

Т. 20, № 4 октябрь–декабрь 2023



ISSN 1994-9480

# ВЕСТНИК

ВОЛГОГРАДСКОГО  
ГОСУДАРСТВЕННОГО  
МЕДИЦИНСКОГО  
УНИВЕРСИТЕТА

JOURNAL OF VOLGOGRAD  
STATE MEDICAL UNIVERSITY

16+

2023

4



# ВЕСТНИК

## ВОЛГОГРАДСКОГО ГОСУДАРСТВЕННОГО МЕДИЦИНСКОГО УНИВЕРСИТЕТА



### ЕЖЕКВАРТАЛЬНЫЙ НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ ЖУРНАЛ QUARTERLY SCIENTIFIC JOURNAL

**Том 20, № 4**  
**ОКТАБРЬ-ДЕКАБРЬ**  
**2023**

**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) – к.фарм.н., доцент (Волгоград)

**РЕДАКЦИОННАЯ КОЛЛЕГИЯ**

Бакулин Владимир Сергеевич – д.м.н., профессор (Волгоград)  
Балалин Сергей Викторович – д.м.н., профессор (Волгоград)  
Батурин Владимир Александрович – д.м.н., профессор (Ставрополь)  
Батышин 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)  
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) – 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)  
Vateriy 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 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  
2023

## **ДОРОГОЙ ЧИТАТЕЛЬ!**

*Четвертый номер 2023 года журнала «Вестник ВолгГМУ» посвящен актуальным вопросам фундаментальной и клинической медицины, а также оригинальным экспериментальным исследованиям.*

*Открывает номер вторая часть лекции о дистанционном мониторинге ЭКГ с применением телемедицинских технологий. Описаны методы дистанционного мониторинга показателей организма человека.*

*Первая обзорная статья охватывает немало трудов, посвященных физиологии мышечного сокращения. Авторы указывают на перспективность детального изучения физиологических процессов в мышцах с применением имеющихся способов диагностики и способов немедикаментозного воздействия на организм человека для нормализации работы мышц.*

*Во втором обзоре литературы рассматривается междисциплинарный подход при лечении хронического генерализованного пародонтита у пациентов с метаболическим синдромом. Междисциплинарный, комплексный подход к лечению стоматологической патологии позволяет врачу избежать большинства осложнений в период лечения и достичь более продолжительного периода ремиссии как соматической, так и стоматологической патологии.*

*Третий литературный обзор приводит современные представления о проблеме поражения нервной системы у пациенток с раком молочной железы, получающих химиотерапию. Многие химиотерапевтические препараты являются потенциально нейротоксическими, что увеличивает риски возникновения острых и отсроченных побочных эффектов. В связи с увеличением выживаемости пациентов знание потенциального нейротоксического эффекта химиотерапевтических препаратов и своевременная диагностика повреждения нервной системы приобретает особую актуальность.*

*Четвертый обзор посвящен экспериментальному моделированию шизофрении у животных. Обзор направлен на обобщение методологии и прикладных аспектов моделирования шизофрении, основанных на нарушении развития нервной системы у крыс и мышей. Приведенные модели считаются наиболее адекватными, поскольку могут воспроизводить характерные поведенческие и когнитивные нарушения с отсроченным проявлением симптомов, что соответствует клинической картине шизофрении у людей.*

*В рубрике «В помощь практическому врачу» описан случай паранеопластического синдрома крапивницы при остром миелоидном лейкозе. В разделе также представлен анализ приверженности врачей акушеров-гинекологов к вопросу вакцинации от вируса папилломы человека. Завершает рубрику клинический протокол интранатальной оценки состояния плода, охвативший передовую практику по диагностике, мониторингу и тактике врача.*

*Оригинальные статьи в этом номере предоставлены авторами из различных городов России и стран СНГ: Волгограда, Воронежа, Донецка, Казани, Курска, Москвы, Орла, Оренбурга, Самары, Санкт-Петербурга, Саранска, Ставрополя, Хабаровска, Ярославля.*

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

Искренне ваш  
академик РАН



В. И. Петров



Научная статья

УДК 616-71

doi: <https://doi.org/10.19163/1994-9480-2023-20-4-3-9>

## Телемедицинские технологии и дистанционный мониторинг ЭКГ. Реальность и перспективы. Взгляд функционалиста. Часть 2

Альберт Киманович Пром , Виталий Владимирович Иваненко, Олег Владимирович Илюхин

Волгоградский государственный медицинский университет, Волгоград, Россия  
Волгоградский областной клинический кардиологический центр Волгоград, Россия

**Аннотация.** Вторая часть обзора посвящена дистанционным методам регистрации электрокардиограммы (ЭКГ), с акцентом на современные возможности данной технологии. Статья отражает методы регистрации ЭКГ, технические трудности, пути решения. Обзор предназначен для специалистов в области функциональной диагностики, знакомит их с современным состоянием проблемы дистанционного мониторинга ЭКГ (ДМ ЭКГ) и будет интересен организаторам здравоохранения при необходимости принять правильное решение при закупке оборудования в лечебных учреждениях страны.

**Ключевые слова:** дистанционный мониторинг ЭКГ, функциональная диагностика

Original article

doi: <https://doi.org/10.19163/1994-9480-2023-20-4-3-9>

## Telemedicine technologies and remote ECG monitoring. Reality and prospects. Functionalist perspective. Part 2

Albert K. Prom , Vitaly V. Ivanenko, Oleg V. Ilyukhin

Volgograd State Medical University, Volgograd, Russia  
Volgograd Regional Clinical Cardiology Center, Volgograd, Russia

**Abstract.** The second part of the review is devoted to remote methods of recording an electrocardiogram (ECG), with an emphasis on the modern options of this technology. The article reflects the methods of ECG registration, their technical difficulties and solutions. The review is intended for specialists in the field of functional diagnostics, presents the current state of the problem of remote ECG (DM EKG) monitoring and will be of interest to healthcare organizers in decision-making when purchasing equipment in medical institutions of the country.

**Keywords:** remote ECG monitoring, functional diagnostics

### ВВЕДЕНИЕ

Наибольший интерес для клинической медицины и службы функциональной диагностики, в частности, представляет дистанционное мониторирование электрокардиограммы (ДМ ЭКГ). В ближайшее десятилетие именно этот метод исследования будет наиболее востребован и, по-видимому, задача по внедрению ДМ ЭКГ будет поставлена перед системой здравоохранения и отделениями функциональной диагностики. В фокусе данного обзора – электрокардиографические методы обследования пациентов, связанные с классической регистрацией электрических потенциалов сердца.

Материалы и методы исследования подробно освещены в первой части обзора. По запросу remote ECG monitoring в англоязычных базах найдено 46 источников. По запросу «дистанционный мониторинг ЭКГ» найдено 2016 источников. Релевантными признаны 64 статьи.

### РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Согласно статистическим отчетам, во всем мире основной причиной смертности являются сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ), для исследования которых используется ЭКГ. В этой связи эффективной системой мониторинга представляется ЭКГ в режиме реального времени с поддержкой искусственного интеллекта (ИИ). Дистанционной передаче ЭКГ посвящено много работ, как в отечественной, так и в зарубежной научной литературе [1].

Термин «телекардиограмма» первым в обращение ввел В. Эйнтховен в 1906 г. [2]. В нашей стране история дистанционной передачи ЭКГ начинается с 1960–1970 гг., когда ЭКГ космонавтов Советского Союза передавались с околоземной орбиты на Землю. В 90-х гг. прошлого века в практическом здравоохранении

особенно в удаленных районах нашей страны, широко применялась транстефонная передача ЭКГ сигнала системой «Волна» [3]. Простота и неприхотливость в обслуживании аппаратов «Волна» долго перекрывали недостатки, связанные с качеством передаваемого аналогового сигнала. Именно аналоговая передача сигнала долго была доминирующей на этом этапе развития медицины. Однако с развитием технологий и появлением сотовой связи возникли более продвинутое системы ЭКГ мониторинга. Каждая из систем имела как свои достоинства, так и недостатки. С 2010 г. несколько российских производителей повторили технологию передачи ЭКГ на более высоком технологическом уровне.

Дистанционный мониторинг для обнаружения аритмии стал доступен с тех пор, как в 1949 г. впервые был представлен Холтеровский монитор, а в 1992 г. – имплантируемый петлевой регистратор. В настоящее время все имеющиеся системы регистрации ЭКГ с передачей данных можно разделить на две большие группы. В одних необходима самостоятельная регистрация ЭКГ самим пациентом или его родственниками при наступлении «кардиологического события». В других запись электрических потенциалов сердца происходит непрерывно без участия обследуемого. Последние более предпочтительны, поскольку пациентам нет необходимости изучать материальную часть устройства, чтобы разобраться в особенностях регистрации ЭКГ, производить определенные производителем оборудования манипуляции, необходимые для регистрации и передачи сигнала.

Различают **инвазивный** и **неинвазивный** телемониторинг ЭКГ. Инвазивными методами считаются имплантация так называемых петлевых регистраторов событий для пациентов с эпизодами нарушений ритма сердца, которые слишком редки, чтобы их можно было обнаружить с помощью обычного Холтеровского мониторирования (например, один-два пароксизма в месяц). Условно к дистанционным диагностическим устройствам – кроме имплантируемых петлевых регистраторов – можно отнести кардиостимуляторы и кардиовертеры-дефибрилляторы. Они имплантируются по большей части с лечебной целью, но при необходимости могут быть использованы и как диагностический инструмент.

Более подробно остановимся на упомянутых петлевых регистраторах событий, которые можно носить в течение одного или нескольких месяцев и даже года. Некоторые из них активируются самим пациентом, подходят для выявления так называемых «симптомных» и редких эпизодов ФП, а также для различных ситуационных эпизодов. Другие, напротив, не имеют такой функции и регистрируют все сердечные события, которые записываются в память аппарата. Анализ данных в последующем происходит в медицинском учреждении. Современные регистра-

торы событий уже способны автоматически определять нормальную или патологическую ЧСС при постоянном ношении и своевременно информировать медицинский персонал. Однако национальные рекомендации по лечению ФП определяют только одно показание для имплантации петлевых регистраторов. Это криптогенные инсульты у больных предполагаемой бессимптомной формой ФП [4]. Высокая цена одноразового петлевого регистратора значительно ограничивает возможности использования этого устройства в широкой клинической практике. Поэтому внимание клиницистов и врачей функциональной диагностики больше обращены на неинвазивные (и соответственно менее дорогостоящие) методы обследования пациентов.

К неинвазивным регистраторам относят, прежде всего, аппараты для Холтеровского мониторирования ЭКГ, которые позволяют непрерывно отслеживать электрическую активность сердца в течение 24 и более часов. Традиционная стратегия суточного мониторирования ЭКГ в 12 отведениях имеют низкую частоту обнаружения редких пароксизмов фибрилляции предсердий из-за ограниченной продолжительности записи. Некоторые отечественные производители заявляют о возможности 7 суточного мониторирования ЭКГ, отмечая только необходимость регулярной замены элементов питания, другие позиционируют свои аппараты с возможностью «бесконечного» ЭКГ мониторирования. Существуют многочисленные аппараты для регистрации ЭКГ в домашних условиях, в том числе активируемые пациентом самостоятельно. Результаты биометрических показателей у таких аппаратов чаще всего недоступны пользователю и сразу отправляются исследователю. Например, одно из таких устройств крепится на груди с помощью пластыря или специальных электродов и передает сигналы ЭКГ на смартфон, а затем либо в облачный сервер, либо сохраняется на устройстве пользователя, чтобы в последующем различными способами поступить к исследователю на расшифровку. Исследователи считают, что ДМЭКГ обеспечивает «душевное» спокойствие для пациентов, чувство определенного контроля своего здоровья, поскольку они знают, что, во-первых, их проблемы могут быть быстро выявлены, во-вторых, у них есть прямая связь из дома со своим врачом. В российских условиях данная опция, скорее всего, будет рассматриваться в качестве платной услуги и с малой долей вероятности применена в системе обязательного медицинского страхования (ОМС). В этой связи уместно поднять вопрос о монетизации и ценообразовании ДМ ЭКГ. Во всех странах экономическая составляющая медицинской услуги имеет значительную, если не решающую роль, во внедрении тех и или иных технологических решений. В нашей стране данный аспект называется «экономическое содержание медицинской

услуги» и напрямую связан с финансированием системы здравоохранения. Решение вопросов об оплате ДМ ЭКГ в рамках ОМС только предстоит решить. В настоящее время бремя расходов на обслуживание систем ДМ ЭКГ лежат на медицинских учреждениях.

