группах № 2 (СД1 + физраствор) достоверно значимой разницы выявлено не было (см. рис. 2 на стр. 134).

Большинство исследователей для изучения морфофункциональных изменений при СД1 выполняют моделирование СД1 на молодых крысах в возрасте 4–5 мес., и длительность экспериментального СД1 не превышает 3–4 мес. Для повышения достоверности нашего исследования эксперимент был проведен с участием старых крыс, которые характеризуются на момент исследования уже имеющимися морфофункциональными нарушениями структур головного мозга. Таким образом, у нас появляется возможность оценки совокупности влияния сахарного диабета 1-го типа и старения на кору головного мозга.

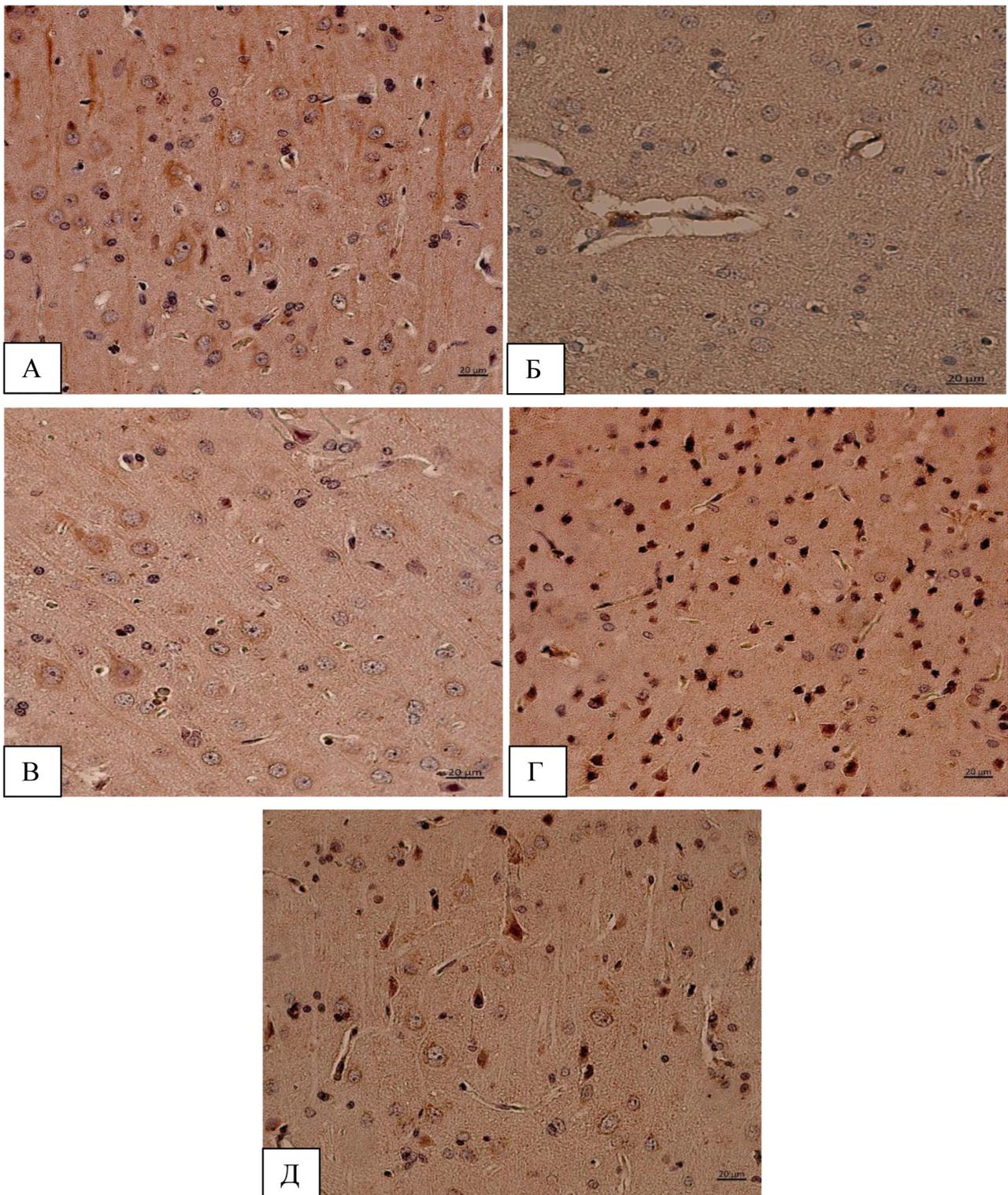
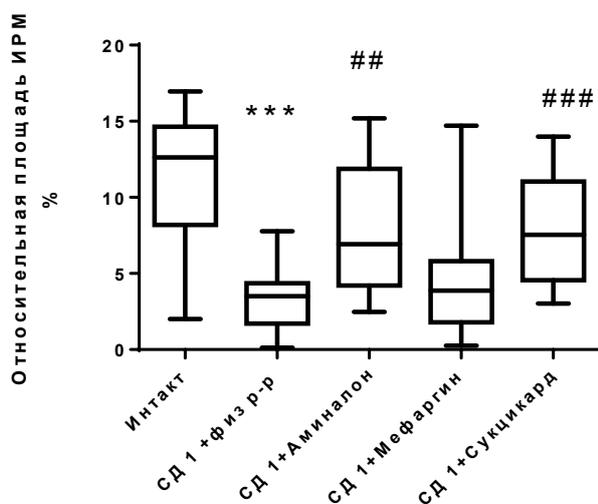


Рис. 1. Снижение экспрессии *Nf-kb* во внутреннем пирамидном слое моторной коры при экспериментальной диабетической энцефалопатии:

А – интакт-экспрессия ИРМ в цитоплазме перикарионов, в вертикальных отростках нейронов; Б – СД1 без лечения – макрофаг с экспрессией ИРМ; В – аминалон – наличие ИРМ в цитоплазме перикарионов и в вертикальных отростках нейронов; Г – иефаргин – наличие ИРМ в поврежденных ядрах нейронов; Д – сукцикард – наличие ИРМ в цитоплазме неповрежденных нейронов, в ядрах поврежденных нейронов; иммуногистохимическое исследование, антитела против *Nf-kb*, докраска гематоксилином, увеличение $\times 400$



*** Различия между группами СД1 и И статистически значимы (Anova-Тест), $p < 0,001$;

различия между группами фармакокоррекции в сравнении с группой СД1 статистически значимы (Anova-Тест), $p < 0,01$;

различия между группами фармакокоррекции в сравнении с группой СД1 статистически значимы (Anova-Тест), $p < 0,001$.

Рис. 2. Динамика изменения относительной площади Nf-kb-иммунореактивного материала во внутреннем пирамидном слое моторной коры головного мозга

Результаты нашего исследования показали взаимосвязь между интенсивностью экспрессии ИРМ, ее локализации и процессами нейродегенерации. При описании группы № 1 (интакт) была обнаружена экспрессия ИРМ Nf-kb как в цитоплазме, так и в ядрах нейронов. Однако наличие Nf-kb было отмечено преимущественно в цитоплазме неповрежденных нейронов и в вертикально расположенных аксонах нейронов наружного зернистого и наружного пирамидного слоев. В группе № 2 (СД1 + физраствор) выявлено отсутствие экспрессии Nf-kb в вертикально расположенных аксонах нейронов наружного зернистого и наружного пирамидного слоев. Мы предполагаем, что Nf-kb в нормальных физиологических условиях находится в свободном состоянии в цитоплазме нейронов и микроглии в неактивированном состоянии с целью нейропротекции, а в отростках нейронов с целью улучшения синаптических связей и увеличения скорости передачи нервного импульса, что подтверждается данными литературы [7].

В группе № 2 (СД1 + физраствор) наблюдалась экспрессия ИРМ Nf-kb в ядрах поврежденных нейронов, что говорит о вероятной транслокации Nf-kb из цитоплазмы в ядро и активации процессов нейровоспаления. В периваскулярном пространстве были обнаружены крупные клетки неправильной формы, предположительно макрофаги, с выраженной экспрессией ядерного и цитоплазматического Nf-kb. Это так-

же согласуется с данными литературы о том, что выраженная экспрессия Nf-kb в глиоцитах является причиной нейродегенеративных повреждений [9].

В группах № 3 (СД1 + аминалон) и № 5 (СД1 + сукцикард) экспрессия Nf-kb во внутреннем пирамидном слое была более выраженной по сравнению с группой № 2 (СД1 + физраствор) и ИРМ локализовался в цитоплазме нейронов, что может являться основанием полагать, что исследуемые препараты обладают нейропротекторными свойствами. При этом наиболее выраженная экспрессия ИРМ обнаруживалась при лечении сукцикардом.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, участие Nf-kb в формировании повреждения нейронов внутреннего пирамидного слоя моторной коры у крыс с экспериментальным СД1 в возрасте 19 мес. характеризуется разнонаправленными изменениями. Уменьшение экспрессии ИРМ в группе № 2 (СД1 + физраствор) по сравнению с группой № 1 (интакт), экспрессия ИРМ именно в ядрах поврежденных нейронов и предположительно макрофагах (иммунных клетках) подтверждает данные литературы об активации нейровоспаления при патологических реакциях. Наличие Nf-kb в цитоплазме неповрежденных нейронов и их отростках предполагает нейропротективную роль Nf-kb.

СПИСОК ИСТОЧНИКОВ

1. Даминаова Л.Т., Муминова С.У. Сахарный диабет и экзокринная недостаточность поджелудочной железы (обзор литературы). *Международный эндокринологический журнал*. 2018;16(1):14–19.
2. Смирнов А.В., Бисинбекова А.И., Файбисович Т.И. Морфофункциональные изменения головного мозга при сахарном диабете. *Вестник Волгоградского государственного медицинского университета*. 2022;19(3):3–8. doi: <https://doi.org/10.19163/1994-9480-2022-19-3-3-8>.
3. Строков И.А., Захаров В.В., Строков К.И. Диабетическая энцефалопатия. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика*. 2012;2:8–12. doi: 10.14412/2074-2711-2012-2506.
4. Кайдашев И.П. NF-κB-Сигнализация как основа развития системного воспаления, инсулинорезистентности, липотоксичности. *Международный эндокринологический журнал*. 2011;4(3):36–38.
5. Park M.H., Hong J.T. Roles of NF-κB in Cancer and Inflammatory Diseases and Their Therapeutic Approaches. *Cells*. 2016;5(2):15. doi: 10.3390/cells5020015.
6. Oikawa K., Odero G.L., Platt E. et al. NF-kappaB p50 subunit knockout impairs late LTP and alters long term memory in the mouse hippocampus. *BMC Neurosci*. 2012;13:45. doi: 10.1186/1471-2202-13-45.
7. Boersma M.C., Dresselhaus E.C., De Biase L.M. et al. A requirement for nuclear factor-kappaB in developmental and plasticity-associated synaptogenesis. *Journal of Neuroscience*. 2011;31:5414–5425. doi: 10.1523/JNEUROSCI.2456-10.2011.

8. Shih R.H., Wang C.Y., Yang C.M. NF-kappaB signaling pathways in neurological inflammation: a mini review. *Frontiers in Molecular Neuroscience*. 2015;8:77. doi: 10.3389/fnmol.2015.00077.

9. Swarup V., Phaneuf D., Dupre N. et al. Deregulation of TDP-43 in amyotrophic lateral sclerosis triggers nuclear factor kappaB-mediated pathogenic pathways. *Journal of Experimental Medicine*. 2011;208:2429–2447. doi: 10.1084/jem.20111313.

REFERENCES

1. Daminova L.T., Muminova S.U. Diabetes mellitus and exocrine insufficiency of the pancreas (literature review). *Mezhdunarodnyi endokrinologicheskii zhurnal = International journal of endocrinology*. 2018;16(1):14–19. (In Russ.).

2. Smirnov A.V., Bisinbekova A.I., Faibisovich T.I. Morphofunctional changes of the brain in diabetes mellitus. *Vestnik Volgogradskogo gosudarstvennogo meditsinskogo universiteta = Journal of Volgograd State Medical University*. 2022;19(3):3–8. (In Russ.) doi: 10.19163/1994-9480-2022-19-3-3-8.

3. Stokov I.A., Zakharov V.V., Stokov K.I. Diabetic encephalopathy. *Nevrologiya, neiropsikhiatriya, psichosomatika = Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2012;2:8–12. (In Russ.) doi: 10.14412/2074-2711-2012-2506.

4. Kaidashev I.P. NF-kB-Signaling as a basis for the development of systemic inflammation, insulin resistance, lipotoxicity, *Mezhdunarodnyi endokrinologicheskii zhurnal = International journal of endocrinology*. 2011;4(3):36–38. (In Russ.).

5. Park M.H., Hong J.T. Roles of NF-kB in Cancer and Inflammatory Diseases and Their Therapeutic Approaches. *Cells*. 2016;5(2):15. doi: 10.3390/cells5020015.

6. Oikawa K., Otero G.L., Platt E. et al. NF-kappaB p50 subunit knockout impairs late LTP and alters long term memory in the mouse hippocampus. *BMC Neurosci*. 2012;13:45. doi: 10.1186/1471-2202-13-45.

7. Boersma M.C., Dresselhaus E.C., De Biase L.M. et al. A requirement for nuclear factor-kappaB in developmental and plasticity-associated synaptogenesis. *Journal of Neuroscience*. 2011;31:5414–5425. doi: 10.1523/JNEUROSCI.2456-10.2011.

8. Shih R.H., Wang C.Y., Yang C.M. NF-kappaB signaling pathways in neurological inflammation: a mini review. *Frontiers in Molecular Neuroscience*. 2015;8:77. doi: 10.3389/fnmol.2015.00077.

9. Swarup V., Phaneuf D., Dupre N. et al. Deregulation of TDP-43 in amyotrophic lateral sclerosis triggers nuclear factor kappaB-mediated pathogenic pathways. *Journal of Experimental Medicine*. 2011;208:2429–2447. doi: 10.1084/jem.20111313.

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

Информация об авторах

Алексей Владимирович Смирнов – доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой патологической анатомии, Волгоградский государственный медицинский университет; заведующий лабораторией патоморфологии, Волгоградский медицинский научный центр, Волгоград, Россия; alexeysmirnov.volggmu@gmail.com, <https://orcid.org/0000-0001-5351-6105>

Иван Николаевич Тюренков – член-корреспондент Российской академии наук, доктор медицинских наук, профессор, заведующий лабораторией фармакологии сердечно-сосудистых средств, Волгоградский государственный медицинский университет, Волгоград, Россия; fibfuv@mail.ru, <http://orcid.org/0000-0001-7574-3923>

Айслу Ильнуровна Бисинбекова – ассистент, кафедра патологической анатомии, Волгоградский государственный медицинский университет; младший научный сотрудник, Волгоградский медицинский научный центр, Волгоград, Россия; aandm08@mail.ru

Дмитрий Александрович Бакулин – кандидат медицинских наук, старший научный сотрудник лаборатории фармакологии сердечно-сосудистых средств, Волгоградский государственный медицинский университет, Волгоград, Россия; mbfdoc@gmail.com, <http://orcid.org/0000-0003-4694-3066>

Статья поступила в редакцию 11.04.2024; одобрена после рецензирования 16.08.2024; принята к публикации 18.11.2024.

Competing interests. The authors declare that they have no competing interests.

Information about the authors

Alexey V. Smirnov – Doctor of Medical Sciences, Professor, Head of the Department of Pathological Anatomy, Volgograd State Medical University; Head of the Laboratory of Pathomorphology, Volgograd Medical Research Center, Volgograd, Russia; alexeysmirnov.volggmu@gmail.com, <https://orcid.org/0000-0001-5351-6105>

Ivan N. Tyurenkov – Doctor of Medical Sciences, professor, corresponding member of the Russian Academy of Sciences, Head of the Laboratory of Pharmacology of Cardiovascular Drugs, Scientific center of innovative medicines, Volgograd State Medical University; fibfuv@mail.ru, <http://orcid.org/0000-0001-7574-3923>

Aislu I. Bisinbekova – Assistant, Department of Pathological Anatomy, Volgograd State Medical University; Junior Researcher, Volgograd Medical Research Center, Volgograd, Russia; aandm08@mail.ru

Dmitry A. Bakulin – Candidate of Medical Sciences, Senior Researcher, Laboratory of Pharmacology of Cardiovascular Drugs of Scientific center of innovative medicines, Volgograd State Medical University; mbfdoc@gmail.com, <http://orcid.org/0000-0003-4694-3066>

The article was submitted 11.04.2024; approved after reviewing 16.08.2024; accepted for publication 18.11.2024.

ОРИГИНАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

Научная статья

УДК 615.015.11:544.165:575.112:[004.032.26+544.187.2]

doi: <https://doi.org/10.19163/1994-9480-2024-21-4-136-142>

Нейронная сеть на основе корреляционной свертки мультицелевых спектров энергий множественного докинга: новый метод искусственного интеллекта в поиске фармакологически активных веществ

П.М. Васильев , М.А. Перфильев, А.В. Голубева, А.Н. Кочетков*Волгоградский государственный медицинский университет, Волгоград, Россия*

Аннотация. Выявлены 22 биомишени, релевантные анксиолитической активности химических соединений. Проведен множественный докинг известных анксиолитических веществ в 22 валидных 3D-моделях релевантных биомишеней. Рассчитаны спектры энергий множественного докинга этих соединений по всему объему релевантных белков-мишеней. Выполнена корреляционная свертка спектров энергий мультицелевого множественного докинга в 22 сверточных переменных. Методом однофакторного дисперсионного анализа показана высокая статистическая достоверность использования полученных сверточных переменных для оценки интегральной мультицелевой аффинности лигандов к совокупности релевантных биомишеней. Сформированы нейросетевые модели зависимости уровня анксиолитической активности химических соединений от указанных сверточных переменных. Показана очень высокая статистическая достоверность построенных нейросетевых моделей. Как итог, разработан новый метод искусственного интеллекта для поиска *in silico* фармакологически активных веществ на основе сверточной корреляционной нейронной сети и спектров энергий мультицелевого множественного докинга.

Ключевые слова: искусственные нейронные сети, анксиолитическая активность, релевантные биомишени, мультицелевой множественный докинг, спектры энергий докинга, корреляционная свертка, искусственный интеллект

Финансирование. Работа выполнена в рамках государственного задания Министерства здравоохранения Российской Федерации № 23022400009-9 «Разработка методологии компьютерного поиска мультицелевых фармакологически активных соединений на основе множественного докинга и технологии сверточных нейронных сетей различной архитектуры».

ORIGINAL RESEARCHES

Original article

doi: <https://doi.org/10.19163/1994-9480-2024-21-4-136-142>

Neural network based on correlation convolution of multi-target energy spectra of multiple docking: a new method of artificial intelligence in the search for pharmacologically active substances

P.M. Vasiliev , M.A. Perfiliev, A.V. Golubeva, A.N. Kochetkov*Volgograd State Medical University, Volgograd, Russia*

Abstract. 22 biotargets relevant to the anxiolytic activity of chemical compounds have been identified. Multiple docking of known anxiolytic substances in 22 valid 3D models of relevant biotargets has been performed. The energy spectra of multiple docking of these compounds have been calculated for the entire volume of relevant target proteins. Correlation convolution of the energy spectra of multitarget multiple docking in 22 convolution variables has been performed. The one-way ANOVA method has shown high statistical significance of using the obtained convolution variables to estimate the integral multitarget affinity of ligands to a set of relevant biotargets. Neural network models of the dependence of the anxiolytic activity level of chemical compounds on the specified convolution variables have been formed. Very high statistical significance of the constructed neural network models has been shown. As a result, a new artificial intelligence method was developed for *in silico* search for pharmacologically active substances based on a convolution correlation neural network and energy spectra of multitarget multiple docking.

Keywords: artificial neural networks, anxiolytic activity, relevant biotargets, multitarget multiple docking, docking energy spectra, correlation convolution, artificial intelligence

Funding. The work was performed within the framework of the state task of the Ministry of Health of the Russian Federation No. 23022400009-9 “Development of a methodology for computer search for multi-target pharmacologically active compounds based on multiple docking and convolutional neural network technology of various architectures”.

В настоящее время методы машинного обучения и искусственного интеллекта широко применяются в поиске фармакологически активных веществ [1]. Термин

«искусственный интеллект» общепринято определяется как использование для решения поставленных человеком задач искусственных нейронных сетей

© Васильев П.М., Перфильев М.А., Голубева А.В., Кочетков А.Н., 2024

© Vasiliev P.M., Perfiliev M.A., Golubeva A.V., Kochetkov A.N., 2024

различной архитектуры, в частности, сверточных нейронных сетей [2]. Методология сверточных нейронных сетей была разработана для распознавания зрительных образов и применяемые в ней способы свертки ориентированы на успешное решение именно этой задачи [2]. Между тем для случая фармакологически активных веществ характер и внутренняя структура химико-биологической информации существенно отличаются от таковых для пикселизированных изображений. Поэтому разработка новых архитектур и методов построения искусственных нейронных сетей, учитывающих особый характер химико-биологических данных и ориентированных на анализ зависимостей между фармакологической активностью и структурой химических соединений, является актуальной и научно востребованной задачей.

В наших предыдущих исследованиях [3, 4, 5] было показано, что использование метода множественного докинга для построения нейросетевых моделей зависимостей между фармакологической активностью и спектром энергий множественного докинга химических соединений позволяет достигать значительно более высокой точности прогноза уровня активности, чем простой докинг единичной молекулы лиганда в отдельно взятый сайт связывания.

Метод множественного докинга [3] моделирует взаимодействие множества молекул лиганда со всей поверхностью биомишени. В рамках этого подхода весь белок разделяется на некоторое фиксированное число пространств и в каждое такое пространство осуществляется ансамблевый докинг. Полученный вектор энергий множественного докинга отражает интегральную аффинность лиганда к данной биомишени в целом. Такой подход не требует определения в белке-мишени местоположения какого-либо сайта связывания.

Предыдущие исследования [4, 5] рассматривали использование множественного докинга только для построения монотаргетных моделей зависимостей фармакологической активности от структуры химических соединений. Между тем хорошо известно, что подавляющее большинство лекарственных веществ действуют одновременно на несколько релевантных биомишеней.

Однако объединение в один массив спектров энергий множественного докинга, вычисленных для множества биомишеней, существенно увеличивает размерность предметной области и для эффективного использования таких данных в нейросетевом моделировании необходимо разработать валидный метод свертки.

ЦЕЛЬ РАБОТЫ

Доказательство методами многомерной статистики и нейросетевого моделирования валидности использования корреляционной свертки спектров энергий мультитаргетного множественного докинга как

статистически высоко достоверной метрики аффинности химических соединений к совокупности фармакологически релевантных биомишеней.

МЕТОДИКА ИССЛЕДОВАНИЯ

Для достижения цели исследования необходимо было решить следующие задачи.

1. Сформировать верифицированную выборку по структуре и уровню активности известных соединений, испытанных на модельную фармакологическую активность.

2. Построить и оптимизировать 3D-модели этих соединений.

3. Выявить биомишени, релевантные модельной активности.

4. Найти валидные 3D-модели белков-мишеней, релевантных модельной активности.

5. Сформировать пространства для множественного докинга по всему объему каждой валидной 3D-модели релевантных белков-мишеней.

6. Выполнить для указанных соединений множественный докинг во все сформированные для этого пространства релевантных белков-мишеней, рассчитать спектры энергий мультитаргетного множественного докинга.

7. Провести корреляционную свертку рассчитанных спектров энергий мультитаргетного множественного докинга.

8. Провести однофакторный дисперсионный анализ, устанавливающий статистическую значимость уровня модельной активности известных соединений от параметров корреляционной свертки спектров энергий мультитаргетного множественного докинга.

9. Выполнить обучение нейронных сетей на полученных сверточных переменных и сформировать мультитаргетные нейросетевые модели зависимости модельной фармакологической активности от параметров корреляционной свертки спектров энергий мультитаргетного множественного докинга химических соединений.

Выборка по структуре и активности известных соединений. В качестве модельной фармакологической активности была выбрана анксиолитическая активность, системный характер которой обусловлен мультитаргетным воздействием соединений на весьма большое число биомишеней. Обучающая выборка по структуре и активности 537 известных веществ, испытанных на анксиолитическую активность, была сформирована с использованием оригинальной верифицированной базы данных [6] и включала 92, 181, 184 и 80 соединений с высокой, умеренной, низкой активностью и неактивных соответственно. Для последующей обработки были сформированы объединенные классы активности *high*, *high or moderate* и *active*, включающие 92, 273 и 457 соединений соответственно.

Оптимизированные 3D-модели соединений. Оптимизированные 3D-модели всех 537 соединений были построены в соответствии с методикой [3]. Методами молекулярной механики с помощью программы MarvinSketch 17.1.23 (URL: <https://chemaxon.com/products/marvin>), отдельно для каждого соединения, были построены по 10 конформеров с наименьшей энергией. Построенные конформеры были оптимизированы с помощью программы MOPAC 2012 (URL: <http://openmopac.net>) с использованием полуэмпирического квантово-химического метода PM7. Среди оптимизированных конформеров были отобраны для каждого соединения по одному конформеру с наименьшей общей энергией.

Релевантные биомисени. Биомисени, релевантные анксиолитической активности, были определены в соответствии с методикой [7]. Пересечением списка из системы Open Targets [8] 2057 биомисеней, ассоциированных с тревожными расстройствами, и списка из оригинальной QSAR-базы системы Microcosm BioS 20.6.6 [9] 2697 биомисеней человека с экспериментальными данными по различным видам таргетной активности был получен список из 92 биомисеней человека, предположительно релевантных анксиолитической активности и имеющих достоверное экспериментальное подтверждение. Для этих 92 биомисеней по 273 соединения с выраженной анксиолитической активностью из оригинальной базы данных [6] с использованием оригинальных систем IT Microcosm 7.3 [10] и Microcosm BioS 20.6.6 [9] методом структурного сходства были вычислены 92 средних показателя уровня таргетной активности Ind – диапазон от $Ind = +5$ очень высокая до $Ind = 5$ неактивно; $Ind = 0$ соответствует средней активности. В качестве релевантных анксиолитической активности отобраны 22 биомисени, имеющие значения $Ind \geq 1$.

Валидные 3D-модели релевантных биомисеней. По методике, описанной в работе [7], для 22 релевантных анксиолитической активности биомисеней в базах данных PDBe (URL: <https://www.ebi.ac.uk/pdbe>) и RCSB PDB (URL: <https://www.rcsb.org>) были выявлены 22 валидных экспериментальных 3D-модели, по одной для каждой биомисени. Критериями качества служили: 1) максимальная длина смоделированной аминокислотной последовательности; 2) высокое разрешение; 3) минимальное число фрагментов.

Пространства для множественного докинга. На каждой валидной 3D-модели релевантной биомисени с помощью оригинальной программы MSite 21.04.22 с использованием алгоритма, описанного в работе [3], было построено по 27 пространств для множественного докинга, охватывающих весь объем данного белка-мишени.

Множественный докинг. Множественный ансамблевый докинг проводили с помощью программы

AutoDock Vina 1.1.1 [11], каждое соединение в 10 конформерах в каждое пространство докинга каждой валидной 3D-модели каждой релевантной биомисени, с вычислением по 50 полученным значениям минимальных энергий связывания ΔE , как это описано в исследовании [3]. Указанную процедуру повторяли по 5 раз для каждого пространства докинга. В итоге для каждого соединения был получен спектр из $27 \times 5 = 135$ значений ΔE для одной релевантной биомисени и спектр из $135 \times 22 = 2970$ значений ΔE , характеризующий интегральный мультитаргетный аффинитет соединений в отношении всех 22 релевантных биомисеней.

Корреляционная свертка спектров энергий множественного докинга. Для одной биомисени рассчитанные в результате множественного докинга 135 значений ΔE можно рассматривать как нейроны полносвязной нейронной сети с симметричной матрицей связей. Они взаимозависимы, поскольку определены для одного и того же белка. В полносвязной нейросети веса межнейронных связей являются линейными, поэтому их значения могут быть вычислены как коэффициенты парных корреляций. Следовательно, для одной биомисени **показатель свертки** спектра энергий множественного докинга может быть определен как энергия W нейронной полносвязной корреляционной сети

$$W_l = \frac{1}{2} \sum_{\substack{i,j=1 \\ i \neq j}}^M R_{ij} \cdot \Delta E_{il} \cdot \Delta E_{jl}, \quad l = 1 \dots N \quad (1)$$

где R_{ij} – коэффициент корреляции Пирсона между энергиями ΔE_i и ΔE_j , $i \neq j$; ΔE_{il} – значение энергии i для соединения l , $l = 1 \dots N$; ΔE_{jl} – значение энергии j для соединения l , $l = 1 \dots N$; M – число сворачиваемых значений энергии, равно 135; N – число соединений. В результате свертки мультитаргетный множественный аффинитет каждого соединения в отношении релевантных биомисеней был представлен 22 сверточными переменными.

Однофакторный дисперсионный анализ. Для показателей уровня активности *high*, *high or moderate* и *active* с помощью программы Statistica 7 [12] был выполнен однофакторный дисперсионный анализ (ANOVA) [17] зависимостей указанных факторов от многомерной матрицы значений сверточных переменных спектров энергий мультитаргетного множественного докинга. Для каждого сравнения рассчитаны величины критерия лямбда Уилкса Λ , соответствующего ему критерия Фишера F и определена статистическая достоверность p .

Обучение нейронных сетей. Выполняли с помощью программы Statistica 8 [12]. В настоящем исследовании использовалась архитектура нейронной сети

в виде двухслойного перцептрона MLP k-m-2 с узким горлом. Здесь k – число входных нейронов, в данном случае 22; m – число скрытых нейронов, устанавливается программой от 3 до 21, поскольку $2 < m < k$. При обучении сетей для скрытого слоя использовались четыре наиболее распространенных активационных функций (Identity, Logistic, Tanh, Exponential), попарный перебор которых осуществляется программой. Для выходных нейронов использовалась активационная функция Softmax, которая является наиболее эффективной при обучении классификационных нейронных сетей [13]. При формировании обучающих и тестовых подвыборок использовался метод Монте-Карло. С целью достижения наилучшего результата обучения, число сетей в каждом цикле обучения было установлено в 2000, из которых программой автоматически отбирались 200. После окончания обучения для заданного уровня активности из 100 лучших отобранных программой нейросетей по совокупности характе-

ристик точности вручную отбирали одну наилучшую. Для всех трех найденных нейросетей были рассчитаны общая точность прогноза Acc, чувствительность Sens и специфичность Spec. С помощью биномиального критерия [14] оценена статистическая достоверность p показателей точности прогноза.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

В табл. 1 приведен перечень 22 биомишеней, релевантных анксиолитической активности, и их валидные экспериментальные 3D-модели.

В табл. 2 приведены данные дисперсионного анализа, которые доказывают высокую статистическую достоверность использования сверточных переменных, полученных в результате корреляционной свертки спектров энергий множественного докинга, для оценки интегральной мультитаргетной аффинности лигандов к совокупности фармакологически релевантных биомишеней.

Таблица 1

Релевантные анксиолитической активности биомишени и их валидные 3D-модели

Шифр ¹	Название ²	PDB код 3D-модели
ADRA1A	Alpha-1A adrenergic receptor	3p0g
ADRA1B	Alpha-1B adrenergic receptor	4amj
ADRA2A	Alpha-2A adrenergic receptor	6kuy
ADRA2B	Alpha-2B adrenergic receptor	3pbl
AGTR1	Type-1 angiotensin II receptor	6os1
CA2	Carbonic anhydrase 2	2weg
CA4	Carbonic anhydrase 4	5jn9
CNR1	Cannabinoid receptor 1	7v3z
GABAR	Gamma-aminobutyric acid A receptor	6x3x
HTR1A	5-hydroxytryptamine receptor 1A	7e2x
HTR1B	5-hydroxytryptamine receptor 1B	4iar
HTR1D	5-hydroxytryptamine receptor 1D	5d5a
HTR2A	5-hydroxytryptamine receptor 2A	4amj
HTR2B	5-hydroxytryptamine receptor 2B	6jj20
HTR2C	5-hydroxytryptamine receptor 2C	4amj
HTR4	5-hydroxytryptamine receptor 4	2rh1
HTR7	5-hydroxytryptamine receptor 5	7e2z
MTNR1A	Melatonin receptor type 1A	7vgz
MTNR1B	Melatonin receptor type 1B	7vh0
NMDAR	N-methyl-D-aspartate receptor	6irh
SCN11A	Sodium channel protein type 11 subunit alpha	6a90
SLC18A2	Synaptic vesicular amine transporter	3o7q

¹ Принятые сокращенные обозначения белков по данным UniProt (URL: <https://www.uniprot.org>);

² номенклатурное название, рекомендуемое UniProt (URL: <https://www.uniprot.org>).