Цифры объема финансовых ресурсов рынка мобильных приложений в мире поражают воображение. В 2018 году мировой рынок мобильных приложений для здравоохранения оценивался в \$12,4 млрд, а к 2026 г., по прогнозам, он вырастет до \$236 млрд [5]. Зарубежные авторы отмечают, что для организации эффективного дистанционного мониторинга могут потребоваться изменения в организации медицинского обслуживания, особенно на ранних этапах разработки технологий. Возможно, будут необходимы дополнительные исследования, чтобы понять, какая модель организации здравоохранения будет оптимальной для обработки большого объема данных, полученных в результате удаленного мониторинга. В настоящее время многие клинические вопросы, касающиеся удаленного мониторинга ЭКГ, остаются без ответа. Например, нужно ли использовать клинические рекомендации для принятия решения о лечении, когда эпизоды ФП выявляются только при длительном непрерывном монито-

ровании ЭКГ? Можно ли использовать информацию о продолжительности эпизодов ФП (которая была бы недоступна без дистанционного мониторинга) для принятия решения о назначении антикоагулянтов?

*Оборудование и датчики.* Производители оборудования реализуют различные принципы передачи данных от регистрирующего устройства к приемно-передающей станции – смартфону пользователя, устройству регистрации и съема ЭКГ с возможностью подключения к сети Интернет, регистрирующему устройству, подключенному к телефонной линии и другие. Передача данных через Wi-Fi, Bluetooth или непосредственно через сигнал сотовой связи в настоящее время является наиболее распространенной. Причем Bluetooth с низким энергопотреблением в качестве протокола связи для передачи данных между устройством регистрации ЭКГ и так называемым «мобильным шлюзом» более предпочтительна, так как появляется возможность интегрировать систему с алгоритмами фильтрации, чтобы игнорировать факторы, мешающие интерпретации ЭКГ, такие как окружающий шум и артефакты движения.

Носимая система мониторинга ЭКГ включает в себя датчик ЭКГ, смартфон и облачный сервер (рис.).

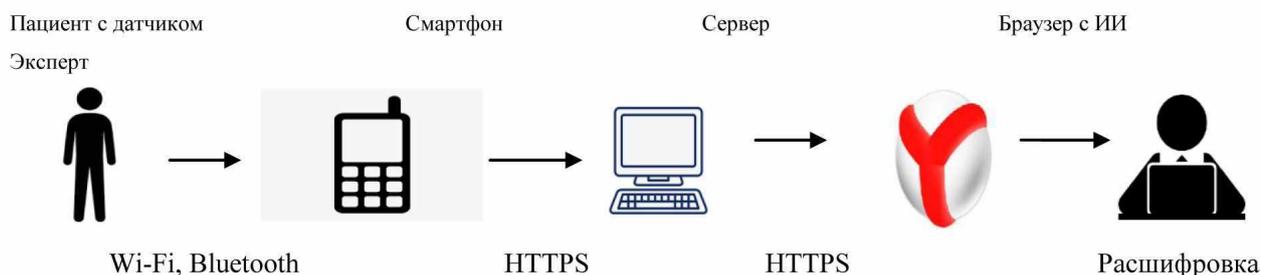


Рис. Носимая система телемониторинга ЭКГ. Источник: разработана авторами

Данная схема в упрощенном виде отражает суть ДМЭКГ. Существуют различные варианты данной схемы, реализованные у каждого производителя по своим техническим решениям. Однако общий принцип остается единым.

Регистрируемые показатели и их клиническое значение. Классическая регистрация электрических потенциалов сердца дает широкие возможности по изучению различных параметров человека. Например, по ЭКГ можно определить ишемию миокарда, аритмию сердца, уровень стресса, баллистокардиограмму (кривая, которая отображает перемещение тела человека, обусловленное сердечными сокращениями и движением крови по крупным сосудам), удлинение интервала QT, сейсмокардиограмму. Клинические значения этих показателей объединены в таблицу.

Наиболее изучены и распространены портативные регистраторы электрокардиограммы на мобильном телефоне. Использование этих датчиков на мо-

бильных телефонах обеспечивают чувствительность и специфичность более 90 % для выявления пароксизмов ФП. Некоторые из таких устройств имеет заявленную чувствительность до 98 %, специфичность 97 % и точность до 300 ударов в минуту.

В исследовании системы, которая имитирует непрерывный мониторинг интервала QT в режиме реального времени, акцент сделан на периодах удлинения интервала QT, вызванного лекарственными препаратами. Выяснилось, что для комфортной передачи зашифрованных данных о значениях интервалов QT и RR требуется около 2 Мбит/с пропускной способности сети на одного пациента. Таким образом, сравнительную оценку скорректированного интервала QT с заданным порогом можно достаточно быстро выполнить даже на скромном оборудовании. Это позволяет предупредить врача о критических значениях регистрируемых параметров в режиме реального времени без существенных экономических затрат [6].

**Показатели дистанционной ЭКГ и их клинические значения**

Электрокардиограмма	
Показатель	Клиническое значение
Частота сердечных сокращений	Выявление аритмии сердца, определение эпизодов тахикардии и брадикардии, автоматический расчет циркадного индекса, определение показателей вегетативной функции сердца. Определение уровня стресса
Сегмент ST	Выявление ишемии миокарда во внегоспитальных условиях, в том числе эпизоды вазоспастической стенокардии
Баллистокардиограмма	Выявление нарушений ритма сердца, оценка сократительной функции сердца, параметров внутрисердечной гемодинамики
Удлинение интервал QT	Оценка влияния различных препаратов на проводящую функцию сердца и фазы реполяризации, выявление синдрома удлиненного интервала QT
Сейсмокардиограмма	Регистрация механических колебаний грудной клетки, изучение силы сокращений грудной клетки у космонавтов для оценки приспособляемости в условиях невесомости, оценка сократительной способности сердца у спортсменов

Источник: разработана авторами.

Немаловажным при передаче данных во время дистанционного мониторинга пациентов является качество сигнала. В исследовании BIO|GUARD-MI, продолжающемся в настоящее время, устройства автоматически передают сообщения один раз в сутки в сервисный центр домашнего мониторинга. Под наблюдением находятся 212 пациентов. Планируемая длительность наблюдения в среднем 13 месяцев. Медиана «успеха индивидуальной передачи информации» от пациента составила 98,0 % (межквартильный интервал 93,6–99,8). Отмечается, что качественные сигналы ЭКГ могут быть достигнуты только со специфически протестированными устройствами [7].

**Показания для проведения ДМЭКГ.** Самым частым и наиболее востребованным показанием для применения амбулаторного телемониторинга ЭКГ и постановки устройств длительной регистрации в настоящее время – это приступы сердцебиения и раннее выявление эпизодов пароксизмальной фибрилляции предсердий (ФП) [8].

В современной кардиологии ФП – это наиболее распространенное нарушение сердечного ритма, которое ежегодно поражает около 33,5 млн человек во всем мире [9].

Распространенность недиагностированной ФП только в Соединенных Штатах составляет почти 600 тысяч человек, а медицинские расходы на лечение этой болезни в 2018 году в этой стране составили \$3,1 млрд [10]. Пароксизмальная природа ФП, особенно на ранних стадиях заболевания, приводит к ее несвоевременной диагностике. Активный телемониторинг ЭКГ может легче выявить проблему при длительном дистанционном наблюдении за людьми с риском развития ФП, а значит, предотвратить грозные осложнения (нарушения мозгового кровообращения). Не вызывает сомнения факт, что своевременное назначение антикоагулянтной тера-

пии может снизить частоту ишемических инсультов, ассоциированных с ФП. Доказано, что частота выявления ФП с помощью имплантируемого петлевого регистратора событий возрастает с 6,2 до 40,0 % при увеличении продолжительности наблюдения с 30 дней до 30 месяцев [11].

Считается, что Холтеровское мониторирование (ХМ) ЭКГ является «золотым стандартом» для выявления пароксизмов ФП. Однако при развитии современных технологий дистанционной передачи ЭКГ это утверждение представляется как минимум спорным. Дело в том, что редкие и клинически незначимые пароксизмы мерцательной аритмии могут не выявляться на рутинном ХМ ЭКГ. Повторные и многократные назначения ХМ ЭКГ у данного контингента больных с целью «верифицировать» пароксизм, чтобы документально обосновать назначение антикоагулянтных препаратов, ведут к перегрузке системы здравоохранения и не могут быть признаны экономически оправданной тактикой диагностики и лечения. Тем не менее, диагностику и лечение ФП можно значительно улучшить с помощью ДМЭКГ, особенно с использованием последних достижений в этой технологической области. Кроме того, удаленный мониторинг ЭКГ позволяет в кратчайшие сроки провести кардиоверсию и восстановить синусовый ритм у пациентов с пароксизмальной формой ФП. Улучшаются возможности наблюдения за пациентами с хроническими заболеваниями, в том числе появляется способ удаленно модифицировать схемы приема лекарств как для контроля ЧСС, так и для контроля ритма. В одной из работ американских ученых было показано, что при 30-секундной телефонной записи ЭКГ каждые 2 недели примерно у 20 % пациентов с клинически значимыми (сопровождающиеся симптомами) пароксизмами ФП были выявлены и бессимптомные эпизоды, что требовало смены тактики лечения [12].

В большинстве европейских исследований, которые проводились с применением удаленного телемониторинга, именно ФП была самым распространенным диагнозом, на который приходилось почти половина показаний для применения устройств ДМ ЭКГ. Так, в одном из исследований 117 пациентов наблюдали в течение 227 дней. За этот период обработано более 25 тысяч ЭКГ-сообщений, на анализ которых было потрачено 59 минут времени в неделю для медсестры и 12 минут в неделю для врача [13].

Мониторинг пациентов с высоким риском развития ФП с помощью этих портативных устройств показал увеличение процента выявления ФП, своевременное назначение антикоагулянтов, более редкое обращение за медицинской помощью и общее улучшение качества жизни. Тем не менее, было показано, что нет никаких существенных изменений в частоте развития инсультов через 1 год наблюдения [14].

Показательным в этом отношении стало двухлетнее исследование Apple Heart – крупнейшая работа по выявлению ФП с помощью технологий мобильного здравоохранения, в которой приняли участие более 400 тыс. добровольцев. В исследовании использовались Apple Watch в сочетании с приложением Heart Study для телефонов с операционной системой iOS. При обнаружении повторяющихся нерегулярных сигналов пульса с помощью ФПГ приложение показывало уведомление для пациента о необходимости связаться с врачом для видеоконсультации и дальнейшего обследования на предмет выявления аритмии. Приблизительно 0,5% пациентов получили такое уведомление. Положительное прогностическое значение для диагностики ФП составило 84 %. Авторы исследования Apple Heart Study сделали вывод о возможности дистанционного обнаружения ФП, однако подчеркнули необходимость улучшения телекоммуникационных возможностей [15].

### ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Долгосрочных рандомизированных плацебо-контролируемых исследований о влиянии вмешательства мобильного здравоохранения на тяжелые клинические исходы (например, смерть, госпитализацию) мало, поскольку большинство авторов сосредоточены на так называемых суррогатных или промежуточных конечных точках (улучшение качества жизни, верификация пароксизмов и т. д.). Практическая ценность удаленного мониторинга ЭКГ должна быть подтверждена рандомизированными исследованиями и закреплена в клинических рекомендациях на федеральном уровне. Стоит особо отметить, что ДМЭКГ играет важную роль в укреплении системы здравоохранения и общественного здравоохранения, повышает доступ к услугам здравоохранения. Большинство исследователей сходятся во мнении, что применение ДМ ЭКГ

улучшает диагностику ФП (особенно выявление бессимптомной ее формы) и профилактику ишемического инсульта.

Дистанционное мониторирование ЭКГ целесообразно применять для мониторинга медикаментозной терапии (например, для оценки адекватности назначения препаратов с отрицательным хронотропным эффектом). ДМ ЭКГ значительно расширяет возможности наблюдения за пациентами после процедур абляции ФП и лучше определяет долгосрочный эффект этих процедур, помогает оптимизировать использование материальных ресурсов, снизить общие затраты на лечение и улучшить качество жизни пациентов.

Мобильный телемониторинг улучшает прогноз жизни за счет улучшения качества лечения. Создание специальных Центров дистанционного наблюдения в нашей стране показывает востребованность данных методик и необходимость в создании правовой базы для этих видов исследований.