Таблица 2

Результаты однофакторного дисперсионного анализа зависимостей уровня анксиолитической активности от переменных, полученных в результате корреляционной свертки спектров энергий множественного докинга в совокупность пространств релевантных белков-мишеней

Показатель достоверности	Значение для уровня активности		
	High	High or Moderate	Active
Λ Уилкса	0,909	0,848	0,865
F Фишера	2,34	4,18	3,65
p	5,79 × 10 ⁻⁴	1,54 × 10 ⁻⁹	6,07 × 10 ⁻⁸

В табл. 3 приведены результаты нейросетевого моделирования зависимостей трех уровней анксиолитической активности от параметров корреляционной свертки мультитаргетных спектров энергий множественного докинга химических соединений в релевантные биомишени.

Точность всех найденных нейросетевых моделей статистически очень высоко достоверна. Таким образом, на примере анксиолитической активности показано, что нейросетевое моделирование на основе корреляционной свертки спектров мультитаргетных энергий докинга химических соединений в множество пространств совокупности релевантных биомишеней является весьма точным вычислительным методом, который может быть рекомендован как новый метод искусственного интеллекта для поиска *in silico* фармакологически активных веществ.

Таблица 3

Точность прогноза уровня анксиолитической активности с использованием нейросетевых моделей на основе параметров корреляционной мультитаргетной свертки спектров энергий множественного докинга химических соединений в релевантные биомишени

Показатель	Значение для уровня активности		
	High	High or moderate	Active
Архитектура ¹	MLP 22162 (Tanh)	MLP 22142 (Logistic)	MLP 22152 (Logistic)
Acc, % ²	95,2	88,1	98,1
Sens, % ³	83,7	91,9	99,1
Spec, % ⁴	97,5	84,1	92,5
AUCROC, % ⁵	94,9	92,1	99,1
p ⁶	2,89 × 10 ⁻⁶	2,78 × 10 ⁻¹⁵	4,74 × 10 ⁻⁸

¹ MLP – многослойный перцептрон; указано число входных, скрытых и выходных нейронов; в скобках указана функция активации для скрытого слоя нейронов; Tanh – гиперболический тангенс; Logistic – логистическая функция. Для выходных нейронов функция активации Softmax;

² Acc – общая точность прогноза;

³ Sens – чувствительность: точность прогноза активных соединений;

⁴ Spec – специфичность: точность прогноза неактивных соединений;

⁵ AUCROC – площадь под кривой в ROC-анализе;

⁶ p – минимальная значимость нейросетевой модели по биномиальному критерию [14].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Разработан новый способ свертки спектра энергий множественного докинга в виде энергии полносвязной корреляционной нейронной сети с симметричной матрицей связей.

Методами многомерной статистики и нейросетевого моделирования на примере анксиолитической активности доказана высокая валидность использования параметров корреляционной свертки спектров энергий мультитаргетного множественного докинга как статистически высокодостоверной метрики интегральной аффинности химических соединений к совокупности фармакологически релевантных биомишеней, определяющих системные виды фармакологической активности.

Создана новая архитектура сверточной искусственной нейронной сети для поиска *in silico* фармако-

логически активных веществ на основе корреляционной свертки спектров энергий мультитаргетного множественного докинга и многослойного перцептрона прямого распространения с узким горлом.

Новый метод искусственного интеллекта может быть рекомендован для создания моделей зависимостей различных видов системной мультитаргетной фармакологической активности от показателей интегральной аффинности химических соединений и поиска с применением этих моделей новых соединений с высокой активностью.

СПИСОК ИСТОЧНИКОВ

1. Sarkar C., Das B., Rawat V.S. et al. Artificial Intelligence and Machine Learning Technology Driven Modern Drug Discovery and Development. *International Journal Molecular Sciences*. 2023;24(3):2026.

2. Leijnen S., Van Veen F. The Neural Network Zoo. *Proceedings*. 2020;47(4):9.

3. Васильев П.М., Кочетков А.Н., Спасов А.А., Перфильев М.А. Спектр энергий множественного докинга как многомерная метрика аффинности химических соединений к фармакологически релевантным биомишеням. *Волгоградский научно-медицинский журнал*. 2021;3:57–61.

4. Васильев П.М., Кочетков А.Н., Перфильев М.А. Нейросетевое моделирование зависимости ГАМКА-агонистической активности химических соединений от спектра энергий множественного докинга. *Вестник Волгоградского государственного медицинского университета*. 2022;19(4):88–93. doi: 10.19163/1994-9480-2022-19-4-88-93.

5. Васильев П.М., Перфильев М.А., Кочетков А.Н. Нейросетевое моделирование зависимости RAGE-ингибирующей активности химических соединений от спектра энергий множественного докинга. *Вестник Волгоградского государственного медицинского университета*. 2023;20(4):157–161. doi: <https://doi.org/10.19163/1994-9480-2023-20-4-157-161>.

6. Васильев П.М., Мальцев Д.В., Перфильев М.А. и др. Соединения с анксиолитической активностью. Свидетельство о государственной регистрации базы данных № 2022621744. Заявл. 13.07.2022. Зарег. 15.07.2022. Опубл. 15.07.2022. *Официальный бюллетень «Программы для ЭВМ. БД. ТИМС»*. 2022;7. URL: <https://www1.fips.ru/ofpstorage/Doc/PrEVM/RUNWDB/000/002/022/621/744/2022621744-00001/DOCUMENT.PDF>.

7. Vassiliev P.M., Maltsev D.V., Spasov A.A. et al. consensus ensemble multitarget neural network model of anxiolytic activity of chemical compounds and its use for multitarget pharmacophore design. *Pharmaceuticals*. 2023;16(5):731.

8. Ochoa D., Hercules A., Carmona M. et al. The next-generation Open Targets Platform: reimaged, redesigned. *Nucleic Acids Research*. 2023;51(D1): D1353-D1359.

9. Vasilyev P.M., Luzina O.A., Babkov D.A. et al. Studying dependences between the chemotype structure of some natural compounds and the spectrum of their targeted activities correlated with the hypoglycemic effect. *Journal of Structural Chemistry*. 2019;60(11):1827–1832.

10. Vassiliev P.M., Spasov A.A., Kosolapov V.A. et al. Consensus drug design using IT microcosm. *Application of Computational Techniques in Pharmacy and Medicine*. Eds. L. Gorb, V. Kuz'min, E. Muratov. Vol. 17. Dordrecht (Netherlands): Springer Science + Business Media, 2014. P. 369–431.

11. Trott O., Olson A.J. AutoDock Vina: improving the speed and accuracy of docking with a new scoring function, efficient optimization and multithreading. *Journal of Computational Chemistry*. 2010;31(2):455–461.

12. Hilbe J.M. Statistica 7: an overview. *The American Statistician*. 2007;61(1):91–94.

13. Dubin U. Cross-Entropy Method: Theory with Applications. Chisinau (Moldova): LAMBERT Academic Publishing, 2013. 148 p.

14. Глотов Н.В., Животовский Л.А., Хованов Н.В., Хромов-Борисов Н.Н. Биометрия. Л.: Изд-во Ленингр. ун-та, 1982. 264 с.

REFERENCES

1. Sarkar C., Das B., Rawat V.S. et al. Artificial Intelligence and Machine Learning Technology Driven Modern Drug Discovery and Development. *International Journal Molecular Sciences*. 2023;24(3):2026.

2. Leijnen S., Van Veen F. The Neural Network Zoo. *Proceedings*. 2020;47(4):9.

3. Vassiliev P.M., Kochetkov A.N., Spasov A.A., Perfilev M.A. The energy spectrum of multiple docking as a multidimensional metric of the affinity of chemical compounds to pharmacologically relevant biotargets. *Volgogradskii nauchno-meditsinskii zhurnal = Volgograd Scientific and Medical Journal*. 2021;3:5–61. (In Russ.).

4. Vassiliev P.M., Kochetkov A.N., Perfilev M.A. Neural network modeling of the dependence of GABA-agonistic activity of chemical compounds on the energy spectrum of multiple docking. *Vestnik Volgogradskogo gosudarstvennogo meditsinskogo universiteta = Journal of Volgograd State Medical University*. 2022;19(4):88–93. (In Russ.) doi: 10.19163/1994-9480-2022-19-4-88-93.

5. Vassiliev P.M., Perfilev M.A., Kochetkov A.N. Neural network modeling of the dependence of RAGE inhibitory activity of chemical compounds on the energy spectrum of multiple docking. *Vestnik Volgogradskogo gosudarstvennogo meditsinskogo universiteta = Journal of Volgograd State Medical University*. 2023;20(4):157–161. (In Russ.) doi: <https://doi.org/10.19163/1994-9480-2023-20-4-157-161>.

6. Vasiliev P.M., Maltsev D.V., Perfilev M.A. et al. Compounds with anxiolytic activity. Certificate of state registration of database No. 2022621744. Declared 13.07.2022. Registered 15.07.2022. Published 15.07.2022. *Ofitsial'nyi byulleten' "Programmy dlya EVM. BD. TIMS" = Official Bulletin "Computer Programs. DB. TIMS"*. 2022;7. (In Russ.) URL: <https://www1.fips.ru/ofpstorage/Doc/PrEVM/RUNWDB/000/002/022/621/744/2022621744-00001/DOCUMENT.PDF>.

7. Vassiliev P.M., Maltsev D.V., Spasov A.A. et al. consensus ensemble multitarget neural network model of anxiolytic activity of chemical compounds and its use for multitarget pharmacophore design. *Pharmaceuticals*. 2023;16(5):731.

8. Ochoa D., Hercules A., Carmona M. et al. The next-generation Open Targets Platform: reimaged, redesigned. *Nucleic Acids Research*. 2023;51(D1): D1353-D1359.

9. Vasilyev P.M., Luzina O.A., Babkov D.A. et al. Studying dependences between the chemotype structure of some natural compounds and the spectrum of their targeted activities correlated with the hypoglycemic effect. *Journal of Structural Chemistry*. 2019;60(11):1827–1832.

10. Vassiliev P.M., Spasov A.A., Kosolapov V.A. et al. Consensus drug design using IT microcosm. *Application of Computational Techniques in Pharmacy and Medicine*. Eds. L. Gorb, V. Kuz'min, E. Muratov. Vol. 17. Dordrecht (Netherlands): Springer Science + Business Media, 2014:369–431.

11. Trott O., Olson A.J. AutoDock Vina: improving the speed and accuracy of docking with a new scoring function, efficient optimization and multithreading. *Journal of Computational Chemistry*. 2010;31(2):455–461.

12. Hilbe J.M. Statistica 7: an overview. *The American Statistician*. 2007;61(1):91–94.

13. Dubin U. Cross-Entropy Method: Theory with Applications. Chisinau (Moldova): LAMBERT Academic Publishing, 2013. 148 p.

14. Glotov N.V., Zhivotovskiy L.A., Khovanov N.V., Khromov-Borisov N.N. Biometrics. Leningrad; Leningrad University Publishing House, 1982. 264 p. (In Russ.).

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

Информация об авторах

Павел Михайлович Васильев – доктор биологических наук, старший научный сотрудник Высшей аттестационной комиссии, доцент, заведующий лабораторией информационных технологий в фармакологии и компьютерного моделирования лекарств, Научный центр инновационных лекарственных средств с опытно-промышленным производством, профессор кафедры фармакологии и биоинформатики, Волгоградский государственный медицинский университет; ✉ pvassiliev@mail.ru

Максим Алексеевич Перфильев – младший научный сотрудник лаборатории информационных технологий в фармакологии и компьютерного моделирования лекарств, Научный центр инновационных лекарственных средств с опытно-промышленным производством, ассистент кафедры фармакологии и биоинформатики, Волгоградский государственный медицинский университет; maxim.firu@yandex.com

Арина Владимировна Голубева – младший научный сотрудник лаборатории информационных технологий в фармакологии и компьютерного моделирования лекарств, Научный центр инновационных лекарственных средств с опытно-промышленным производством, ассистент кафедры фармакологии и биоинформатики, Волгоградский государственный медицинский университет; arina_arina_golubeva@mail.ru

Андрей Николаевич Кочетков – системный администратор, инженер-программист лаборатории информационных технологий в фармакологии и компьютерного моделирования лекарств, Научный центр инновационных лекарственных средств с опытно-промышленным производством, Волгоградский государственный медицинский университет; akocha@mail.ru

Статья поступила в редакцию 28.08.2024; одобрена после рецензирования 19.10.2024; принята к публикации 18.11.2024.

Competing interests. The authors declare that they have no competing interests.

Information about the authors

Pavel M. Vasiliev – Doctor of Biological Sciences, Associate Professor, Head of the Laboratory of Information Technologies in Pharmacology and Computer Modeling of Drugs SCIM, Professor of the Department of Pharmacology and Bioinformatics, Volgograd State Medical University; ✉ pvassiliev@mail.ru

Maxim A. Perfiliev – is a junior researcher at the Laboratory of Information Technologies in Pharmacology and Computer Modeling of Drugs SCIM, Assistant at the Department of Pharmacology and Bioinformatics, Volgograd State Medical University; maxim.firu@yandex.com

Arina V. Golubeva – Junior Researcher at the Laboratory of Information Technologies in Pharmacology and Computer Modeling of Drugs NCILS, Assistant at the Department of Pharmacology and Bioinformatics, Volgograd State Medical University; arina_arina_golubeva@mail.ru

Andrey N. Kochetkov – System administrator, Software Engineer at the Laboratory of Information Technologies in Pharmacology and Computer Modeling of Drugs SCIM, Volgograd State Medical University; akocha@mail.ru

The article was submitted 28.08.2024; approved after reviewing 19.10.2024; accepted for publication 18.11.2024.

Феномен меторизиса и эмбриональные органогенезы

А.В. Ахматов¹, Ю.С. Спирина¹, Д.С. Леднева¹, И.А. Аптекарь¹, А.А. Марков¹, А.Н. Стеблюк²,
В.А. Шидин¹✉, Г.С. Соловьев¹, А.Р. Нурғалиева³, О.Г. Соловьёва¹

¹ Тюменский государственный медицинский университет, Тюмень, Россия

² Микрочirurgия глаза имени академика С.Н. Фёдорова, Краснодар, Россия

³ Мужевская центральная районная больница, Мужы, Россия

Аннотация. В статье делается акцент на значение меторизиса как механизма эмбриональных органогенезов, для чего прослежена динамика морфометрических показателей эпителия и подлежащей мезенхимы развивающихся органов. **Материал и методы.** Методами световой и электронной микроскопии изучен механизм и локализация трансформации эпителиальной выстилки стомодеума, кармана Ратке (КР) и глоточной кишки эмбриона человека, всего 127 эмбрионов на 12–23-й стадиях Карнеги (СК). Эмбрионов получали при проведении медицинских абортот по социальным показаниям у анамнестически здоровых женщин с их информированного согласия в ЛПУ г. Тюмени. **Результаты.** В головном отделе эмбриона человека инициация меторизиса локализуется в зоне формирования КР, характеризуется параллельной дифференцировкой эпителиального и мезенхимального компонентов развивающихся органов – стомодеума, КР, глоточной кишки, гипофиза.

Ключевые слова: эмбрион человека, меторизис, головной мозг, гипофиз

ORIGINAL RESEARCHES

Original article

doi: <https://doi.org/10.19163/1994-9480-2024-21-4-143-148>

The phenomenon of metorhisis and embryonic organogenesis

A.V. Akhmatov¹, Yu.S. Spirina¹, D.S. Ledneva¹, I.A. Aptekar¹, A.A. Markov¹, A.N. Steblyuk²,
V.A. Shidin¹✉, G.S. Solovyov¹, A.R. Nurgalieva³, O.G. Solovyova¹

¹ Tyumen State Medical University, Tyumen, Russia

² Eye Microsurgery named after Academician S.N. Fedorov, Krasnodar, Russia

³ Muzhevskaya Central District Hospital, Muzhi, Russia

Abstract. The article focuses on the importance of metorhisis as a mechanism of embryonic organogenesis, for which the dynamics of the morphometric dynamics of the epithelium and the underlying mesenchyme of embryonic organs are traced. **Material and methods:** Using the methods of light and electron microscopy, the mechanism and local transformation of the epithelial lining of the stomodeum, Rathke's pouch (RP) and the pharyngeal gut of the human embryo [a total of 127 embryos at Carnegie stages 12–23 (SC)] were studied in women with their informed consent in health care facilities in Tyumen. **Results:** In the head section of the human embryo, the initiation of methorosis is localized in the CR zone; parallel differentiation of the epithelial and mesenchymal components of living organs is observed – the stomodeum, CR, pharyngeal intestine, and pituitary gland.

Keywords: human embryo, metorhisis, brain, pituitary gland

Феномен меторизиса (М), как один из механизмов эволюционирования тканей, был предложен российским академиком В.М. Шимкевичем [1]. Однако автор не обозначил механизма формирования феномена М. Значение меторизиса проявляется при анализе трансформации тканевого состава ряда органов за счет перемещения и расширения границ отдельной ткани в составе органа: вращание волокон миокарда в устье полых и легочных вен у человека [2], формирование «резервных» клеток мезонефробластического дифферона в эпителии шейки матки и влагалища [3], «оккупация» сформирован-

ной тканью новых пространств в развивающемся органе [4]. Несомненно, что действующим началом в инициации М, как и других механизмов органогенеза, являются регуляторные факторы сигнальных путей [5, 6, 7, 8]. Локация подобных факторов и феномена М выявляется при гистологическом исследовании изучаемых объектов.

ЦЕЛЬ РАБОТЫ

Выявить источник и механизм меторизиса при формировании анизоморфных эпителиев глоточной кишки и ее производных у эмбриона человека.

© Ахматов А.В., Спирина Ю.С., Леднева Д.С., Аптекарь И.А., Марков А.А., Стеблюк А.Н.,

Шидин В.А., Соловьев Г.С., Нурғалиева А.Р., Соловьёва О.Г., 2024

© Akhmatov A.V., Spirina Yu.S., Ledneva D.S., Aptekar I.A., Markov A.A., Steblyuk A.N.,

Shidin V.A., Solovyov G.S., Nurgalieva A.R., Solovyova O.G., 2024

МЕТОДИКА ИССЛЕДОВАНИЯ

Эмбрионов человека (всего 127, не менее 4 на каждой СК) получали при проведении медицинских абортов по социальным показаниям у анамнестически здоровых женщин с их информированного согласия в ЛПУ г. Тюмени. Возраст зародыша определяли с учетом сведений акушерского анамнеза, ультразвукового исследования, морфометрии, визуального осмотра. Материал фиксировали в 10%-м нейтральном формалине, заливали в парафин. Срезы окрашивали гематоксилином Майера и эозином, ШИК-методом по Мак-Манусу. Для электронно-микроскопического исследования материал фиксировали в 5%-м растворе параформальдегид-глутаральдегидной смеси, до-фиксировали в 1%-м растворе OsO₄ при температуре +4 °С, заливали в аралдит. Срезы контрастировали уранил-ацетатом. Электроннограммы готовили на электронном микроскопе JEM-1011 (JEOL, Япония) в Сибирском отделении РАН г. Тюмени.

Стадии эмбриогенеза обозначали по Карнеги [9]. Материал был подвергнут статистической обработке с использованием методов описательной статистики и параметрического анализа. Использовали t-критерий Стьюдента. Проведение исследования согласовано с ЛЭК и не противоречило действующему законодательству РФ.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

У зародыша 12 СК проявляется сегментарное строение тела, особенно выраженное в хвостовом отделе. Между метамерными кольцами выявляются щелевидные углубления. В туловищном отделе сформирован сердечно-пупочный выступ, зачатки рук, структуры жаберного аппарата: висцеральные дуги, жаберные щели. Четко определяются контуры челюстной (первой), гиоидной (второй) и глоссо-фарингеальной (третьей) дуг. Жаберная щель между третьей и четвертой (фарингеальной) дугами выражена слабо. Сформирован дорзальный комплекс осевых органов. Процессы нейруляции не завершены. Передний нейропор начинает нивелировать на 12а СК, задний – на 12б СК. В зоне переднего нейропора отмечаются контакты стенок ствола мозга (рис. 1).

Компоненты жаберного аппарата участвуют в построении глоточной кишки и ее производных. Диссоциация хорды на уровне орофарингеальной мембраны позволило сформироваться стомодеальному карману и карману Ратке – источнику развития аденогипофиза (рис. 2).

Первичный стомодеальный инвагинат преобразуется в расширяющийся карман и углубляется. Мозговые пузыри устанавливают анатомические контакты с прилежащими эмбриональными зачатками, участвуют в формировании хрусталиковых плакод, зрительных нервов, глазных яблок, сенсорного отдела обонятельного анализатора нейрогипофиза.

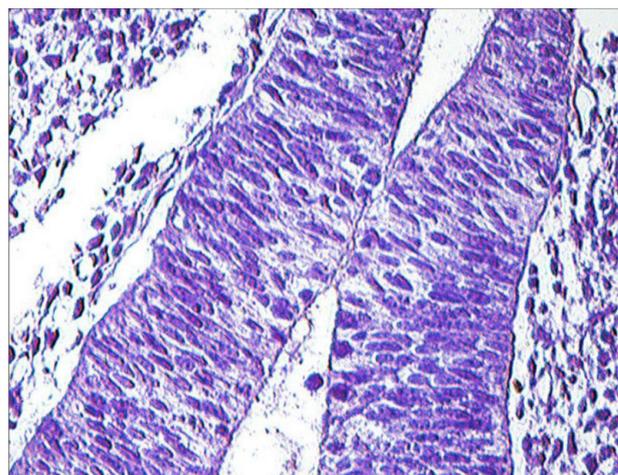


Рис. 1. Эмбрион человека. Биологический возраст 28–29 суток. Передний нейропор. Фиксация: 10%-й нейтральный формалин. Окраска: ШИК-метод по Мак-Манусу. 10 × 40

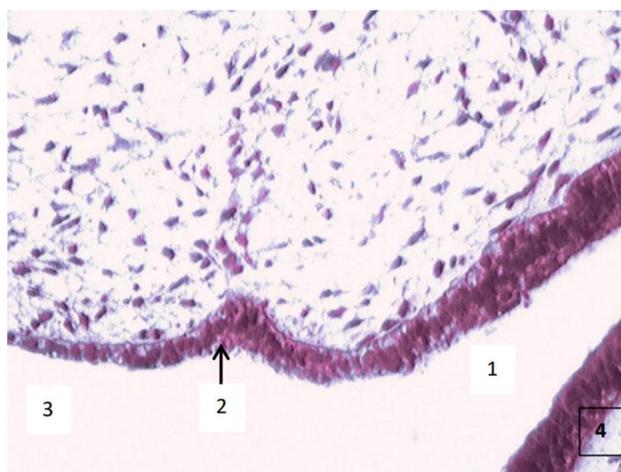


Рис. 2. Эмбрион человека. Биологический возраст 30–32 суток: 1 – устье кармана Ратке; 2 – карман Сесселя; 3 – глоточная кишка; 4 – стенка промежуточного мозгового пузыря. Фиксация: 10%-й нейтральный формалин. Окраска: ШИК-метод по Мак-Манусу. 7 × 40

Зоны контактов обеспечивают органопексию ствола головного мозга в «подвешенном» состоянии, участвуют в формировании изгибов, регулируют расстояние между глазными яблоками. Особенностью развития КР является механизм установления анатомической связи эпителия стомодеума со стенкой промежуточного мозгового пузыря и последующего перемещения этого межтканевого тандема в ростовых процессах головного мозга.

На заключительной стадии сомитного периода (14СК) КР представлен инвагинатом эпителия из полости стомодеума в зоне контакта со стенкой промежуточного мозга. Формирование КР сопровождается трансформацией эпителия из однослойного изоморфного

в псевдомногорядный, многорядный мерцательный, многослойный плоский неороговевающий. В этой зоне инициируется процесс М. Наиболее демонстративно М проявляется в области перехода задней стенки КР в эпителий дорзальной стенки глоточной кишки. Дно КР приобретает бокаловидные контуры и обрастает воронку мозга (рис. 3).

Карман Сесселя в гистологическом препарате ограничивает нарастающий пласт многослойного эпителия, который смещается с задней стенки КР на дорзальную стенку глоточной кишки. Перемещение многорядного эпителия по градиенту роста КР сопровождается активизацией апоптоза, пролиферацией клеток в составе пласта и мезенхиме, а также формированием эпителиоцитов качественно новой генерации, потерявших связь с базальной пластинкой эпителия и участвующих в восполнении дефектов в нишах апоптоза (рис. 4).

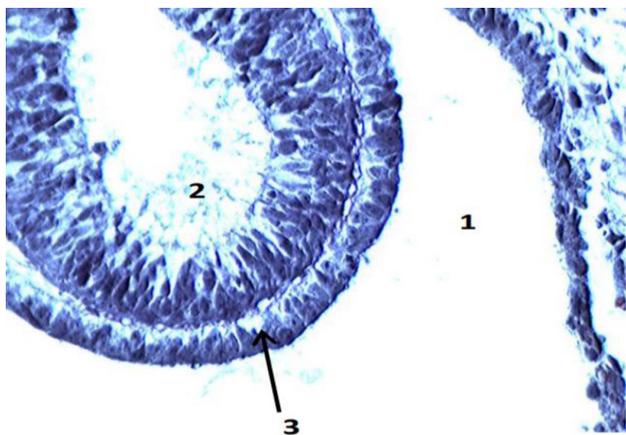


Рис. 3. Эмбрион человека (14-я стадия Карнеги). Топографо-анатомические показатели кармана Ратке (1) и воронки мозга (2). Тканевый тандем (3) в зоне контакта двух источников образования гипофиза. Фиксация: 10%-й нейтральный формалин, ШИК-реакция по МакМанусу. 10 × 40

Эпителий кармана Ратке становится зоной формирования аноморфных эпителиев глоточной кишки и ее производных. Дискутабельность о судьбе кармана Сесселя [10] сохраняется и по настоящее время, так как анализ гистологического строения эпителия и подлежащей мезенхимы кармана показывает наличие оригинального мезенхимного тяжа, назначение которого не раскрыто. Не исключено его участие в формировании хрящевой основы турецкого седла, в построении прехордальной пластинки либо выполнении роли проводника при возможном разрастании кармана.

Начиная с 15 СК в эпителии КР выявляются мерцательные клетки и макрофаги моноцитарного генеза. Эпителий преобразуется в полидифференную структуру. В составе выстилки передней, а затем дна и задней стенки КР, начиная с 19 СК, выявляются дифференцирующиеся аденоциты и аденотропоциты (рис. 5).

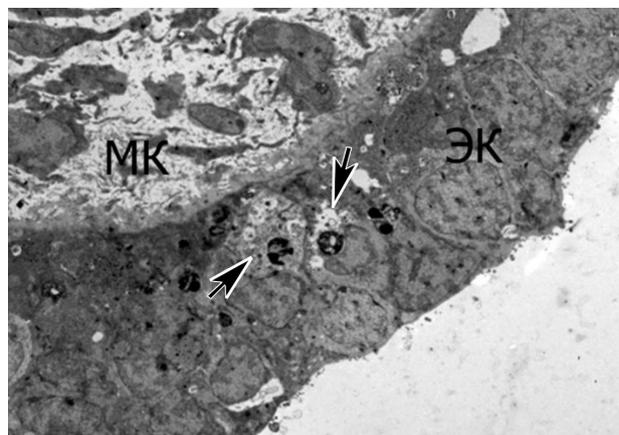


Рис. 4. Эмбрион человека. Биологический возраст 44–46 суток. Зона перехода стомодеального эпителия в карман Ратке. Стрелки – участок с апоптозом эпителия, МК – мезенхимальные клетки, ЭК – эпителиальные клетки стомодеума. Электроннограмма, ув. ×4000. Шкала – 10 мкм

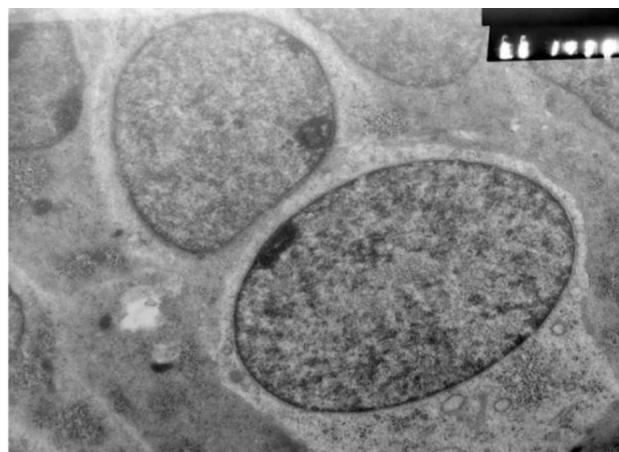
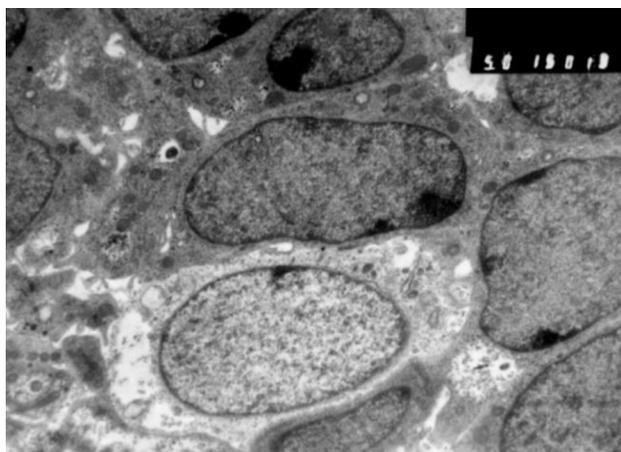


Рис. 5. Аденотропоциты в составе эпителия кармана Ратке. Тиреотропоцит (слева), гонадотропоцит (справа). Электроннограмма, ув. ×8000

После 20 СК полость КР изолируется от глоточной кишки. На заключительных стадиях эмбрионального периода (21–23 СК) КР вступает в фазу дефинитивного органогенеза, в нем формируются дочерние инвагинаты – источник эпителиальных тяжей аденогипофиза. По всей вероятности, продуцентом сигнальных молекул, обеспечивающих органотипическую дифференцировку эпителия КР, следует обозначить промежуточный мозговой пузырь – участник основных процессов органогенеза

в зонах контаминации ствола головного мозга с прилежащими эмбриональными зачатками экто-, энто- и мезенхимального генеза.

Динамика показателей морфометрии была представлена в виде репрезентативной выборки из полного набора эмбрионов на 12–14, 15–18, 19–23 СК. Усредненные показатели позволили выявить вектор органогенезов и органотипической дифференцировки тканей (эпителия и мезенхимы) эмбриональных зачатков в головном отделе зародыша человека (табл. 1–3).

Таблица 1

Результаты морфометрии показателей эпителия и мезенхимы вентральной стенки стомодеума на сомитных и постсомитных стадиях эмбриогенеза ($M \pm m$)

Структуры и параметры	Стадии Карнеги		
	12–14	15–18	19–23
Площадь клеток эпителия, мкм ²	48,1 ± 0,5	38,1 ± 0,4	35,1 ± 0,3
Площадь ядер клеток эпителия, мкм ²	27,5 ± 0,5	26,3 ± 0,4	23,2 ± 0,3
Высота эпителиального пласта, мкм	13,4 ± 0,4	17,4 ± 0,5	19,7 ± 0,5
Число клеток эпителия на 1000 мкм ²	18,2 ± 0,5	17,1 ± 0,5	15,2 ± 0,2
Площадь клеток мезенхимы, мкм ²	32,5 ± 0,4	29,6 ± 0,4	29,1 ± 0,6
Площадь ядер клеток мезенхимы, мкм ²	28,6 ± 0,2	24,6 ± 0,2	16,3 ± 0,5
Число клеток мезенхимы на 1000 мкм ²	13,1 ± 0,4	20,2 ± 0,5	26,4 ± 0,4

Таблица 2

Результаты морфометрии показателей эпителия и мезенхимы дорзальной стенки стомодеума на сомитных и постсомитных стадиях эмбриогенеза ($M \pm m$)

Структуры и параметры	Стадии Карнеги		
	12–14	15–18	19–23
Площадь клеток эпителия, мкм ²	28,2 ± 0,7	26,8 ± 0,5	26,1 ± 0,3
Площадь ядер клеток эпителия, мкм ²	21,5 ± 0,3	20,3 ± 0,2	21,5 ± 0,4
Высота эпителиального пласта, мкм	12,9 ± 0,6	16,1 ± 0,4	25,7 ± 0,2
Число клеток эпителия на 1000 мкм ²	24,2 ± 0,3	21,3 ± 0,5	19,5 ± 0,3
Площадь клеток мезенхимы, мкм ²	25,4 ± 0,2	19,3 ± 0,2	20,1 ± 0,5
Площадь ядер клеток мезенхимы, мкм ²	21,2 ± 0,4	17,6 ± 0,4	15,3 ± 0,3
Число клеток мезенхимы на 1000 мкм ²	7,3 ± 0,6	12,5 ± 0,5	18,4 ± 0,2

Таблица 3

Результаты морфометрии показателей эпителия и мезенхимы глоточной кишки на сомитных и постсомитных стадиях эмбриогенеза ($M \pm m$)

Структуры и параметры	Стадии Карнеги		
	12–14	15–18	19–23
Площадь клеток эпителия, мкм ²	28,4 ± 0,6	27,4 ± 1,3	28,5 ± 2,4
Площадь ядер клеток эпителия, мкм ²	22,6 ± 0,8	18,5 ± 0,8	16,9 ± 0,6
Высота эпителиального пласта, мкм	14,9 ± 0,7	54,3 ± 6,2	38,5 ± 2,2
Число клеток эпителия на 1000 мкм ²	26,2 ± 0,5	27,5 ± 0,5	28,7 ± 0,7
Площадь клеток мезенхимы, мкм ²	23,2 ± 0,6	20,3 ± 0,6	18,4 ± 0,6
Площадь ядер клеток мезенхимы, мкм ²	7,8 ± 0,9	12,5 ± 3,3	15,3 ± 2,5

Результаты морфометрии послужили основой для обозначения КР как источника анизоморфных эпителиев в полостях головного отдела эмбрионов и объективного существования меторизиса, механизма эволюционирования гисто- и органогенезов. Динамика структурной характеристики эпителия и подлежащей мезенхимы КР и компонентов глоточной кишки легла в основу расшифровки меторизиса и позволила рассматривать М как механизм эволюционирования эмбриональных органогенезов.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В головном отделе эмбриона человека инициация меторизиса локализуется в зоне формирования КР, характеризуется параллельной дифференцировкой эпителиального и мезенхимального компонентов развивающихся органов – стомодеума, КР, глоточной кишки, гипофиза. Меторизис, наряду с эволюционированием эмбриональных тканей, обеспечивает механизмы эволюционирования эмбриональных органогенезов.