### СПИСОК ИСТОЧНИКОВ

1. Рябыкина Г.В., Соболев А.В., Сахнова Т.А. и др. Дистанционная передача ЭКГ и системы централизованного анализа и архивирования ЭКГ. Опыт использования системы в ФГБУ «РКНПК» МЗСР России. Под ред. Е.И. Чазова. М., 2012. 45 с.
2. Владимирский А.В. Телемедицина: Curatio Sine Tempora et Distantia. М., 2016. 663 с.
3. Матюшин А.Г., Мандрыка Т.И., Павлович Р.В., Приказчикова О.А. Транстелефонная электрокардиография: аппаратура и критерии ее выбора при планировании системных проектов. *Кардиология*. 2013;6(84):29–35.
4. Аракелян М.Г., Бокерия Л.А., Васильева Е.Ю. и др. Фибрилляция и трепетание предсердий. Клинические рекомендации 2020. *Российский кардиологический журнал*. 2021; 26(7):4594. URL: <https://russjcardiol.elpub.ru/jour/article/view/4594/3391>. doi: <https://doi.org/10.15829/1560-4071-2021-4594>.
5. Mhealth apps market size, share & trends analysis report by type (fitness, lifestyle management, nutrition & diet, women's health, medication adherence, healthcare providers/payers), and segment forecasts, 2019–2026. *Grand View Research*. URL: <https://www.grandviewresearch.com/industry-analysis/mhealth-app-market> (accessed: 12.09.2022).
6. Page A., Kocabas O., Soyata T. et al. Cloud-based privacy-preserving remote ECG monitoring and surveillance. *Annals of Noninvasive Electrocardiology*. 2015;20(4):328–337. doi: <https://doi.org/10.1111/anec.12204>
7. Søgaard P.A., Behrens S.B., Konyi A.C. et al. Transmission and loss of ECG snapshots: Remote monitoring in implantable cardiac monitors. *Journal of Electrocardiology*. 2019;56:24–28. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jelectrocard.2019.06.005>.
8. Engel G., Mead R.H. Remote monitoring for atrial fibrillation. *Congest Heart Fail*. 2008;14(5 Suppl 2):14–8. doi: [10.1111/j.1751-7133.2008.tb00015.x](https://doi.org/10.1111/j.1751-7133.2008.tb00015.x).

9. Chugh S.S., Havmoeller R., Narayanan K. et al. Worldwide epidemiology of atrial fibrillation a global burden of disease 2010 study. *Circulation*. 2014;129:837–847.

10. MacKinnon G.E., Brittain E.L. Mobile Health Technologies in Cardiopulmonary Disease. *Chest*. 2020;157(3): 654–664. doi: 10.1016/j.chest.2019.10.015.

11. Reiffel J.A., Verma A., Kowey P.R. et al. Investigators. incidence of previously undiagnosed atrial fibrillation using insertable cardiac monitors in a high-risk population: the REVEAL AF study. *JAMA Cardiology*. 2017;2(10):1120–1127. doi: 10.1001/jamacardio.2017.3180.

12. Tilsch T.W., Connolly S.J. et al. Asymptomatic or “silent” atrial fibrillation: frequency in untreated patients and patients receiving azimilide. *Circulation*. 2003;107:1141–1145.

13. Ricci R.P., Morichelli L., Santini M. Home monitoring remote control of pacemaker and implantable cardioverter defibrillator patients in clinical practice: impact on medical management and health-care resource utilization. *Europace*. 2008;10:164–170.

14. Li K.H.C., White F.A., Tipoe T. et al. The current state of mobile phone apps for monitoring heart rate, heart rate variability, and atrial fibrillation: narrative review. *JMIR Mhealth Uhealth*. 2019;7(2):e:11606. doi: 10.2196/11606.

15. American College of Cardiology Apple heart study identifies AFib in small group of Apple Watch wearers. URL: <https://www.acc.org/latest-in-cardiology/articles/2019/03/08/15/32/sat-9am-apple-heart-study-acc-2019/> (accessed: 12.09.2022).

## REFERENCES

1. Ryabykina G.V., Sobolev A.V., Sahnova T.A. et al. Remote transfer of ECG and central ECG analysis and archiving system. Experience of use of a system in Federal State Budgetary Institution RKNPK of MZSR of Russia. Ed. E.I. Chazova. Moscow, 2012. 45 p. (In Russ.).

2. Vladzimirskij A.V. Telemedicine: Curatio Sine Tempora et Distantia. Moscow, 2016. 663 p. (In Russ.).

3. Matyushin A.G., Mandryka T.I., Pavlovich R.V., Prikazchikova O.A. Transthelephone electrocardiography: equipment and criteria for its choice when planning system projects. *Kardiologija*. 2013;6(84):29–35. (In Russ.).

4. Arakelyan M.G., Bokeria L.A., Vasilyeva E.Y. et al. Atrial fibrillation and flutter. Guidelines 2020. *Rossiiskij kardiologicheskij zhurnal = Russian Journal of Cardiology*. 2021; 26(7):4594. (In Russ.) URL: <https://russjcardiol.elpub.ru/>

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

### Информация об авторах

*А.К. Пром* – кандидат медицинских наук, ассистент кафедры лучевой, функциональной и лабораторной диагностики, Институт непрерывного медицинского и фармацевтического образования, Волгоградский государственный медицинский университет; заведующий отделением функциональной диагностики № 1, Волгоградский областной клинический кардиологический центр, Волгоград, Россия; [albertprom2@gmail.com](mailto:albertprom2@gmail.com)

*В.В. Иваненко* – кандидат медицинских наук, доцент кафедры лучевой, функциональной и лабораторной диагностики, Институт непрерывного медицинского и фармацевтического образования, Волгоградский государственный медицинский университет; главный врач, Волгоградский областной клинический кардиологический центр, Волгоград, Россия; [dep\\_fd@vokkc34.ru](mailto:dep_fd@vokkc34.ru)

<https://doi.org/10.15829/1560-4071-2021-4594>.

5. Mhealth apps market size, share & trends analysis report by type (fitness, lifestyle management, nutrition & diet, women’s health, medication adherence, healthcare providers/payers), and segment forecasts, 2019–2026. *Grand View Research*. URL: <https://www.grandviewresearch.com/industry-analysis/mhealth-app-market> (accessed: 12.09.2022).

6. Page A., Kocabas O., Soyata T. et al. Cloud-based privacy-preserving remote ECG monitoring and surveillance. *Annals of Noninvasive Electrocardiology*. 2015;20(4):328–337. doi: <https://doi.org/10.1111/anec.12204>

7. Sogaard P.A., Behrens S.B., Konyi A.C. et al. Transmission and loss of ECG snapshots: Remote monitoring in implantable cardiac monitors. *Journal of Electrocardiology*. 2019;56:24–28. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jelectrocard.2019.06.005>.

8. Engel G., Mead R.H. Remote monitoring for atrial fibrillation. *Congest Heart Fail*. 2008;14(5 Suppl 2):14–8. doi: [10.1111/j.1751-7133.2008.tb00015.x](https://doi.org/10.1111/j.1751-7133.2008.tb00015.x).

9. Chugh S.S., Havmoeller R., Narayanan K. et al. Worldwide epidemiology of atrial fibrillation a global burden of disease 2010 study. *Circulation*. 2014;129:837–847.

10. MacKinnon G.E., Brittain E.L. Mobile Health Technologies in Cardiopulmonary Disease. *Chest*. 2020;157(3): 654–664. doi: 10.1016/j.chest.2019.10.015.

11. Reiffel J.A., Verma A., Kowey P.R. et al. Investigators. incidence of previously undiagnosed atrial fibrillation using insertable cardiac monitors in a high-risk population: the REVEAL AF study. *JAMA Cardiology*. 2017;2(10):1120–1127. doi: 10.1001/jamacardio.2017.3180.

12. Tilsch T.W., Connolly S.J. et al. Asymptomatic or “silent” atrial fibrillation: frequency in untreated patients and patients receiving azimilide. *Circulation*. 2003;107:1141–1145.

13. Ricci R.P., Morichelli L., Santini M. Home monitoring remote control of pacemaker and implantable cardioverter defibrillator patients in clinical practice: impact on medical management and health-care resource utilization. *Europace*. 2008;10:164–170.

14. Li K.H.C., White F.A., Tipoe T. et al. The current state of mobile phone apps for monitoring heart rate, heart rate variability, and atrial fibrillation: narrative review. *JMIR Mhealth Uhealth*. 2019;7(2):e:11606. doi: 10.2196/11606.

15. American College of Cardiology Apple heart study identifies AFib in small group of Apple Watch wearers. URL: <https://www.acc.org/latest-in-cardiology/articles/2019/03/08/15/32/sat-9am-apple-heart-study-acc-2019/> (accessed: 12.09.2022).

*О.В. Илюхин* – кандидат медицинских наук, доцент кафедры лучевой, функциональной и лабораторной диагностики, Институт непрерывного медицинского и фармацевтического образования, Волгоградский государственный медицинский университет; врач-кардиолог 3-го кардиологического отделения, Волгоградский областной клинический кардиологический центр, Волгоград, Россия; [sim\\_ilyukhin@mail.ru](mailto:sim_ilyukhin@mail.ru)

Статья поступила в редакцию 14.03.2023; одобрена после рецензирования 23.08.2023; принята к публикации 28.11.2023.

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

**Information about the authors**

*А. К. Пром* – Candidate of Medical Sciences, Assistant of the Department of Radiation, Functional and Laboratory Diagnostics, Institute of Continuing Medical and Pharmaceutical Education, Volgograd State Medical University; Head of the Department of Functional Diagnostics No. 1, Volgograd Regional Clinical Cardiology Center, Volgograd, Russia; [al-bertprom2@gmail.com](mailto:al-bertprom2@gmail.com)

*В.В. Иваненко* – Candidate of Medical Sciences, Associate Professor of the Department of Radiation, Functional and Laboratory Diagnostics, Institute of Continuing Medical and Pharmaceutical Education, Volgograd State Medical University; Chief Physician, Volgograd Regional Clinical Cardiology Center, Volgograd, Russia; [dep\\_fd@vokkc34.ru](mailto:dep_fd@vokkc34.ru)

*О.В. Илюхин* – Candidate of Medical Sciences, Associate Professor of the Department of Radiation, Functional and Laboratory Diagnostics, Institute of Continuing Medical and Pharmaceutical Education, Volgograd State Medical University; Cardiologist of the 3rd Cardiology Department, Volgograd Regional Clinical Cardiology Center, Volgograd, Russia; [sim\\_ilyukhin@mail.ru](mailto:sim_ilyukhin@mail.ru)

The article was submitted 14.03.2023; approved after reviewing 23.08.2023; accepted for publication 28.11.2023.

Обзорная статья

УДК 616.314-007.2-089.23:612.311

doi: <https://doi.org/10.19163/1994-9480-2023-20-4-10-15>

## Современные аспекты физиологии мышечного сокращения

Владимир Вячеславович Шкарин, Андрей Иванович Перепелкин,  
Ольга Сергеевна Чепуряева ✉

*Волгоградский государственный медицинский университет, Волгоград, Россия*

**Аннотация.** Физиологии мышечного сокращения посвящено немало трудов. Еще с древних времен ученые занимались изучением физиологических процессов, строением, особенностями организации и функции организма человека. Ведь только изучив в подробностях строение и нормальную физиологию человека, можно отделить норму от патологии, научиться диагностировать различные функциональные патологии и пути восстановления функции. Физиологии мышечного сокращения уделяется большое внимание, так как сама жизнь человека, активность, двигательная функция связана с работой мышц. В разные периоды развития медицины подходы к изучению и представления о мышечном сокращении, работе мышц человека были различными. На наш взгляд, весьма перспективным представляется изучение проблематики и особенностей физиологии мышечного сокращения.

**Ключевые слова:** сокращение мышц, сила сокращения, физиология.

Review article

doi: <https://doi.org/10.19163/1994-9480-2023-20-4-10-15>

## Modern aspects of physiology of muscle contraction

Vladimir V. Shkarin, Andrey I. Perepelkin, Olga S. Chepuryaeva ✉

*Volgograd State Medical University, Volgograd, Russia*

**Abstract.** A lot of works have been devoted to the physiology of muscle contraction. Since ancient times, scientists have been studying the physiological processes, structure, organization and function of the human body. After all, only by studying in detail the structure and normal physiology of a person, it is possible to separate the norm from pathology, learn to diagnose various functional pathologies and ways to restore function. Much attention is paid to the physiology of muscle contraction, since human life itself, activity, motor function is associated with the work of muscles. In different periods of the development of medicine, approaches to the study and ideas about muscle contraction, the work of human muscles were different. In our opinion, it is very promising to study the problems and features of the physiology of muscle contraction.

**Keywords:** muscle contraction, contraction force, physiology.

### ВВЕДЕНИЕ

Двигательная деятельность человека, составляющая основу жизни и индивидуального развития в процессе адаптации и взаимодействия с окружающей средой, представляет собой сложное сочетание тончайших координационных соотношений в работе различных органов и систем организма. Разные ученые занимались изучением «теории мышечного сокращения», но до сих пор многое остается до конца не изученным.

Физиологии мышечного сокращения посвящено немало трудов. Еще с древних времен ученые занимались изучением физиологических процессов, строением, особенностями организации и функции организма человека. Ведь только изучив в подробностях строение и нормальную физиологию человека, можно отделить норму от патологии, научиться диагностировать различные функциональные патологии и пути восста-

новления функции. Физиологии мышечного сокращения уделяется большое внимание, так как сама жизнь человека, активность, двигательная функция связана с работой мышц [1].