СПИСОК ИСТОЧНИКОВ

1. Шимкевич, В.М. Меторизис как эмбриологический принцип. Изв. Импер. АН. Сер. 6. 1908:997–1008.
2. Русаков Д.Ю., Ямщиков Н.В., Тулаева О.Н. и др. Гистогенез и особенности структурной организации сердечной мышечной ткани в стенках полых и легочных вен человека. *Морфология*. 2015;148(6):38–42.
3. Желлова М.Ю., Данилов Р.К. Цитохимическая характеристика реактивных изменений эпителиоцитов шейки матки при эктропионе. *Вопросы морфологии XXI века. Сборник научных трудов. Вып. 4. Гистогенез, реактивность и регенерация тканей*. СПб., 2015. С. 122–127.
4. Kempermann G., Gage F.H., Aigner L. et al. Human Adult Neurogenesis: Evidence and Remaining Questions. *Cell Stem Cell*. 2018;23(1):25–30.
5. Lavoie H., Gagnon J., Therrien M. ERK signalling: a master regulator of cell behaviour, life and fate. *Nature Reviews Molecular Cell Biology*. 2020;21(10):607–632. doi: 10.1038/s41580-020-0255-7.
6. Matsuda M., Yamanaka Y., Uemura M. et al. Recapitulating the human segmentation clock with pluripotent stem cells. *Nature*. 2020;580(7801):124–129. doi: 10.1038/s41586-020-2144-9.
7. Rayon T., Stamatakis D., Perez-Carrasco R. et al. Species-specific pace of development is associated with differences in protein stability. *Science*. 2020;369(6510):eaba7667. doi: 10.1126/science.aba7667.

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

Информация об авторах

Александр Владимирович Ахматов – соискатель кафедры гистологии с эмбриологией, Тюменский государственный медицинский университет, Тюмень, Россия; ska-87@inbox.ru

Юлия Сергеевна Спирина – соискатель кафедры гистологии с эмбриологией, Тюменский государственный медицинский университет, Тюмень, Россия; matusevichsl@tyumsmu.ru

8. Sonnen K.F., Janda C.Y. Signalling dynamics in embryonic development. *Biochemical Journal*. 2021;478(23):4045–4070. doi: 10.1042/BCJ20210043.

9. Савельев, С.В. Стадии эмбрионального развития мозга человека. М.: ВЕДИ, 2002. 112 с.

10. Королев В.А., Потоцкая О.Ю. Прехордальная и миоэпикардальная пластинки: терминологические аспекты, проблемы определения. *Морфология*. 2015;148(4):62–69.

REFERENCES

1. Szymkiewicz, V.M. Metorizis as embryological principle. *Izvestiya Imperatorskoi Akademii nauk = News of the Imperial Academy of Sciences*. Ser. 6. 1908:997–1008. (In Russ.).
2. Rusakov D.Yu., Yamshchikov N.V., Tulaeva O.N. et al. Histogenesis and structural organization of cardiac muscle tissue in the walls of human hollow and pulmonary veins. *Morfologiya = Morphology*. 2015;148(6):38–42. (In Russ.).
3. Zhelgova M.Yu., Danilov R.K. Cytochemical characterization of reactive changes of cervical epitheliocytes in ectropion. *Voprosy morfologii XXI veka. Sbornik nauchnykh trudov. Вып. 4. Гистогенез, реактивность и регенерация тканей = Issues of morphology of the XXI century. Collection of scientific papers. No. 4. Histogenesis, reactivity, and tissue regeneration*. St. Petersburg, 2015:122–127.
4. Kempermann G., Gage F.H., Aigner L. et al. Human Adult Neurogenesis: Evidence and Remaining Questions. *Cell Stem Cell*. 2018;23(1):25–30.
5. Lavoie H., Gagnon J., Therrien M. ERK signalling: a master regulator of cell behaviour, life and fate. *Nature Reviews Molecular Cell Biology*. 2020;21(10):607–632. doi: 10.1038/s41580-020-0255-7.
6. Matsuda M., Yamanaka Y., Uemura M. et al. Recapitulating the human segmentation clock with pluripotent stem cells. *Nature*. 2020;580(7801):124–129. doi: 10.1038/s41586-020-2144-9.
7. Rayon T., Stamatakis D., Perez-Carrasco R. et al. Species-specific pace of development is associated with differences in protein stability. *Science*. 2020;369(6510):eaba7667. doi: 10.1126/science.aba7667.
8. Sonnen K.F., Janda C.Y. Signalling dynamics in embryonic development. *Biochemical Journal*. 2021;478(23):4045–4070. doi: 10.1042/BCJ20210043.
9. Savelyev S.V. Stages of embryonic development of the human brain. Moscow, VEDI, 2002. 112 p. (In Russ.).
10. Korolev V.A., Pototskaya O.Yu. Prechordal and myocardial plates: terminological aspects, definition problems. *Morfologiya = Morphology*. 2015;148(4):62–69. (In Russ.).

Дарья Сергеевна Леднева – ассистент кафедры гистологии с эмбриологией, Тюменский государственный медицинский университет, Тюмень, Россия; lednyova2011@mail.ru

Игорь Александрович Аптекарь – кандидат медицинских наук, соискатель кафедры гистологии с эмбриологией, Тюменский государственный медицинский университет, Тюмень, Россия; aptekar72@mail.ru

Александр Анатольевич Марков – кандидат медицинских наук, директор научно-исследовательского института медицинских биотехнологий и биомедицины, Тюменский государственный медицинский университет, Тюмень, Россия; markova@tyumsmu.ru

Александр Николаевич Стеблюк – кандидат медицинских наук, врач-офтальмолог, Микрохирургия глаза имени академика С.Н. Фёдорова, Краснодар, Россия; steblyuk@bk.ru

Владимир Александрович Шидин – доктор медицинских наук, доцент, профессор кафедры гистологии с эмбриологией, Тюменский государственный медицинский университет, Тюмень, Россия; ✉ vshidin@mail.ru

Георгий Сергеевич Соловьев – доктор медицинских наук профессор, исполняющий обязанности заведующего кафедрой гистологии с эмбриологией, Тюменский государственный медицинский университет, Тюмень, Россия; solovyev@tyumsmu.ru

Алия Рамазановна Нургалиева – заместитель главного врача по медицинской части, Мужевская центральная районная больница, Мужы, Россия; aar-0402@mail.ru

Ольга Георгиевна Соловьева – доктор медицинских наук, доцент, профессор кафедры гистологии с эмбриологией, Тюменский государственный медицинский университет, Тюмень, Россия; solog.fedor@mail.ru

Статья поступила в редакцию 09.02.2024; одобрена после рецензирования 20.06.2024; принята к публикации 18.11.2024.

Competing interests. The authors declare that they have no competing interests.

Information about the authors

Alexander V. Akhmatov – Candidate of the Department of Histology with Embryology, Tyumen State Medical University, Tyumen, Russia; ska-87@inbox.ru

Yulia S. Spirina – Candidate of the Department of Histology with Embryology, Tyumen State Medical University, Tyumen, Russia; matusevichsl@tyumsmu.ru

Daria S. Ledneva – Assistant at the Department of Histology and Embryology, Tyumen State Medical University, Tyumen, Russia; lednyova2011@mail.ru

Igor A. Aptekar – Candidate of Medical Sciences, Candidate of the Department of Histology with Embryology, Tyumen State Medical University, Tyumen, Russia; aptekar72@mail.ru

Alexander A. Markov – Candidate of Medical Sciences, Director of the Scientific Research Institute of Medical Biotechnologies and Biomedicine, Tyumen State Medical University, Tyumen, Russia; markova@tyumsmu.ru

Alexander N. Steblyuk – Candidate of Medical Sciences, Ophthalmologist, Eye Microsurgery named after Academician S.N. Fedorov, Krasnodar, Russia; steblyuk@bk.ru

Vladimir A. Shidin – Doctor of Medical Sciences, Associate Professor, Professor of the Department of Histology and Embryology, Tyumen State Medical University, Tyumen, Russia; ✉ vshidin@mail.ru

Georgy Sergeevich Solovyov – Doctor of Medical Sciences, Professor, Acting Head of the Department of Histology and Embryology, Tyumen State Medical University, Tyumen, Russia; solovyev@tyumsmu.ru

Aliya R. Nurgalieva – Deputy Chief Medical Officer, Muzhevskaya Central District Hospital, Muzhi, Russia; aar-0402@mail.ru
Olga G. Solovyova – MD, Associate Professor, Professor of the Department of Histology and Embryology, Tyumen State Medical University, Tyumen, Russia; solog.fedor@mail.ru

The article was submitted 09.02.2024; approved after reviewing 20.06.2024; accepted for publication 18.11.2024.

Применение микрохирургического межмышечного тубулярного доступа в хирургии грыж межпозвонковых дисков поясничного отдела позвоночника

П.И. Кушнирук, А.Е. Бусыгин , С.В. Вадюнин,
С.К. Мирзоян, К.Г. Филатов, И.Г. Шошинов

Волгоградский государственный медицинский университет, Волгоград, Россия

Аннотация. Боль в спине является пятой по частоте причиной госпитализаций и третьей по частоте причиной хирургических вмешательств. Одним из технических усовершенствований хирургии грыж межпозвонковых дисков является внедрение системы тубулярных ретракторов. В период с 2019 по 2022 г. с использованием тубулярной системы нами прооперировано 112 пациентов с грыжами межпозвонковых дисков на поясничном уровне. С целью анализа результатов лечения исследовались следующие параметры: функциональное состояние организма; выраженность болевого синдрома в поясничной области и в нижних конечностях; продолжительность операции и особенности течения послеоперационного периода до момента выписки. В статье приведены результаты проводимых исследований.

Ключевые слова: боли в нижней части спины, грыжа межпозвонкового диска, хирургия позвоночника, тубулярная система

ORIGINAL RESEARCHES

Original article

doi: <https://doi.org/10.19163/1994-9480-2024-21-4-149-153>

The use of microsurgical intermuscular tubular approach for lumbar herniated disc surgery

P.I. Kushniruk, A.E. Busygin , S.V. Vadyunin,
S.K. Mirzoyan, K.G. Filatov, I.G. Shoshinov

Volgograd State Medical University, Volgograd, Russia

Abstract. Back pain is the fifth most common cause of hospitalization and the third most common reason for surgery. One of the technical improvements in herniated disc surgery is the tubular retractor system. Between 2019 and 2022 we operated on 112 patients with lumbar disc herniations using the tubular system. To analyze the results of treatment, the following parameters were studied: assessment of the functional state of the body; assessment of the severity of pain in the lumbar region and in the lower extremities; the duration of the operation and the features of the course of the postoperative period until discharge from the hospital.

Keywords: lower back pain, lumbar disc herniation, spine surgery, tubular approach

Боли в спине являются одной из наиболее распространенных патологий в современном мире. Согласно имеющимся данным, от 50 до 80 % населения развитых стран страдают периодически повторяющимися болями в спине [1, 2, 3]. Среди них 80 % болевых синдромов приходится на боли в нижней части спины – в области поясничного отдела позвоночника [1, 3]. Пик заболеваемости приходится на трудоспособный возраст – от 30 до 50 лет [4]. Частота инвалидизации трудоспособного взрослого населения, по разным данным, составляет от 1 до 5 % [5]. Боль в спине является пятой по частоте причиной госпитализаций и третьей по частоте причиной хирургических вмешательств [6]. Лечение болей в спине является сложной проблемой, требует участия большого количества врачей разных специальностей и включает в себя как консервативные, так и хирур-

гические методы. В 2018 г. в мире выполнено более 4,5 млн хирургических вмешательств на позвоночнике [7]. Около 55 % операций среди них проводится при дискогенной патологии [8]. Заболеваемость грыжей межпозвонкового диска составляет от 5 до 20 случаев на 1000 человек ежегодно [9]. У 85 % пациентов клиническая картина регрессирует самостоятельно или на фоне консервативного лечения, у 15 % пациентов требуется хирургическое лечение. Меньшая инвазивность доступа не снижает радикальности оперативного вмешательства. Благодаря маневрированию тубусом сохраняется возможность удалить смещенный грыжевой секвестр и остатки вещества разрушенного диска из единого разреза [10]. Одним из технических усовершенствований микродискэктомии является внедрение системы тубулярных ретракторов.

Огромную роль во внедрении в практику спинальной хирургии операционного микроскопа сыграли нейрохирурги G. Yasargil и W. Caspar. В конце 60-х годов R.W. Williams опубликовал результаты лечения 532 больных и показал, что использование микродискэктомии позволяет минимизировать разрез, ускорить процесс возвращения больного к трудовой деятельности. С тех пор методика микродискэктомии была существенно усовершенствована. Были разработаны специальные микроинструменты, ретракторы [11]. Широко внедрялись методы оперативных вмешательств с использованием эндоскопической техники. Основным направлением развития методики стало снижение инвазивности и травматичности оперативного вмешательства при сохранении достаточной декомпрессии нервных структур. Одним из технических усовершенствований микродискэктомии является внедрение тубулярных ретракторов, которые представляют собой специальные тубусы диаметром 1,5–3,5 см [12]. В 1997 г. система MED (MicroEndoscopic Discectomy) стала первой надежной системой для малоинвазивного доступа к поясничному отделу позвоночника с помощью эндоскопической техники. Со временем на ее базе сформировалась новая платформа для малоинвазивной хирургии METRx (Minimal Exposure Tubular Retractor), которая позволила использовать операционный микроскоп. Одни из упоминаний данной системы в литературе относятся к началу 2000-х годов – Brayda-Bruno в своей работе об эндоскопических дискэктомиях [13] описывает разработанную систему тубулярных ретракторов, а Palmer проводит первое крупное исследование по применению системы METRx на группе из 135 пациентов с грыжами дисков на поясничном уровне [14].

Одно из самых крупных исследований с массовым обзором литературы по применению тубулярных ретракторов в хирургии грыж межпозвоночных дисков на поясничном уровне было проведено группой исследователей во главе с A.J. Clark в 2017 г. на выборке из более чем 2000 пациентов [15]. Авторы пришли к выводу о равнозначной эффективности тубулярной микродискэктомии в сравнении со стандартной методикой вмешательства, однако считают применение системы METRx более безопасным.

Опыт применения тубулярной системы в лечении дегенеративных заболеваний позвоночника был описан ранее и в России, в том числе в г. Волгограде. Описывалась как сама методика вмешательства [16], так и сравнительное исследование с группой пациентов, оперированных стандартной методикой микродискэктомии [17]. К положительным моментам применения тубулярных систем ряд авторов относит следующие: меньший кожный разрез, меньшая хирургическая травма мышц, возможность трехмерной визуализации операционного поля, меньший объем кровопотери,

хорошие возможности для наклона рабочего канала в сагиттальной и поперечной плоскостях, отличный косметический результат [15, 16, 18]. К отрицательным сторонам метода относят специфическую технику выполнения, которая требует наличия опыта в стандартных микрохирургических дискэктомиях и более длительного обучения.

ЦЕЛЬ РАБОТЫ

Анализ результатов лечения пациентов с грыжами межпозвоночных дисков на поясничном уровне с использованием тубулярной системы.

МЕТОДИКА ИССЛЕДОВАНИЯ

Приводимые в отечественной литературе сообщения о малоинвазивных методах лечения при патологии позвоночника немногочисленны и базируются на небольшом клиническом материале. В связи с этим на базе нейрохирургического отделения ГБУЗ «Волгоградская областная клиническая больница № 1» начато исследование применения тубулярных ретракторов METRx фирмы Medtronic при микродискэктомии на поясничном уровне с последующим анализом результатов лечения.

В период с 2019 по 2022 г. с использованием тубулярной системы прооперировано 112 пациентов с грыжами межпозвоночных дисков на поясничном уровне. Среди них женщин – 58 (51,8 %) пациентов, мужчин – 54 (48,2 %) пациента. Возрастной диапазон: от 21 до 73 лет. Средний возраст в группе пациентов ($46,5 \pm 13,6$) года. Средний возраст женщин ($46,7 \pm 13,8$) лет, средний возраст мужчин ($46,8 \pm 13,4$) года. Показаниями к операции являлись: грыжи диска с компрессионным корешковым болевым синдромом при неэффективности консервативной терапии не менее 4 недель – 96 пациентов (85,8 %); наличие неврологического дефицита (чувствительных и/или двигательных нарушений) – 18 пациентов (16,1 %); каудальный синдром – 2 пациента (1,8 %). Диагностические критерии: жалобы и анамнез заболевания; неврологический статус; данные МРТ пояснично-крестцового отдела позвоночника; данные обзорных и функциональных спондилограмм. По локализации грыжи межпозвоночных дисков распределились в следующем соотношении: на уровне L1-L2 сегмента – у 0,9 % пациентов, на уровне L3-L4 сегмента – у 6,3 % пациентов, на уровне L4-L5 сегмента – у 41 % пациентов, в сегменте L5-S1 – у 51,8 % пациентов; по латерализации: левосторонние – у 41 % пациентов, правосторонние – у 57,2 % пациентов, медианные – у 1,8 % пациентов. С целью анализа результатов лечения исследовались следующие параметры: оценка функционального состояния организма до и после операции – Oswestry Disability Index (ODI); оценка выраженности болевого синдрома в поясничной области и в нижних конечностях

до и после оперативного вмешательства – визуально-аналоговая шкала (ВАШ); продолжительность операции и особенности течения послеоперационного периода до момента выписки. Обработка полученных данных проводилась при помощи программного обеспечения Microsoft Office Excel 2016, Statistica 7.0.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

При оценке функционального состояния организма до операции, на фоне болевого синдрома, получены следующие показатели индекса ODI: минимальное значение – 40, максимальное значение – 82, средний показатель по всей группе пациентов составил 65. Данные показатели свидетельствуют о значительном снижении функционального состояния пациентов на фоне болевого синдрома. В послеоперационном периоде получены следующие результаты: минимальный – 6, максимальный – 42, средний показатель в исследуемой группе 19, что свидетельствует о значительном регрессе болевого синдрома и восстановлении функциональности пациентов до приемлемого уровня и, соответственно, о повышении качества жизни пациентов. Наличие высоких показателей индекса Освестри в послеоперационном периоде отмечалось у 19,6 % (22) пациентов, что связано с остаточными болевыми синдромами в пояснице и нижних конечностях.

Исследование выраженности болевого синдрома проводилось с использованием визуально-аналоговой шкалы (ВАШ), пациенты оценивали болевой синдром в поясничной области и в нижней конечности, до и после оперативного вмешательства. Болевой синдром в поясничной области на дооперационном этапе представлен следующими показателями: минимальное значение – 1, максимальное значение – 8, среднее значение в исследуемой группе – 4,7. Болевой синдром в нижней конечности на стороне поражения до оперативного вмешательства: минимальное значение – 4, максимальное значение – 9, средний показатель по группе – 6,6. У большинства пациентов (83,9 %) преобладали боли в нижних конечностях, а у 16,1 % пациентов преобладали боли в поясничной области. В послеоперационном периоде болевой синдром в поясничной области оценивался пациентами следующим образом: минимальное значение – 0, максимальное значение – 3, среднее значение по группе – 0,8. Болевой синдром в нижних конечностях: минимальная оценка – 0, максимальная – 4, среднее значение в исследуемой группе – 1,7. Стойкий и значительный регресс болевого синдрома был достигнут у 80,4 % пациентов. При этом отмечалось снижение болевого синдрома в поясничной области в среднем на 80 %, а снижение болевого синдрома в нижних конечностях – в среднем на 74 %. Клинически значимый болевой

синдром в послеоперационном периоде отмечался у 19,6 % пациентов и требовал проведения дополнительной консервативной терапии.

При анализе продолжительности оперативных вмешательств получены следующие результаты: минимальная продолжительность операции составила 50 мин, максимальная – 135 мин. На продолжительность вмешательства оказывают влияние такие факторы, как анатомические особенности пациента (выраженность подкожной жировой клетчатки, выраженность и тонус мышц позвоночника, врожденные аномалии, наличие операций в зоне доступа в анамнезе и др.), техника выполнения доступа, наличие кровотечений и необходимость выполнения гемостаза (в том числе на этапе доступа), ушивание раны. У 9 % пациентов продолжительность операции превысила 100 минут, что связано с наличием анатомических особенностей у данных пациентов. У 91 % пациентов продолжительность вмешательства была менее 100 минут и в среднем в исследуемой группе составила 70 минут.

Среди особенностей течения послеоперационного периода можно выделить следующие моменты: болевой синдром, ранние рецидивы грыжи диска, локальные воспалительные осложнения в зоне операции. Клинически значимый болевой синдром, требовавший дополнительной консервативной терапии, в послеоперационном периоде отмечался у 22 пациентов (19,6 % всей исследуемой группы). Из них у 12 пациентов (10,7 %) отмечался болевой синдром миотонического характера, который был купирован к моменту выписки консервативно (рациональная анальгетическая терапия, лечебно-медикаментозные блокады, миорелаксанты, физиотерапевтические процедуры). Всего у 10 пациентов из исследуемой группы (8,9 %) отмечался болевой синдром в зоне оперативного вмешательства, который был купирован консервативно к моменту выписки из стационара. Ранний рецидив грыжи диска (менее 1 недели после операции) отмечался у 1 пациента (0,9 %), что связано с несоблюдением пациентом указаний лечащего врача. Пациент был повторно оперирован с использованием тубулярной системы. Воспалительные изменения в зоне операции отмечались у 2,7 % (3) пациентов и были представлены серомами в пределах подкожной жировой клетчатки с локальными, умеренно выраженными признаками воспаления. Все воспалительные изменения купированы консервативно, дополнительных хирургических вмешательств не потребовалось. Кроме того, ряду пациентов требовалась дополнительная консервативная терапия в связи с наличием у них неврологического дефицита (в до- и послеоперационном периоде). Послеоперационный койко-день в исследуемой группе пациентов варьирует от 2 до 11 дней, средний показатель составил 4,1 койко-дня.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, на основании данных мирового опыта и собственного исследования, можно сделать вывод о высокой эффективности применения системы тубулярных ретракторов при удалении грыж межпозвонковых дисков поясничного отдела. Тубулярный доступ является достойной альтернативой стандартной методике с применением ранорасширителя Caspar и эндоскопическим методам микродискэктомии. Система является универсальной, применение тубулярных ретракторов возможно не только при первичных грыжах межпозвонковых дисков, но и при их рецидивах. Она позволяет выполнять кожные разрезы меньших размеров, меньше травмировать паравертебральные мышцы, уменьшить объем кровопотери в зоне доступа. Однако меньшая инвазивность доступа не снижает радикальности оперативного вмешательства. Благодаря маневрированию тубусом сохраняется возможность удалить как смещенный грыжевой секвестр, так и остатки вещества разрушенного диска из единого разреза. В связи с уменьшением размеров кожного разреза и травматизации мышц снижается уровень болевого синдрома в области операции, что позволяет максимально рано активизировать пациентов и сократить послеоперационный койко-день.

В настоящее время планируется проведение сравнительного исследования с контрольной группой пациентов, оперированных стандартной методикой с ранорасширителем Caspar, исследование возможностей применения тубулярной системы при других дегенеративных патологиях позвоночника и на других уровнях поражения.

СПИСОК ИСТОЧНИКОВ / REFERENCES

1. Fatoye F., Gebrye T., Odeyemi I. Real-world incidence and prevalence of low back pain using routinely collected data. *Rheumatology International*. 2019;39:619–626.
2. Aimin Wu, Lyn March, Xuanqi Zheng et al. Global low back pain prevalence and years lived with disability from 1990 to 2017: estimates from the Global Burden of Disease Study 2017. *The Annals of Translational Medicine*. 2020;8(6):299.
3. Maher C., Underwood M., Buchbinder R. Non-specific low back pain. *Lancet*. 2017;389:736–747.
4. Mattiuzzi C., Lippi G., Bovo C. Current epidemiology of low back pain. *Journal of Hospital Management and Health Policy*. 2020;4:15.
5. Freburger J.K., Holmes G.M., Agans R.P. et al. The Rising Prevalence of Chronic Low Back Pain. *Archives of Internal Medicine Research*. 2009;169(3):251–258.

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

Информация об авторах

Петр Иванович Кушнирук – кандидат медицинских наук, доцент, руководитель регионального нейрохирургического центра, Волгоградская областная клиническая больница № 1; заведующий кафедрой хирургических болезней № 2, Институт непрерывного медицинского и фармацевтического образования, Волгоградский государственный медицинский университет, Волгоград, Россия; pkushniruk@mail.ru

6. Atlas S.J., Deyo R.A. Evaluating and managing acute low back pain in the primary care setting. *Journal of General Internal Medicine*. 2001;16(2):120–131.

7. D'Souza M., Gendreau J., Feng A. Robotic-assisted spine surgery: history, efficacy, cost, and future trends. *Robotic Surgery*. 2019;6:9–23.

8. Peng B.-G. Pathophysiology, diagnosis, and treatment of discogenic low back pain. *World Journal of Orthopedics*. 2013;4(2):42–52.

9. Fjeld O.R., Grøvle L., Helgeland J. et al. Complications, reoperations, readmissions, and length of hospital stay in 34 639 surgical cases of lumbar disc herniation. *The Bone & Joint Journal*. 2019;101-B(4):470–477.

10. Williams R.W. Lumbar disc disease. Microdiscectomy. *Neurosurgery*. 1993;101–108.

11. Apostolides P.J., Jacobowitz R., Sonntag V.H. Lumbar discectomy microdiscectomy: “the gold standard”. *Clinical Neurology and Neurosurgery*. 1996;43:228–238.

12. Deen H.G., Fenton D.S., Lamer T.J. Minimally invasive procedures for disorders of the lumbar spine. *Mayo Clinic Proceedings*. 2003;78(30):56.

13. Brayda-Bruno M., Cinnella P. Posterior endoscopic discectomy (and other procedures). *The European Spine Journal*. 2000;9:S024–S029.

14. Palmer S. Use of a tubular retractor system in microscopic lumbar discectomy: 1 year prospective results in 135 patients. *Neurosurgical Focus*. 2002;13(2):5.

15. Clark A.J., Safae M.M., Khan N.R. et al. Tubular microdiscectomy: techniques, complication avoidance, and review of the literature. *Neurosurgical Focus*. 2017;43(2):E7. doi: 10.3171/2017.5.FOCUS17202.

16. Кушнирук П.И., Медведев В.Г., Чудин В.И., Гридин Е.И. Минимально инвазивная микродискэктомия с помощью тубулярных ретракторов METRx (MEDTRONIC INC). *Вестник Волгоградского государственного медицинского университета*. 2013;10(3):44–46. URL: <https://journals.eco-vector.com/1994-9480/article/view/118540>. ID: 118540.

17. Кушнирук П.И., Медведев В.Г., Чудин В.И., Гридин Е.И. Сравнительный анализ микродискэктомий, проведенных с использованием системы тубулярных ретракторов METRx (MEDTRONIC INC) и ранорасширителей Caspar. *Вестник Волгоградского государственного медицинского университета*. 2013;10(4):44–46. URL: <https://journals.eco-vector.com/1994-9480/article/view/118578>. ID: 118578.

18. Greiner-Perth R., Böhm H., Saghir El.H., Ghait El.A. The microscopic assisted percutaneous approach to posterior spine – a new minimally invasive procedure for treatment of spinal processes. *Zentralblatt für Neurochirurgie*. 2002;63(1):7–11. doi: 10.1055/s-2002-31582.

Арсений Евгеньевич Бусыгин – врач-нейрохирург нейрохирургического первого отделения, Волгоградская областная клиническая больница № 1; ассистент кафедры хирургических болезней № 2, Институт непрерывного медицинского и фармацевтического образования, Волгоградский государственный медицинский университет, Волгоград, Россия; neurozar7@gmail.com

Сергей Валентинович Вадюнин – врач-нейрохирург нейрохирургического второго отделения, Волгоградская областная клиническая больница № 1; ассистент кафедры хирургических болезней № 2, Институт непрерывного медицинского и фармацевтического образования, Волгоградский государственный медицинский университет, Волгоград, Россия

Сергей Каренович Мирзоян – врач-нейрохирург нейрохирургического первого отделения, Волгоградская областная клиническая больница № 1; ассистент кафедры хирургических болезней № 2, Институт непрерывного медицинского и фармацевтического образования, Волгоградский государственный медицинский университет, Волгоград, Россия; mirzoyan-1994@list.ru

Кирилл Геннадьевич Филатов – врач-нейрохирург нейрохирургического второго отделения, Волгоградская областная клиническая больница № 1; ассистент кафедры хирургических болезней № 2, Институт непрерывного медицинского и фармацевтического образования, Волгоградский государственный медицинский университет, Волгоград, Россия

Игорь Геннадьевич Шошинов – заведующий нейрохирургическим вторым отделением, Волгоградская областная клиническая больница № 1; ассистент кафедры хирургических болезней № 2, Институт непрерывного медицинского и фармацевтического образования, Волгоградский государственный медицинский университет, Волгоград, Россия; neuroangio@vokb1.ru

Статья поступила в редакцию 08.06.2024; одобрена после рецензирования 27.08.2024; принята к публикации 18.11.2024.

Competing interests. The authors declare that they have no competing interests.

Information about the authors

Pyotr I. Kushniruk – Candidate of Medical Sciences, Associate Professor, Head of the Regional Neurosurgical Center, Volgograd Regional Clinical Hospital No. 1; Head of the Department of Surgical Diseases No. 2, Institute of Continuing Medical and Pharmaceutical Education, Volgograd State Medical University, Volgograd, Russia; pkushniruk@mail.ru

Arseniy E. Busygin – Neurosurgeon of the Neurosurgical First Department, Volgograd Regional Clinical Hospital No. 1; Assistant of the Department of Surgical Diseases No. 2, Institute of Continuing Medical and Pharmaceutical Education, Volgograd State Medical University, Volgograd, Russia; neurozar7@gmail.com

Sergey V. Vadyunin – Neurosurgeon of the Neurosurgical Second Department, Volgograd Regional Clinical Hospital No. 1; Assistant of the Department of Surgical Diseases No. 2, Institute of Continuing Medical and Pharmaceutical Education, Volgograd State Medical University, Volgograd, Russia

Sergey K. Mirzoyan – Neurosurgeon of the Neurosurgical First Department, Volgograd Regional Clinical Hospital No. 1; Assistant of the Department of Surgical Diseases No. 2, Institute of Continuing Medical and Pharmaceutical Education, Volgograd State Medical University, Volgograd, Russia; mirzoyan-1994@list.ru

Kirill G. Filatov – Neurosurgeon of the Neurosurgical Second Department, Volgograd Regional Clinical Hospital No. 1; Assistant of the Department of Surgical Diseases No. 2, Institute of Continuing Medical and Pharmaceutical Education, Volgograd State Medical University, Volgograd, Russia

Igor G. Shoshinov – Head of the Neurosurgical Second Department, Volgograd Regional Clinical Hospital No. 1; Assistant of the Department of Surgical Diseases No. 2, Institute of Continuing Medical and Pharmaceutical Education, Volgograd State Medical University, Volgograd, Russia; neuroangio@vokb1.ru

The article was submitted 08.06.2024; approved after reviewing 27.08.2024; accepted for publication 18.11.2024.