В разные периоды развития медицины подходы к изучению и представления о мышечном сокращении, работе мышц человека были различными. На наш взгляд, весьма перспективным представляется изучение проблематики и особенностей физиологии мышечного сокращения.

### ОСНОВНАЯ ЧАСТЬ

Многие ученые занимались изучением сократительной способности мышц. Так, советский физикохимик и биофизик М.В. Волькенштейн говорил, что мы еще далеки от полного понимания процессов, происходящих в мышце [1].

© Шкарин В.В., Перепелкин А.И., Чепуряева О.С., 2023

© Shkarin V.V., Perepelkin A.I., Chepuryaeva O.S., 2023

В 2017 г. в труде российского астрофизика, писателя, доктора физико-математических наук Н.Н. Горькавого рассказывается об истории изучения животного электричества. Так, в 1745 г. в Лейдене голландским ученым Питером Ван Мушенбруком и его учеником Кюнеусом был изобретен первый накопитель электрических зарядов – лейденская банка – электрический конденсатор. Этот старинный прибор может накапливать статическое электричество и при включении в контур мгновенно разряжаться полностью [2, 3].

В конце XVIII в. Луиджи Гальвани, занимавшийся изучением анатомии человека, открыл биоэлектрические явления в организме и предположил электрическую основу сокращения мышц. Он впервые обнаружил «животное электричество» в результате опытов на животных. Результатом его трудов стал «Трактат о силах электричества при мышечном движении».

Лючия Галеацци – жена Гальвани – охотно посещала лабораторию мужа: препарировать лягушек ей не нравилось, а вот ручку электрофорной машины, которая давала яркие электрические искры, крутила с удовольствием и обратила внимание мужа на сокращение мышцы лягушки во время искры [2, 3]. Благодаря Л. Гальвани произошел эволюционный научный парадокс, который заключался в том, что он развивал и акцентировал внимание на теории «животного электричества», которая затмила его гениальные эксперименты и соответствующие выводы по биоэлектрической основе мышечного сокращения. До сих пор Луиджи Гальвани признают одним из великих авторов теории «животного электричества», а его теория электромышечного сокращения оказалась в тени [4]. Он проводил эксперименты с мышцами лягушки, которые спустя 300 лет повторяют студенты медицинских вузов.

В 1887 г. английским физиологом Огюстом Дезире Уоллером была предложена регистрация электрокардиограммы, а именно явления генерации электрического тока миокардом при работающем сердце. Им было доказано преобразование механической энергии в электрическую в мышцах сердца. Термин «электрокардиограмма» (ЭКГ) в 1901 г. предложил Виллем Эйнтховен (Einthoven), который создал первый в мире электрокардиограф. С помощью этого прибора В. Эйнтховен зарегистрировал генерацию электрического тока миокардом, определил временные и амплитудные параметры зубцов ЭКГ.

Генерация электрического тока скелетными мышцами у человека была зарегистрирована в 1907 г. немецким ученым Г. Пипером (Piper). Этот метод был назван электромиографией (ЭМГ) [5]. «Электрическая машина» традиционно ассоциируется с неживой природой, с созданием человеком различных двигательных конструкций. Электрическая машина – это электромеханический преобразователь энергии,

а электричество – совокупность явлений, обусловленных существованием, взаимодействием и движением электрических зарядов. Назрела необходимость пополнения словарей новыми терминами в связи с мышечной деятельностью – «электробиологическая машина», «электробиологический двигатель», «электробиологический преобразователь энергии», «поступательный электробиологический двигатель» (мышца). В настоящее время даже в лекциях для студентов смело говорится: «В период распространения возбуждения клетка миокарда имеет два противоположно заряженных полюса и является маленьким генератором электрического тока» [2, 5, 6].

Из приведенного выше видно, что исторически изучение механики сокращения началось со скелетных мышц, на ней впервые было продемонстрировано мышечное сокращение и действие электрического тока. При дальнейшем изучении стало понятно, что нет значительных различий в функционировании сердечной мышцы (миокарда) и скелетной мускулатуры [1].

Скелетная мышца – одна из наиболее пластичных структур в организме млекопитающих. При повышенной активности и нагрузке часто происходит увеличение ее размеров, объемов миофибрилярного аппарата, повышение сократительных возможностей (силы, мощности). Процесс прироста мышечной массы зависит от различных факторов: наследственных, конституциональных, а также пола, возраста, метаболизма, гормонального фона. Кроме того, с приобретением опыта тренировок становится все труднее увеличить мышечную массу, поэтому важно понимать и активно использовать все возможные механизмы этого процесса.

Работа мышц проявляется в их сокращении, началом которого является появление очага возбуждения на нейромышечных окончаниях. При этом наружная мембрана миоцита деполяризуется, открываются кальциевые каналы, возрастает концентрация кальция внутри клетки. Ионы кальция в клетке миоцита связываются с тропонином, который конформируется в тропониновый комплекс. Участки цепей белка миозина связываются с белком актином, этот процесс сопровождается высвобождением энергии вследствие расщепления аденозинтрифосфата (АТФ) до аденозиндифосфата АДФ и остатка фосфорной кислоты. При этом происходит перестройка внутри клетки мышечного волокна, изменяется угол между цепями миозина и актиновый филамент перемещается к центру саркомера, что приводит к изменению длины мышцы и ее сокращению [1, 6, 7]. Различают два типа клеток скелетных мышц: миосателлиты (взрослые стволовые клетки мышечной ткани, которые являются основой мышечной ткани) и миосимпласты (формируют многоядерный синцитий).

Мышечная активность сопровождается количественными и качественными изменениями в миоцитах

того типа, которые необходимы для наиболее эффективного осуществления выполняемой работы [8].

Мышечные волокна делятся на медленные (I тип) и быстрые (II тип). Оба этих типа имеют различный состав, включающий в себя сократительные белки, ферменты энергетического обмена и внутриклеточный кальций.

В момент выполнения работы миоцит подвергается действию физических и гуморальных факторов (пассивные механические силы, гипоксемия, факторы роста и т. д.). Они являются причиной запуска путей передачи сигнала внутри клеток, опосредуя транскрипцию и трансляцию генов, ответственных за синтез белков [9]. Изменения данных путей сопровождаются реорганизацией мышечных волокон, точнее их типов.

Увеличение силы мышц проявляется структурными перестройками, которые затрагивают нервную и мышечную системы. Изменения в нервной системе проявляются трансформацией величины кортикальных полей, которые регулируют выполнение определенного вида движения, влиянием на синхронизацию моторных единиц и на обучение определенных мышц, отвечающих за выполнение данного вида движений. Таким образом, наибольшая активность мышц наблюдается именно тогда, когда она необходима для достижения максимального эффекта (активность мышц агонистов при одновременной пассивности антагонистов). Также наблюдается изменение частоты и устойчивости генерируемых импульсов и порога возбудимости мотонейронов. Изменения в мышечной системе могут быть связаны с гипертрофией скелетных мышц (увеличение размеров мышечного волокна) и с их гиперплазией (увеличение количества миоцитов) [10].

К настоящему времени благодаря исследованиям, развернувшимся одновременно в нескольких направлениях – морфологическом, гистохимическом, электрофизиологическом, молекулярно-биологическом, фило- и онтогенетическом, биомеханическом, патофизиологическом и других – накоплено много информации о структуре и функции мотонейронов, нервных и мышечных волокон, рецепторов и других образований, принимающих активное участие в формировании и коррекции двигательных актов. Скелетные мышцы представляют собой сложное образование, основу структуры которого составляют мышечные волокна, имеющие диаметр от 10 до 100 мкм и длину от 5 до 400 мм. Волокна в мышце располагаются, как правило, параллельно, но некоторые мышцы, например, *m. gracilis* и *m. sartorius*, имеют последовательное соединение двух и даже трех волокон, разделенных внутренними сухожильными образованиями [7].

Всю мышцу окружает тонкий слой соединительной ткани – эпимизиум, от которого внутрь мышцы отходят разветвляющиеся соединительнотканые перегородки, образующие перимизиум. А от слоя перимизиума, окружающего пучки мышечных волокон, отходят тончайшие

прослойки соединительной ткани – эндомиозиума, отделяющие друг от друга отдельные мышечные волокна. Эти соединительнотканые образования, коллаген которых составляет от 3 до 30 % всех мышечных белков, играют важную роль в креплении концов мышечных волокон к сухожилиям, а также придают мышцам прочность. Следует отметить, что мышцы относятся к сильно васкуляризованным тканям, где на одно мышечное волокно приходится от 3 до 4 капилляров [11].

Мышечные волокна разных типов, находящиеся внутри пучков, образуемых перимизиумом, обычно принадлежат разным двигательным единицам.

В современной физиологии регуляция движений исследуется с разных точек зрения. Многообразие подходов связано с чрезвычайной сложностью двигательной системы и тем положением, которое занимает движение в жизнедеятельности организма.

Впервые термин «двигательная единица» (ДЕ) был введен Лидделом и Шеррингтоном. Под ДЕ подразумевается мотонейрон с иннервируемыми им мышечными волокнами [12]. В процессе расширения и углубления исследований в области физиологии двигательного аппарата сложилось общепринятое представление о ДЕ, которое содержит в своем составе альфа-мотонейрон и иннервируемые им мышечные волокна. Кроме того Е. Henneman, утверждал, что каждая мышца состоит из большого количества отдельных мышечных волокон, подразделяющихся по скорости сокращения, цвету, гистохимическим параметрам. Мышечные волокна иннервируются большим количеством мотонейронов. Импульсная активность альфа-мотонейронов является результатом временной и пространственной суммации приходящих к нему возбуждающих и тормозных влияний.

W. Rail утверждал, что в интегральной деятельности нейрона тело, дендриты и аксонный холмик функционируют как части единого механизма, хотя эффективность синаптического действия связывают и с особенностями расположения синапсов. В норме каждый импульс, возникающий в альфа-мотонейроне, вызывает распространяющееся возбуждение и сокращение всех составляющих двигательную единицу мышечных волокон. Поскольку альфа-мотонейроны, аксоны и мышечные волокна, образующие ДЕ, неоднородны, то и сами двигательные единицы по функциональной специализации подразделяются на быстрые, медленные и переходные [12].

Малые тонические альфа-мотонейроны иннервируют ДЕ с меньшим числом мышечных волокон, которые развивают соответственно и меньшую силу. Мышечные веретена обычно располагаются и крепятся параллельно мышечным волокнам (однако возможны и другие способы их крепления), так что при любых изменениях длины мышцы, изменяется и длина мышечных веретен. На растяжение афферентные

веретена отвечают залпом импульсов, частота которых тем больше, чем выше скорость и величина растяжения. Поэтому веретена являются датчиками-измерителями длины мышцы и скорости ее растяжения [13].

Сухожильные органы Гольджи располагаются в месте перехода мышцы в сухожилие, являясь как бы «вставленными» между мышечными волокнами и сухожилием. Благодаря последовательному положению сухожильного органа частота следования генераторных потенциалов его рецепторных окончаний, возникающих при сокращении (напряжении) или растяжении мышц, изменяется пропорционально изменению напряжения, а также скорости, с которой это изменение происходит. Таким образом, сухожильные органы Гольджи, часто обозначаемые как тензорецепторы, служат измерителями величины и скорости напряжения мышцы [14].

Внешним проявлением интегративной управляющей и координирующей деятельности ЦНС и сложного взаимоотношения эфферентных и афферентных влияний в конечном итоге является периодическое напряжение и расслабление различных групп мышц, регулируемые по временным и амплитудным параметрам и обеспечивающие выполнение целенаправленных двигательных актов.

Одним из основных исходных сигналов является повышенная концентрация кальция внутри клетки и кальцинеина. Кальцинеин дефосфорилирует факторы транскрипции – NFAT (nuclear factor of activated T-cells), которые находятся в фосфорилированном состоянии [10]. Данные факторы в дефосфорилированной форме активируют гены-мишени, что способствует перестроению быстрых волокон в медленные.

По мере приспособления мышц к нагрузкам изменяются и процессы метаболизма в них. Существуют различные параметры, влияющие на формирование адаптивных механизмов в миоцитах при выполнении работы. Важнейшим является гипоксия, которая, в свою очередь, активирует ферментные системы (фумараза, цитратсинтаза, лактатдегидрогеназа) и запускает работу факторов транскрипции (PGC1). При недостатке кислорода происходит активация одной изоформы семейства гипоксия-индуцированных факторов (HIF; hypoxia inducible factor), которая проникает в ядро, связывается с определенным участком ДНК и активирует гены, отвечающие за гликолиз, потребление кислорода и ангиогенез, увеличивая данные процессы. Некоторые гормоны также способны влиять на экспрессию генов в мышечных клетках. Это такие гормоны, как инсулин, гормон роста, которые вместе с кортизолом запускают катаболические реакции в условиях метаболического и энергетического истощения [8].