Распространенность генитальной и экстрагенитальной патологии детей и подростков в период пандемии COVID-19 как фактора, влияющего на репродуктивный потенциал подрастающего поколения

М.С. Антипов¹, Е.С. Полянская¹, И.А. Барина¹✉, Н.А. Жаркин²

¹ Балашихинская областная больница, Балашиха, Россия

² Волгоградский государственный медицинский университет, Волгоград, Россия

Аннотация. Цель исследования – изучить генитальную и экстрагенитальную заболеваемость детей и подростков крупной промышленной агломерации Московской области в динамике за 3 года, негативно влияющую на их репродуктивное здоровье. **Материалы и методы.** Проведен сравнительный анализ динамики частоты общей заболеваемости и патологии, прямо или косвенно влияющих на репродуктивное здоровье детей различных возрастных групп за 3 года пандемии (2019–2021 гг.). Рассчитывались относительные и динамические показатели, отражающие частоту и удельный вес отдельных нозологических единиц в общей заболеваемости. **Результаты.** На фоне значительного преобладания заболеваний органов дыхания отмечено, что статистически значимых различий в частоте и характере общей заболеваемости детей в популяционном аспекте во время пандемии не выявлено. Динамика заболеваний, напрямую влияющих на репродуктивное здоровье детей, не показала существенных различий. Однако выявлены неблагоприятные тенденции роста частоты общей заболеваемости детей младшей возрастной группы, у девочек-подростков по сравнению с юношами, статистически значимого преобладания ожирения, заболеваний щитовидной железы у девочек-подростков по сравнению с юношами и нервной системы у девочек. **Заключение.** Полученные результаты позволяют выявить наиболее важные направления, необходимые для проведения лечебно-профилактических мероприятий, способствующих повышению уровня репродуктивного потенциала подрастающего поколения.

Ключевые слова: COVID-19, заболеваемость детей и подростков, репродуктивный потенциал

ORIGINAL RESEARCHES

Original article

Prevalence of genital and extragenital pathology of children and adolescents during the COVID-19 pandemic as a factor affecting the reproductive potential of the younger generation

M.S. Antipov¹, E.S. Polyanskaya¹, I.A. Barinova¹✉, N.A. Zharkin²

¹ Balashikha Regional Hospital, Balashikha, Russia

² Volgograd State Medical University, Volgograd, Russia

Abstract. Objective: To study the genital and extragenital morbidity of children and adolescents of a large industrial agglomeration of the Moscow region in dynamics over 3 years of the pandemic of the new coronavirus infection COVID-19, negatively affecting their reproductive health. **Materials and methods:** A comparative analysis of the dynamics of the frequency of general morbidity and pathology, directly or indirectly affecting the reproductive health of children of various age groups for 3 years of the pandemic (2019–2021). Relative and dynamic indicators reflecting the frequency and specific weight of individual nosological units in the overall morbidity were calculated. **Results:** Against the background of a significant prevalence of respiratory diseases, it is noted that there were no statistically significant differences in the frequency and nature of the overall morbidity of children in the population aspect during the pandemic. Dynamics of diseases that directly affect the reproductive health of children did not show significant differences. However, were revealed in the increase in the incidence of general morbidity in younger children, in adolescent girls compared with boys, a statistically significant prevalence of obesity, thyroid diseases in adolescent girls compared with boys and the nervous system in girls. **Conclusion:** The obtained results allow to identify the most important areas necessary for carrying out therapeutic and preventive measures that contribute to increasing the level of reproductive health of the younger generation.

Keywords: COVID-19, incidence of children and adolescents, reproductive potential

Пандемия, вызванная новой коронавирусной инфекцией (НКИ) SARS-COVID-19, оставила тяжелый след во многих семьях России. Потери взрос-

лого населения, особенно среди пожилых людей оказались выше предполагаемых. В то же время заболеваемость среди детского населения также была

высокой ¹. Отмечено, что вирус поражает те функциональные системы и органы, которые находятся в состоянии хронической болезни, вызывая их обострение или проявляя ранее скрытые патологические процессы [1].

ЦЕЛЬ РАБОТЫ

Изучить генитальную и экстрагенитальную заболеваемость детей и подростков крупной промышленной агломерации Московской области в динамике за 3 года пандемии, негативно влияющую на их репродуктивное здоровье.

МЕТОДИКА ИССЛЕДОВАНИЯ

Источником информации послужили статистические годовые отчеты по форме 12 ГБОУЗ МО «Балашихинская областная больница». Проведен сравнительный анализ динамики частоты заболеваний, прямо или косвенно влияющих на репродуктивное здоровье детей различных возрастных групп за 3 года пандемии (2019–2021 гг.). Статистическая обработка

результатов исследований проведена с помощью программы Microsoft Office Excel 2010. Рассчитывались относительные и динамические показатели, отражающие частоту и удельный вес отдельных нозологических единиц в общей заболеваемости. При сравнении относительных показателей рассчитывался относительный риск (ОР), для которого определялся 95%-й доверительный интервал (95 % ДИ).

**РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ
И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ**

Город Балашиха является самым крупным муниципалитетом Московской области с развитым индустриально промышленным комплексом. Социально-экономическая структура города характеризуется высокими темпами строительства и ввода в эксплуатацию жилищного фонда, выраженными миграционными процессами трудоспособного населения, высоким уровнем урбанизации образования и непосредственной близостью г. Москвы с общим трафиком транспорта. Демографическая ситуация в городе отражена в таблице.

Динамика демографических показателей в г. Балашиха в период пандемии

Показатель	Предыдущий период 2019	Предыдущий период 2020	Анализируемый период 2021
Численность населения, всего, абс.	501 610	518 788	518 591
<i>Из общей численности населения:</i>			
Мужчин, абс. (%)	243 438 (48,5)	251 076 (48,4)	251 222 (48,4)
Женщин, абс. (%)	258 172 (51,5)	267 712 (51,6)	267 369 (51,6)
<i>Из общей численности населения – население в возрасте:</i>			
Дети (0–14 лет)	91 054	95 752	97 451
Подростки (15–17 лет)	12 572	13 273	13 481
Моложе трудоспособного	103 626	109 025	110 932
Трудоспособного	302 444	316 648	313 550
Старше трудоспособного	103 048	101 829	103 048
Родившихся, абс. (на 1000 населения)	7 512	6 703	6 636 (12,8)
Умерших от всех причин, абс. (на 1000 населения)	4 629 (9,7)	5 309 (11,2)	5 903 (11,4)
Естественный прирост / убыль	+5,2	+1,7	+1,4

Обращает на себя внимание снижение рождаемости и увеличение смертности, что, тем не менее, не привело к смене тенденции прироста населения, которая поддерживалась за счет миграции населения (рис. 1).

Доля подростков в детской популяции города оказалась наименьшей по сравнению с другими воз-

растными группами, особенно младшим возрастом. Несмотря на высокую частоту болезней органов дыхания в период пандемии, общая заболеваемость не имела существенной тенденции к росту, однако дети старших возрастных групп отличались большей частотой заболеваний (рис. 2). Не исключено, что это

¹ Giattino C., Ritchie H., Roser E. et al. Excess mortality during the Coronavirus pandemic (COVID-19). Statistics and Research. URL: <https://urworldindata.org/excess-mortality-covid> (accessed: 15.03.2021). WHO Coronavirus (COVID-19) dash-board. URL: <https://covid-19.who> (accessed: 15.03.2021)..

может быть связано с большей их коммуникативностью, по сравнению с детьми младшего возраста.

Известно, что заболевание COVID-19 у детей протекало в более легкой форме, зачастую бессимптомно, однако именно дети, по мнению эпидемиологов, являлись основными переносчиками инфекции, что обусловило поддержание пандемии [2].

Существенных различий в частоте и характере заболеваемости детей в популяционном аспекте до и во время пандемии не выявлено. Более того, обнаружена тенденция к снижению заболеваемости детей старше 4 лет по основным нозологическим формам, что можно объяснить ограничительным режимом общения и использованием дистанционных форм обучения школьников (рис. 3).

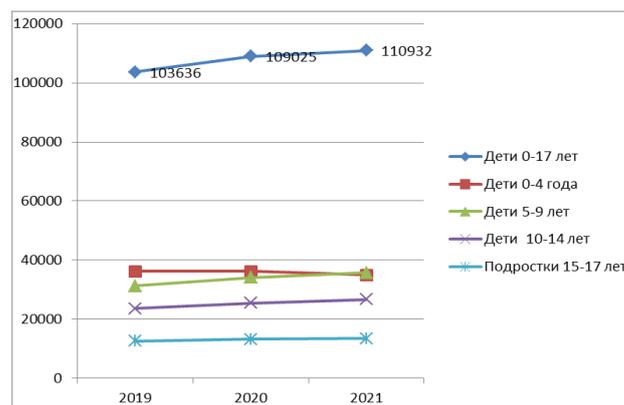


Рис. 1. Динамика демографических показателей детского населения в период пандемии

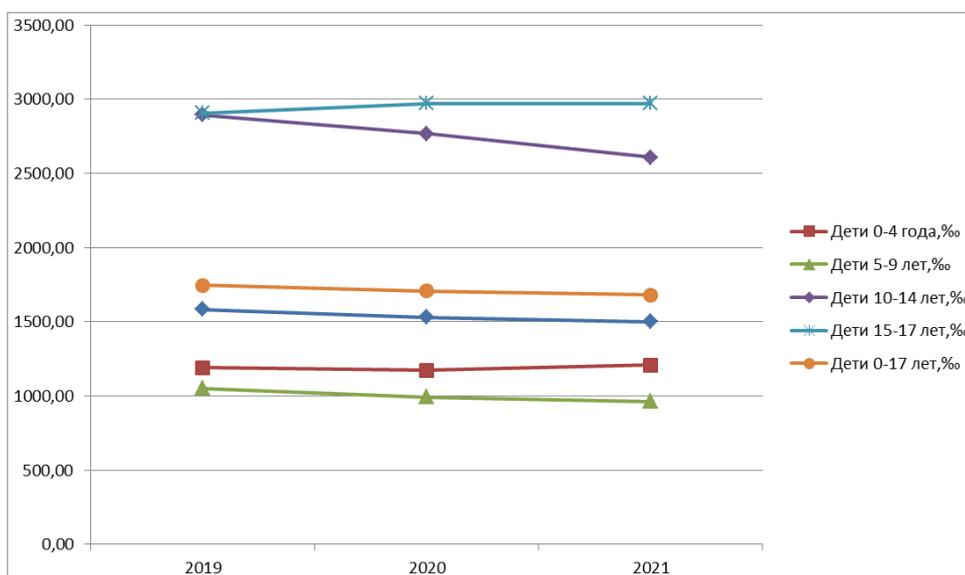


Рис. 2. Общая заболеваемость детей по возрастным группам

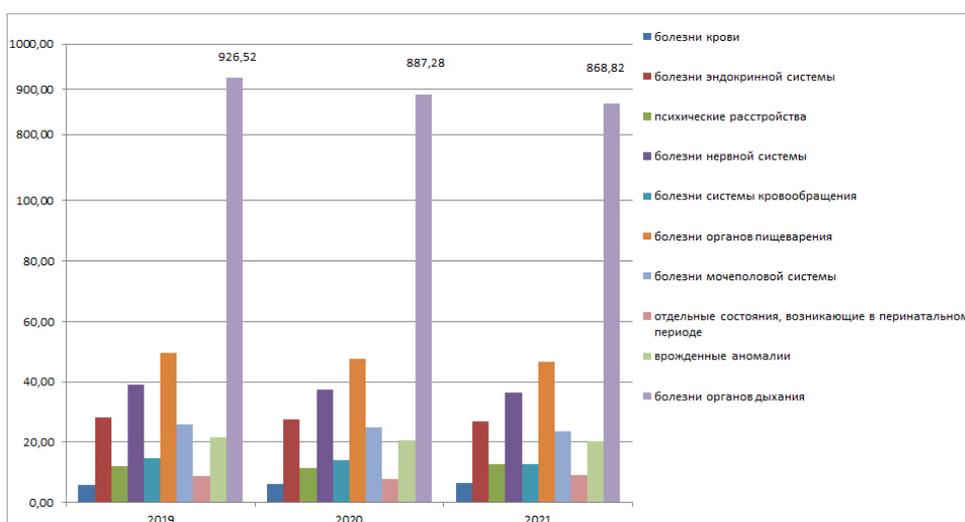


Рис. 3. Динамика заболеваемости детей по группам болезней

Анализ приведенных данных показывает сохраняющуюся структуру заболеваемости с преобладанием «традиционных» болезней: органов дыхания, желудочно-кишечного тракта, нервной и эндокринной системы. В то же время по всем этим формам заболеваемости имеет тенденцию к снижению. Исключением является группа детей с отдельными состояниями, возникающими в перинатальном периоде. Вполне вероятно, что это обусловлено заболеванием НКИ в период беременности, так как известно, что в случае инфицирования COVID-19 частота осложнений беременности в виде преждевременных родов, преэклампсии, самопроизвольных аборт, преждевременного излития околоплодных вод; задержка развития плода увеличивается в разы [3, 4]. Из осложнений родов повышаются риски послеродовых кровотечений, кесарева сечения в экстренном порядке. Для перинатальных исходов характерно повышение частоты рождения детей с низкой массой тела, дистресс-синдром плода, асфиксией новорожденных [5]. Вполне вероятно, что эти особенности обусловили увеличение заболеваемости детей самой младшей возрастной группы (темп роста составил 2,34 %).

Динамика заболеваний, напрямую влияющие на репродуктивное здоровье детей, такие как нарушение менструальной функции у девочек ($4,9 \pm 0,22$) %, воспалительные болезни женских тазовых органов ($4,4 \pm 0,2$) %, дисфункции гонад у обоих полов ($0,23 \pm 0,1$) %, ожирение ($55 \pm 3,9$) %, эндокринные заболевания (108 ± 6) %, болезни и анатомические дефекты органов мочеполовой системы ($35 \pm 3,9$) %, не показала существенных различий. Однако при разделении популяционной группы на возрастные и гендерные когорты выявлены неблагоприятные тенденции роста частоты общей заболеваемости у девочек-подростков по сравнению с юношами (ОР = 1,88; 95 % ДИ 1,81:1,96), болезней нервной системы у девочек (ОР = 1,81; 95 % ДИ 1,33:2,46), статистически значимого преобладания ожирения (ОР = 1,81; 95 % ДИ 1,22:2,69) и заболеваний щитовидной железы (ОР = 5,1; 95 % ДИ 2,56:9,82) у девочек-подростков по сравнению с юношами.

Имея аналогичную общей заболеваемости динамику по отдельным болезням, обращает на себя внимание стойкое преобладание состояний, характеризующих нарушение обменных процессов (эндемический зоб, ожирение), дисфункцию центральной нервной системы в виде двигательных нарушений и вегетативной регуляции в виде сосудистой дистонии.

В отличие от детей младших групп, у подростков на второе место после болезней органов дыхания вышли эндокринные нарушения, что является неблагоприятным фактором в плане репродуктивного потенциала. Причем это явление наблюдается независимо от гендерной принадлежности.

На втором месте после заболеваний органов дыхания оказались «прочие заболевания» (34,17 %), к которым отнесены многочисленные болезни глаз, уха, кожи, сухожильно-мышечной системы и другие заболевания, которые не оказывают прямого влияния на репродуктивную систему. Тем не менее некоторые из них следует учитывать в программе диспансеризации и обеспечивать компенсацию нарушенных функций.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Полученные результаты популяционных данных о генитальной и экстрагенитальной заболеваемости детей и подростков крупного промышленного центра в период пандемии позволяют выявить наиболее важные направления, необходимые для проведения лечебно-профилактических мероприятий, способствующих сохранению репродуктивного потенциала подрастающего поколения.

СПИСОК ИСТОЧНИКОВ

1. Радзинский В.Е. Мастера и мастерство импровизации. *StatusPraesens*. 2022;2(86):9–12. URL: https://praesens.ru/files/2022/doc/SP_86_demo.pdf.
2. Лысенко И.М., Потапова В.Е., Журавлева Л.Н. и др. Особенности коронавирусной инфекции (COVID-19) у детей. *Охрана материнства и детства*. 2021;1(37):63–78.
3. Шавалиев Р.Ф., Чечулина О.В., Нигматулина Н.А. Течение и сходы новой коронавирусной инфекции COVID-19 у юных беременных. *Репродуктивное здоровье детей и подростков*. 2022;18(3):77–83. doi: 10.33029/1816-2134-2022-18-3-77-83.
4. Организация оказания медицинской помощи беременным, роженицам, родильницам и новорожденным при новой коронавирусной инфекции COVID-19: методические рекомендации. Министерство здравоохранения Российской Федерации. Версия 4 (05.07.2021). *Гарант*. URL: <https://www.garant.ru/products/ipo/prime/doc/74089861>.
5. Жабченко И.А., Лищенко И.С., Геревич Н.В. COVID-19 и беременность: что нам сегодня известно о перинатальных рисках и путях их минимизации. *Охрана материнства и детства*. 2021;1(37):49–62.

REFERENCES

1. Radzinsky V.E. Masters and improvisation skills. *StatusPraesens*. 2022;2(86):9–12. (In Russ.) URL: https://praesens.ru/files/2022/doc/SP_86_demo.pdf.
2. Lysenko I.M., Potapova V.E., Zhuravleva L.N. et al. Peculiarities of coronavirus infection (COVID-19) in children. *Okhrana materinstva i detstva = Maternity and child welfare*. 2021;1(37):63–78. (In Russ.).
3. Shavaliyev R.F., Chechulina O.V., Nigmatulina N.A. The course and descent of the new coronavirus infection COVID-19 in young pregnant women. *Reproduktivnoe zdorov'e detei i podrostkov = Pediatric and adolescent reproductive health*. 2022;18(3):77–83. (In Russ.) doi: 10.33029/1816-2134-2022-18-3-77-83.

4. Organization of medical care for pregnant women, women in labor, mothers and newborns for the new coronavirus infection COVID-19: guidelines. Ministry of Health of the Russian Federation. Version 4 (05.07.2021). *Garant*. (In Russ.) URL: <https://www.garant.ru/products/ipo/prime/doc/74089861>.

5. Zhabchenko I.A., Lishchenko I.S., Gerevich N.V. COVID-19 and pregnancy: what we know today about perinatal risks and ways to minimize them. *Okhrana materinstva i detstva = Maternity and child welfare*. 2021;1(37):49–62. (In Russ.).

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

Информация об авторах

Михаил Сергеевич Антипов – кандидат медицинских наук, доцент кафедры акушерства и гинекологии Московского областного клинического института имени В.Ф. Владимирского, Балашиха, Россия; antipov.ms@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0003-2621-9417>

Екатерина Станиславовна Полянская – заместитель главного врача, Балашихинская областная больница, Балашиха, Россия; info@balob.ru, <https://orcid.org/0000-0002-1264-3180>

Ирина Александровна Барина – врач акушер-гинеколог Балашихинская областная больница, Балашиха, Россия; barinova.vsmu@gmail.com, <https://orcid.org/0000-0001-5384-5208>

Николай Александрович Жаркин – профессор кафедры акушерства и гинекологии, доктор медицинских наук, профессор, Волгоградский государственный медицинский университет, Волгоград, Россия; zharkin55@mail.ru

Статья поступила в редакцию 23.05.2024; одобрена после рецензирования 20.09.2024; принята к публикации 18.11.2024.

Competing interests. The authors declare that they have no competing interests.

Information about the authors

Mikhail S. Antipov – Candidate of Medical Sciences, Associate Professor of the Department of Obstetrics and Gynecology at the V.F. Vladimirsky Moscow Regional Clinical Institute, Balashikha, Russia; antipov.ms@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0003-2621-9417>

Ekaterina S. Polyanskaya – Deputy Chief Physician, Balashikha Regional Hospital, Balashikha, Russia; info@balob.ru, <https://orcid.org/0000-0002-1264-3180>

Irina A. Barinova – obstetrician-gynecologist Balashikha Regional Hospital, Balashikha, Russia; barinova.vsmu@gmail.com, <https://orcid.org/0000-0001-5384-5208>

Nikolay A. Zharkin – Professor of the Department of Obstetrics and Gynecology, Doctor of Medical Sciences, Professor, Volgograd State Medical University, Volgograd, Russia; zharkin55@mail.ru

The article was submitted 23.05.2024; approved after reviewing 20.09.2024; accepted for publication 18.11.2024.

В ПОМОЩЬ ПРАКТИЧЕСКОМУ ВРАЧУ GUIDE FOR GENERAL PRACTITIONERS

Научная статья

УДК 617.741-004.1

doi: <https://doi.org/10.19163/1994-9480-2024-21-4-159-165>

Применение дисперсивного вискоэластика в качестве дополнительной опоры при хирургии катаракты с несостоятельностью связок хрусталика

С.О. Абдугаффаров¹ ✉, Ю.В. Григорьева¹, И.А. Ильинская², С.Ю. Копаев¹

¹ Микрохирургия глаза имени академика С.Н. Фёдорова, Москва, Россия

² Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова, Москва, Россия

Аннотация. Проанализирован поиск источников литературы по реферативным базам PubMed по ключевым словам cataract phacoemulsification, lens subluxation, OVD, данным российских публикаций по теме статьи за период до 2023 г. включительно. Под наблюдением находилось 2 пациента: пациент 67 лет с диагнозом OS: Осложненная катаракта, подвывих хрусталика 2 ст. Первичная открытоугольная глаукома 2а, оперированная. Псевдоэкзофоллиативный синдром. Острота зрения при поступлении vis OS = 0,2 н/к. Второй пациент, 68 лет, с диагнозом OS: Осложненная катаракта, подвывих хрусталика 2 ст. Псевдоэкзофоллиативный синдром. Острота зрения при поступлении OS = 0,1 н/к. Обоим пациентам была проведена факоэмульсификация с имплантацией ИОЛ с применением дисперсивного вискоэластика в качестве дополнительной опоры. Результаты. На первые сутки после операции у первого пациента некорректированная острота зрения составила VOS = 0,8. У второго пациента на первые сутки после операции острота зрения составила VOS = 0,8. Оба пациента субъективно удовлетворены полученными зрительными функциями. Заключение. Таким образом, данные клинические случаи демонстрирует весьма успешную реализацию проведения факоэмульсификации катаракты с имплантацией ИОЛ у пациентов с несостоятельностью связок хрусталика.

Ключевые слова: подвывих хрусталика, дисперсивный вискоэластик, факоэмульсификация катаракты

Original article

doi: <https://doi.org/10.19163/1994-9480-2024-21-4-159-165>

Dispersive viscoelastic as an additional support in cataract surgery with incompetent of zonula ciliaris

S.O. Abdugaffarov¹ ✉, Yu.V. Grigoryeva¹, I.A. Ilinskaya², S.Yu. Kopayev¹

¹S.N. Fyodorov Eye Microsurgery Federal State Institution, Moscow, Russia

²Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russia

Abstract. To perform the review, a search of literature sources was analyzed in the PubMed abstract database using the keywords “cataract”, “lens subluxation”, “OVD” and data from Russian publications on the topic of the article for the period up to 2023 inclusive. There were 2 patients under observation: a 67 year old patient with a diagnosis of OS: Complicated cataract, grade 2 lens subluxation. Primary open-angle glaucoma 2a, operated on. Pseudoexfoliation syndrome. Visual acuity on admission vis OS = 0.2. The second patient, 68 years old, diagnosed with OS: Complicated cataract, grade 2 lens subluxation. Pseudoexfoliation syndrome. Visual acuity on admission OS = 0.1 n/k. Both patients underwent phacoemulsification with IOL implantation using dispersive viscoelastic as an additional support. Results: On the first day after surgery, the first patient’s uncorrected visual acuity was Vis OS = 0.8. In the second patient, on the first day after surgery, visual acuity was Vis OS = 0.8. Both patients were subjectively satisfied with the visual functions obtained. Conclusion: Thus, this clinical case demonstrates a very successful implementation of cataract phacoemulsification with IOL implantation in patients with lens ligament failure.

Keywords: lens subluxation, dispersive viscoelastic, phacoemulsification

Наличие подвывиха хрусталика является одним из наиболее неблагоприятных и осложняющих факторов в хирургии катаракты, который встречается в 5–15 % случаев [1]. Хирургия катаракты, осложненная патологией связочного аппарата хрусталика, является од-

ной из актуальных проблем микрохирургии глаза [2]. Катаракта осложняется подвывихом и сопровождается дефектом и растяжением связок хрусталика при наличии таких сопутствующих патологий, как перезревшая возрастная катаракта, миопия высокой степени,

© Абдугаффаров С.О., Григорьева Ю.В., Ильинская И.А., Копаев С.Ю., 2024

© Abdugaffarov S.O., Grigoryeva Yu.V., Ilinskaya I.A., Kopayev S.Yu., 2024

псевдоэкзофалиативный синдром, контузия глаза, глаукома, синдром Марфана, предшествующие операции на глазах (витрэктомия, трабекулэктомия) и др. [1, 2, 3].

Технология удаления хрусталика с подвывихом эволюционировала от реклинации до фемтолазер-ассистированной экстракции катаракты (ФЛАЭК) [4, 5]. Методы лечения подвывиха хрусталика менялись и совершенствовались не одно столетие [6, 7]. В XVI веке появляется методика, названная дисцизией. Она заключалась в повреждении капсулы хрусталика, запуске процессов резорбции хрусталикового вещества, сморщивании капсулы хрусталика и исключении его из оптической системы. С XVIII по XX век было предложено множество модификаций выполнения интра- и экстракапсулярной экстракции катаракты для менее травматичного захвата и удаления помутневшего хрусталика. Но лишь в 60-х годах XX века Чарльзом Келманом была разработана методика факоэмульсификации катаракты (ФЭК) [5, 8].

При подвывихе хрусталика для поддержания его капсулы используют капсулоретракторы, что сопряжено с травматизацией и нестабильностью передней камеры из-за дополнительных разрезов. При ослабленном связочном аппарате для повышения стабильности положения хрусталика имплантируют капсульные кольца до этапа фрагментации и эмульсификации ядра хрусталика [9, 10, 11], что усложняет удаление кортикальных масс, приводит к высокому риску наличия остаточных кортикальных масс, развитию послеоперационного иридоциклита или вторичной катаракты.

Внутрикапсульные сегменты, внутрикапсульные кольца различных модификаций для подшивания к склере, иридокапсулярные сегменты, используемые для удержания капсульного мешка, не приводят к сохранению неподвижной задней капсулы хрусталика во время факоэмульсификации, что сопряжено с дополнительной ее травматизацией [9, 12, 13]. Невозможность сохранения неподвижной задней капсулы хрусталика связано с возникновением синдрома интраоперационной девиации инфузионных потоков и симптома «патологической подвижности» задней капсулы при слабости связочного аппарата хрусталика и разрушении гиалоидно-капсулярной связки (связки Вигера) [14].

До 2000 г. в зарубежной литературе преобладал термин «вискоэластики», сменившейся позже на «*ophthalmic viscoelastic device*» (OVD), дословно – «офтальмологическое вискоэластичное устройство (инструмент)», что подчеркивает широту функций вискоэластиков в офтальмохирургии. Наибольший вклад в создание и применение вискоэластиков внес Balazs [15, 16]. В 1958 г. Balazs предложил использовать гиалуроновую кислоту в ходе операции по устранению отслойки сетчатки в качестве замены стекловидного тела, осуществив ее введение в витреальную полость [17]. Также в литературе описаны случаи применения

вискоэластика при имплантации ИОЛ и для поддержания объема передней камеры [18].

Вискоэластики (ВЭ) представляют собой фармакологически неактивные, прозрачные жидкости с высокой вязкостью и эластичностью, одновременно обладающие свойствами гелей и твердых тел [19]. Свойства вискоэластичных материалов описываются такими физическими понятиями, как вязкость и псевдопластичность. Псевдопластичность проявляется при взаимодействии ВЭ с ирригационными потоками жидкости. В 1998 г. появился класс вискоадаптивных материалов (Healon5), а в 2004 г. на рынок был выпущен DisCoVisc – дисперсный вископротектор с высокой вязкостью. Это потребовало пересмотра классификации, которая помимо вязкости включает, предложенный в 1998 г. Arshinoff и соавт., когезивнодисперсный индекс (CDI), по величине которого дисперсные вискоэластики имеют CDI ниже 30, а когезивные – выше 30 [20].

Когезивные ВЭ с высокой вязкостью представляют собой растворы гиалуроната натрия 1 % с высокой молекулярной массой. Наличие длинных цепочек обеспечивает большую плотность межмолекулярного связывания, благодаря чему материал перемещается единым конгломератом.

Дисперсные ВЭ обладают низкой вязкостью и представлены короткоцепочечным гиалуронатом натрия, который зачастую комбинируется с другим полимером (хондроитинсульфатом или гидроксипропилметилцеллюлозой) или даже заменяется на него. За счет меньшей длины цепочек образуется меньше молекулярных связей, поэтому молекулы слабо связаны друг с другом, материал может фрагментироваться. Следовательно, даже при средней скорости аспирации препарат плохо вымывается и за один раз удаляется лишь небольшое его количество.

Дисперсные ВЭ с низкой вязкостью характеризуются меньшей псевдопластичностью, чем когезивные ВЭ с высокой вязкостью. Дисперсивные вискоэластики в комбинации с хондроитинсульфатом предпочтительнее в силу того, что они имеют высокие адгезивные свойства и за счет меньшего молекулярного веса в отличие от гидроксипропилметилцеллюлозы риск послеоперационного повышения внутриглазного давления минимален при наличии небольших количеств в глазу [21, 22, 23].

К общепризнанным требованиям, предъявляемым к вискоэластикам в факохирургии, относят «легкость» введения и эвакуации, максимальную прозрачность, возможность поддержания объема передней камеры без затруднения циркуляции жидкости. Важным свойством ВЭ также является способность защищать ткани глаза, и в первую очередь задний эпителий роговицы (ЗЭР).

Факоэмульсификация катаракты через малый разрез методом Факочоп опирается на объемный ирригационный поток для поддержания передней камеры. Именно

из-за опоры со стороны задней капсулы и связочного аппарата хрусталика данная хирургическая методика безопасна и эффективна. При слабости связочного аппарата хрусталика страдает опорная функция со стороны не только задней капсулы, но и передней капсулы. Все вышеперечисленные методы стабилизации капсульного мешка при помощи дополнительных аксессуаров обеспечивают стабильное центрированное положение хрусталика во время факоэмульсификации ядра, но не позволяют создать опоры со стороны задней капсулы на этапах факоэмульсификации, ирригации-аспирации, и передней капсулы во время формирования непрерывного кругового капсулорексиса, а также сопряжены с дополнительной травматизацией роговицы и риском послеоперационного иридоциклита из-за риска остаточных кортикальных масс. Офтальмологические вискоэластичные устройства (инструменты), а именно дисперсивные вискоэластики, в силу своих физических свойств и химической структуры молекул, при введении их в пространство между экватором хрусталика и цилиарным телом, а также в ретролентальное пространство позволяют не только создать опору со стороны экватора хрусталика и задней капсулы без формирования дополнительных разрезов, но и обеспечивают стабильность передней камеры и защищают ЗЭР при факоэмульсификации катаракты с подвывихом хрусталика.

ЦЕЛЬ РАБОТЫ

Оценить особенность техники факоэмульсификации с имплантацией ИОЛ с применением дисперсивного вискоэластика в качестве дополнительной опоры.

МЕТОДИКА ИССЛЕДОВАНИЯ

Прооперированы 6 пациентов с подвывихом хрусталика второй и более степеней. Во всех случаях были запланированы 2 модели линзы: для внутрикапсулярной фиксации и для зрачковой фиксации. У двух пациентов капсульный мешок был удален на этапе ирригации-аспирации. У четырех пациентов операция проведена с имплантацией заднекамерной ИОЛ в капсульный мешок с подшиванием верхней гаптики к радужке.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Следует также отметить, что во всех случаях не произошло потери стекловидного тела и достигнуты высокие зрительные функции.

Клинический пример

С жалобами на снижение остроты зрения левого глаза пациент обратился в МНТК «Микрохирургия глаза» им. акад. С.Н. Фёдорова, г. Москва. Острота зрения левого глаза – 0,2 н/к. Из анамнеза диагноз глаукома с 2015 г. Непроницающая глубокая склерэктомия в 2022 г. в МНТК «Микрохирургия глаза» им. акад. С.Н. Фёдорова, г. Москва. При биомикроскопии левого

глаза фильтрационная подушка на 12 ч, роговица прозрачная, радужка атрофичная, зрачок круглой формы, псевдоэкзофолии по краю, выраженный иридофаконез. Хрусталик – помутнение в ядре и кортексе. ДЗН бледноват, границы четкие, сосуды сужены, ЭД – 0,7. Макулярная область – за флером. Глубина передней камеры составляла 2,5 мм, толщина хрусталика – 4,5 мм. Внутриглазное давление в норме. Больному выставлен диагноз: Осложненная катаракта, подвывих хрусталика 2 ст. Первичная открытоугольная глаукома II а, оперированная. Псевдоэкзофолиативный синдром.

Пациенту проведена факоэмульсификация катаракты левого глаза на аппарате Centurion фирмы Alcon (США). Предварительно запланированы ИОЛ CAN-60 (Alcon, США) оптической силой 21,5 дптр и РСПЗ оптической силой 20,5 дптр. Линза рассчитана по формуле Holladay по данным оптической биометрии.

После капельной и парабульбарной анестезии сформирован основной лимбальный разрез шириной 2 мм и длиной 2 мм на 11 часах и лимбальный парацентез на 2 часах. В переднюю камеру введен 0,2 мл 1%-го раствора Мезатона. Передняя камера заполнена раствором дисперсивного вискоэластика (сочетание гиалуроната натрия 3 % и хондроитинсульфата 4 %, когезивно-дисперсионный индекс <30; вязкость при нулевом сдвиге $V_0 < 10^4$ мПа × с), после канюля с вискоэластиком заведена за радужку и трансконъюнктивно введен дисперсивный вискоэластик в сторону ретролентального пространства – на 9 и на 3 часах до момента появления волны в ретролентальном пространстве в области экватора хрусталика, что обеспечивает интраоперационную стабильность хрусталика. Цистотомом через основной разрез в центре передней капсулы сформирована капсулотомия. Через парацентез введен вспомогательный инструмент (чоппер с закругленным концом) и при умеренном надавливании на ядро хрусталика для дополнительной стабилизации хрусталика сформирован непрерывный круговой капсулорексис цистотомом диаметром 5,5 мм. После шадящей гидродиссекции и гидроделиниации ротация ядра не проведена с целью профилактики дополнительного диализа цинновых связей. Произведена факофрагментация и эмульсификация ядра хрусталика по методу «горизонтальный факочоп». После чего повторно стабилизирован капсульный мешок, введением адгезивного вискоэластика в переднюю камеру и капсульный мешок, одномоментно с проведением вискодиссекции кортикальных масс, а также трансконъюнктивно в ретролентальное пространство. После аспирации хрусталиковых масс произведена имплантация внутрикапсулярного кольца и ИОЛ при помощи инжектора в капсульный мешок. Для профилактики децентрации и дислокации комплекса «ИОЛ + капсульный мешок» в позднем послеоперационном периоде произведено подшивание верхней гаптики ИОЛ к радужке (рис.).

После вымывания вискоэластика проведена гидратация парацентеза и основного разреза. Щадящая техника операции и применение дисперсивного вискоэластика позволили добиться стабильности капсульного мешка на всех этапах хирургии катаракты.

В первые сутки после операции левого глаза роговица прозрачная, положение ИОЛ правильное, центрированная передняя камера средней глубины, зрачок круглый, шов на радужке стабилен, рефлекс с глазного дна розовый. Рефракция составила sph -0,75 cyl -0,25 ax 30; некорригированная острота зрения – 0,8. Внутриглазное давление 18 мм рт. ст.

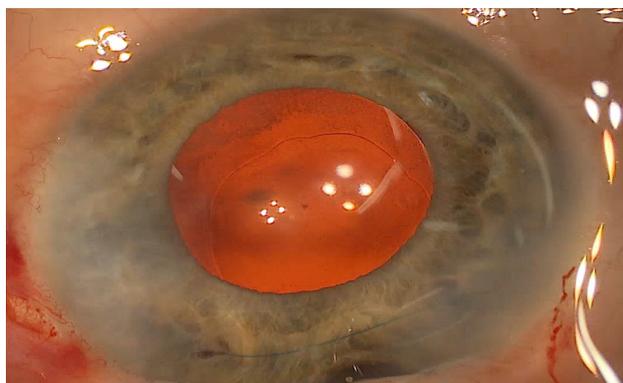


Рис. Заднекамерная интраокулярная линза CAN-60 в капсульном мешке, подшитая к радужке на 12 часов

Вискостабилизация – техника, обеспечивающая стабильность хрусталика на всех этапах хирургии катаракты. С момента появления термина «Вискохирургия» в 1979 г. область применения вискоэластиков очень сильно увеличилась, в частности в хирургии катаракты.

По мнению Dick и Schwenn (2000), вискоэластики применяли в хирургии катаракты для решения таких задач, как защита ЗЭР от прямого контакта с фрагментами хрусталика и ирригационной жидкости, увеличение и поддержание глубины передней камеры с репозицией иридо-хрусталиковой диафрагмы и стекловидного тела, расширение зрачка (вискомидрiaz), смещение края передней капсулы и профилактика его сворачивания, разделение передних и задних синехий, вискодиссекция ядра хрусталика, облегчение вращения ядра в капсульной сумке, выведение ядра при инъекции ВЭ под него, наполнение и расправление капсульного мешка и передней камеры для имплантации ИОЛ в капсульном мешке, в правильном положении. По мере развития хирургии область применения ВЭ также расширилась. В настоящее время различные виды вискоэластиков, а именно дисперсивные, применяются для проведения заднего непрерывного кругового капсулорексиса [16], для наполнения капсульного мешка и передней камеры дисперсивным вискоэластиком в случаях подвывиха хрусталика

на этапе ирригации-аспирации (Chang), для безопасного проведения непрерывного кругового капсулорексиса и удаления фрагментов хрусталика с применением различных вискоэластиков получившая широкое распространение методика Softshell [19], для отделения вещества хрусталика от капсульной сумки, получившая название вискодиссекция в случаях заднекапсурной катаракты [21], для блокировки дисперсивным вискоэластиком дефекта связок или поддержки ядра в случаях разрыва задней капсулы. Также, доктором Ричардом Паккардом, членом Королевского хирургического колледжа, предложена техника задней левитации при помощи вискоэластика «Вискот», обеспечивающая дополнительную опору для хрусталика при проведении факоэмульсификации [24]. Появление в офтальмохирургии такого синдрома, как синдром интраоперационной девиации ирригационного потока, проявляющийся при наличии подвывиха хрусталика и разрушении гиалоидно-капсулярной связки (связки Вигера), дало новый виток развития в применении вискоэластиков для снижения риска разрыва задней капсулы и трансконъюнкционной миграции фрагментов хрусталика [25].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Метод интраоперационной вискостабилизации капсульного мешка дает возможность создать опору не только со стороны передней капсулы, но и задней, которая значительно снижается при слабости связочного аппарата хрусталика, создает барьер дисперсивным вискоэластиком между стекловидным телом и задней капсулой, что позволяет сохранить переднюю гиалоидную мембрану интактной, снизить риск потери стекловидного тела, снизить риск послеоперационного повышения внутриглазного давления.

СПИСОК ИСТОЧНИКОВ

1. Егоров В.В., Тонконогий С.В., Данилов О.В. Ультразвуковая биомикроскопия в предоперационной диагностике слабости цинновых связок у пациентов с сочетанием возрастной катаракты и псевдоэкзофолиативного синдрома. *Новые технологии диагностики и лечения заболеваний органа зрения в Дальневосточном регионе: Сборник научных работ*. Хабаровск, 2013. С. 142–147.
2. Паштаев Н.П. Хирургия подвывихнутого и вывихнутого в стекловидное тело хрусталика. Чебоксары: ГОУ ИУВ, 2007. 92 с.
3. Crema A.S. Femtosecond laser-assisted cataract surgery in patients with Marfan syndrome and subluxated lens. *Journal of Refractive Surgery*. 2015;31(5.):338–341.
4. Анисимова С.Ю., Анисимов С.И., Трубилин В.Н. и др. Фемтолазерное сопровождение хирургии катаракты. М., 2013. 14 с.
5. Надыргулова А.Р., Невейцева О.А. История развития хирургии катаракты. *Вестник Совета молодых учёных и специалистов Челябинской области*. 2016;3:14.

6. Паштаев Н.П. Хирургическое лечение патологии хрусталика и радужки на основе имплантации комбинированной ИОЛ: автореф. дис. ... д-ра мед. наук. М., 1999. 48 с.

7. Паштаев Н.П. Ленсектомия подвывихнутого и вывихнутого в стекловидное тело хрусталика: автореф. дис. ... канд. мед. наук. М., 1986. 24 с.

8. Батьков Е.Н. Имплантация эластичной заднекамерной интраокулярной линзы при несостоятельности капсульно-связочного аппарата хрусталика: автореф. дис. ... канд. мед. наук. Учреждение Российской академии наук НИИ глазных болезней РАМН, 2010. 24 с.

9. Yang C.S., Chao Y.J. Long-term outcome of combined vitrectomy and transscleral suture fixation of posterior chamber intraocular lenses in the management of posteriorly dislocated lenses. *Journal of the Chinese Medical Association*. 2016;79(8):5.

10. Park H.J., Lee H., Kim do W. Effect of Co-Implantation of a Capsular Tension Ring on Clinical Outcomes after Cataract Surgery with Monofocal Intraocular Lens Implantation. *Yonsei Medical Journal*. 2016;57(5):42.

11. Джаши Б.Г., Исакова И.А. Имплантация капсульных колец в хирургии катаракты на фоне дистрофических изменений и повреждения связочного аппарата хрусталика. *Современные технологии катарактальной и рефракционной хирургии: Сборник научных статей*. 2013:59–62.

12. Lam D.S., Young A.L., Leung A.T. et al. Scleral fixation of a capsular tension ring for severe ectopia lentis. *Journal of cataract and refractive surgery*. 2000;26:609–612. doi: 10.1016/S0886-3350(99)00403-4.

13. Малюгин Б.Э., Головин А.В., Узунян Д.Г. и др. Особенности техники и результаты микроинвазивной факоэмульсификации с использованием оригинальной модели внутрикапсульного кольца у пациентов с обширными дефектами связочного аппарата хрусталика. *Офтальмология*. 2011;3:22–26.

14. Фабрикантов О.Л., Николашин С.И., Пирогова Е.С. Симптом «патологической подвижности» задней капсулы. *Офтальмология*. 2018;3:13–18.

15. Balazs E.A. Physical chemistry of hyaluronic acid. *Federation proceedings*. 1958;17(4):1086–1093.

16. Szirmai J.A., Balazs E.A. Studies on the structure of the vitreous body. III. Cells in the cortical layer. *A.M.A. archives of ophthalmology*. 1958;59(1):34–48.

17. Balazs E.A., Freeman M.I., Kloti R. et al. Hyaluronic acid and replacement of vitreous and aqueous humor. *Modern Problems In Ophthalmology*. 1972;10:3–21.

18. Miller D., O'Connor P., Williams J. Use of N-hyaluronate during intraocular lens implantation in rabbits. *Ophthalmic surgery*. 1977;8(6):58–61.

19. Arshinoff S. New terminology: ophthalmic viscosurgical devices. *Journal of cataract and refractive surgery*. 2000;26(5):627–628.

20. Arshinoff S.A., Jafari M. New classification of ophthalmic viscosurgical devices-2005. *Journal of cataract*

and refractive surgery. 2005;31(11):2167–2171. doi: 10.1016/j.jcrs.2005.08.056.

21. Burke S., Sugar J., Farber M.D. Comparison of the effects of two viscoelastic agents, Healon and Viscoat, on postoperative IOP after penetrating keratoplasty. *Ophthalmic surgery*. 1990;21:821–826.

22. Анисимов С.И., Анисимова С.Ю., Анисимова Н.С. Раствор – протектор роговицы и других поверхностей глаза. Патент RU 2585956, 10.06.2016. URL: https://yandex.ru/patents/doc/RU2585956C1_20160610RU2585956C1.

23. Волик С.А., Каде А.Х., Чудилова Г.А. и др. К вопросу о выборе вискоэластика в шунтирующей хирургии глаукомы. *Кубанский научный медицинский вестник*. 2015;2(151):28–32.

24. Чанг Д. Фако-чоп и другие современные техники хирургии катаракты. Варианты стратегий хирургии осложнённых катаракт. Перевод с англ. Д. Джабер. Под ред. Б.Э. Малюгина. М., 2019. 412 с.

25. Малюгин Б. Э., Мельник М. А., Анисимова Н. С. и др. Способ факоэмульсификации катаракты, обеспечивающий профилактику и купирование синдрома интраоперационной девиации ирригационного потока. Патент RU 2754517. 02.09.2021. URL: https://yandex.ru/patents/doc/RU2754517C1_20210902

REFERENCES

1. Egorov V.V., Tonkonogiy S.V., Danilov O.V. Ultrasound biomicroscopy in preoperative diagnosis of weakness of cinnamon ligaments in patients with a combination of age-related cataract and pseudoexfoliative syndrome. *Novye tekhnologii diagnostiki i lecheniya zabolevaniy organa zreniya v Dal'nevostochnom regione: Sbornik nauchnykh rabot = New technologies of diagnostics and treatment of diseases of the organ of vision in the Far Eastern region: Collection of scientific papers*. Khabarovsk, 2013:142–147. (In Russ.).

2. Pashtaeв N.P. Surgery of the lens subluxated and dislocated in the vitreous body. *Cheboksary*, 2007. 92 с (In Russ.).

3. Crema A.S. Femtosecond laser-assisted cataract surgery in patients with Marfan syndrome and subluxated lens. *Journal of Refractive Surgery*. 2015;31(5.):338–341.

4. Anisimova S.Y., Anisimov S.I., Trubilin V.N. et al. Femto-laser support of cataract surgery. Moscow, 2013. 14 p. (In Russ.).

5. Nadyrgulova A.R., Neveytseva O.A. History of cataract surgery development. *Vestnik Soveta molodykh uchenykh i spetsialistov Chelyabinskoi oblasti*. 2016;3:14. (In Russ.).

6. Pashtaeв N.P. Surgical treatment of pathology of the crystalline lens and iris on the basis of implantation of combined IOL. Dissertation abstract of the Doctor of Medical Science. Moscow, 1999. 48 p. (In Russ.).

7. Pashtaeв N.P. Lensectomy of the subluxated and dislocated crystalline lens in the vitreous body. Dissertation abstract of the Candidate of Medical Sciences. Moscow, 1986. 25 p. (In Russ.).

8. Batkov E.N. Implantation of elastic posterior chamber intraocular lens at insolvency of capsule-ligamentous

apparatus of the crystalline lens. Dissertation abstract of the Candidate of Medical Sciences. Institution of the Russian Academy of Sciences Research Institute of Eye Diseases of RAMS, 2010. (In Russ.).

9. Yang C.S., Chao Y.J. Long-term outcome of combined vitrectomy and transscleral suture fixation of posterior chamber intraocular lenses in the management of posteriorly dislocated lenses. *Journal of the Chinese Medical Association*. 2016;79(8):5.

10. Park H.J., Lee H., Kim do W. Effect of Co-Implantation of a Capsular Tension Ring on Clinical Outcomes after Cataract Surgery with Monofocal Intraocular Lens Implantation. *Yonsei Medical Journal*. 2016;57(5):42.

11. Jashi B.G., Isakova I.A. Implantation of capsular rings in cataract surgery against the background of dystrophic changes and damage to the lens ligamentous apparatus. *Sovremennye tekhnologii kataraktal'noi i refraktsionnoi khirurgii: Sbornik nauchnykh statei = Modern technologies of cataract and refractive surgery: Collection of scientific articles*. 2013:59–62. (In Russ.).

12. Lam D.S., Young A.L., Leung A.T. et al. Scleral fixation of a capsular tension ring for severe ectopia lentis. *Journal of cataract and refractive surgery*. 2000;26:609–612. doi: 10.1016/s0886-3350(99)00403-4.

13. Malyugin B.E., Golovin A.V., Uzunyan D.G. et al. Features of technique and results of microinvasive phacoemulsification using the original model of intracapsular ring in patients with extensive defects of lens ligamentous apparatus. *Oftal'mologiya = Ophthalmology*. 2011;3:22–26. (In Russ.).

14. Fabrikantov O.L., Nikolashin S.I., Pirogova E.S. Symptom of “pathologic mobility” of the posterior capsule. *Oftal'mologiya = Ophthalmology*. 2018;3:13–18. (In Russ.).

15. Balazs E.A. Physical chemistry of hyaluronic acid. *Federation proceedings*. 1958;17(4):1086–1093.

16. Szirmai J.A., Balazs E.A. Studies on the structure of the vitreous body. III. Cells in the cortical layer. *A.M.A. archives of ophthalmology*. 1958;59(1):34–48.

17. Balazs E.A., Freeman M.I., Kloti R. et al. Hyaluronic acid and replacement of vitreous and aqueous humor. *Modern Problems In Ophthalmology*. 1972;10:3–21.

18. Miller D., O'Connor P., Williams J. Use of Na-hyaluronate during intraocular lens implantation in rabbits. *Ophthalmic surgery*. 1977;8(6):58–61.

19. Arshinoff S. New terminology: ophthalmic viscosurgical devices. *Journal of cataract and refractive surgery*. 2000;26(5):627–628.

20. Arshinoff S.A., Jafari M. New classification of ophthalmic viscosurgical devices-2005. *Journal of cataract and refractive surgery*. 2005;31(11):2167–2171. doi: 10.1016/j.jcrs.2005.08.056.

21. Burke S., Sugar J., Farber M.D. Comparison of the effects of two viscoelastic agents, Healon and Viscoat, on post-operative IOP after penetrating keratoplasty. *Ophthalmic surgery*. 1990;21:821–826.

22. Anisimov S.I., Anisimova S.Yu., Anisimova N.S. The solution is a protector of the cornea and other surfaces of the eye. Patent RU 2585956, 10.06.2016. (In Russ.) URL: https://yandex.ru/patents/doc/RU2585956C1_20160610RU2585956C1.C1

23. Volik S.A. Kade A.H., Chudilova G.A. et al. On the choice of viscoelastic in glaucoma bypass surgery *Kubanskii nauchnyi meditsinskii vestnik = Kuban Scientific Medical Bulletin*. 2015;2(151):28–32. (In Russ.).

24. Chang D. Fako-chop and other modern cataract surgery techniques. Options for strategies for surgery of complicated cataracts. Translation from English by D. Jaber. Ed. B.E. Malyugina. Moscow, 2019. 412 p. (In Russ.)

25. Malyugin B.E., Melnik M.A., Anisimova N.S. et al. Method of cataract phacoemulsification providing prevention and relief of irrigation flow intraoperative deviation syndrome. Patent RU 2754517. 02.09.2021. URL: https://yandex.ru/patents/doc/RU2754517C1_20210902. (In Russ.).

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

Информация об авторах

Сайидаборбек Ойбек угли Абдугаффаров – ординатор, Микрохирургия глаза имени академика С.Н. Фёдорова, Москва, Россия; ✉ sayidaborbek@mail.ru, <https://orcid.org/0009-0002-7097-6503>

Юлия Валериевна Григорьева – врач-офтальмолог, аспирант, Микрохирургия глаза имени академика С.Н. Фёдорова, Москва, Россия; prostoboss2202@bk.ru, <https://orcid.org/0000-0001-5075-0772>

Ирина Анатольевна Ильинская – кандидат медицинских наук, врач-офтальмохирург, доцент кафедры офтальмологии факультета дополнительного профессионального образования института непрерывного образования и профессионального развития Российской национальной исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова, Москва, Россия; elff6@rambler.ru, <https://orcid.org/0000-0002-2921-9781>

Сергей Юрьевич Копаев – доктор медицинских наук, доцент, заведующий отделом хирургии хрусталика и интраокулярной коррекции, Микрохирургия глаза имени академика С.Н. Фёдорова, Москва, Россия; kopayessu@yahoo.com, <https://orcid.org/0000-0001-5085-6788>

Статья поступила в редакцию 13.09.2024; одобрена после рецензирования 05.11.2024; принята к публикации 18.11.2024.

Competing interests. The authors declare that they have no competing interests.

Information about the authors

Sayidabrorbek O. Abdugaffarov – Resident, Academician S.N. Fedorov Eye Microsurgery, Moscow, Russia; sayidabrorbek@mail.ru, <https://orcid.org/0009-0002-7097-6503>

Yulia V. Grigorieva – ophthalmologist, postgraduate student, Eye Microsurgery named after Academician S.N. Fedorov, Moscow, Russia; prostoboss2202@bk.ru, <https://orcid.org/0000-0001-5075-0772>

Irina A. Ilinskaya – Candidate of Medical Sciences, Ophthalmic Surgeon, Associate Professor of the Department of Ophthalmology, Faculty of Continuing Professional Education, Institute of Continuing Education and Professional Development, Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russia; elff6@rambler.ru, <https://orcid.org/0000-0002-2921-9781>

Sergey Yu. Kopayev – MD, Associate Professor, Head of the Department of Lens Surgery and Intraocular Correction, Academician S.N. Fedorov Eye Microsurgery, Moscow, Russia; kopayessu@yahoo.com, <https://orcid.org/0000-0001-5085-6788>

The article was submitted 13.09.2024; approved after reviewing 05.11.2024; accepted for publication 18.11.2024.

В ПОМОЩЬ ПРАКТИЧЕСКОМУ ВРАЧУ

Научная статья

УДК 616.74-001.5:616.61

doi: <https://doi.org/10.19163/1994-9480-2024-21-4-166-172>

Клинический случай рабдомиолиза, осложнившегося острым почечным повреждением

М.Е. Стаценко¹, И.Ю. Стаценко¹, Ю.И. Стаценко², В.В. Скворцов¹, В.С. Сергеев¹ ✉¹ Волгоградский государственный медицинский университет, Волгоград, Россия² Волгоградская областная клиническая больница № 1, Волгоград, Россия

Аннотация. Данная статья посвящена вопросам этиологии, патогенеза, классификации, описанию клинической картины, подходам к диагностике и лечению такого клинико-лабораторного синдрома, как рабдомиолиз. Для подробного ознакомления с данной нозологией мы предоставляем разбор клинического случая, где постарались изложить основные аспекты и опорные моменты своевременной и достоверной постановки диагноза, а также возможные примеры диагностики и лечения. Приведенный клинический пример позволяет проследить процесс развития заболевания в конкретном случае, возможности современных методов исследования в диагностике данной патологии, а также оценить эффективность проведенной терапии.

Ключевые слова: рабдомиолиз, миоглобинурия, миоглобин, почечная недостаточность, полиорганная недостаточность

GUIDE FOR GENERAL PRACTITIONERS

Original article

doi: <https://doi.org/10.19163/1994-9480-2024-21-4-166-172>

Rhabdomyolysis clinical case, complicated by acute renal injury

M.E. Statsenko¹, I.Y. Statsenko¹, Yu.I. Statsenko², V.V. Skvortsov¹, V.S. Sergeev¹ ✉¹ Volgograd State Medical University, Volgograd, Russia² Volgograd Regional Clinical Hospital No.1, Volgograd, Russia

Abstract. This article is devoted to the issues of etiology, pathogenesis, classification, description of the clinical picture, approaches to the diagnosis and treatment of such a clinical and laboratory syndrome as rhabdomyolysis. For a detailed acquaintance with this nosology, we provide an analysis of a clinical case, where we tried to set out in detail the main aspects and key points of a timely and correct diagnosis, as well as possible examples of diagnostic treatment. The given clinical example allows us to trace the development of the disease in a particular case, the possibilities of modern research methods in the diagnosis of this pathology, as well as to evaluate the effectiveness of the therapy.

Keywords: rhabdomyolysis, myoglobinuria, myoglobin, renal failure, multiple organ failure

Рабдомиолиз (миоглобинурия с почечной недостаточностью) – клинико-лабораторный синдром, который развивается вследствие повреждения скелетной мускулатуры с выделением клеточного содержимого миоцитов и появлением в результате этого в крови свободного миоглобина (миоглобинемия) [1]. Миоглобин крови фильтруется клубочками почек и появляется в моче, что может приводить к развитию острого повреждения почек (ОПП). Причиной этого могут быть прямые или непрямые повреждения скелетных мышц. Рабдомиолиз также приводит к синдрому полиорганной недостаточности (ПОН).

Несмотря на многообразие причин и факторов, приводящих к некрозу скелетной мускулатуры, механизм этого состояния един и сводится к деструкции миоцита с попаданием клеточного содержимого в систему кровообращения. Одной из причин развития этого могут быть метаболические миопатии, общей

особенностью которых является дефицит доставки энергии к мышцам вследствие дефекта генов [2]. В результате чего в тканях образуется дефицит АТФ, что в свою очередь приводит к распаду мышечных клеток, и в кровоток высвобождается свободный миоглобин. Миоглобин высокотоксичен, и при его нахождении в свободном состоянии в системном кровотоке его крупные молекулы могут закупоривать каналы почек и приводить к их некрозу, также не давая связываться гемоглобину эритроцитов с молекулами кислорода, при этом нарушается передача O₂ к тканям, что приводит к развитию тканевой гипоксии [3].

Степень поражения мышц может быть различной, от субклинических форм с повышением активности креатинфосфокиназы до критического клинического состояния, сопровождающегося отеком интерстиция и мышечных клеток, сокращением объема внутрисосудистой жидкости и пигментной нефропатией с развитием

острой почечной недостаточности. По этой причине рабдомиолиз рассматривается как ведущая причина развития ОПП [4].

В начале 1970-х годов был описан нетравматический рабдомиолиз как потенциальная причина острой почечной недостаточности ОПН [4]. Среди причин рабдомиолиза различают травматический вариант, к которому можно отнести повреждения при чрезмерных мышечных нагрузках, воздействия электрического тока, гипертермию, окклюзию и гипоперфузию мышечных сосудов, и нетравматический вариант, встречающийся при метаболических миопатиях, некоторых инфекциях, воздействии лекарств и токсинов, электролитных нарушениях и эндокринных расстройствах.

Различают травматическую и нетравматическую миоглобинурию. Травматическая миоглобинурия развивается при синдроме длительного раздавливания (СДР) [5]. Вариантом краш-синдрома, при котором отмечается миоглобинурия, является синдром позиционного сдавливания, который развивается при длительном пребывании в фиксированной позе на твердой поверхности. Его возникновению способствуют отравления ядами наркотического действия, релаксации скелетной мускулатуры в период наркоза или комы [6]. Травматическая миоглобинурия возникает также при обширных мышечных некрозах при термических поражениях и электротравме.

К нетравматической миоглобинурии относят синдром Мейер – Бетца, возникающий после перенапряжения мышц, чаще голени и бедра, режеспины и плеча природа которого до конца не ясна. Миоглобинурический миозит – редкое первичное поражение мышц неизвестной этиологии; синдром гликолитической миопатии – редкая наследственная ферментопатия, приводящая к неспособности утилизации гликогена до молочной кислоты [7].

Клиническими проявлениями данной патологии являются: мышечная слабость, миалгия и, возможно, появление красной мочи.

Макроскопическая картина характеризуется увеличением в объеме пораженных скелетных мышц и их резкой отечностью, особенно заметной на верхних и нижних конечностях. На разрезе участки поражения мышц имеют вид очагов ишемического некроза, отличающихся от обычного инфаркта неправильными очертаниями [8].

Микроскопически на ранних стадиях обнаруживают эритроцитарные стазы и тромбозы капилляров, коагуляционный некроз мышечных волокон, на фоне которого развивается лейкоцитарная и гистиоцитарная реакция, в дальнейшем в участках некроза определяют отложение извести и разрастание грануляционной ткани по периферии. При благоприятном исходе участки некроза замещаются фиброзной тканью, что при больших масштабах поражения приводит к резкому снижению функции мышцы [3].

Диагностика рабдомиолиза, осложненного миоглобинурической почечной недостаточностью, строится на анализе клинических симптомов, лабораторных данных и результатов инструментального исследования. Миоглобинемия не проявляется без рабдомиолиза, однако рабдомиолиз не всегда сопровождается видимой миоглобинурией. Миоглобин (МГ) является причиной изменения цвета мочи, но не изменяет цвета плазмы [9]. В норме в крови содержание миоглобина незначительно (от 7 до 85 нг/мл), и поскольку миоглобин содержится в мышечных волокнах, то появление его в крови свидетельствует о поражении мышечной ткани. Появление миоглобина в моче свидетельствует об обширном выбросе миоглобина в кровь (свыше 1500–3000 нг/мл). Окрашивание мочи в красный цвет происходит при повышении МГ в сыворотке крови свыше 250 нг/мл [10].

Второй по значимости показатель – креатинфосфокиназа (*КФК*). В процессе рабдомиолиза в системный кровоток выделяется чрезвычайно большое количество КФК, содержащейся в поперечнополосатой мускулатуре, поэтому при дезинтеграции мышечных клеток она высвобождается в кровоток. В связи с чем КФК рассматривается как стандартный метод оценки состояния мышечной ткани [8]. В норме ее уровень составляет менее 130 Ед/л, но при рабдомиолизе происходит ее выход из скелетных мышц в системный кровоток, достигая пика на 3–5-е сут. и возвращаясь к исходному уровню на 6–10-е сут. [1].

Также в крови при рабдомиолизе выявляется цитолитический лабораторный синдром (гемоглобинемия, рост активности ЛДГ, АСТ, АЛТ, гиперфосфат- и гиперкалиемия), определяется метаболический ацидоз, рост в крови продуктов азотистого обмена (мочевина, мочевая кислота и креатинин). Лучевое исследование может выявить эхографические признаки отека и дистрофии в мышцах, на КТ и МРТ – деструкция мягких тканей [6].

Основой успешного лечения является коррекция первичных нарушений, вызвавших полиорганную недостаточность. Лечение включает комплекс мер системной и локальной терапии. Главным является сохранение функции почек, что возможно при раннем начале инфузионной терапии (в течение 6 часов от момента действия повреждающего агента). Целью является достижение темпа диуреза не менее 300 мл/ч [11].

Другим важным моментом терапии является элиминация продуктов миолиза, что достигается водной нагрузкой и стимуляцией диуреза при помощи введения маннитола или иных диуретиков, которые ускоряют элиминацию токсических продуктов, а также гемодиализ при остром почечном повреждении.

В качестве иллюстрации приводим **клиническое наблюдение**.

Пациентка С.Е.В., 50 лет. Жалобы при поступлении в стационар Киквидзенской ЦРБ на боли распирающего характера в правой нижней конечности, отек

правой голени и нижней трети правого бедра, гипопарестезии правой стопы, снижение опорной функции правой нижней конечности, подташнивание.

Анамнез заболевания: со слов, заболела остро утром 25.04.2022 г., после пробуждения отметила отек и боли в правой голени, снижение опорной функции правой нижней конечности, по поводу чего обратилась в ЦРБ по месту постоянного жительства, была госпитализирована, выполнено УЗИ вен правой голени и выявлен тромбоз глубоких вен правой голени и подколенной вены (согласно представленной выписке), проводилось консервативное лечение – гепарин, инфузионная терапия.

27.04.2022 г. отмечено появление кожных элементов на правой голени и нижней трети бедра в виде булл, также была отмечена олигурия и патологические изменения в биохимических показателях крови, характерные для почечного повреждения, по поводу чего больная доставлена санитарным транспортом отделения медицинской эвакуации ГКБСМП №25 в приемное отделение областной больницы.

Анамнез жизни: имеющиеся хронические заболевания – варикозная болезнь поверхностных вен нижних конечностей, вторичный послеоперационный гипотиреоз (в 2019 году в онкодиспансере оперирована по поводу заболевания щитовидной железы в объеме тиреоидэктомии), принимает заместительную терапию – L-тироксин 125 мг 1 раз в сутки. В марте 2022 г. была обследована во флебологической клинике на предмет варикозной болезни, по результатам проведенного обследования показаний к оперативному лечению не установлено, больная затем обратилась в одну из частных клиник по поводу варикоза вен правой нижней конечности, проводилось лечение в объеме склерооблитерации (выписки не предоставлено).

Аллергологический анамнез: не отягощен. Вредные привычки: не имеет.

Данные объективного обследования. Настоящее состояние: относительно удовлетворительное; положение: вынужденное; сознание: сохранено; в пространстве: ориентирована; питание: нормальное; телосложение: нормостеническое; кожа и видимые слизистые (окраски): обычной окраски; температура тела: 36,5 °С. Артериальное давление: 125/70 мм рт. ст. ЧДД: 16. ЧСС: 76 уд./мин, ритм правильный.

В легких: дыхание: везикулярное; хрипы: нет; крепитация: нет; шум трения плевры: нет. Перкуторный звук ясный легочный по всем полям.

Сердечно-сосудистая система. Тоны сердца: ясные, ритм правильный. Пищеварительная система: язык: влажный, чистый; живот: не вздут; безболезненный; участвует в акте дыхания; мягкий; селезенка: не пальпируется; печень: пальпируется по краю реберной дуги.

Поколачивание по пояснице: безболезненно; периферические отеки: да; стул: оформлен; регуляр-

ный; мочеиспускание: по уретральному катетеру, за сутки наблюдения – 1000 мл, цвет мочи – желтый. Периферические лимфоузлы: не увеличены.

Локальный статус при поступлении в ГБУЗ ВОКБ № 1: пациентка передвигается самостоятельно, хромя на правую нижнюю конечность, отмечая боль и мышечную слабость в ней. Отек правого бедра +8,0 см, правого коленного сустава +6,0 см, правой голени +6,0 см, правой стопы +3,0 см. Кожные покровы напряженные, отек плотный, отмечается гиперемия. По задней поверхности голени и подколенной области отмечается буллезный дерматит, буллы наполнены серозным содержимым. Движения в пальцах правой стопы болезненны, отмечается гипестезия тыльной поверхности правой стопы.

Локальный статус при осмотре: имеется увеличение в объеме правой голени с разностью периметров 4–5 см справа, проксимальнее разности не наблюдается, усиление сети поверхностных вен на правой бедре, на передней брюшной стенке и лобке визуальной разницы сторон достоверно не определяется, варикозной трансформации в проекции ствола и притоков малой и большой подкожной вены не отмечено, единичные элементы внутрикожного ретикулярного варикоза на бедрах и голенях с обеих сторон.