Стоит напомнить, что мышцы не являются постоянными клетками, а заменяются в течение жизни. Пролиферация необходима для предотвращения

апоптоза клеток (регулируемый процесс клеточной гибели) и поддержания массы скелетных мышц. Это осуществляется через динамический баланс между синтезом белков в мышцах и их распадом. Мышечная гипертрофия возникает тогда, когда синтез белков превышает их распад.

При растяжении и сокращении мышц происходит образование факторов роста IGF и MGF, которые могут действовать как паракринно, так и аутокринно. С одной стороны, их действие проявляется в увеличении синтеза сократительных белков мышечных волокон. Основным участником данного механизма является фосфорилированная протеинкиназа В (PKB) [14]. Ее активация начинается с влияния на мышцу нагрузки, которая приводит к синтезу гена, запускающего путь IGF/PI3K. В ткани имеется несколько изоформ, некоторые из них (IGF-1 и MGF), взаимодействуя с рецепторами, приводят к конформационным изменениям. Через фосфорилирование ряда рецепторов и происходит активация PKB, способствующая развитию анаболических реакций [9].

С другой же стороны, происходит усиление пролиферации миосателлитов, их митотическая активность приводит к формированию новых клеток, а также сопровождается слиянием их с имеющимися мышечными волокнами или дает возможность формировать новые. Миосателлиты расположены между базальной мембраной и сарколеммой. Покоящиеся клетки активируются непосредственно травмированием мышцы и в ответ на это начинают активно делиться и соединяться с частями поврежденного волокна. Под влиянием тяжелой изнурительной работы происходит также активация данных клеток из-за образования многочисленных микротравм мышечного волокна. Вследствие этого наблюдается явление, подобное процессам, происходящим при воспалении. В зону повреждения активно мигрируют нейтрофилы и макрофаги, которые активируют синтез ранее упомянутых факторов роста, регулирующих пролиферацию и дифференцировку миосателлитов. Мышечная гипертрофия отличается от мышечной гиперплазии. При гипертрофии мышц увеличиваются сократительные элементы и межклеточный матрикс расширяется для поддержки роста. Гиперплазия приводит к увеличению количества мышечных волокон. Гипертрофия сократительных элементов может происходить путем добавления саркомеров либо последовательно или параллельно.

Некоторые авторы утверждают, что общее число волокон предопределяется генетически и практически не меняется в течение жизни без применения специальных стимуляторов [12].

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, при мышечной работе происходит множество процессов на разных уровнях. Начиная

с изменений интенсивности обменных процессов и заканчивая изменениями механизмов нервной и гуморальной регуляции. Реорганизация мышц, лежащая в основе этих процессов, приводит к изменению многочисленных характеристик деятельности спортсменов.

Понимание и изучение физиологии мышечного сокращения невероятно важно для врача. Считаю весьма перспективным дальнейшее изучение физиологических процессов в мышцах, анализ имеющихся способов диагностики состояния мышц человека и способов немедикаментозного воздействия на организм человека для нормализации работы мышц.

### СПИСОК ИСТОЧНИКОВ

1. Волькенштейн М.В. Общая биофизика: монография. М.: Наука, 1978. 592 с. URL: [https://www.studmed.ru/view/volkenshteyn-mv-obschaya-biofizika\\_66ffd1e76b7.html](https://www.studmed.ru/view/volkenshteyn-mv-obschaya-biofizika_66ffd1e76b7.html) (дата обращения: 22.04.2023).
2. Завьялов А. И., Миндиашвили Д. Г., Завьялов Д.А. Теория мышечного сокращения как основа совершенствования процесса подготовки спортсменов. *Вестник КГПУ им. В.П. Астафьева*. 2018;4(46). URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/teoriya-myshechnogo-sokrascheniya-kak-osnova-sovershenstvovaniya-protssessa-podgotovki-sportsmenov> (дата обращения: 22.04.2023).
3. Основы физиологии физической нагрузки. URL: <https://lektsia.com/3x6cb.html> (дата обращения: 25.03.2023).
4. Горькавый Н.Н. Сказка об электрической лягушке и итальянском физике Алессандро Вольте, основоположнике учения об электричестве. *Наука и жизнь*. 2017;4. URL: <https://www.nkj.ru/archive/articles/31020/> (дата обращения: 23.03.2023).
5. Персон Р.С. Электромиография в исследованиях человека. М., 1969. 241 с. URL: <https://search.rsl.ru/ru/record/01007321744> (дата обращения: 03.03.2023).
6. Сидорчик А. Алессандро Вольта: как сын священника перевернул мир. *Аргументы и факты*. 2015. URL: [http://www.aif.ru/society/science/alessandro\\_volta\\_kak\\_syn\\_svyaschennikaperevernul\\_mir](http://www.aif.ru/society/science/alessandro_volta_kak_syn_svyaschennikaperevernul_mir) (дата обращения: 03.03.2023).
7. Гидиков А.А. Теоретические основы электромиографии: биофизика и физиология двигательных единиц. Л.: Наука, 1975. 181 с. URL: <https://search.rsl.ru/ru/record/01006919595> (дата обращения: 23.03.2023).
8. Физические основы электрокардиографии. *Studfiles – Файловый архив студентов*. 2015. URL: <https://studfiles.net/preview/2766659/> (дата обращения: 15.06.2018).
9. Ожгибесова М.А., Ганеева Е.П., Куриляк М.М. Ключевые механизмы мышечного роста. Научное обозрение. *Педагогические науки*. 2019;4–4:31–34. URL: <https://science-pedagogy.ru/ru/article/view?id=2137> (дата обращения: 12.04.2023).
10. Гуревич К.М. Последствие положительных и тормозных раздражителей в двигательной реакции. *Типологические особенности высшей нервной деятельности у человека: сб. науч. трудов*. Под ред. Б.М. Теплова. М., 1963. С. 240–247.

11. Huxley H., Hanson J. Changes in the cross – striations of muscle during contraction and stretch and their structural interpretation. *Nature*. 1954;173:923–976. URL: <http://arch.neicon.ru/xmlui/handle/123456789/2164296?show=full> (дата обращения: 23.03.2023).

12. Денисенко Ю.П., Высочин Ю.В., Яценко Л.Г. Современные представления о структурно-функциональной организации нервно-мышечной системы и механизмов сокращения и расслабления скелетных мышц. *Педагогико-психологические и медико-биологические проблемы физической культуры и спорта*. 2011;4(21). URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/sovremennye-predstavleniya-o-strukturno-funktsionalnoy-organizatsii-nervno-myshechnoy-sistemy-i-mehanizmov-sokrascheniya-i> (дата обращения: 28.05.2023).

13. Бершицкий С., Цатурян А. Рыцарь науки, сэр Эндрю Хаксли (1917–2012). *Троицкий вариант*. 2012;12(106):10.

14. Einthoven W. Un nouveau galvanomètre. *Archives néerlandaises des sciences exactes et naturelles*. 1901;6:625–633. (In French) URL: [http://wiki-org.ru/wiki/Эйнтховен,\\_Виллем](http://wiki-org.ru/wiki/Эйнтховен,_Виллем) (accessed: 17.07.2018).

### REFERENCES

1. Volkenstein M.V. General biophysics: monograph. Moscow, Nauka, 1978. 592 p. (In Russ.) URL: [https://www.studmed.ru/view/volkenshteyn-mv-obschaya-biofizika\\_66ffd1e76b7.html](https://www.studmed.ru/view/volkenshteyn-mv-obschaya-biofizika_66ffd1e76b7.html) (accessed: 22.04.2023).
2. Zavyalov A.I., Mindiashvili D.G., Zavyalov D.A. Theory of muscle contraction as a basis for improving the process of training athletes. *Vestnik KGPU im. V.P. Astaf'eva = Bulletin of Krasnoyarsk State Pedagogical University named after V.P. Astaf'ev*. 2018;4(46). (In Russ.) URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/teoriya-myshechnogo-sokrascheniya-kak-osnova-sovershenstvovaniya-protssessa-podgotovki-sportsmenov> (accessed: 22.04.2023).
3. Fundamentals of physiology of physical activity. (In Russ.) URL: <https://lektsia.com/3x6cb.html> (accessed: 25.03.2023).
4. Gorkavy N.N. The tale of the electric frog and the Italian physicist Alessandro Volta, the founder of the doctrine of electricity. *Nauka i zhizn' = Science and Life*. 2017;4. (In Russ.) URL: <https://www.nkj.ru/archive/articles/31020/> (accessed: 23.03.2023).
5. Person R.S. Electromyography in human studies. Moscow, 1969. 241 p. (In Russ.) URL: <https://search.rsl.ru/ru/record/01007321744> (accessed: 03.03.2023).
6. Sidorchik A. Alessandro Volta: how the son of a priest turned the world upside down. *Argumenty i fakty = Arguments and Facts*. 2015. (In Russ.) URL: [http://www.aif.ru/society/science/alessandro\\_volta\\_kak\\_syn\\_svyaschennikaperevernul\\_mir](http://www.aif.ru/society/science/alessandro_volta_kak_syn_svyaschennikaperevernul_mir) (accessed: 03.03.2023).
7. Gidikov A.A. Theoretical foundations of electromyography: biophysics and physiology of motor units. Leningrad, Nauka, 1975. (In Russ.) URL: <https://search.rsl.ru/ru/record/01006919595> (accessed: 23.03.2023).

8. Physical fundamentals of electrocardiography. *Studfiles*. 2015. (In Russ.) URL: <https://studfiles.net/preview/2766659/> (accessed: 15.06.2018).

9. Ozhgibesova M.A., Ganeeva E.R., Kurylyak M.M. Key mechanisms of muscle growth. *Nauchnoe obozrenie. Pedagogicheskie nauki = Scientific Review. Pedagogical sciences*. 2019;4–4:31–34. (In Russ.) URL: <https://science-pedagogy.ru/article/view?id=2137> (accessed: 12.04.2023).

10. Gurevich, K.M. The aftereffect of positive and inhibitory stimuli in motor reaction. *Tipologicheskie osobennosti vysshei nervnoi deyatel'nosti u cheloveka: sb. nauch. trudov = Typological features of higher nervous activity in humans: collection of scientific works*. B.M. Teplov (ed.). Moscow, 1963:240–247. (In Russ.)

11. Huxley H., Hanson J. Changes in the cross – striations of muscle during contraction and stretch and their structural interpretation. *Nature*. 1954;173:923–976. URL: <http://arch.neicon.ru/xmlui/ha ndle/123456789/2164296?show=full> (accessed: 23.03.2023).

12. Denisenko Yu.P., Vysochin Yu.V., Yatsenko L.G. Modern ideas about the structural and functional organization of the neuromuscular system and mechanisms of contraction and relaxation of skeletal muscles. *Pedagogiko-psikhologicheskie i mediko-biologicheskie problemy fizicheskoi kul'tury i sporta = Pedagogical-psychological and medico-biological problems of physical culture and sports*. 2011;4(21). URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/sovremennye-predstavleniya-o-strukturno-funktsionalnoy-organizatsii-nervno-myshechnoy-sistemy-i-mehanizmov-sokrascheniya-i> (accessed: 28.05.2023).

13. Bershitsky S., Tsaturyan A. Knight of Science, Sir Andrew Huxley (1917–2012). *Troitskii variant = Trinity variant*. 2012;12(106):10.

14. Einthoven W. Un nouveau galvanomètre. *Archives néerlandaises des sciences exactes et naturelles*. 1901;6: 625–633. (In French) URL: [http://wiki-org.ru/wiki/Эйнтховен,\\_Виллем](http://wiki-org.ru/wiki/Эйнтховен,_Виллем) (accessed: 17.07.2018).

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

#### Информация об авторах

*В.В. Шкарин* – доктор медицинских наук, заведующий кафедрой общественного здоровья и здравоохранения, Волгоградский государственный медицинский университет, Волгоград, Россия; <https://orcid.org/0000-0001-7158-0282>; [vlshkarin@mail.ru](mailto:vlshkarin@mail.ru)

*А.И. Перепелкин* – профессор, доктор медицинских наук, заведующий кафедрой детской хирургии, Волгоградский государственный медицинский университет, Волгоград, Россия; [similipol@mail.ru](mailto:similipol@mail.ru)

*О.С. Чепуряева* – соискатель кафедры нормальной физиологии, Волгоградский государственный медицинский университет, Волгоград, Россия; <https://orcid.org/0000-0003-1642-410X>, [chepurjaeva@mail.ru](mailto:chepurjaeva@mail.ru)

Статья поступила в редакцию 17.05.2023; одобрена после рецензирования 02.09.2023; принята к публикации 28.11.2023.

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

#### Information about the authors

*V.V. Shkarin* – Doctor of Medical Sciences, Head of the Department of Public Health and Public Health, Volgograd State Medical University, Volgograd, Russia; <https://orcid.org/0000-0001-7158-0282>, [vlshkarin@mail.ru](mailto:vlshkarin@mail.ru)

*A.I. Perepelkin* – Professor, Doctor of Medical Sciences, Head of the Department of Pediatric Surgery, Volgograd State Medical University, Volgograd, Russia; [similipol@mail.ru](mailto:similipol@mail.ru)

*O.S. Chepurjaeva* – Candidate of the Department of Normal Physiology, Volgograd State Medical University, Volgograd, Russia; <https://orcid.org/0000-0003-1642-410X>, [chepurjaeva@mail.ru](mailto:chepurjaeva@mail.ru)

The article was submitted 17.05.2023; approved after reviewing 02.09.2023; accepted for publication 28.11.2023.

## ОБЗОРНЫЕ СТАТЬИ

Обзорная статья

УДК 616.314.17-008.1-097:616.12

doi: <https://doi.org/10.19163/1994-9480-2023-20-4-16-21>**Значимость междисциплинарного подхода  
при лечении хронического генерализованного пародонтита у пациентов  
с метаболическим синдромом****И.В. Старикова, М.С. Патрушева ✉, Е.М. Чаплиева, Н.В. Питерская***Волгоградский государственный медицинский университет, Волгоград, Россия*

**Аннотация.** Механизм влияния метаболического синдрома на ткани пародонта в настоящее время изучен недостаточно, но известно, что данная патология оказывает несколько биологических эффектов, которые могут иметь отношение к патогенезу пародонтита. Согласно обзору современной литературы, анализ причинно-следственной связи пародонтита с соматическими заболеваниями имеет значение при планировании пародонтологического лечения и профилактики заболеваний пародонта, а особенности клиники стоматологических заболеваний, протекающих на фоне соматической патологии, существенно влияют на качество жизни пациентов. В то же время пародонтит, ассоциированный с хронической бактериемией и эндотоксемией, является отягощающим фактором у пациентов с метаболическим синдромом. Междисциплинарный, комплексный подход к лечению стоматологической патологии позволяет врачу избежать большинства осложнений в период лечения и достичь более продолжительного периода ремиссии как соматической, так и стоматологической патологии.

**Ключевые слова:** хронический пародонтит, метаболический синдром, междисциплинарный подход

## REVIEW ARTICLES

Review article

doi: <https://doi.org/10.19163/1994-9480-2023-20-4-16-21>**The significance of an interdisciplinary approach  
in the treatment of chronic generalized periodontitis  
in patients with metabolic syndrome****I.V. Starikova, M.S. Patrusheva ✉, E.M. Chaplieva, N.V. Piteruskaya***Volgograd State Medical University, Volgograd, Russia*

**Abstract.** The mechanism of influence of metabolic syndrome on periodontal tissues is currently insufficiently studied, but it is known that this pathology has several biological effects that may be related to the pathogenesis of periodontal diseases. According to a review of modern literature, the analysis of the causal relationship of periodontitis with somatic diseases is important in planning of periodontal treatment and prevention of periodontal diseases. Clinical features of dental diseases associated with somatic pathology significantly affect the quality of patient's life. At the same time, periodontitis associated with chronic bacteremia and endotoxemia is an aggravating factor in patients with metabolic syndrome. An interdisciplinary, integrated approach to the treatment of dental pathology allows the doctor to avoid most complications during the treatment and achieve a long remission for both somatic and dental pathology.

**Keywords:** chronic periodontal disease, metabolic syndrome, interdisciplinary approach

**ВВЕДЕНИЕ**

Весьма значимой тенденцией современной стоматологии является реализация комплексного междисциплинарного подхода к диагностике и лечению воспалительных заболеваний пародонта, протекающих на фоне соматической патологии. Однако на практике такой подход реализуется не в полном объеме, что связано с недостаточной осведомленностью врачей различных специальностей о патогенетической взаимосвязи соматической и стоматологической патологий, нескоординированностью взаимодействий врачей разных специальностей, а также отношением пациентов и врачей к проблемам стоматологического здоровья как к «малозначимым» при имеющейся серьезной органной патологии.

Мотивированное отношение как пациента, так и врача ко всем аспектам здоровья играет немаловажную роль в квалифицированном, обоснованном назначении тех или иных лечебных мероприятий.

Комплексность в диагностике и лечении заболеваний пародонта заключается в оценке общих и местных факторов развития воспалительных заболеваний пародонта [1, 2]. При составлении плана лечебных мероприятий необходимо учитывать всю информацию об особенностях заболевания, оценивать прогноз лечения и риски неблагоприятных исходов с учетом всех факторов.

Комплексный подход к лечению хронического пародонтита включает терапевтические, хирургические

и ортопедические методы. Последовательность их применения зависит от стадии развития патологии, объективной оценки клинико-функционального состояния организма.

### ЦЕЛЬ РАБОТЫ

Анализ патогенетической взаимосвязи между хроническим генерализованным пародонтитом и метаболическим синдромом и обоснование междисциплинарного подхода при лечении данных патологий.

### ОБЗОР ПАТОГЕНЕТИЧЕСКИХ МЕХАНИЗМОВ ВЗАИМОСВЯЗИ МЕТАБОЛИЧЕСКОГО СИНДРОМА И ВОСПАЛИТЕЛЬНО-ДЕСТРУКТИВНЫХ ПРОЦЕССОВ В ТКАНЯХ ПАРОДОНТА

Основным этиологическим фактором развития воспалительно-деструктивных заболеваний пародонта является инвазия резистентной облигатной анаэробной и микроаэрофильной пародонтопатогенной микрофлоры. Однако ряд факторов, в том числе и соматическая патология, способствуют активной инвазии и размножению данных представителей микробиоты, а также создают условия для активизации деструктивных процессов в тканях пародонта [1, 2, 3, 4].

Метаболический синдром является сложной полиорганный патологией, сопровождающейся нарушениями со стороны эндокринной, сердечно-сосудистой, иммунной и других систем. Наличие данной общесоматической патологии оказывает негативное влияние на развитие и течение хронического генерализованного пародонтита, обусловленное метаболическими, ферментативными, иммунологическими и микроциркуляторными нарушениями в тканях пародонта [4]. Генерализованный пародонтит, являясь очагом хронической инфекции и источником микробной нагрузки, инициирует высвобождение провоспалительных иммунных компонентов, поддерживает системное воспаление, что, в свою очередь, провоцирует обострение и отягощение течения соматической патологии [5, 6].

По данным ряда авторов, заболеваемость метаболическим синдромом увеличивается с каждым годом и к концу 2025 г. составит 50 % населения. Такой взрывной рост заболеваемости связан с влиянием стиля жизни и генетической предрасположенностью. Характер питания с преобладанием рафинированной углеводной пищи, малоподвижный образ жизни способствуют тому, что заболеваемость метаболическим синдромом стремительно возрастает [7, 8].

Заболевания пародонта связаны общими звеньями патогенеза с хроническими системными заболеваниями, в том числе с метаболическим синдромом [7].

Для метаболического синдрома характерна тетрада признаков: артериальная гипертензия, дислипидемия, нарушения углеводного обмена в виде сахар-

ного диабета 2-го типа и абдоминальное ожирение. Инсулинорезистентность и вызванная ею компенсаторная гиперинсулинемия запускает целый ряд патогенетических звеньев метаболического синдрома: гипертрофию кардиомицитов и пролиферацию гладкомышечных клеток. В результате сосудистая стенка утолщается, сужается просвет сосудов, повышается общее периферическое сопротивление сосудов, снижается почечный кровоток, происходит активация ренин-ангиотензиновой системы и развитие артериальной гипертензии. Важная роль в развитии метаболического синдрома отводится мышечной ткани. Метаболизм мышечной ткани коррелирует с уровнем физической активности. Во время физической нагрузки увеличивается количество капилляров, улучшается тканевый обмен, окисление насыщенных жирных кислот, которые встраиваются в плазматическую мембрану в виде фосфолипидов, делая ее более проницаемой. Это приводит к повышению чувствительности тканей к инсулину. Снижение двигательной активности приводит к развитию инсулинорезистентности. При инсулинорезистентности происходят микроциркуляторные нарушения, прежде всего в периферических сосудах, вовлекая все компоненты микроциркуляции [7, 9]. Метаболический синдром сопровождается изменением биохимических показателей крови. Имеется склонность к протромботическому состоянию, за счет усиления факторов коагуляции, торможения активности фибринолитической системы, уменьшения антитромботического потенциала сосудистой стенки. Повышается активность адгезивной способности тромбоцитов, что приводит к нарушению микроциркуляции [5].

При метаболическом синдроме наблюдается активация противовоспалительных факторов, цитокинов, С-реактивного белка, выброс жирных кислот из жировой ткани в результате липолиза, синтез липопротеидов очень низкой плотности. Все это приводит к эндотелиальной дисфункции [5, 8].

В то же время расстройство микроциркуляции является одним из ведущих звеньев патогенеза хронических воспалительно-деструктивных заболеваний пародонта. При пародонтите выявляются нарушения в коагуляционной и сосудисто-тромбоцитарной системе гомеостаза, по типу диссеминированного внутрисосудистого свертывания крови. Таким образом, изменения микроциркуляции, ассоциированные с метаболическим синдромом, только усугубляют течение патологии пародонта. При сочетании хронического пародонтита и атеросклероза имеющиеся нарушения в системе капиллярного кровообращения приводят к увеличению глубины пародонтальных карманов, резорбции костной ткани [2, 5].

Доказана также роль ожирения как компонента метаболического синдрома в развитии пародонтита [3, 10, 11]. Так, среди молодых людей с ожирением

до 34 лет распространенность заболеваний пародонта выше, чем при нормальной массе тела.

Ожирение представляет собой результат нарушения энергетического баланса, когда поступление энергии с пищей превышает затраты организма. Избыточное отложение жира в абдоминальной области приводит к высвобождению в плазму крови свободных жирных кислот, которые вызывают нарушение углеводного и липидного обмена, а также изменения эндотелия сосудов и нарушениям в свертывающей системе крови. При этом их концентрация в крови в 20 раз превышает концентрацию при отсутствии абдоминального ожирения. Вещества, выделяющиеся из жировой ткани, обладают биологическим действием. В жировой ткани продуцируются провоспалительные медиаторы типа ФНО- $\alpha$ , ИЛ-6. При высоких концентрациях свободных жирных кислот подавляется поглощение инсулина печенью, что приводит к гиперинсулинемии и относительной инсулинрезистентности. Они также ингибируют ключевые ферменты – пируватдегидрогеназу и фосфокиназу, в результате чего происходит снижение окисления глюкозы [3, 10, 11].

Механизм влияния ожирения на ткани пародонта в настоящее время изучен недостаточно, но известно, что ожирение оказывает несколько биологических эффектов, которые могут иметь отношение к патогенезу пародонтита. Неблагоприятное влияние ожирения на пародонт могут быть опосредованы действием провоспалительных цитокинов (ИЛ-1, ИЛ-6 и ФНО- $\alpha$ ), адипокинов (лептина, адипонектина, резистина и ингибиторов активатора плазминогена-1) и ряда других биологически активных веществ, таких как активные формы кислорода, которые могут повлиять на ткани пародонта напрямую [10, 11, 12].

Гормон лептин, синтезируемый адипоцитами жировой ткани, а также эпителиальными клетками десны, является мощным фактором системного воспаления за счет инициации синтеза провоспалительных цитокинов лейкоцитами, макрофагами и лимфоцитами. Повышение содержания лептина в тканях пародонта коррелирует со степенью воспалительной инфильтрации, что провоцирует возникновение локального воспаления [12, 13].

Ожирение увеличивает восприимчивость к инфекционным агентам путем модуляции иммунного и воспалительного ответа, приводя к повышенному риску возникновению пародонтита. Ожирение отрицательно влияет на клеточно-опосредованный иммунный ответ и снижает иммунные функции лимфоцитов и активность естественных киллерных Т-клеток [8, 14].

Патогенетическая связь ожирения и пародонтита является основанием для выработки комплексных лечебных мероприятий с целью снижения осложнений обоих заболеваний.

При сахарном диабете, сопровождающем метаболический синдром, имеются нарушения архитектоники костной ткани. Это связано с микроангиопатией сосудистого русла и нарушением микроциркуляции в костной ткани, а следовательно, и трофики кости. Альвеолярная кость также подвержена влиянию эндо- и экзогенных факторов. Выделяют несколько патофизиологических причин возникновения остеопороза у больных сахарным диабетом. Снижается выработка коллагена и щелочной фосфатазы остеобластами при недостатке инсулина, что приводит к нарушению образования костного матрикса и его минерализации. Усиливается функция остеокластов и разрушение костной ткани. Недостаток витамина Д приводит к дисбалансу кальция в костной ткани, повышенной резорбции. Установлена обратная корреляционная взаимосвязь между степенью минерализации челюстных костей и тяжестью генерализованного пародонтита [2, 7].

Согласно литературным данным, связь между патологией пародонта и артериальной гипертензией формируется очень рано, еще до появления развернутой клиники пародонтального воспаления [5].