Пulsация артерий верхних конечностей, головы и шеи отчетливая, без разницы сторон, шумов при аускультации не определяется. На левой нижней конечности pulsация артерий отчетлива на всех уровнях, слева отчетлива в области паховой складки, на подколенной артерии ослаблена, на задней большеберцовой артерии отчетлива, на артерии тыла стопы достоверно не определяется, возможно, по причине плотного отека.

Отмечается умеренная диффузная пальпаторная болезненность задней группы мышц правой голени. Стопы теплые, обычной окраски, без признаков нарушения артериального кровообращения (компенсация), отмечается гипопарестезия пальцев правой стопы, активные движения не ограничивает, но со слов они несколько затруднены, контрактур нет.

По задней поверхности правой голени и нижней трети правого бедра имеются множественные тонкостенные буллы с серозным содержимым, без признаков перифокального воспаления, с четкими границами.

Предварительный диагноз 27.04.22: код N17.8 согласно МКБ-10, острое почечное повреждение от 25.04.2022 г., неолигурическая форма (предположительно токсическое воздействие). Сопутствующий диагноз: I80.2, тромбоз глубоких вен правой нижней конечности с поражением бедренно-подколенного сегмента? Ретикулярный внутрикожный варикоз обеих нижних конечностей; С73, ЗНО щитовидной железы, оперативное лечение от 2019 г.

Назначено лечение: диета № 7, фуросемид 40 мг в/в утром, эссенциале в/в капельно ежедневно, энок-

сапарин 0,8 мг ежедневно, детралекс 1000 мг в сутки, кеторол 1,0 в/м при болях.

Проведенные исследования в первые дни госпитализации

27.04.2022 г. RBC (эритроциты) 3,51 (норма: 3,9–4,7), HGB (гемоглобин) 116 (норма: 120–140), HCT (гематокрит) 38,8 (норма: 36–42), MCV (средний объем эритроцитов) 110 (норма: 80–100), MCH (среднее содержание гемоглобина в эритроците) 33,1 (норма: 27–31), MCHC (средняя концентрация гемоглобина в эритроците) 300 (норма: 300–380), PLT (тромбоциты) 151 (норма: 150–400), WBC (лейкоциты) 5,2 (норма: 4–9), базофилы 0, эозинофилы 0, нейтрофилы палочкоядерные 1, нейтрофилы сегментоядерные 91 (норма 47–72), лимфоциты 7 (норма: 19–37), моноциты 1 (норма: 3–11), СОЭ 41 мм/ч. Анизцитоз умеренно выраженный, с преобладанием макроцитов (11–20 %).

Аспаратаминотрансфераза (АсАТ) 105,6 ЕД (норма <35), аланинаминотрансфераза (АлАТ) 115,2 ЕД (норма <35), билирубин общий 12,8 мкмоль/л, альфа-амилаза общая 42,5 ЕД (норма: 28–100), глюкоза в сыворотке крови 7,12 ммоль/л, креатинин крови 400,3 мкмоль/л (норма: 58–96 мкмоль/л), мочевины крови 11,8 ммоль/л (норма: 2,8–7,2).

28.04.2022 г. Растворимые фибрин-мономерные комплексы. РФМК – положительно (норма: отрицательно), общий белок 59,7 г/л (норма: 66–83), глюкоза в сыворотке крови 5,96 ммоль/л, исследование уровня калия в крови – 4,26 ммоль/л (норма: 3,5–5,1), мочевины крови 459,7 ммоль/л (норма: 154,7–357), исследование уровня натрия в крови – 136,5 ммоль/л (норма: 136–146), исследование уровня неорганического фосфора в крови – 2,04 ммоль/л (норма: 0,81–1,45), исследование уровня общего кальция в крови – 1,09 ммоль/л (норма: 2,2–2,65), щелочная фосфатаза (ЩФ) 53,1 мккат/л (норма: 30–120), холестерин общий 3,53 ммоль/л (норма: 3,8–5,2).

28.04.2022 г. Общий анализ мочи: объем 40 мл, прозрачная, цвет желтый, относительная плотность 1010, pH 6,5, белок 0,641 г/л, глюкоза – нет, кетоновые тела – нет, эпителий плоский – большое количество, лейкоциты 30–35 в поле зрения, эритроциты 20–25 в поле зрения.

28.04.2022 г. Цитологическое исследование синовиальной жидкости. Протокол цитологического исследования синовиальной жидкости – оксифильное вещество, лейкоциты 0–1–3 в поле зрения, гистиоциты, макрофаги.

29.04.2022 г. Исследование уровня тропонинов в крови. Тропонин I = 0,03 мкмоль/л (норма: <0,1), Коагулограмма. МНО = 1,09 (норма: 0,85–1,15), протромбиновое время 14,3 с (норма: 12–20), тромбиновое время 13,3 с (норма: 14–20), фибриноген по Клауссу 5,4 г/л (норма: 1,8–4), активность протромбина по Квику 89 (норма: 70–130), альбумин крови

34,4 % (норма: 35–52), исследование уровня железа сыворотки крови – 13,3 мкмоль/л (норма: 10,7–32,2), КФК общая – 10635,4 мкмоль/л (норма < 145), общий белок 62 г/л (норма: 66–83), гамма-глутамилтрансфераза (гамма-ГТ) 59,9 мккат/л (норма: <38), определенные активности лактатдегидрогеназы в крови (ЛДГ) 1007,5 мккат/л (норма: <248), Исследование уровня С-реактивного белка в сыворотке крови (СРБ) 28,92 мг/л (норма: 0–5).

29.04.2022 г. Общий анализ мочи – объем 80 мл, прозрачная, цвет желтый, относительная плотность 1012, pH 5,0, белок 0,32 г/л, глюкоза – нет, кетоновые тела – нет, эпителий плоский – небольшое количество, лейкоциты 10–12 в поле зрения, эритроциты 15–20 в поле зрения, кристаллы солей мочевой кислоты (ураты) – небольшое количество.

Компьютерная томография нижней конечности, дата проведения 29.04.2022 г.

Форма и положение костей, формирующих коленный сустав, не изменены, суставные поверхности конгруэнтны. Суставная щель умеренно равномерно сужена, больше в медиальных отделах. Жидкость в основной полости сустава не определяется.

Остеофиты не выявлены. Структура и плотность костного мозга бедренной кости не изменены. Локальных скоплений жидкости в околосвязочных пространствах не выявлено. Надколенник правильно расположен, не смещен. Костная структура его не изменена. Обызвествления в подколенной области не выявлены. Проксимальные отделы икроножной мышцы увеличены в объеме, не структурны, снижены в плотности до + 23 НУ.

Заключение: Патологические изменения костей, формирующих правый коленный сустав, не выявлены. Признаки отека икроножной мышцы справа.

Протокол исследования МРТ № 92220/2 от 29 апреля 2022 г. Описание: на серии МР-томограмм правого коленного сустава, выполненных на аппарате Philips 1.5T в трех стандартных проекциях, в программах T1, T2, PD, жироподавления, отмечается выраженный отек подкожной жировой клетчатки на всем протяжении области обследования. Костно-деструктивных и костно-травматических изменений коленного сустава не выявлено. Отека костной ткани нет. Надколенник не смещен, без признаков хондромалиции. В супрапателлярной сумке и в полости коленного сустава жидкость объемом до 25 мл. Повреждения связок надколенника, коллатеральных и крестообразных связок коленного сустава, а также менисков нет. Отмечается выраженный отек медиальной головки икроножной мышцы с асимметричным ее увеличением с сохранением архитектоники мышцы и пролабиранием в область сосудисто-нервного пучка. Отмечается отек полуперепончатой мышцы, подколенной мышцы и локальный отек латеральной головки икроножной мышцы

и камбаловидной мышцы, широкой мышцы бедра и латеральной головки двуглавой мышцы бедра. Заключение: МР-картина отека мышц бедра и голени, преимущественно медиальной головки икроножной мышцы, а также полуперепончатой мышцы, подколенной мышцы, и локальный отек латеральной головки икроножной мышцы, камбаловидной мышцы, широкой мышцы бедра и латеральной головки двуглавой мышцы бедра с явлениями синовита правого коленного сустава.

Был установлен диагноз: М62.8. Рабдомиолиз правой нижней конечности. Сопутствующий: I80.2, тромбоз глубоких вен правой нижней конечности с поражением бедренно-подколенного сегмента. С73, ЗНО щитовидной железы, оперативное лечение от 2019 г., клиническая группа III.

Осложнение основного: Острое почечное повреждение (стадия 5 по KDIGO). Анемия средней степени тяжести.

29.04.2022 г. Была выполнена операция фасциотомии правой голени.

С учетом клинических и лабораторных признаков ОПП пациентка находилась в палате ОРИТ с 29.04.22 по 05.05.22.

В условиях реанимационного отделения больной был выполнен один сеанс заместительной почечной терапии в режиме CVVHDF, венозный доступ – *v. femoralis sinistra*, двухпросветным катетером 12F, антикоагуляция системная, управление рисками тромбообразования фильтра с помощью предилуции и гепариновой антикоагуляции с целевым АЧТВ 1,5–2 от исходного.

Обследование при выписке из ОРИТ (время лечения в ОРИТ с 29.04.2022 г. по 05.05.2022 г.).

05.05.2022 г. Исследование уровня креатинина в крови 196,7 мкмоль/л (норма: 58–96), исследование уровня мочевины в крови – 6,7 ммоль/л (норма), определение активности аланинаминотрансферазы в крови (АлАТ) 33,1 (норма), исследование уровня мочевой кислоты в крови 326,7 (норма), исследование уровня неорганического фосфора в крови – 1,37 (норма), КФК общая – 164,5 мкмоль/л (норма: <145), общий анализ мочи – объем 50 мл, прозрачная, цвет желтый, относительная плотность 1006, рН 5.0, белок 0,1 г/л, глюкоза – нет, кетоновые тела – нет, эпителий плоский – скудное количество, лейкоциты 12–15 в поле зрения, эритроциты 1–2 в поле зрения, аспаратаминотрансфераза (АсАТ) 87,1 мккат/л (норма: <35), аланинаминотрансфераза (АлАТ) 25 мккат/л (норма). Исследование уровня общего кальция в крови 2,18 ммоль/л (норма: 2,2–2,65), исследование уровня калия в крови 4,66 ммоль/л (норма), исследование уровня натрия в крови 139,9 ммоль/л (норма).

05.05.2022 г. Общий (клинический) анализ крови: RBC (эритроциты) 2,76 (норма: 3,9–4,7), HGB (гемоглобин) 88 (норма: 120–140 г/л), MCV (средний объем

эритроцитов) 91,6 (норма), MCH (среднее содержание гемоглобина в эритроците) 31,8 (норма: 27–31), MCHC (средняя концентрация гемоглобина в эритроците) 348 (норма), PLT (тромбоциты) 317 (норма), WBC (лейкоциты) 5,3 (норма), базофилы – 0, эозинофилы – 2, метамиелоциты – 0,50, нейтрофилы палочкоядерные – 4, нейтрофилы сегментоядерные – 55,5, лимфоциты – 32, моноциты – 6, СОЭ – 16 мм/ч.

Обследование в отделении травматологии, 6 дней после выписки из ОРИТ.

11.05.2022 г. Глюкоза в сыворотке крови – 5,2 ммоль/л (норма), аспаратаминотрансфераза (АсАТ) 10,5 мккат/л (норма), исследование уровня креатинина в крови – 127,4 мкмоль/л (норма: 58–96), исследование уровня мочевины в крови – 5,6 ммоль/л (норма). КФК общая – 68,1 мкмоль/л (норма), исследование уровня мочевой кислоты в крови – 316 ммоль/л (норма), коагулограмма в норме.

11.05.2022 г. Общий (клинический) анализ крови: RBC (эритроциты) 2,89 (норма: 3,9–4,7), HGB (гемоглобин) 90 (норма: 120–140 г/л), MCV (средний объем эритроцитов) 91,9 (норма), MCH (среднее содержание гемоглобина в эритроците) 31,2 (норма: 27–31), MCHC (средняя концентрация гемоглобина в эритроците) 339 (норма), PLT (тромбоциты) 367 (норма), WBC (лейкоциты) 5.0 (норма), базофилы – 0, эозинофилы – 0, нейтрофилы палочкоядерные – 2, нейтрофилы сегментоядерные – 55, лимфоциты – 37, моноциты – 6, СОЭ – 22 мм/ч.

Локальный статус на момент выписки 20.05.2022 г.: пациентка передвигается самостоятельно с помощью средств дополнительной опоры. Повязка в области послеоперационной раны сухая. Раны без признаков воспаления. Швы состоятельны. Пульсация на периферических артериях правой стопы отчетливая. Отека правой нижней конечности нет. Движения в пальцах правой стопы болезненны, гипестезия поверхностной чувствительности в области иннервации *n. cutaneus dexter*.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В приведенном нами наблюдении причиной острого почечного повреждения стал рабдомиолиз. В данном случае, предположительно, рабдомиолиз был вызван тромбозом глубоких вен правой нижней конечности с поражением бедренно-подколенного сегмента. В клинико-лабораторных исследованиях мы наблюдали высокие значения креатинфосфокиназы, креатинина, мочевины, выраженный синдром цитолиза. Несмотря на частые неблагоприятные исходы рабдомиолиза, описанные в литературе, нам удалось добиться успешного купирования острой почечной недостаточности благодаря применению методов почечно-заместительной терапии в условиях отделения реанимации и интенсивной терапии.

Вышеописанный клинический случай показывает, что рабдомиолиз остается серьезной проблемой для клиницистов. Отсутствие специфических симптомов, разнообразная этиология, системные осложнения ухудшают своевременную диагностику и затрудняют лечение. Основное условие успешного лечения – устранение причины, вызвавшей разрушение мышц. В настоящее время отсутствуют четкие клинические рекомендации по лечению рабдомиолиза. Лечение рабдомиолиза в настоящий момент основывается на данных ретроспективных исследований, описаниях клинических случаев излечения рабдомиолиза и его осложнений – ОПП.

СПИСОК ИСТОЧНИКОВ

1. Халидуллина О.Ю. Случай острого рабдомиолиза в практике врача педиатра. *Материалы Всероссийского конгресса с международным участием «Дни ревматологии в Санкт-Петербурге – 2018»*. СПб., 2018. С. 35–37.
2. Atias-Varon D., Sherman H., Vanovich R. et al. Rhabdomyolysis after crawling military training. *Military Medicine*. 2017;182(7).
3. Рыбина И.Л., Кузнецова З.М. Использование активности креатинфосфокиназы в оценке срочной и долговременной адаптации организма спортсменов к тренировочным нагрузкам. *Педагогико-психологические и медико-биологические проблемы физической культуры и спорта*. 2015;3(36):140–142.
4. Alfuraih A.M., O'Connor P., Hensor E. et al. The effect of unit, depth, and probe load on the reliability of muscle shear wave elastography: Variables affecting reliability of SWE. *Journal of Clinical Ultrasound*. 2018;46(2):95–98.
5. Суслов В.М., Поздняков А.В., Иванов Д.О. и др. Количественная магнитно-резонансная томография как маркер эффективности терапии глюкокортикостероидами у пациентов с мышечной дистрофией Дюшенна. *Педиатр*. 2019;10(4):14–18. doi: 10.17816/PED10431-37.
6. Смирнов А.В., Румянцев А.Ш., Каюков И.Г. и др. Острое повреждение почек: монография. М.: Медицинское информационное агентство, 2015. 254 с.
7. Кулева Н.В., Красовская И.Е. Новая роль миоглобина в функционировании сердечной и скелетные мышцы. *Биофизика*. 2016;5(5):735–737.
8. Невзорова М.С., Высотин С.А., Сайфитова А.Т. Возможности современных методов эластографии. *Международный студенческий научный вестник*. 2018;1. URL: <https://eduherald.ru/ru/article/view?id=18063> (дата обращения: 18.12.2024).
9. Carrillo-Esper R., Galvan-Talamantes Y., Meza-Ayala C. et al. Ultrasound findings in rhabdomyolysis. *Cirugia y Cirujanos (Eng. Ed.)*. 2016;84(6):242–247.
10. Теплова Н.Н. Рабдомиолиз в клинической. *Вятский медицинский вестник*. 2016;52(4):12–15.
11. Фёдорова А.А., Кутепов Д.Е., Зубарев А.В. Рабдомиолиз: что нового в диагностике и лечении? *Кремлевская медицина. Клинический вестник*. 2020;2:15–18.

REFERENCES

1. Khalidullina O.Yu. Case of acute rhabdomyolysis in the practice of a pediatrician. *Materialy Vserossiiskogo kongressa s mezhdunarodnym uchastiem "Dni revmatologii v Sankt-Peterburge – 2018" = Materials of the All-Russian Congress with international participation "Days of Rheumatology in St. Petersburg – 2018"*. St. Petersburg, 2018:35–37. (In Russ.).
2. Atias-Varon D., Sherman H., Vanovich R. et al. Rhabdomyolysis after crawling military training. *Military Medicine*. 2017;182(7).
3. Rybina I.L., Kuznetsova Z.M. The use of creatine phosphokinase activity in assessing the urgent and long-term adaptation of the body of athletes to training loads. *Pedagogiko-psikhologicheskie i mediko-biologicheskie problemy fizicheskoi kul'tury i sporta = Russian Journal of Physical Education and Sport*. 2015;3(36):140–142. (In Russ.).
4. Alfuraih A.M., O'Connor P., Hensor E. et al. The effect of unit, depth, and probe load on the reliability of muscle shear wave elastography: Variables affecting reliability of SWE. *Journal of Clinical Ultrasound*. 2018;46(2):95–98.
5. Suslov V.M., Pozdnyakov A.V., Ivanov D.O. et al. Quantitative MRI as marker of the effectiveness of steroid treatment in patients with Duchenne muscular dystrophy. *Pediatr = Pediatrician (St. Petersburg)*. 2019;10(4):31–37. (In Russ.) doi: 10.17816/PED10431-37.
6. Smirnov A.V., Rumyantsev A.Sh., Kayukov I.G. et al. Acute kidney injury: monograph. M.: Medical News Agency, 2015. 254 p. (In Russ.).
7. Kuleva N.V., Krasovskaya I.E. A new role of myoglobin in the functioning of cardiac and skeletal muscles. *Biofizika = Biophysics*. 2016;5(5):735–737. (In Russ.).
8. Nevzorova M.S., Vysotin S.A., Sayfitova A.T. Possibilities of modern elastography methods. *Mezhdunarodnyi studentcheskii nauchnyi vestnik*. 2018;1. (In Russ.) URL: <https://eduherald.ru/ru/article/view?id=18063> (accessed: 18.12.2024).
9. Carrillo-Esper R., Galvan-Talamantes Y., Meza-Ayala C. et al. Ultrasound findings in rhabdomyolysis. *Cirugia y Cirujanos (Eng. Ed.)*. 2016;84(6):242–247.
10. Teplova N.N. Rhabdomyolysis in clinical. *Vyatskii meditsinskii vestnik = Medical newsletter of Vyatka*. 2016;52(4):12–15. (In Russ.).
11. Fedorova A.A., Kutepov D.E., Zubarev A.V. Rhabdomyolysis: what is new in diagnosis and treatment? *Kremlevskaya meditsina. Klinicheskii vestnik = Kremlin Medicine Journal*. 2020;2:15–18. (In Russ.).

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

Информация об авторах

Михаил Евгеньевич Стаценко – заведующий кафедрой внутренних болезней, доктор медицинских наук, профессор, Волгоградский государственный медицинский университет, Волгоград, Россия; mestatsenko@rambler.ru

Игорь Юрьевич Стаценко – кандидат медицинских наук, доцент кафедры внутренних болезней, Волгоградский государственный медицинский университет, Волгоград, Россия; statsenkoig@yandex.ru

Юрий Игоревич Стаценко – врач травматолог-ортопед травматологического отделения, Волгоградская областная клиническая больница № 1, Волгоград, Россия; stacenko19910311@gmail.com

Всеволод Владимирович Скворцов – доктор медицинских наук, профессор кафедры внутренних болезней, Волгоградский государственный медицинский университет, Волгоград, Россия; vskvortsov1@ya.ru

Владимир Станиславович Сергеев – кандидат медицинских наук, доцент кафедры внутренних болезней, Волгоградский государственный медицинский университет, Волгоград, Россия; [✉] Sergeev_V@volgmed.ru

Статья поступила в редакцию 18.08.2024; одобрена после рецензирования 07.11.2024; принята к публикации 18.11.2024.

Competing interests. The authors declare that they have no competing interests.

Information about the authors

Mikhail E. Statsenko – Head of the Department of Internal Medicine, Doctor of Medical Sciences, Professor, Volgograd State Medical University, Volgograd, Russia; mestatsenko@rambler.ru

Igor Yu. Statsenko – Candidate of Medical Sciences, Associate Professor of the Department of Internal Diseases, Volgograd State Medical University, Volgograd, Russia; statsenkoig@yandex.ru

Yuri I. Statsenko – orthopedic traumatologist of the Traumatology Department, Volgograd Regional Clinical Hospital No. 1, Volgograd, Russia; stacenko19910311@gmail.com

Vsevolod V. Skvortsov – Doctor of Medical Sciences, Professor of the Department of Internal Diseases, Volgograd State Medical University, Volgograd, Russia; vskvortsov1@ya.ru

Vladimir S. Sergeev – Candidate of Medical Sciences, Associate Professor of the Department of Internal Diseases, Volgograd State Medical University, Volgograd, Russia; [✉] Sergeev_V@volgmed.ru

The article was submitted 18.08.2024; approved after reviewing 07.11.2024; accepted for publication 18.11.2024.

В ПОМОЩЬ ПРАКТИЧЕСКОМУ ВРАЧУ

Научная статья

УДК 616-003.821

doi: <https://doi.org/10.19163/1994-9480-2024-21-4-173-178>

Системный AL-амилоидоз с преимущественным поражением сердца и почек: клинический случай

А.Е. Шкляев, О.В. Андреева ✉, С.Г. Замятина, Н.А. Кирьянов

Ижевская государственная медицинская академия, Ижевск, Россия

Аннотация. Амилоидоз – группа заболеваний, которые отличаются большим разнообразием клинических проявлений. Частота амилоидоза в популяции около 1 %; считается, что в мире больны амилоидозом до 8 млн человек. Представленный клинический случай демонстрирует сложность своевременной прижизненной диагностики генерализованного амилоидоза вследствие отсутствия специфической картины болезни и характерных лабораторных изменений. Своевременная диагностика амилоидоза, знание его клинических особенностей необходимы для правильного выбора тактики ведения таких пациентов, что будет способствовать снижению частоты летальных исходов от амилоидоза и его осложнений.

Ключевые слова: AL-амилоидоз, системный амилоидоз, почечная недостаточность, сердечная недостаточность, нефротический синдром

GUIDE FOR GENERAL PRACTITIONERS

Original article

doi: <https://doi.org/10.19163/1994-9480-2024-21-4-173-178>

Systemic AL amyloidosis with primarily involvement of the heart and kidneys: clinical case

A.E. Shklyayev, O.V. Andreeva ✉, S.G. Zamyatina, N.A. Kiryanov

Izhevsk State Medical Academy, Izhevsk, Russia

Annotation. Amyloidosis is a group of diseases that have a wide variety of clinical manifestations. The frequency of amyloidosis in the population is about 1%; it is believed that up to 8 million people in the world have amyloidosis. The presented clinical case demonstrates the difficulty of timely intravital diagnosis of generalized amyloidosis due to the lack of a specific disease picture and characteristic laboratory changes. Timely diagnosis of amyloidosis and knowledge of its clinical features are necessary for the correct choice of management tactics for such patients, which will help reduce the incidence of deaths from amyloid.

Keywords: AL amyloidosis, systemic amyloidosis, renal failure, heart failure, nephrotic syndrome

Амилоидоз – группа заболеваний, которые отличаются большим разнообразием клинических проявлений и характеризуются внеклеточным отложением нерастворимых патологических фибриллярных белков в органах и тканях, образующихся в результате сложных обменных изменений. Частота амилоидоза в популяции около 1 %, в мире больны амилоидозом до 8 млн человек [1]. Классификация амилоидоза основана на характере белков-предшественников плазмы, которые в дальнейшем формируют фибриллярные белки. В зависимости от специфичности основного белка амилоида выделяют несколько форм амилоидоза: А (амилоидный А-протеин), L (легкие цепи иммуноглобулинов), ТТR (транстретин), β_2 -М (β_2 -микроглобулин), В (В-протеин), JAPP (островковый амилоидный полипептид) [2].

Клинические проявления заболевания многообразны и могут встречаться в практике врачей разных специальностей. Наиболее тяжелую и разно-

образную клиническую картину отмечают у больных AL-амилоидозом, для которого характерно генерализованное течение [3]. Амилоидная инфильтрация при AL-амилоидозе способна затрагивать практически любой орган, но преимущественно поражает сердце, почки, печень, селезенку и в меньшей степени желудочно-кишечный тракт, нервные волокна, за исключением отделов центральной нервной системы [4]. Поражение почек при амилоидозе проявляется тяжелой протеинурией, нефротическим синдромом и прогрессированием до терминальной стадии почечной недостаточности [5]. Поражение сердца характеризуется утолщением межжелудочковой перегородки и стенки желудочков, что приводит к систолической или диастолической дисфункции и симптомам сердечной недостаточности [4]. Практически у всех больных имеется генерализованное отложение амилоида, однако, нередко выявляются признаки преимущественного поражения одного органа.

ЦЕЛЬ РАБОТЫ

Представить клиническое наблюдение, демонстрирующее сложность своевременной прижизненной диагностики системного AL-амилоидоза.

КЛИНИЧЕСКОЕ НАБЛЮДЕНИЕ

Пациент К., 68 лет госпитализирован в экстренном порядке в нефрологическое отделение БУЗ УР 1РКБ МЗ УР 22.11.2021 г. в связи с неэффективностью проводимой терапии и ухудшением состояния.

Анамнез заболевания. Считает себя больным с ноября 2021 г., когда стали беспокоить боли в животе, отвращение к мясной пище, носовые кровотечения, рвота до 4 раз в сутки, после приема любой пищи и воды, тошнота, выраженная общая слабость, снижение суточного диуреза. Обратился к терапевту с жалобами на общую слабость, снижение аппетита и массы тела на 6 кг за 3 месяца, боли в икроножных мышцах, сильнее при ходьбе. Был госпитализирован в терапевтическое отделение районной больницы с 18.11.2021 г. по 22.11.2021 г. с диагнозом ХБП С5. В связи с нарастанием азотемии для дальнейшего обследования и коррекции терапии переведен в нефрологическое отделение БУЗ УР 1РКБ МЗ УР.

Физикальная диагностика. При поступлении состояние пациента удовлетворительное. Кожные покровы бледные, акроцианоз, конечности холодные, сухие, кожа шелушится, резко снижен тургор. Геморрагии на коже верхних конечностей в местах инъекций. В области дистальных фаланг пальцев кистей узелки Гебердена. Частота дыхания 18 в минуту. Дыхание везикулярное, побочных дыхательных шумов нет. Тоны сердца ритмичные, ясные. Пульс 76 ударов в мин. АД 110/70 мм рт. ст. Язык влажный, обложен бело-желтым налетом. Живот мягкий, безболезненный. Печень не выступает из-под реберной дуги. Селезенка не пальпируется.

Лабораторно-инструментальные исследования. При поступлении выявлены воспалительные изменения в общем анализе крови (23.11.2021 г.): лейкоциты $17,11 \times 10^9/\text{л}$, гемоглобин 106 г/л, СОЭ 34 мм/ч. В биохимическом анализе крови снижение уровня общего белка 48,71 г/л, признаки азотемии: мочевины 35,25 ммоль/л, креатинин 700,96 мкмоль/л, АЛТ 61,30 Ед/л, АСТ 38,97 Ед/л, щелочная фосфатаза 350,68 Ед/л, тропонин I 2,77 нг/мл. Миоглобин 1000 нг/мл, КФК-МВ 69,44 Ед/л. Парат-гормон 311,0 пг/мл, β_2 -микроглобулин 12489,0 нг/мл.

В общем анализе мочи (23.11.2021 г.): протеинурия 2,0 г/л, глюкозурия 2,8 ммоль/л. Анализ мочи по Нечипоренко (23.11.2021 г.): лейкоциты 7500 кл/мл, эритроциты 11000 кл/мл. Анализ мочи по Зимницкому (24.11.2021 г.): объем суточной мочи 780 мл, гипостенурия 1,007 г/мл.

Рентгенография легких от 22.11.2021 г.: гипостаз, гиповентиляция базальных отделов, картина интерстициального отека легких.

Трансторакальная эхокардиография от 26.11.2021 г.: признаки концентрической гипертрофии стенок левого желудочка, дилатация левого и правого предсердий, недостаточность аортального клапана II ст., недостаточность митрального клапана II–III ст., недостаточность трикуспидального клапана II–III ст., недостаточность клапана легочной артерии II ст., умеренная легочная гипертензия, умеренный выпот в перикарде. Систолическая функция левого желудочка удовлетворительная.

Дуплексное сканирование артерий и вен почек от 27.11.2021 г.: эхографические признаки повышения линейной скорости кровотока по основному стволу почечной артерии с обеих сторон, снижение линейной скорости кровотока по сегментарным и междолевым артериям справа. Повышение индекса резистентности по всем исследованным артериям.

Дуплексное сканирование брюшной аорты и ее висцеральных ветвей от 27.11.2021 г.: признаки стеноклатирующей патологии брюшной аорты и ее висцеральных ветвей с гемодинамически значимыми стенозами.

Эзофагогастродуоденоскопия от 29.11.2021 г.: лагезия кардии, слабовыраженный очаговый атрофический антральный гастрит.

Компьютерная томография органов грудной полости от 29.11.2021 г.: интерстициальный отек легких, двусторонний гидроторакс, бронхит 2 ст. Лимфаденопатия средостения. Атеросклероз аорты.

Дуплексное сканирование артерий и вен нижних конечностей от 29.11.2021 г.: признаки стенозирующего атеросклероза артерий нижних конечностей; изменение кровотока по тыльной артерии стопы с обеих сторон. Признаков флеботромбоза нижних конечностей не выявлено.

Ультразвуковое исследование органов брюшной полости от 09.12.2021 г.: выраженные диффузные изменения паренхимы обеих почек (симптом «гипоэхогенных пирамид»). Незначительное увеличение печени. Деформация желчного пузыря. Диффузные изменения в поджелудочной железе. Свободная жидкость в плевральных полостях.

Медикаментозная терапия: фуросемид, лактулоза, симвастатин, кетостерил, омега-3.

Динамика и исходы. 24.11.2021 г. пациент отметил ухудшение состояния – усилились астенический синдром, снижение аппетита, появились судороги в кистях, в икроножных мышцах по ночам. В связи с нарастанием азотемии (мочевина 36,79 ммоль/л, креатинин 575,71 мкмоль/л) начат гемодиализ (3 раза в неделю). По ночам стал отмечать небольшое познабливание, появилась отдышка с нарастанием при ходьбе по палате. Усилилась тошнота (при приеме мяса), изжога после приема любой пищи. Появились пастозность век, отеки голеней до нижней трети. Аускультативно крепитация над всей поверхностью легких. Пациенту назначена кислородотерапия. По данным общего

анализа крови: анемия (гемоглобин 105 г/л), лейкоцитоз ($17,87 \times 10^9/\text{л}$), повышение СОЭ до 52 мм/ч. В биохимическом анализе крови: сохранялась азотемия (мочевина 28,91 ммоль/л, креатинин 692,1 мкмоль/л), рост СРБ до 62,26 мг/л. ПТГ 321 пг/мл, фосфор 1,76 ммоль/л, β_2 -микроглобулин 14062,0 нг/мл. Больному была назначена антибактериальная терапия цефтриаксоном (2,0 внутривенно 1 раз в день), железа III гидроксидсахарозный комплекс, парикальцитол, торасемид, эноксипарин, 5%-я глюкоза (внутривенно). Несмотря на лечение, состояние больного прогрессивно ухудшалось: стали нарастать одышка, отеки, усилилась общая слабость, появились загрудинные боли. С подозрением на острый инфаркт миокарда 13.12.2021 г. он был переведен в отделение анестезиологии-реанимации. Лабораторные данные: лейкоциты $11,95 \times 10^9/\text{л}$, гемоглобин 93 г/л, тропонины 2,77 нг/мл, миоглобин 955,00 нг/мл. Назначена внутривенная инфузия 0,1%-го раствора нитроглицерина. Несмотря на проводимую интенсивную терапию, в 20¹⁵ 15.12.2021 г. произошла остановка сердечной деятельности, проведенный в полном объеме комплекс реанимационных мероприятий эффекта не дал, была зафиксирована биологическая смерть.

Клинический диагноз. Мультифокальный атеросклероз грудного и брюшного отделов аорты до 50 % и ее ветвей (НПЛА слева и справа до 70–75 %, ЧС до 70 %, ВБА 60–70 %). Атеросклероз БЦА, стенозы ВСА слева 55–75%; облитерирующий атеросклероз сосудов нижних конечностей 2–3-й степени, этажные стенозы бедренных артерий до 70 %, ПКА 55–60 %, артерий голени до 70%, а также сосудов почек, стеноз правой почечной артерии на 54 % (по СКТ) с развитием ишемической нефропатии. ХБП С5д/А3 (с максимальным уровнем креатинина 1241 мкмоль/л), КМН-ХБП (вторичные гиперпаратиреоз, гипокальциемия, гиперфосфатемия, тяжелый дефицит витамина Д). Анемия первой степени.

Осложнение основного заболевания: Уремическая кардиомиопатия. Миокардиальная недостаточность (ФВ = 52 %). Артериальная гипертония 3-й степени, достигнута первая степень повышения АД. Гипертрофия левого желудочка. Дилатация левого предсердия, НАК II, НМК II–III, НТК II–III, НЛК II, значительная легочная гипертензия. ХСН 2Б (венозный застой в легких, гидроперикард, рецидивирующий интерстициальный отек легких от 22.11.2021 г., периферические отеки). Кардиоренальный синдром 2-го типа.

Сопутствующие заболевания: ХИБС.

Результаты аутопсии. В брюшной полости до 500 мл, в плевральных полостях до 1500 мл, в сердечной сорочке до 300 мл прозрачной жидкости. Сердце массой 450 г, плотное на ощупь. Полости сердца не расширены. Миокард на разрезе глинистого вида с тусклым сальным блеском. Венечные артерии с каль-

цинированными бляшками, суживающими просвет на 50 %. Аорта с плотной стенкой и множеством кальцинированных желтых бляшек преимущественно в брюшном отделе. Артерии основания мозга с множеством желтых бляшек, которые местами суживают просвет. В устьях почечных артерий плотные кальцинированные бляшки. Печень массой 2000 г, плотная. На разрезе однородная, светло-коричневого цвета, с мелким красным «крапом». Почки массой 300 г, на ощупь уплотнены, фиброзная капсула снимается с трудом. На поверхности почек множественные рубцовые западания размером от 0,5 до 1 см. На разрезе паренхима почек однородная, без четких границ между слоями с тусклым блеском. Селезенка массой 1000 г, очень плотной (деревянистой) консистенции, на разрезе однородная, ветчинного вида.

Гистологическое исследование. Сердце – кардиомиоциты гипертрофированы, диффузный кардиосклероз. При окраске на амилоид в строме и стенке сосудов отложение амилоидных масс (рис. 1). Селезенка – красная пульпа полностью замещена однородными массами, дающими положительную окраску на амилоид (рис. 2). Почки – резкое уменьшение числа клубочков, отдельные полностью замещены однородной массой, дающей положительную реакцию на амилоид (рис. 3). В стенке сосудов также видны отложения амилоида (рис. 4). При исследовании ткани легких в стенке сосудов видны плотные гомогенные массы, дающие положительную реакцию на амилоид. При исследовании органов в поляризованном микроскопе обнаружено зеленоватое свечение амилоида. В костном мозге скопление клеток, дающих положительную реакцию с моноклональными антителами к CD38 (рис. 5, 6).

Патологоанатомический диагноз: Первичный амилоидоз с поражением почек, селезенки, миокарда, легких. Уремия. Водянка серозных полостей.

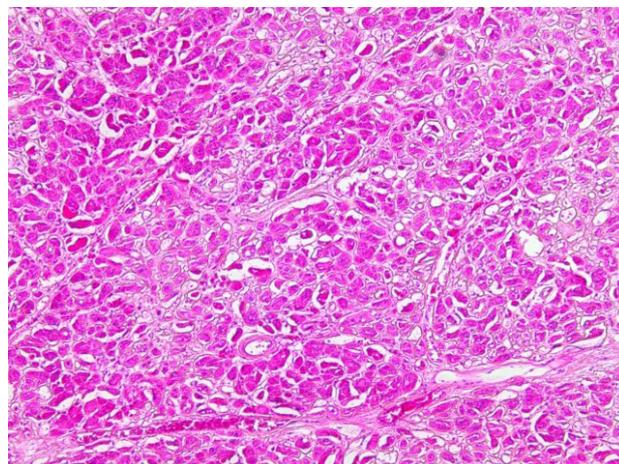


Рис. 1. Амилоид в строме и стенке сосудов сердца. Окраска гематоксилин-эозин, $\times 100$

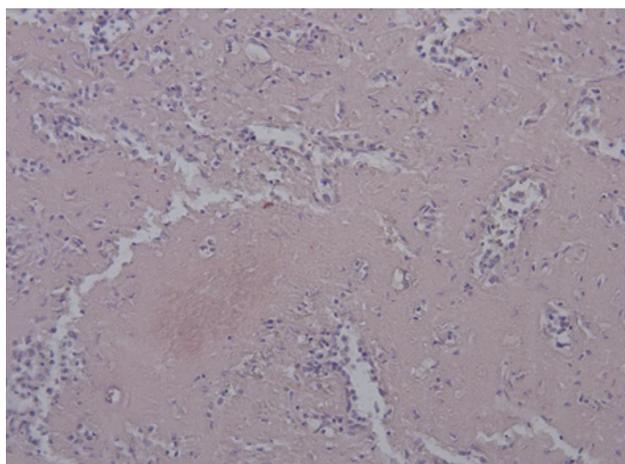


Рис. 2. Амилоид в красной пульпе селезенки.
Окраска конго красный, $\times 200$

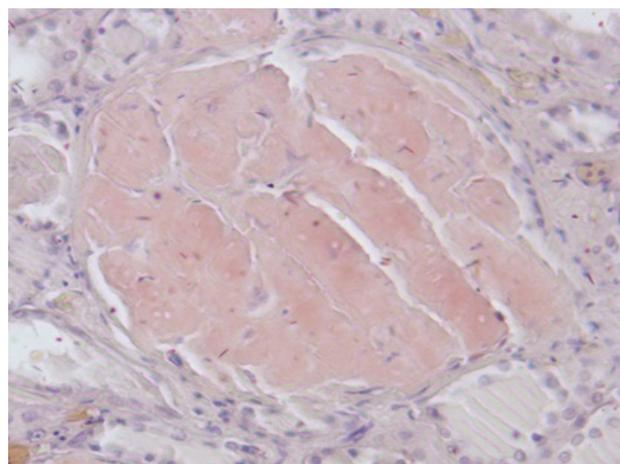


Рис. 3. Почечный клубочек замещен амилоидными массами.
Окраска конго красный, $\times 400$

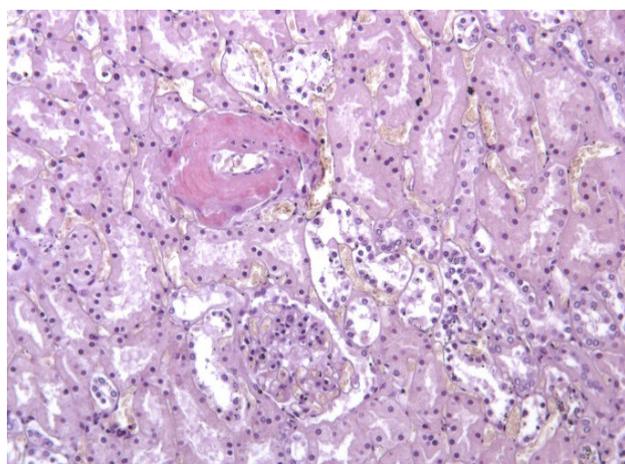


Рис. 4. Амилоид в стенке сосуда в почке.
Окраска конго красный, $\times 200$

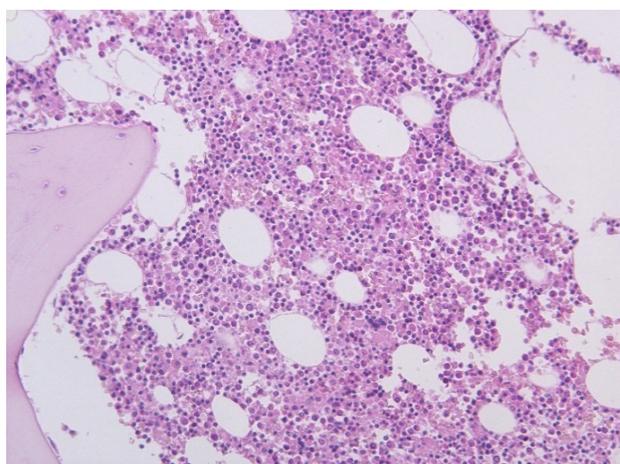


Рис. 5. Проплиферация клеток костного мозга.
Окраска гематоксилин-эозин, $\times 200$

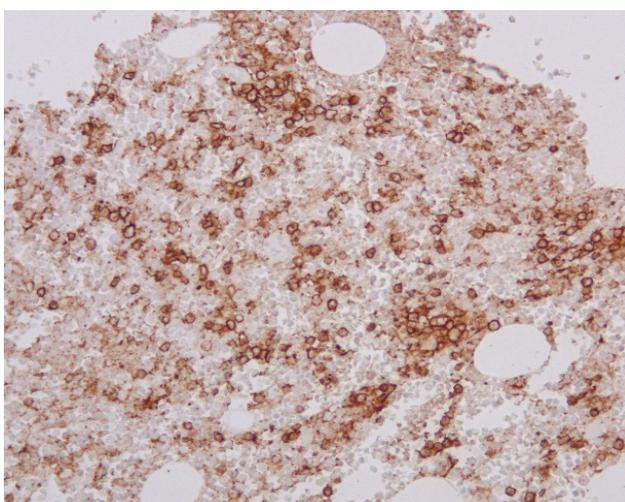


Рис. 6. Экспрессия CD38 в плазматических клетках
костного мозга, $\times 200$

Таким образом, у больного был амилоидоз с поражением почек, селезенки, сердца и легких. Обнаружение в костном мозге пролиферации лимфоцитов, дающих реакцию с моноклональными антителами к CD38, дает основание предполагать развитие первичного амилоидоза, который связан с гиперпродукцией легких цепей иммуноглобулина с последующим образованием в тканях внутренних органов AL-амилоида.

Амилоидоз – тяжело протекающее заболевание, отличается многообразием клинических проявлений, определяемых поражением различных органов. Как правило, первичный амилоидоз чаще всего встречается у лиц пожилого возраста, характеризуется длительным латентным течением, протекающим под маской других заболеваний, с последующим быстрым прогрессированием, плохо поддается терапии [4].

С учетом преимущественного поражения сердца и почек, в клинической картине таких больных преобладают симптомы хронической сердечной и почечной

недостаточности. Необходимо учитывать, что одним из важнейших признаков амилоидоза относится системность поражения, как в приведенном клиническом наблюдении. В качестве клинической особенности AL-амилоидоза можно отметить значительное снижение массы тела без выраженного отсутствия аппетита, что отмечалось у пациента. Данный клинический пример демонстрирует необходимость своевременного и многопрофильного подхода к диагностике системного амилоидоза, с обязательной гистологической верификацией диагноза и иммуногистохимическим выявлением патологического клона В-клеток [6]. Средняя продолжительность жизни после постановки диагноза составляет около 1 года [2]. Основной причиной смерти больных амилоидозом, в том числе находящихся на гемодиализе, являются сердечно-сосудистые осложнения [3].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Демонстрация данного клинического случая свидетельствует о том, что редкость и быстрая прогрессия амилоидоза часто задерживают постановку точного диагноза, приводя к полиорганному поражению, ухудшающему прогноз для жизни и перспективы лечения. Своевременная диагностика амилоидоза с целью улучшения прогноза возможна лишь при глубоком понимании всего спектра заболеваний с разнообразной симптоматикой, маскирующей системные формы амилоидоза.

СПИСОК ИСТОЧНИКОВ

1. Gertz M.A., Dispenzieri A. Systemic Amyloidosis Recognition, Prognosis, and Therapy: A Systematic Review. *JAMA – J Am Med Assoc.* 2020;324(1):79–89. doi: 10.1001/jama.2020.5493.
2. Лысенко (Козловская) Л.В., Рамеев В.В. и др. Клинические рекомендации по диагностике и лечению системного амилоидоза. *Клиническая фармакология и терапия.* 2020;29(1):13–24. doi: 10.32756/0869-5490-2020-1-13-24.
3. Гудкова А.Я., Лапекин С.В., Бежанишвили Т.Г. и др. AL-амилоидоз с преимущественным поражением сердца. Алгоритм неинвазивной диагностики амилоидной кардиомиопатии. *Терапевтический архив.* 2021;93(4):487–96. doi: 10.26442/00403660.2021.04.200689.

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

Информация об авторах

Алексей Евгеньевич Шкляев – доктор медицинских наук, профессор кафедры факультетской терапии с курсами эндокринологии и гематологии, ректор, Ижевская государственная медицинская академия Ижевск, Россия; shklyaevaleksey@gmail.com

Ольга Витальевна Андреева – студентка 6-го курса лечебного факультета, Ижевская государственная медицинская академия, Ижевск, Россия; o-andrieieva@mail.ru

Светлана Геннадиевна Замятина – кандидат медицинских наук, ассистент кафедры факультетской терапии с курсами эндокринологии и гематологии, Ижевская государственная медицинская академия, Ижевск, Россия; zaea07@yandex.ru

Николай Александрович Кириянов – доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой патологической анатомии, Ижевская государственная медицинская академия, Ижевск, Россия; kirknik@list.ru

Статья поступила в редакцию 10.01.2024; одобрена после рецензирования 24.06.2024; принята к публикации 18.11.2024.

4. Резник Е.В., Нгуен Т.Л., Степанова Е.А. и др. Амилоидоз сердца: взгляд терапевта и кардиолога. *Архивъ внутренней медицины.* 2020;10(6):430. doi: 10.20514/2226-6704-2020-10-6-430-457.

5. Gupta N., Kaur H., Wajid S. Renal amyloidosis: an update on diagnosis and pathogenesis. *Protoplasma.* 2020;257(5):1259–1276. doi: 10.1007/s00709-020-01513-0.

6. Шкляев А.Е., Семеновых Е.А., Гайсина Э.Ш. Множественная миелома в практике участкового терапевта: клиническое наблюдение. *Кубанский научный медицинский вестник.* 2020;27(3):139–145. doi: 10.25207/1608-6228-2020-27-3-139-145.

REFERENCES

1. Gertz M.A., Dispenzieri A. Systemic Amyloidosis Recognition, Prognosis, and Therapy: A Systematic Review. *JAMA – J Am Med Assoc.* 2020;324(1):79–89. doi: 10.1001/jama.2020.5493.
2. Lysenko (Kozlovskaya) L.V., Rameev V.V. et al. Clinical guidelines for the diagnosis and treatment of systemic amyloidosis. *Klinicheskaya farmakologiya i terapiya = Clinical pharmacology and therapy.* 2020;29(1):13–24. (In Russ.) doi: 10.32756/0869-5490-2020-1-13-24.
3. Gudkova A.Ya., Lapekin S.V., Bezhanishvili T.G. et al. AL amyloidosis with predominant damage to the heart. Algorithm for non-invasive diagnosis of amyloid cardiomyopathy. *Terapevticheskiy arkhiv = Therapeutic Archive.* 2021;93(4):487–96. (In Russ.) doi: 10.26442/00403660.2021.04.200689.
4. Khyshova V.A., Rekhtina I.G., Firsova M.V., Mendeleeva L.P. Difficulties in diagnosing primary AL amyloidosis. *Onkogematologiya = Onkogematologiya.* 2021;16(3):74–82. (In Russ.) doi: 10.17650/1818-8346-2021-163-74-82.
5. Gupta N., Kaur H., Wajid S. Renal amyloidosis: an update on diagnosis and pathogenesis. *Protoplasma.* 2020; 257(5):1259–1276. doi: 10.1007/s00709-020-01513-0.
6. Shklyayev A.E., Semenovych E.A., Gaisina E.Sh. Multiple myeloma in the practice of a local physician: clinical observation. *Kubanskiy nauchnyy meditsinskiy vestnik = Kuban Scientific Medical Bulletin.* 2020;27(3):139–145. (In Russ.) doi: 10.25207/1608-6228-2020-27-3-139-145.

Competing interests. The authors declare that they have no competing interests.

Information about the authors

Alexey E. Shklyayev – Doctor of Medical Sciences, Professor of the Department of Faculty Therapy with courses in Endocrinology and Hematology, Rector, Izhevsk State Medical Academy Izhevsk, Russia; shklyayevaleksey@gmail.com

Olga V. Andreeva – 6th year student of the Faculty of Medicine, Izhevsk State Medical Academy, Izhevsk, Russia;
✉ o-andrieieva@mail.ru

Svetlana G. Zamyatina – Candidate of Medical Sciences, Assistant of the Department of Faculty Therapy with courses in Endocrinology and Hematology, Izhevsk State Medical Academy, Izhevsk, Russia; zaea07@yandex.ru

Nikolay A. Kiryanov – Doctor of Medical Sciences, Professor, Head of the Department of Pathological Anatomy, Izhevsk State Medical Academy, Izhevsk, Russia; kirknik@list.ru

The article was submitted 10.01.2024; approved after reviewing 24.06.2024; accepted for publication 18.11.2024.

Преимущества применения медицинских изделий с технологией искусственного интеллекта при оказании медицинской помощи населению

Иван Михайлович Грязнов¹, Ирина Андреевна Самкова²✉

¹ Министерство здравоохранения Свердловской области, Екатеринбург, Россия

² Уральский институт управления здравоохранением имени А.Б. Блохина, Екатеринбург, Россия

Аннотация. Цель: рассмотреть применение медицинских изделий с технологией искусственного интеллекта (ИИ) в здравоохранении и выявить тенденции восприятия и принятия рассматриваемых новых технологий. Авторы отмечают, что использование ИИ, по мнению врачебного персонала, позволяет повысить эффективность оказания медицинской помощи. В регионах России реализуются федеральные проекты, включающие внедрение ИИ в различные сферы деятельности. **Методы:** анкетирование медицинских работников Свердловской области. **В результате** авторы подчеркивают, что дальнейшее развитие и внедрение медицинских изделий с искусственным интеллектом может способствовать повышению эффективности диагностики, лечения заболеваний и улучшению доступности медицинской помощи, с чем выразили свое согласие более 70 % респондентов. **Выводы:** для успешного внедрения таких изделий необходимо гармонизировать стандарты и нормативные документы, обучить медицинских работников и обеспечить техническую поддержку соответствующих информационных систем.

Ключевые слова: медицинские изделия с технологией искусственного интеллекта, цифровизация здравоохранения, анализ данных, риски, проблемы, перспективы внедрения

GUIDE FOR GENERAL PRACTITIONERS

Original article

Advantages of using medical products with artificial intelligence technology in providing medical care to the population

Ivan M. Gryaznov¹, Irina A. Samkova²✉

¹ Ministry of Health of the Sverdlovsk Region, Yekaterinburg, Russia

² Ural Institute of Health Care Management named after A.B. Blokhin, Yekaterinburg, Russia

Abstract. Goal: To consider the use of medical products with artificial intelligence technology (hereinafter referred to as AI) in healthcare and to identify trends in the perception and acceptance of the new technologies under consideration. The authors note that the use of AI, according to medical personnel, can improve the efficiency of medical care. Federal projects are being implemented in the regions of Russia, including the introduction of AI in various areas of activity. **Methods:** A survey of medical workers in the Sverdlovsk region. **As a result,** the authors emphasize that the further development and implementation of medical products with artificial intelligence can help improve the efficiency of diagnosis, treatment of diseases and improve the accessibility of medical care, with which more than 70 % of respondents agreed. **Conclusions:** For the successful implementation of such products, it is necessary to harmonize standards and regulations, train medical workers and provide technical support for relevant information systems.

Keywords: medical products with artificial intelligence technology, digitalization of healthcare, data analysis, risks, problems, implementation prospects

Развитие каждой отрасли народного хозяйства происходит как эволюционно, совершенствуя имеющиеся механизмы и процессы, так и революционно, полностью заменяя привычные механизмы и процессы на принципиально новые модели. Одним из таких революционных этапов развития многих отраслей,

включая здравоохранение, является внедрение технологий искусственного интеллекта (ИИ).

В настоящее время применение ИИ в здравоохранении является одним из факторов перестройки многих привычных процессов, предлагая возможности для увеличения производительности и точности при

одновременном снижении затрат. Регулирующие органы в различных странах мира признали (РФ, 2019 г. ¹, Европейский совет, 2017 г. ², США, 2020 г. ³) важность этих инновационных инструментов для совершенствования здравоохранения и перехода от систем, ориентированных на преимущественное содержание медицинской инфраструктуры, к комплексному медицинскому обслуживанию, одновременно модифицируя подходы к профилактике, диагностике и лечению заболеваний, а также внедряя персонализированные лекарственные препараты. Многие страны сформулировали или разрабатывают национальные стратегии и политику в области ИИ для содействия исследованиям, разработке и внедрению этих методов и технологий, например, анализ сигналов электроэнцефалографии для обнаружения шизофрении [1], выявления эпилептических паттернов с помощью нейросетей [2], для улучшения диагностики неходжкинской лимфомы путем преобразования изображений с использованием искусственного интеллекта [3].

В России 16 октября 2019 г. Минздравом России в рамках национального проекта «Здравоохранение» утвержден федеральный проект «Создание единого цифрового контура в здравоохранении на основе единой государственной информационной системы в сфере здравоохранения», в рамках которого с 2023 г. медицинским работникам всех регионов страны стали доступны медицинские изделия с искусственным интеллектом, в том числе для использования пациентами в повседневной жизни, такие как устройства дистанционного мониторинга пациентов, носимое медицинское оборудование, электронные медицинские карты (EHR) и другие. С 2024 г. стартовал научный эксперимент по внедрению компьютерного зрения в лучевую диагностику в рамках социального проекта мэрии Москвы на базе Центра диагностики и телемедицины Департамента здравоохранения Москвы при поддержке Департамента информационных технологий (<https://мосмедии.рф>). Данный научный эксперимент позволяет любой медицинской организации бесплатно подключиться и получать анализ данных от 17 различных медицинских изделий с ИИ, еще 54 медицинских изделия будут доступны до конца 2024 г.

Медицина – это многогранный когнитивный процесс и в значительной степени задача управления информацией, поскольку принятие решений ос-

новано на экспертных знаниях, информации о пациенте, опыте и квалификации специалиста. Учитывая растущий объем данных, генерируемых в здравоохранении, потенциал применения ИИ огромен: от помощника в принятии клинических решений до анализа биомедицинских исследований и разработки лекарств, управления системой здравоохранения и реорганизации услуг. Функции ИИ предоставляют новые решения для здравоохранения, а развитие здравоохранения требует, чтобы «навыки» ИИ постоянно совершенствовались. Сочетание спроса и развития ИИ в здравоохранении позволит пройти значительную перестройку и осуществить быстрый рост качества и доступности медицинской помощи в обозримом будущем, что положительно скажется на росте ожидаемой продолжительности жизни населения. Новые достижения ИИ в аппаратном и программном обеспечении позволяют интерпретировать физиологические данные от датчиков, что способствует быстрому развитию рынка носимых устройств, таких как часы, кольца и другие, которые передают данные в цифровые приложения для мониторинга здоровья. Эта тенденция роста количества носимых устройств, выходящих на рынок, влияет на развитие технологий цифрового мониторинга здоровья [4].

Благодаря постоянному развитию ассистивных диагностических технологий в процессе выявления, диагностики и лечения заболеваний используется большой объем данных [5]. Для клиницистов организация и анализ этих данных за короткий период времени является непростой задачей. Поэтому ИИ все чаще используется в медицине, чтобы помочь специалистам прогнозировать риски развития заболевания и результаты лечения. От анализа медицинских изображений, таких как эхокардиограммы, компьютерная томография (КТ), эндоскопия и фотографии кожи, до гистологии тканей и физиологических данных, таких как электрокардиограмма (ЭКГ), эти технологии продемонстрировали потенциал для повышения качества здравоохранения. Искусственный интеллект предназначен для выявления заболеваний, классификации злокачественных новообразований и предоставления индивидуальных рекомендаций по лечению, часто раньше, чем это было возможно с использованием традиционных методов [6].

¹ О развитии искусственного интеллекта в Российской Федерации № 490 от 10 октября 2019. URL: <http://publication.pravo.gov.ru/Document/View/0001201910110003> (дата обращения 27.04.2024).

² Decision (EU) 2022/2481 of the European Parliament and of the Council of 14 December 2022 establishing the Digital Decade Policy Programme 2030 (Text with EEA relevance). URL: <https://eur-lex.europa.eu/legal-content/EN/TXT/?uri=CELEX%3A32022D2481&qid=1719550496040> (accessed: 28.06.2024). Communication from the commission to the European parliament, the council, the European economic and social committee and the committee of the regions on enabling the digital transformation of health and care in the Digital Single Market; empowering citizens and building a healthier society. URL: <https://eur-lex.europa.eu/legal-content/EN/TXT/?uri=COM%3A2018%3A233%3AFIN> (accessed: 28.06.2024).

³ Artificial Intelligence and Machine Learning in Software as a Medical Device. URL: <https://www.fda.gov/medical-devices/software-medical-device-samd/artificial-intelligence-and-machine-learning-software-medical-device> (accessed: 28.06.2024).

На территории Свердловской области применение пяти медицинских изделий с ИИ утверждены приказом Министерства здравоохранения Свердловской области и Министерства цифрового развития и связи Свердловской области от 01.03.2024 № 472-п/55 «О внедрении в опытную эксплуатацию медицинских изделий с технологией искусственного интеллекта в компоненты государственной информационной системы в сфере здравоохранения Свердловской области»:

1) программный модуль для анализа исследований компьютерной томографии человека по ТУ 58.29.32-002-21494354-2021. Регистрационное удостоверение 24.09.2021 № РЗН 2021/14651 (компьютерная томография органов грудной клетки);

2) программный модуль для анализа флюорограмм и рентгенограмм грудной клетки человека по ТУ 58.29.32-001-21494354-2020. Регистрационное удостоверение от 01.06.2021 № РЗН 2021/14506 (флюорограммы и рентгенограммы грудной клетки человека);

3) с 04.05.2024 г. – программное обеспечение «Система для поддержки принятия врачебных решений «WEBIOMED» по ТУ 62.01.29-001-12860736-2019. Регистрационное удостоверение от 15.09.2023 г. № РЗН 2020/9958 (анализ медицинских данных электронных карт пациентов);

4) программное обеспечение «Система нейросетевая Care Mentor AI для анализа рентгеновской проекционной маммографии» по ТУ 58.29.32-003-28263422-2021, варианты исполнения: Webshow, API. Регистрационное удостоверение от 27.07.2021 г. № РЗН 2021/14869 (маммография);

5) программное обеспечение «Система нейросетевая Care Mentor AI для диагностики новой коронавирусной инфекции COVID-19 по данным компьютерной томографии» по ТУ 58.29.32-002-28263422-2020, варианты исполнения: Webshow, API. Регистрационное удостоверение от 27.05.2021 г. № РЗН 2021/14406 (диагностика COVID-19 по КТ).

ЦЕЛЬ РАБОТЫ

В комплексном подходе к внедрению медицинских изделий с ИИ в работу практикующих специалистов на первом этапе следует выявить характер восприятия и принятия новых технологий непосредственных пользователей ИИ.

МЕТОДИКА ИССЛЕДОВАНИЯ

В работе были использованы средства и методы статистической и аналитической обработки информации, средства визуализации, принципы и методы маркетинга и системного анализа. В течение мая 2024 г. проводилось анкетирование медицинских работников о восприятии внедрения в их работу медицинских изделий с искусственным интеллектом.

Этап 1 – подготовительный:

1. Согласование материалов анкет, предварительный список рассылки, предварительная группировка респондентов.

Этап 2 – маркетинговый:

2. Анкетирование респондентов.

3. Сбор и ранжирование полученных ответов, систематизация предварительных результатов в виде сравнительных таблиц.

4. Промежуточный анализ и визуализация полученных результатов.

Этап 3 – аналитический:

5. Ранжирование предпочтений потребителей.

6. Составление портрета потребителя.

Этап 4 – итоговый:

7. Формулирование выводов и рекомендаций по проведенному исследованию.

При выполнении проекта было собрано 672 анкеты. Респондентами являлись работники медицинских организаций (МО) Свердловской области. Анкетирование проводилось с использованием анкет, разработанных ФГБУ «Центральный НИИ организации и информатизации здравоохранения Минздрава России».

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

По результатам анкетирования был сформирован средний образ («портрет») по 31 характеристике: 1 – пол; 2 – возраст; 3 – основная профессиональная деятельность; 4 – уровень медицинской организации; 5 – уровень медицинской помощи, который оказывает организация; 6 – вид медицинской организации по виду медицинской помощи; 7 – специальность; 8 – ученая степень; 9 – стаж работы; 10 – глубина знакомства с методами и инструментарием МИ с ИИ; (11–14) – специализация специалиста; (15–19) – отношение к работе с медицинскими изделиями, обладающими искусственным интеллектом; (20–21) – оценка потенциала и перспектив внедрения подобных МИ; (22–23) – оценка препятствий и рисков внедрения подобных МИ; (24–27) – выявление проблем для внедрения и применения медицинских изделий с искусственным интеллектом; (28–31) – выявление перспективных областей для дальнейшего развития медицинских изделий с искусственным интеллектом;

Согласно анкетированию 85,7 % респондентов женщины, большая часть респондентов в возрасте от 35 до 55 лет (55 %) (рис. 1). По критерию основная профессиональная деятельность 33,78 % анкетированных являлись практикующими врачами, 11,46 % – руководителями в сфере здравоохранения, 54,76 % – это прочие медицинские работники. При учете распределения по уровню МО большая часть респондентов работает на уровне муниципального образования (66,8 %), третья часть (30,1 %) – на региональном, остальные

медицинские работники – в организациях федерального уровня (3,1 %). По критерию уровень медицинской помощи, который оказывает организация, подавляющее большинство работает в медицинской организации первого уровня (58,2 %), второго и третьего уровней – 19,5 и 22,3 % соответственно. Анализируя данные респондентов, можно сделать вывод, что 82 % работают больнице (в том числе детской), поликлинике (в том числе детской), специализированной больнице, участковой больнице. Среди респондентов представители 61 специальности: наибольший удельный вес заняли специальности педиатрия 18,30 %, клиническая лабораторная диагностика 10,71 %, лечебное дело 9,08 %, сестринское дело 7,44 %. Из чис-

ла опрошенных только 3,57 % имеют специальность «рентгенология», все эти специалисты работают на рентгенографах, некоторые также анализируют маммографию, КТ- и МРТ-изображения. В результате анализа анкет было выявлено, что 4,2 % медицинских работников имеют ученую степень (рис. 2).

Медицинский стаж работы респондентов находится в диапазоне от 10 до 35 лет (52 %) (рис. 3). Характеризуя глубину знакомства с методами и инструментарием МИ с ИИ, 41 % опрошенных знает о таких медицинских изделиях, 45 % что-то слышали об этом. В целом отношение к внедрению ИИ в рабочий процесс нейтральное и положительное, 50 и 43 % соответственно.