Артериальная гипертензия сопровождается нарушениями микроциркуляции, в том числе и в тканях пародонта, за счет пролиферации интимального и эластического слоев эндотелия, гипертрофии мышечного и субэндотелиального слоев сосудистой стенки с уменьшением просвета сосудов, ишемии тканей десны. Рарефикация микроциркуляторного русла наблюдается уже на начальных этапах развития артериальной гипертензии. Изменение гемодинамических условий приводит к развитию нарушений в сосудисто-тромбоцитарном и коагуляционном звеньях гемостаза, что усугубляет микроциркуляторные расстройства.

Кроме этого, артериальная гипертензия вызывает гипоксию тканей, увеличивается возбудимость симпатoadренальной системы, происходит набухание эндотелия артериальных сосудов, замедляются окислительно-восстановительные процессы в тканях пародонта, происходит снижение адаптационных возможностей микроциркуляторного русла [2, 5, 9].

Также имеются данные о взаимосвязи артериальной гипертензии с нарушением метаболизма кальция и снижением минеральной плотности костей, что может быть опосредованно связано с характером прогрессирования заболеваний пародонта и скоростью убыли костной ткани.

Однако имеющиеся к настоящему времени данные о связи пародонтита и метаболического синдрома не исключают возможности обратного влияния воспалительно-деструктивных изменений микробного геноза на характер течения синдрома. Наиболее значимыми факторами являются системная генерализация местного воспалительного процесса, окислительный стресс и

нарушение функции эндотелия. Эти процессы имеют значение в патогенезе артериальной гипертензии, атеросклероза сосудов, инсулинорезистентности [5, 15].

Попадая через эрозированные пародонтальные карманы в системный кровоток, антигенные структуры бактериального происхождения, липополисахариды, а также провоспалительные медиаторы вызывают развитие хронического системного воспаления. В результате бактериемии и эндотоксемии у пациентов с пародонтитом в периферической крови обнаруживаются высокие уровни циркулирующих лейкоцитов, С-реактивного белка. Местное воспаление изменяет воспалительный ответ организма и, наоборот, системное воспаление влияет на здоровье пародонта.

В исследованиях ряда авторов установлено влияние заболеваний пародонта на развитие атерогенеза в сосудах. Воспалительные медиаторы (цитокины и хемокины), продукты жизнедеятельности бактерий оказывают влияние на поверхностные рецепторы эндотелиальных клеток, приводя к повышенной адгезии моноцитов, мигрирующих в субэндотелиальный слой, где они преобразуются в тканевые макрофаги. Вырабатываемые в крови антитела на специфические белки бактерий могут приобретать свойства аутоантител и вызывать альтерацию эндотелиальных клеток сосудов, гиперлипидемию, инфильтрацию сосудов липопротеидами низкой плотности, запуская атерогенный процесс.

Кроме того, при генерализованном пародонтите отмечается избыточная продукция свободных радикалов в зоне воспаления. Учитывая относительно большую площадь воспаления и богатую васкуляризацию тканей пародонта, высокие концентрации реактивных кислородных радикалов также проникают в системный кровоток, вызывая вазоконстрикцию, сосудистое воспаление, окислительный стресс и ухудшение структурно-функциональных свойств артериальных сосудов [5].

В настоящее время описан еще один механизм возможной связи пародонтита с системным воспалением, реализующийся через изменения кишечной микрофлоры, вызванные проглатываемым со слюной пародонтопатогеном *P. Gingivalis*. Присутствие данного патогена повышает проницаемость кишечного эпителия и приводит к эндотоксемии, способствующей развитию системного воспалительного ответа [16, 17].

Имеются данные об исследованиях, выполненных с участием пациентов с пародонтитом, протекающим на фоне метаболического синдрома, в которых показано снижение уровня ключевых медиаторов системного воспаления и маркеров окислительного стресса в периферической крови после пародонтологического лечения [18].

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Метаболический синдром и хронический генерализованный пародонтит обладают высокой степенью коморбидности, с чем связано их взаимоотягочающее влияние, которое необходимо учитывать при выборе подходов к диагностике и лечению обоих патологических состояний.

Наличие в организме очага хронической инфекции, коим и является воспаление в пародонте, характеризующееся длительным, волнообразным течением, усиливает системный воспалительный ответ и оказывает негативное влияние на течение имеющейся соматической патологии, а также приводит к реализации рисков заболевания у предрасположенных субъектов.

При метаболическом синдроме происходят существенные нарушения в микроциркуляторном сосудистом русле тканей пародонта, местном и общем иммунологическом статусе, что существенно влияет на степень выраженности воспалительно-деструктивных процессов в пародонте.

Эти данные являются весомым аргументом в пользу необходимости включения обследования пародонта и лечения пародонтальной патологии в комплексную стратегию лечения метаболического синдрома в дополнение к медикаментозному лечению и, наоборот, врачи-стоматологи должны уделять особое внимание факту коррекции всех компонентов метаболического синдрома и разработке синергических стратегий ведения таких больных совместно с врачами смежных специальностей (эндокринологов, кардиологов, нутрициологов и т. д.).

## СПИСОК ИСТОЧНИКОВ

1. Михальченко В. Ф., Патрушева М.С., Яковлев А.Т. Роль сочетанного определения цитокинового профиля и активности ферментов десневой жидкости в диагностике пародонтита легкой степени тяжести. *Вестник новых медицинских технологий*. 2012;3(19):124–125.
2. Лебедева И.А., Маградзе Г.Н., Парцерняк С.А. и др. Общность патогенеза сердечно-сосудистых заболеваний и воспалительных процессов полости рта и челюстно-лицевой области с позиций взаимосвязи системных провоспалительных биомаркеров. *Кардиология: Новости. Мнения. Обучение*. 2021;1:39–48.
3. Ермолаева Л.А., Севбитов А.В., Пеньковой Е.А. и др. Этиопатогенетические механизмы развития воспалительных заболеваний пародонта у больных с ожирением. *Вестник Санкт-Петербургского университета. Медицина*. 2017;4:385–395.
4. Hlushchenko T.A., Batig V.M., Borysenko A.V. et al. Prevalence and Intensity of Periodontal Disease in Individuals with Metabolic Syndrome. *Journal of medicine and life*. 2020;13(3):289–292. doi: 10.25122/jml-2020-0073.
5. Погодина А.В., Валявская О.В., Колесникова Л.Р. и др. Артериальная гипертензия и пародонтит: ключевые

аспекты коморбидности. *Артериальная гипертензия*. 2019; 6:682–692.

6. Macedo Paizan ML, Vilela-Martin JF. Is there an association between periodontitis and hypertension? *Curr Cardiol Rev*. 2014;10(4):355–361. doi: 10.2174/1573403X10666140416094901.

7. Musskopf M.L., Daudt L.D., Weidlich P. et al. Metabolic syndrome as a risk indicator for periodontal disease and tooth loss. *Clinical oral investigations*. 2017;21(2):675–683. doi: 10.1007/s00784-016-1935-8.

8. Старикова И.В., Чаплиева Е.М., Патрушева М.С. и др. Сравнительная характеристика показателей местного иммунитета у больных хроническим генерализованным пародонтитом. *Современные проблемы науки и образования*. 2015;3:241.

9. Сабирова А.И., Мамытова А.Б., Сабиров И.С., Муркамов И.Т. Артериальная ригидность при метаболическом синдроме и генерализованном пародонтите. *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология*. 2017; 6(142):99–104.

10. Крючков Д.Ю., Романенко И.Г., Джерелей А.А. Ожирение как возможный фактор риска развития и прогрессирования генерализованного пародонтита. *Крымский терапевтический журнал*. 2022;2:53–58.

11. Пеньковой Е.А., Головатова К.С., Пчелин И.Ю. и др. Состояние пародонта пациентов с избыточной массой тела. *Juvenis scientia*. 2023;2:21–31.

12. Li W., Huang B., Liu K. et al. Upregulated Leptin in Periodontitis Promotes Inflammatory Cytokine Expression in Periodontal Ligament Cells. *J Periodontol*. 2015;86(7): 917–926. doi: 10.1902/jop.2015.150030.

13. Dogan E.S.K., Dogan B., Fentoglu O., Kırzioğlu F.Y. The role of serum lipoxin A4 levels in the association between periodontal disease and metabolic syndrome. *Journal of periodontal & implant science*. 2019;49(2):105–113. doi: 10.5051/jpis.2019.49.2.105.

14. Тригонос Н.Н., Македонова Ю.А., Фирсова И.В. и др. Содержание иммуноглобулинов в периферической венозной крови и десневой жидкости у больных хроническим генерализованным пародонтитом на фоне метаболического синдрома. *Вестник Волгоградского государственного медицинского университета*. 2015;1(53):93–96.

15. Arimatsu K., Yamada H., Miyazawa H. et al. Oral pathobiont induces systemic inflammation and metabolic changes associated with alteration of gut microbiota. *Scientific reports*. 2014;4:4828. doi: 10.1038/srep04828.

16. Minty M., Canceil T., Serino M. et al. Oral microbiota-induced periodontitis: a new risk factor of metabolic diseases. *Reviews in endocrine & metabolic disorders*. 2019;20(4):449–459. doi: 10.1007/s11154-019-09526-8.

17. Parveen S., Alhazmi Y.A. Impact of Intermittent Fasting on Metabolic Syndrome and Periodontal Disease-A Suggested Preventive Strategy to Reduce the Public Health Burden. *International journal of environmental research and public health*. 2022;19(21):14536. doi: 10.3390/ijerph1921145.

18. Torumtay G., Kırzioğlu F.Y., Oztürk Tonguc M. et al. Effects of periodontal treatment on inflammation and oxidative stress markers in patients with metabolic syndrome. *Journal of periodontal research*. 2016;51(4):489–498. doi: 10.1111/jre.12328.

## REFERENCES

1. Mihal'chenko V.F., Patrusheva M.S., Yakovlev A.T. The role of the combined cytokine profile and gingival fluid enzymes activity assessment in the diagnosis of mild periodontitis. *Vestnik novykh medicinskih tekhnologij = Journal of new medical technologies*. 2012;19(3):124–125. (In Russ.).

2. Lebedeva I.A., Magradze G.N., Parcernyak S.A. et al. The commonality of the pathogenesis of cardiovascular diseases and inflammatory processes in the oral cavity and maxillofacial region from the standpoint of the relationship of systemic pro-inflammatory biomarkers. *Kardiologiya: Novosti. Mneniya. Obuchenie = Cardiology: News. Opinions. Education*. 2021;1:39–48. (In Russ.).

3. Ermolaeva L.A., Sevbitov A.V., Pen'kovej E.A. et al. Etiopathogenetic mechanisms of inflammatory periodontal diseases development in obese patients. *Vestnik Sankt-Peterburgskogo universiteta. Medicina = Journal of St. Petersburg University. Medicine*. 2017;4:385–395. (In Russ.).

4. Hlushchenko T.A., Batig V.M., Borysenko A.V. et al. Prevalence and Intensity of Periodontal Disease in Individuals with Metabolic Syndrome. *Journal of medicine and life*. 2020;13(3):289–292. doi: 10.25122/jml-2020-0073.

5. Pogodina A.V., Valyavskaya O.V., Kolesnikova L.R., et al. Arterial hypertension and periodontal disease: key aspects of comorbidity. *Arterial'naya gipertenziya = Arterial hypertension*. 2019;6:682–692. (In Russ.).

6. Macedo Paizan M.L., Vilela-Martin J.F. Is there an association between periodontitis and hypertension? *Curr Cardiol Rev*. 2014;10(4):355–361. doi: 10.2174/1573403X10666140416094901.

7. Musskopf M.L., Daudt L.D., Weidlich P. et al. Metabolic syndrome as a risk indicator for periodontal disease and tooth loss. *Clinical oral investigations*. 2017;21(2):675–683. doi: 10.1007/s00784-016-1935-8.

8. Starikova I.V., Chaplieva E.M., Patrusheva M.S., Trigolos N.N. et al. Comparative analysis of local immunity characteristics in patients with chronic generalized periodontal disease. *Sovremennye problemy nauki i obrazovaniya = Modern problems of science and education*. 2015;3:241. (In Russ.).

9. Sabirova A.I., Mamytova A.B., Sabirov I.S., Murkamilov I.T. Arterial stiffness in metabolic syndrome and generalized periodontal disease. *Eksperimental'naya i klinicheskaya gastroenterologiya = Experimental and clinical gastroenterology*. 2017;6(142):99–104. (In Russ.).

10. Kryuchkov D.YU., Romanenko I.G., Dzherelej A.A. Obesity as a possible risk factor for the development and progression of generalized periodontal disease. *Krymskij terapevticheskij zhurnal = Crimean Therapeutic Journal*. 2022;2:53–58. (In Russ.).