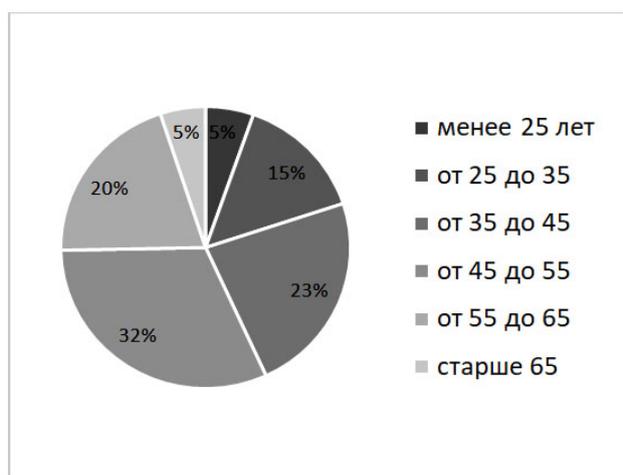


Рис. 1. Возраст респондентов

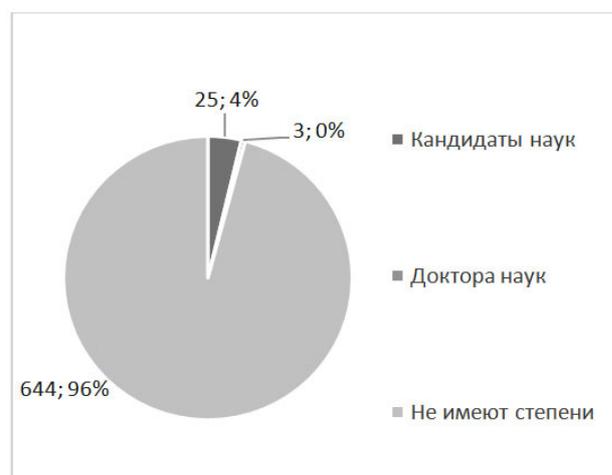


Рис. 2. Наличие ученой степени у специалистов

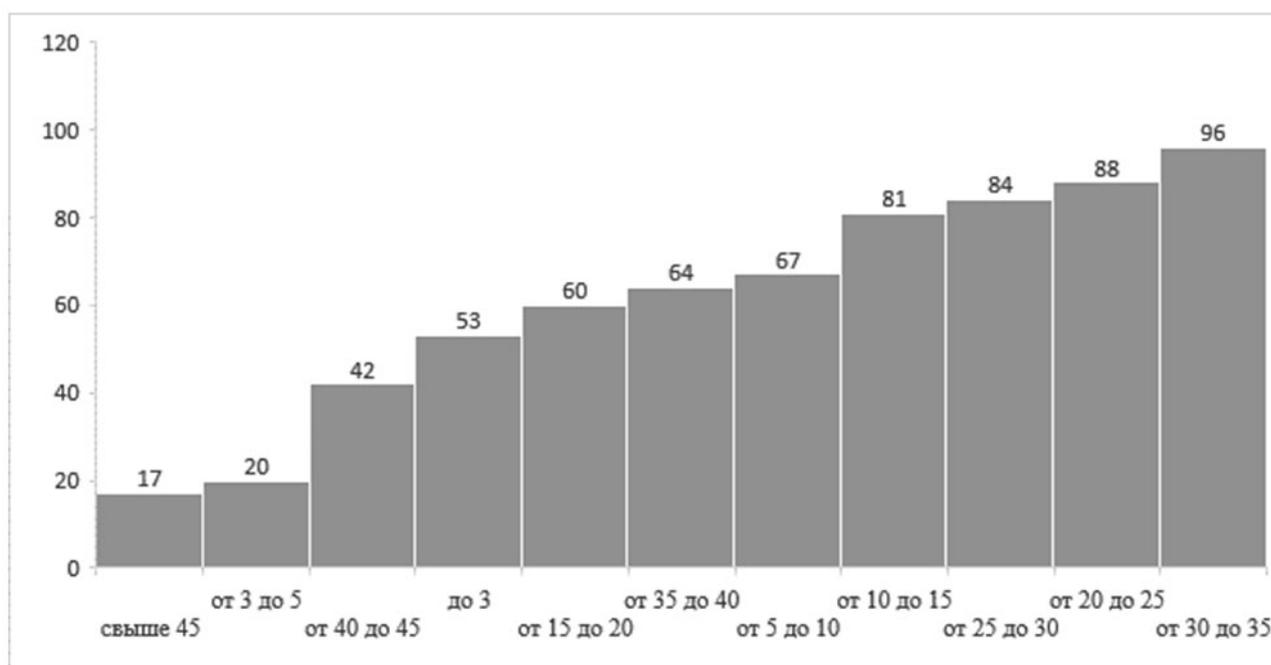


Рис. 3. Медицинский стаж работы респондентов

Анализируя отношение к внедрению новых типов медицинских изделий по критериям, можно сделать вывод, что более 70 % респондентов считают, что такие устройства позволяют анализировать большие объемы информации, обрабатывать электронную историю болезни пациента и предлагать врачам решение, разрабатывать индивидуальные планы лечения и прогнозировать результаты терапии, и 57 % респондентов считают, что ответственность за принятие решений

в полной мере ложится на медицинского работника. С другой стороны, существует частичное сопротивление или недоверие со стороны персонала и вероятность ошибки в связи с получением неоднородных данных и работой на разном оборудовании (табл. 1).

Следующей характеристикой, которую оценивали респонденты, был анализ потенциала и перспектив, оба критерия оцениваются медицинскими работниками достаточно высоко, 68 и 72 % соответственно (табл. 2).

Таблица 1

Степень согласия с утверждениями

Критерий (значение от 1 до 6, где 1 – совсем не согласны с утверждением, 6 – полностью согласны с утверждением)	1	2	3	4	5	6	Степень согласия с утверждениями
Медицинские изделия с искусственным интеллектом позволяют анализировать большие объемы информации	33	19	118	141	127	234	4,51
Медицинские изделия с искусственным интеллектом позволяют обрабатывать электронную историю болезни пациента и предлагать врачам решение	47	25	156	169	112	163	4,14
Медицинские изделия с искусственным интеллектом позволяют разрабатывать индивидуальные планы лечения и прогнозировать результаты терапии	55	39	154	172	106	146	4,00
Отсутствует ответственность за последствия решений, принятых с помощью медицинских изделий с искусственным интеллектом	191	51	108	97	62	163	3,41
Существует сопротивление изменениям со стороны медицинского персонала	67	36	200	183	81	105	3,73
Приходится работать с неоднородными данными: разное оборудование может быть настроено на разные пороговые значения показателей и давать разную погрешность результатов	37	26	138	141	124	206	4,35

Таблица 2

Степень оценки утверждения респондентами

Критерий (значение от 1 до 6, где 1 – совсем не согласны с утверждением, 6 – полностью согласны с утверждением)	1	2	3	4	5	6	Степень оценки утверждения
Потенциал медицинских изделий с искусственным интеллектом	47	34	132	197	125	137	4,1
Перспективы применения медицинских изделий с искусственным интеллектом для повышения качества диагностики и лечения пациентов	36	30	126	175	147	158	4,3

Другими анализируемыми характеристиками были препятствия и риски, которые предвидят респонденты при внедрении в работу медицинских изделий с искусственным интеллектом. Основным препятствием респонденты называют ограниченные ресурсы: недостаток структурированных и размеченных данных для обучения алгоритмов (43 %), отсутствие в российском законодательстве регулирования работы медицинских ИИ-сервисов (26 %), скептицизм медицинского сообщества и пациентов: осторожность в отношении диагнозов и прогнозов ИИ (27 %), также отдельно специалисты выделяют отсутствие времени, финансовых возможностей и специалистов. В качестве рисков назывались: недостаток квалифицированных

специалистов (42 %), непредсказуемость результатов (45 %), безопасность данных пациентов (13 %). В качестве основных проблем при использовании медицинских изделий с искусственным интеллектом респонденты называют: сложности с интеграцией МИ с ИИ в существующие информационные системы и необходимость их адаптации (38 %), высокую стоимость разработки и внедрения МИ с ИИ (30 %), необходимость обучения медицинского персонала работе с новыми технологиями и инструментами (32 %). Оценивая будущее применения искусственного интеллекта в медицине специалисты, принявшие участие в анкетировании, предлагают следующие перспективные направления развития: исследование редких болезней (38 %),

персонализированная медицина (33 %) и разработка и синтез лекарственных препаратов (29 %).

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Будущее применения медицинских изделий с искусственным интеллектом заключается в повышении доступности первичной медико-санитарной помощи, повышении эффективности диагностики и лечения пациентов, как следствие, снижение смертности трудоспособного населения от управляемых причин. Заключение различных исследований показывают, что внедрение алгоритмов машинного обучения могут улучшить диагностику, безопасность и качество лечения пациентов, а также оптимизировать затраты учреждений здравоохранения. Такие системы представляют собой парадигму перехода от реактивного управления и технического обслуживания к проактивному для обнаружения отклонений при использовании медицинских изделий с искусственным интеллектом, чтобы в дальнейшем сократить вероятность появления неточностей в диагностике и лечении. Для более градиентного внедрения в работу медицинских организаций таких изделий требуется использовать комплексный подход: гармонизировать стандарты и нормативные документы, которые регулируют контроль работы медицинских изделий, подготовить медицинских работников, путем обучения их работе с новым оборудованием и организации постоянной технической поддержки на любом рабочем месте.

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

Информация об авторах

И.М. Грязнов – начальник отдела информационно-аналитической работы, Министерство здравоохранения Свердловской области, Екатеринбург, Россия; i.gryaznov@egov66.ru, <https://orcid.org/0000-0002-6303-2443>

И.А. Самкова – кандидат фармацевтических наук, специалист, Уральский институт управления здравоохранением имени А.Б. Блохина, Екатеринбург, Россия; aerinel@gmail.com, <https://orcid.org/0000-0002-5394-6882>

Статья поступила в редакцию 12.09.2024; одобрена после рецензирования 10.11.2024; принята к публикации 18.11.2024.

Competing interests. The authors declare that they have no competing interests.

Information about the authors

I.M. Gryaznov – Head of Information and Analytical Work Department, Ministry of Health of the Sverdlovsk Region, Yekaterinburg, Russia; i.gryaznov@egov66.ru, <https://orcid.org/0000-0002-6303-2443>

I.A. Samkova – Candidate of pharmaceutical sciences, specialist, Ural Institute of Health Care Management named after A.B. Blokhin, Yekaterinburg, Russia; aerinel@gmail.com, <https://orcid.org/0000-0002-5394-6882>

The article was submitted 12.09.2024; approved after reviewing 10.11.2024; accepted for publication 18.11.2024.

СПИСОК ИСТОЧНИКОВ / REFERENCES

1. Hussain M., Alsalooli N.A., Almaghrabi N., Qazi E-u-H. Schizophrenia Detection on EEG Signals Using an Ensemble of a Lightweight Convolutional Neural Network. *Applied Sciences*. 2024;14(12):5048. doi: 10.3390/app14125048.
2. Shekokar K., Dour S. Dynamic Seizure Recognition: Invelling Epileptic Patterns with CNN-LSTM Networks. *International Journal of Electrical and Electronics Engineering*. 2024;11(5):199–211. doi: 10.14445/23488379/IJEEE-V11I5P118.
3. Zerari A.E.M., Khelil H., Djerou L., Babahenini M.C. Augmented Image Dataset Using Image-to-Image Translation to Enhance the Non-Hodgkin Lymphoma Diagnosis. *Revue d'Intelligence Artificielle*. 2024;38(3):969–978. doi: 10.18280/ria.380322.
4. Cusack N.M., Venkatraman P., Raza U., Faisal A. Review – Smart Wearable Sensors for Health and Lifestyle Monitoring: Commercial and Emerging Solutions. *ECS Sensors Plus*. 2024;3(1). doi: 10.1149/2754-2726/ad3561.
5. Kapadi A., Price G., Faivre-Finn C. et al. Feasibility of implementing a rapid-learning methodology to inform radiotherapy treatments: key professional stakeholders' views. *BMJ Oncology*. 2024;3(1):e000226. doi: 10.1136/bmjonc-2023-000226.
6. Badnjević A., Avdihodžić H., Pokvić L. G. Artificial Intelligence in Medical Devices: Past, Present and Future. *Psychiatria Danubina*. 2021;33(Suppl 2):101–106. doi: 10.5005/sar-1-1-2-101.

СОДЕРЖАНИЕ CONTENT

СОДЕРЖАНИЕ

ЛЕКЦИЯ

- Старикова И.В., Чаплиева Е.М., Питерская Н.В., Кузнецов М.Р., Литвякова С.В., Старикова Е.В.*
Современный взгляд на применение озона в терапевтической стоматологии 3

ОБЗОРНЫЕ СТАТЬИ

- Кулова Ж.Б., Пахомова Р.А., Кочетова Т.Ф., Калашикова Н.Г., Кузьменко Д.П.*
Инъекционная коррекция периорбитальной области, виды, осложнения (обзор литературы) 9

- Севрюкова Г.А.*
Аллостаз: генез и аллостатическая нагрузка 16

- Плотникова А.В., Кудрин Р.А., Исупов И.Б., Папян А.И.*
Психофизиологические основы раскрытия личностного потенциала на основе концепции эмоционального интеллекта 23

- Гулян И.С., Елисеева Е.В., Апанасевич В.И., Гулян Г.С.*
Полиморфизм генов микросомальной эпоксидгидролазы, глутатион-S-трансфераз как предиктор эффективности фармакотерапии 31

ОРИГИНАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

- Файнштейн Д.В., Фокина А.С., Севрюкова Г.А., Клишечко Г.В., Клаучек С.В.*
Оптимизация дыхательного и эмоционально-поведенческого паттернов у хронических канюленосителей с использованием сенсомоторного управления дыханием с биологической обратной связью 37

- Гндоян И.А., [Петраевский А.В], Дятчина А.И., Климентов П.О.*
Изменения аутофлуоресценции глазного дна у молодых лиц с разными видами рефракции. Сообщение 2 42

- Велиева И.А., Иванникова И.Д.*
Показания к естественному родоразрешению у беременных с ретиношизисом и периферической хориоретинальной дегенерацией 47

- Данилов Р.Д., Соколова Е.В., Захарова Е.К., Бабков Д.А.*
Разработка и валидация метода скрининга ингибиторов инфламмосомы NLRP3 на первичных макрофагах мышей C57bl/6j 51

- Солодкова Е.Г., Измайлова С.Б., Захаров И.Н., Фокин В.П., Балалин С.В., Загребин В.Л., Лобанов Е.В., Лэ В.Х.*
Возможности гистологического исследования в изучении достаточности насыщения роговицы раствором рибофлавина при проведении частичной дезэпителизации 56

- Шкарин В.В., Юхнов И.Н., Дмитриенко Т.Д.*
Метод определения атрофии альвеолярных дуг и частота встречаемости их основных вариантов при полном отсутствии зубов 63

- Халюта Е.Е., Мохначева С.Б., Пестрякова К.В., Кутлиярова А.Р., Лоцилова К.А.*
Сравнительная характеристика микробиоты при гнойно-воспалительных заболеваниях челюстно-лицевой области у детей 69

- Стоматов Д.В., Долгалев А.А., Стоматов А.В., Макарова Н.И., Еремина Н.В., Бойко Е.М.*
Экспериментальное моделирование костного дефекта для исследования регенераторного потенциала остеопластических материалов в условиях, приближенных к альвеолярной кости челюстей человека 75

- Тодоров С.С., Полесовой Ф.В.*
Роль муцина при неспецифическом язвенном колите 83

- Ярыгин О.А.*
Микроциркуляторные изменения слизистой оболочки шейки матки у женщин с истмико-цервикальной недостаточностью 88

- Смолькова Л.В., Трофимов А.О., Черепанов И.Д., Долганова Т.И., Долганов Д.В.*
Возрастная эволюция кинематических параметров движения туловища 94

Кондакова Л.И.

Гистологические и иммуногистохимические изменения гонадотропных эндокриноцитов гипофиза самок крыс при воздействии темновой депривации 99

Егорова Е.В., Талалаев М.А.

Фиксация торической интраокулярной линзы к радужке при отсутствии адекватной капсульной поддержки 106

Шишкин В.Д., Македонова Ю.А., Кабытова М.В., Девятченко Л.А., Бондарчук А.И.

Тактика ведения пациентов с лейкокератомами слизистой оболочки рта 112

Боташева Т.Л., Котиева И.М., Григорян А.К., Кудрин Р.А., Клаучек С.В., Каушанская Л.В., Железнякова Е.В., Заводнов О.П.

Принцип морфофункциональной симметрии-асимметрии в формировании сократительной активности матки при физиологической и осложненной беременности 117

Лаврова Е.Б., Кузубова Е.А., Бугаева Л.И., Тюренков И.Н., Мальцев М.В., Кузубов А.В.

Влияние нового производного ГАМК с анксиолитическим и антидепрессантным действиями на половое поведение, способность к оплодотворяемости и развитию продуктов зачатия 125

Смирнов А.В., Тюренков И.Н., Бисинбекова А.И., Бакулин Д.А.

Особенности экспрессии Nf-kb во внутреннем пирамидном слое моторной коры крыс с экспериментальным сахарным диабетом 1-го типа 130

Васильев П.М., Перфильев М.А., Голубева А.В., Кочетков А.Н.

Нейронная сеть на основе корреляционной свертки мультитаргетных спектров энергий множественного докинга: новый метод искусственного интеллекта в поиске фармакологически активных веществ 136

Ахматов А.В., Спирина Ю.С., Леднева Д.С., Аптекарь И.А., Марков А.А., Стеблюк А.Н., Шидин В.А., Соловьев Г.С., Нургалиева А.Р., Соловьева О.Г.

Феномен меторизиса и эмбриональные органогенезы 143

Кушнирук П.И., Бусыгин А.Е., Вадюнин С.В., Мирзоян С.К., Филатов К.Г., Шошинов И.Г.

Применение микрохирургического межмышечного тубулярного доступа в хирургии грыж межпозвоноковых дисков поясничного отдела позвоночника 149

Антипов М.С., Полянская Е.С., Баринаева И.А., Жаркин Н.А.

Распространенность генитальной и экстрагенитальной патологии детей и подростков в период пандемии COVID-19 как фактора, влияющего на репродуктивный потенциал подрастающего поколения 154

В ПОМОЩЬ ПРАКТИЧЕСКОМУ ВРАЧУ

Абдугаффаров С.О., Григорьева Ю.В., Ильинская И.А., Копяев С.Ю.

Применение дисперсивного вискоэластика в качестве дополнительной опоры при хирургии катаракты с несостоятельностью связок хрусталика 159

Стаценко М.Е., Стаценко И.Ю., Стаценко Ю.И., Скворцов В.В., Сергеев В.С.

Клинический случай рабдомиолиза, осложнившегося острым почечным повреждением 166

Шкляев А.Е., Андреева О.В., Замятина С.Г., Кирьянов Н.А.

Системный AL-амилоидоз с преимущественным поражением сердца и почек: клинический случай 173

Грязнов И.М., Самкова И.А.

Преимущества применения медицинских изделий с технологией искусственного интеллекта при оказании медицинской помощи населению 179

CONTENT

LECTURE

- Starikova I.V., Chaplieva E.M., Piperskaya N.V., Kuznetsov M.R., Litvyakova S.V., Starikova E.V.*
The use of ozone in therapeutic dentistry 3

REVIEW ARTICLES

- Kulova J.B., Pakhomova R.A., Kochetova T.F., Kalashnikova N.G., Kuzmenko D.P.*
Injection correction of the periorbital region, types, complications (literature review) 9
- Sevriukova G.A.*
Allostasis: genesis and allostatic load 16
- Plotnikova A.V., Kudrin R.A., Isupov I.B., Papyan A.I.*
Psychophysiological foundations of personal potential disclosure based on the concept of emotional intelligence 23
- Gulian I.S., Eliseeva E.V., Apanasevich V.I., Gulyan G.S.*
Polymorphism of microsomal epoxide hydrolase and glutathione-S-transferase genes
as a predictor of the effectiveness of pharmacotherapy 31

ORIGINAL RESEARCHES

- Faynshteyn D.V., Fokina A.S., Sevriukova G.A., Klitochenko G.V., Klauchek S.V.*
Optimization of respiratory and emotional-behavioral patterns in chronic tracheostomy patients
using sensormotor control of breathing with biofeedback 37
- Gndoyan I.A., [Petraevsky A.V.], Dyatchina A.I., Klimentov P.O.*
Changes in fundus autofluorescence in young subjects with different types of refraction. Report 2 42
- Veliyeva I.A., Ivannikova I.D.*
Indications for natural delivery in pregnant women with retinoschisis and peripheral chorioretinal degeneration 47
- Danilov R.D., Sokolova E.V., Zakharova E.K., Babkov D.A.*
Development and validation of a method for screening NLRP3 inflammasome inhibitors
on primary macrophages from C57bl/6j mice 51
- Solodkova E.G., Izmailova S.B., Zakharov I.N., Fokin V.P.,
Balalin S.V., Zagrebin V.L., Lobanov E.V., Le V.H.*
Possibilities of histological examination in studying the adequacy of corneal saturation
with riboflavin solution during partial deepithelization 56
- Shkarin V.V., Yukhnov I.N., Dmitrienko T.D.*
Method for determining atrophy of alveolar arches and the frequency of occurrence of their main variants
in the complete absence of teeth 63
- Khalyuta E.E., Mokhnacheva S.B., Pestryakova K.V., Kutliarova A.R., Loshchilova K.A.*
Comparative characteristics of microbiota in purpental-inflammatory diseases of the maxillofacial area in children 69
- Stomatov D.V., Dolgalev A.A., Stomatov A.V., Makarova N.I., Eremina N.V., Boyko E.M.*
Experimental modeling of a bone defect to study the regenerative potential of osteoplastic materials
in conditions close to the alveolar bone of human jaws 75
- Todorov S.S., Polesovoy Ph.V.*
The role of mucin in non-specific ulcerative colitis 83
- Yarygin O.A.*
Microcirculatory changes in the mucous membrane of the cervix in women with isthmio-cervical insufficiency 88
- Smolkova L.V., Trofimov A.O., Cherepanov I.D., Dolganova T.I., Dolganov D.V.*
Age evolution of kinematic parameters of body movement 94
- Kondakova L.I.*
Histological and immunohistochemical changes in gonadotropic endocrinocytes
of the pituitary gland of female rats exposed to dark deprivation 99

<i>Egorova E.V., Talalaev M.A.</i> Fixation of a toric IOL to the iris in the absence of adequate capsular support.	106
<i>Shishkin V.D., Makedonova Yu.A., Kabytova M.V., Devyatchenko L.A., Bondarchuk A.I.</i> Management tactics for patients with leukoceratosis of the oral mucosa	112
<i>Botasheva T.L., Kotieva I.M., Grigoryan A.K., Kudrin R.A., Klaucek S.V., Kaushanskaya L.V., Zheleznyakova E.V., Zavodnov O.P.</i> The principle of morpho-functional symmetry-asymmetry in the formation of contractile activity of the uterus during physiological and complicated pregnancy	117
<i>Lavrova E.B., Kuzubova E.A., Bugaeva L.I., Tyurenkov I.N., Maltsev M.V., Kuzubov A.V.</i> Effects of a new GABA derivative with anxiolytic and antidepressant actions on sexual behavior, fertility, and the development of products of conception.	125
<i>Smirnov A.V., Tyurenkov I.N., Bisinbekova A.I., Bakulin D.A.</i> Features of NF-kb expression in the inner pyramidal layer of the motor cortex of rats with experimental type 1 diabetes mellitus.	130
<i>Vasiliev P.M., Perfiliev M.A., Golubeva A.V., Kochetkov A.N.</i> Neural network based on correlation convolution of multi-target energy spectra of multiple docking: a new method of artificial intelligence in the search for pharmacologically active substances.	136
<i>Akhmatov A.V., Spirina Yu.S., Ledneva D.S., Aptekar I.A., Markov A.A., Steblyuk A.N., S hidin V.A., Solovyov G.S., Nurgalieva A.R., Solovyova O.G.</i> The phenomenon of metorhisis and embryonic organogenesis	143
<i>Kushniruk P.I., Busygin A.E., Vadyunin S.V., Mirzoyan S.K., Filatov K.G., Shoshinov I.G.</i> The use of microsurgical intermuscular tubular approach for lumbar herniated disc surgery.	149
<i>Antipov M.S., Polyanskaya E.S., Barinova I.A., Zharkin N.A.</i> Prevalence of genital and extragenital pathology of children and adolescents during the COVID-19 pandemic as a factor affecting the reproductive potential of the younger generation	154
 GUIDE FOR GENERAL PRACTITIONERS	
<i>Abdugaffarov S.O., Grigoryeva Yu.V., Ilinskaya I.A., Kopayev S.Yu.</i> Dispersive viscoelastic as an additional support in cataract surgery with incompetent of zonula ciliaris.	159
<i>Statsenko M.E., Statsenko I.Y., Statsenko Yu.I., Skvortsov V.V., Sergeev V.S.</i> Rhabdomyolysis clinical case, complicated by acute renal injury.	166
<i>Shklyayev A.E., Andreeva O.V., Zamyatina S.G., Kiryanov N.A.</i> Systemic AL amyloidosis with primarily involvement of the heart and kidneys: clinical case.	173
<i>Gryaznov I.M., Samkova I.A.</i> Advantages of using medical products with artificial intelligence technology in providing medical care to the population . . .	179

ПРАВИЛА ПУБЛИКАЦИИ РАБОТ В ЖУРНАЛЕ

В ежеквартальный научно-практический журнал «Вестник Волгоградского государственного медицинского университета» (<https://journals.eco-vector.com/1994-9480>) принимаются оригинальные научно-исследовательские статьи, соответствующие следующим отраслям науки и группам специальностей научных работников в соответствии с Номенклатурой научных специальностей, по которым присуждаются ученые степени:

Медицинские науки	3.1.4. Акушерство и гинекология
	3.1.5. Офтальмология
	3.1.7. Стоматология
	3.1.8. Травматология и ортопедия
	1.5.5. Физиология человека и животных
	1.5.22. Клеточная биология
	3.1.18. Внутренние болезни
	3.1.20. Кардиология
	3.1.9. Хирургия
	3.1.13. Урология и андрология
	3.3.1. Анатомия человека
	3.3.2. Патологическая анатомия
	3.3.6. Фармакология, клиническая фармакология

Работы должны являться оригинальными исследованиями авторов, имеющими существенное значение для соответствующей области научных знаний. Работа должна сопровождаться направительным письмом организации и содержать собственноручные подписи всех авторов и направление в печать руководителя подразделения. Размер статьи – до 8–10 страниц, включая таблицы и все иллюстративные материалы. Стоимость публикации в журнале составляет 4800 руб. Оплата не взимается в случае, если среди авторов статьи имеются аспиранты и члены редколлегии журнала «Вестник ВолГМУ».

ТРЕБОВАНИЯ К ОФОРМЛЕНИЮ

Статья предоставляется в печатном варианте с подписями всех авторов и в электронном варианте на CD или по электронной почте на адрес vestnik@volgmed.ru в текстовом формате «.doc». Статья оформляется с полями по 2,5 см со всех сторон, набор через 1,5 интервала, абзацный отступ 1,25 см. Основной шрифт – Times New Roman, 14. Таблицы, схемы и рисунок помещаются в тексте по ходу изложения.

Титульная часть должна содержать:

- индекс УДК;
 - название статьи;
 - инициалы и фамилии авторов;
 - наименование организации, подразделения (обязательны цифровые сноски от фамилий авторов при наличии нескольких организаций);
 - развернутую аннотацию (до 250 слов) или резюме (250–300 слов), которое содержит введение, материалы и методы, результаты, выводы;
 - ключевые слова (3–15);
 - сведения о финансировании, благодарности (при наличии).
- Английский перевод титульной части: название, авторы, организация, аннотация (резюме), ключевые слова.

Текст статьи излагается в соответствии с пунктами:

- цель работы;
- методика исследования;
- результаты исследования и обсуждение;
- заключение.

После текста статьи должны быть размещены:

- СПИСОК ИСТОЧНИКОВ – перечень затекстовых библиографических ссылок, включающий записи только на ресурсы, которые упомянуты или цитируются в основном тексте статьи. Библиографические записи в СПИСКЕ ИСТОЧНИКОВ нумеруют и располагают в порядке цитирования источников в тексте статьи: 1, 2, 3 и т.д. В тексте ссылки ставятся в квадратных скобках. Дополнительно приводят перечень затекстовых библиографических ссылок на латинице (REFERENCES). Оба списка должны быть оформлены стилем Vancouver Style;
- сведения об авторах: ФИО полностью, ученая степень, ученое звание, должность, место работы, e-mail, контактный (мобильный) телефон каждого автора, ORCID (при наличии).

Также необходимо указать почтовый адрес одного из авторов для пересылки журналов при оформлении подписки.

Основные сведения об авторах содержат:

- имя, отчество, фамилию автора (полностью);
- наименование организации (учреждения), её подразделения, где работает или учится автор (без обозначения организационно-правовой формы юридического лица: ФГБУН, ФГБОУ ВО, ПАО, АО и т.п.);

– адрес организации (учреждения), её подразделения, где работает или учится автор (город и страна);

– электронный адрес автора (e-mail);

– открытый идентификатор учёного (Open Researcher and Contributor ID – ORCID) (при наличии).

Адрес организации (учреждения), где работает или учится автор, может быть указан в полной форме.

Электронный адрес автора приводят без слова "e-mail", после электронного адреса точку не ставят.

ORCID приводят в форме электронного адреса в сети «Интернет». В конце ORCID точку не ставят.

Наименование организации (учреждения), её адрес, электронный адрес и ORCID автора отделяют друг от друга запятыми.

В случае, когда автор работает (учится) в нескольких организациях (учреждениях), сведения о каждом месте работы (учёбы) указывают после имени автора на разных строках и связывают с именем с помощью надстрочных цифровых обозначений.

Иллюстративный материал должен быть подготовлен для черно-белой печати, цветная печать оговаривается с редакцией дополнительно. Подписи под рисунками печатаются непосредственно после рисунка. В подписях к микрофотографиям необходимо указывать методы окраски и увеличение.

СПИСОК ИСТОЧНИКОВ

Цитируемая литература приводится после заключения статьи в порядке цитирования источников в тексте статьи. Максимальный объем – 10 источников, указания на публикации старше 10 лет должны являться исключениями (приоритеты, основные методы, общепринятые классификации или стандарты). Не допускаются ссылки на неопубликованные статьи, тезисы и препринты. По диссертационным работам возможны ссылки только на авторефераты.

Список источников должен быть полностью продублирован на английском языке в формате References с указанием при переводе источников с русского языка (In Russ.).

Примеры оформления:

СПИСОК ИСТОЧНИКОВ

1. Кузник Б.И., Давыдов С.О., Ланда И.В. Фактор роста нервов (NGF) и его роль в условиях нормы и патологии. *Успехи физиологических наук*. 2019;50(4):64–80.
2. Воробьев А.А., Соловьева И.О., Андрющенко Ф.А. и др. Терминология и классификация экзоскелетов. *Вестник Волгоградского государственного медицинского университета*. 2015;3(55):71–78.
3. Santucci D., Racca A., Alleva E. When nerve growth factor met behavior. *Advances in Experimental Medicine and Biology*. 2021;1331:205–214. doi: 10.1007/978-3-030-74046-7_13.
4. Деларю В.В., Туровская Н.Г. Специальная психология: учебное пособие. Волгоград: Изд-во ВолГМУ, 2018. 164 с.
5. Кочконян А.С., Арутюнян Ю.С., Кочконян Т.С. и др. Клиническая анатомия зубов и зубочелюстных сегментов. Ставрополь: Изд-во СтГМУ, 2015. 188 с.

REFERENCES

1. Kuznik B.I., Davydov S.O., Landa I.V. Nerve growth factor (NGF) and its role in conditions of norm and pathology. *Uspekhi fiziologicheskikh nauk = Advances in physiological sciences*. 2019;50(4):64–80. (In Russ.).
2. Vorobyev A.A., Solovyeva I.O., Andryushchenko F.A., Zasyapkina O.A., Krivonozhkina P.S., Pozdnjakov A.M. Terminology and classification of exoskeletons. *Vestnik Volgogradskogo gosudarstvennogo meditsinskogo universiteta = Journal of Volgograd State Medical University*. 2015;3(55):71–78. (In Russ.).
3. Santucci D., Racca A., Alleva E. When nerve growth factor met behavior. *Advances in Experimental Medicine and Biology*. 2021;1331:205–214. doi: 10.1007/978-3-030-74046-7_13.
4. Delarue V.V., Turovskaya N.G. Special psychology: textbook. Volgograd: VolgGMU Publishing House; 2018. 164 p. (In Russ.).
5. Kochkonyan A.S., Harutyunyan Yu.S., Kochkonyan T.S. et al. Clinical anatomy of teeth and dentoalveolar segments. Stavropol: StGMU Publishing House; 2015. 188 p. (In Russ.).

ПОДГОТОВКА К ПУБЛИКОВАНИЮ И ИЗДАТЕЛЬСКИЕ ПРАВА

Окончательное решение о публикации принимается на заседании редакционной коллегии с учетом заключения рецензента.

Научное издание

**Вестник Волгоградского государственного медицинского университета/
Journal of Volgograd State Medical University**

<https://journals.eco-vector.com/1994-9480>

Ежеквартальный научно-практический журнал. Том 21, № 4. 2024

Журнал зарегистрирован Федеральной службой по надзору в сфере связи,
информационных технологий и массовых коммуникаций (Роскомнадзор).

Реестровая запись о регистрации средств массовой информации ПИ № ФС 77-79562 от 27.11.2020 г.

Журнал включен в Перечень ведущих рецензируемых научных журналов и изданий, в которых должны быть опубликованы основные научные результаты диссертации на соискание ученой степени доктора и кандидата наук (редакция – июнь 2024 г.), утвержденный Президиумом Высшей аттестационной комиссии Министерства образования и науки Российской Федерации

Редактирование *Н. Н. Золиной*

Компьютерная верстка *М. Ю. Лепеско*

Дизайн обложки *С. И. Помещиков*

Предпечатная подготовка обложки *С. Е. Акимова*

Директор Издательства ВолгГМУ *И. В. Казимирова*

Дата выхода в свет 28.12.2024 г.

Формат 60×84/8. Гарнитура Times New Roman. Уч.-изд. л. 20,81. Усл.-печ. л. 22,09.

Тираж 100 экз. Заказ № 370.

Цена свободная.

Учредитель:

федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования
«Волгоградский государственный медицинский университет»
Министерства здравоохранения Российской Федерации
400066, Волгоград, пл. Павших Борцов, 1.

Адрес издателя:

400066, Волгоград, пл. Павших Борцов, 1.

Адрес редакции:

400006, Волгоград, ул. Дзержинского, 45.

Отпечатано в производственно-полиграфическом отделе Издательства ВолгГМУ.
400006, Волгоград, ул. Дзержинского, 45.

Подписной индекс: ПП653



ISSN 1994-9480



9 771994 948340 >