11. Pen'kovo E.A., Golovatova K.S., Pchelin I.YU. et al. Periodontal condition of obesity patients. *Juvenis scientia*. 2023;2:21–31. (In Russ.).

12. Li W., Huang B., Liu K. et al. Upregulated Leptin in Periodontitis Promotes Inflammatory Cytokine Expression in Periodontal Ligament Cells. *J Periodontol*. 2015;86(7):917–926. doi: 10.1902/jop.2015.150030.

13. Dogan E.S.K., Dogan B., Fentoglu O., Kirzioglu F.Y. The role of serum lipoxin A4 levels in the association between periodontal disease and metabolic syndrome. *Journal of periodontal & implant science*. 2019;49(2):105–113. doi: 10.5051/jpis.2019.49.2.105.

14. Trigolos N.N., Makedonova YU.A., Firsova I.V. et al. The concentration of immunoglobulins in peripheral venous blood and gingival fluid in patients with chronic generalized periodontitis against the background of metabolic syndrome. *Vestnik Volgogradskogo gosudarstvennogo medicinskogo universiteta = Journal of the Volgograd State Medical University*. 2015;1(53):93–96. (In Russ.).

15. Arimatsu K., Yamada H., Miyazawa H. et al. Oral pathobiont induces systemic inflammation and metabolic changes associated with alteration of gut microbiota. *Scientific reports*. 2014;4:4828. doi: 10.1038/srep04828.

16. Minty M., Canceil T., Serino M. et al. Oral microbiota-induced periodontitis: a new risk factor of metabolic diseases. *Reviews in endocrine & metabolic disorders*. 2019;20(4):449–459. doi: 10.1007/s11154-019-09526-8.

17. Parveen S., Alhazmi Y.A. Impact of Intermittent Fasting on Metabolic Syndrome and Periodontal Disease—A Suggested Preventive Strategy to Reduce the Public Health Burden. *International journal of environmental research and public health*. 2022;19(21):14536. doi: 10.3390/ijerph1921145.

18. Torumtay G., Kirzioglu F.Y., Ozturk Tonguc M. et al. Effects of periodontal treatment on inflammation and oxidative stress markers in patients with metabolic syndrome. *Journal of periodontal research*. 2016;51(4):489–498. doi: 10.1111/jre.12328.

**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

*Марина Сергеевна Патрушева* – кандидат медицинских наук, доцент кафедры терапевтической стоматологии, Волгоградский государственный медицинский университет, Волгоград, Россия; ✉ marinapatrushewa@yandex.ru, <https://orcid.org/0000-0001-6243-403X>

*Елена Михайловна Чаплиева* – кандидат медицинских наук, доцент кафедры терапевтической стоматологии, Волгоградский государственный медицинский университет, Волгоград, Россия; emchaplieva@yandex.ru

*Наталья Валерьевна Питерская* – кандидат медицинских наук, доцент кафедры терапевтической стоматологии, Волгоградский государственный медицинский университет, Волгоград, Россия; nvpiterskaya@volgmed.ru

Статья поступила в редакцию 15.06.2023; одобрена после рецензирования 03.10.2023; принята к публикации 28.11.2023.

**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

*Marina S. Patrusheva* – Candidate of Medical Sciences, Associate Professor of the Department of Therapeutic Dentistry, Volgograd State Medical University, Volgograd, Russia; ✉ marinapatrushewa@yandex.ru, <https://orcid.org/0000-0001-6243-403X>

*Elena M. Chaplieva* – Candidate of Medical Sciences, Associate Professor of the Department of Therapeutic Dentistry, Volgograd State Medical University, Volgograd, Russia; emchaplieva@yandex.ru

*Natalia V. Piterskaya* – Candidate of Medical Sciences, Associate Professor of the Department of Therapeutic Dentistry, Volgograd State Medical University, Volgograd, Russia; nvpiterskaya@volgmed.ru

The article was submitted 15.06.2023; approved after reviewing 03.10.2023; accepted for publication 28.11.2023.

## Поражение нервной системы у пациенток с раком молочной железы, получающих химиотерапию

С.М. Карпов, Д.В. Бабенко ✉, Х.К.-С. Тамбиева, А.И. Клименко, И.А. Вышлова

Ставропольский государственный медицинский университет, Ставрополь, Россия

**Аннотация.** В данной статье приводятся современные представления о проблеме поражения нервной системы у пациенток с раком молочной железы, получающих химиотерапию. Рак молочной железы является наиболее распространенным онкологическим заболеванием женщин во всем мире. В настоящее время химиотерапия все чаще используется в схемах лечения. Однако многие химиотерапевтические препараты являются потенциально нейротоксическими, что увеличивает риски возникновения острых и отсроченных побочных эффектов, включая повреждение центральной и периферической нервной системы в виде когнитивных нарушений и постхимиотерапевтической полинейропатии, которые существенно ухудшают качество жизни больных. В связи с увеличением выживаемости пациентов знание потенциального нейротоксического эффекта химиотерапевтических препаратов и своевременная диагностика повреждения нервной системы приобретает особую актуальность.

**Ключевые слова:** рак молочной железы, химиотерапия, когнитивные нарушения, полинейропатия, патогенез

### REVIEW ARTICLES

#### Review article

## Nervous system damage in breast cancer patients receiving chemotherapy

S.M. Karpov, D.V. Babenko ✉, H.K.-S. Tambieva, A.I. Klimenko, I.A. Vyshlova

Stavropol State Medical University, Stavropol, Russia

**Abstract.** This article presents modern ideas about the problem of damage to the nervous system in patients with breast cancer receiving chemotherapy. Breast cancer is the most common cancer of women worldwide. To date, chemotherapy is increasingly used in treatment regimens. However, many chemotherapeutic drugs are potentially neurotoxic, which increases the risks of acute and delayed side effects, including damage to both the central and peripheral nervous systems in the form of cognitive impairment and post-chemotherapeutic polyneuropathy, which significantly worsen the quality of life of patients. Due to the increased survival rate of patients, knowledge of the potential neurotoxic effect of chemotherapeutic drugs and timely diagnosis of damage to the nervous system is of particular relevance.

**Keywords:** breast cancer, chemotherapy, cognitive impairment, polyneuropathy, pathogenesis

### ВВЕДЕНИЕ

В настоящее время рак молочной железы (РМЖ) является наиболее распространенным онкологическим заболеванием женщин во всем мире, заняв свою лидирующую позицию среди онкологической патологии уже в начале 80-х гг. XX века. По имеющимся данным, каждый год впервые РМЖ диагностируется по меньшей мере у 1,6 млн пациентов во всем мире [1]. Заболеваемость РМЖ продолжает неуклонно возрастать, поэтому своевременная диагностика и лечение данного заболевания являются важнейшей социальной и медицинской задачей [2].

Рак молочной железы проявляется большой степенью меж- и внутриопухолевой гетерогенности. Необходим индивидуальный подход в ведении пациентов, чтобы добиться наилучших результатов от проводимого лечения [3, 4].

Однако такое лечение может привести к различным осложнениям со стороны других органов и систем, таким как лимфедема верхних конечностей, стойкий болевой синдром, контрактуры плечевого сустава, нарушения опорно-двигательного аппарата, а также периферическая полинейропатия и психоэмоциональные расстройства, часто сопровождаемые когнитивными нарушениями [1, 5].

### ЦЕЛЬ РАБОТЫ

Изучить имеющиеся литературные данные по основным медицинским базам PubMed и РИНЦ с целью консолидации опыта отечественных и зарубежных авторов по вопросу поражения нервной системы у пациенток с РМЖ, получающих химиотерапию.

В настоящее время принято проводить комплексное лечение пациенток с РМЖ, что значительно

улучшает результаты терапии. Место общепринятой в течение долго времени радикальной агрессивной хирургической тактики сегодня занимают органосохраняющие операции. На современном этапе значимым компонентом комплексного подхода в лечении РМЖ является неадьювантная, а также адьювантная полихимиотерапия [3]. Современная цитостатическая терапия РМЖ располагает значительным числом противоопухолевых препаратов, различных по механизму действия, однако чрезвычайно актуальными в лечении злокачественных новообразований считаются антрациклины и таксаны [6]. Возможно изолированное назначение отдельных химиотерапевтических препаратов, однако чаще прибегают к применению нескольких лекарственных средств одновременно – полихимиотерапии [7].

Современные данные указывают, что примерно у 80 % пациенток после хирургического лечения в сочетании с радиохимиотерапией развиваются когнитивные нарушения, такие как снижение скорости мышления, концентрации внимания, памяти и исполнительных функций [8]. Когнитивный дефицит способен сохраняться на долгие годы после лечения, что негативно влияет на качество жизни пациентов и их трудоспособность.

Механизмы, вызывающие развитие когнитивных нарушений, после проведенной химиотерапии РМЖ до сих пор не до конца известны, хотя существует несколько теорий их развития, однако этиология повреждения ЦНС скорее всего многофакторная [9].

Ряд авторов указывают на возможное прямое нейротоксическое воздействие. Так, ряд проникающих через гематоэнцефалический барьер (ГЭБ) цитостатических препаратов, таких как цисплатин, паклитаксел, могут вызывать гибель клеток [8, 9]. Паклитаксел стабилизирует полимеризованную форму микротрубочек, что приводит к увеличению количества агрегированных в необычные массивы микротрубочек и дегенерации нервного аксона. Хотя это аксонопатия хорошо описана при повреждении периферических нервов, аксоны центральной нервной системы также подвержены риску. В современных литературных источниках имеется описание острой энцефалопатии после применения паклитаксела [10]. Однако не все лекарственные средства, входящие в состав схемы FAC (фторурацил, адриамицин, циклофосфамид), способны проникать через ГЭБ, в связи с чем, вероятно, неправомерно говорить об их прямом лекарственном нейротоксическом действии.

Другим возможным механизмом развития когнитивного дефицита считается увеличение образования свободных радикалов в ходе химиотерапии, а также ингибирование внутриклеточных антиоксидантных механизмов. Отмечается способность химиотерапевтических препаратов интенсифицировать процессы

образования свободных радикалов кислорода и, как следствие, перекисного окисления липидов (ПОЛ) клеточных мембран, в результате чего изменяется их структура и проницаемость, происходит набухание органелл, в том числе митохондрий, что в сочетании с угнетением ферментных систем транспорта электронов приводит к грубым нарушениям энергетического обмена [11]. Ряд авторов (Зотов П.Б., Солнцева Ю.В., 2016) указывают, что имеющиеся мнестические нарушения вследствие применения полихимиотерапии можно объяснить катаболическим эндотоксикозом. Плохо контролируемый лекарственный и катаболический эндотоксикоз способствует развитию у многих женщин когнитивных нарушений, что обосновывает применение нейропротекторов и средств, направленных на профилактику и коррекцию синдрома эндогенной интоксикации [12]. Уже имеются экспериментальные исследования, подтверждающие снижение эндогенной интоксикации при включении в комплексную противоопухолевую терапию антиоксидантов [11].

Следующим механизмом, выделяемым в литературе, считается нарушение регуляции иммунной системы, вызванное высвобождением цитокинов. Прямое цитотоксическое воздействие на нейроны и глию применяемых цитостатических препаратов, которые изменяют уровни нейротрансмиттеров в организме и увеличивают выработку провоспалительных цитокинов (например, интерлейкин-6, интерлейкин-8 и факторы некроза опухоли), может быть причиной повреждения ЦНС. Воспалительные цитокины проникают через ГЭБ и могут вызывать снижение когнитивных функций, проявляющееся в снижении скорости обработки, исполнительной функции, пространственных способностей и времени реакции [1, 9].

Родригез (Rodríguez, 2020) с соавторами отмечают повреждение сосудов как один из возможных механизмов развития когнитивных нарушений. Как химиотерапия, так и лучевая терапия могут повреждать кровеносные сосуды, что уменьшает кровоток в мелких сосудах головного мозга [9]. В аспекте повреждения мелких сосудов, связанного с коагуляцией в их русле, следует учитывать действие продуктов ПОЛ. Их накопление, особенно малонового диальдегида, образование оксида азота и свободных радикалов оказывает детергентное действие на мембрану тромбоцитов, освобождение активных продуктов, повышение свертываемости крови [11].

Обнаружена зависимость степени выраженности нарушений когнитивных функций от количества курсов химиотерапии: чем больше курсов химиотерапии было пройдено пациентами, тем более выражены когнитивные нарушения, а также чем дольше период с момента последнего цикла химиотерапии, тем лучше результаты нейропсихологического тестирования. Это говорит о том, что когнитивные нарушения, скорее всего, будут временными у пациентов, получающих

меньшее количество циклов химиотерапии в более низких дозах. У пациентов, которые недавно закончили лечение, с большим количеством циклов и высокими дозами препарата в каждом цикле, ожидаются значительные нарушения когнитивной сферы [9, 13, 14].

Повреждение головного мозга у женщин, которым проводилась химиотерапия по поводу злокачественного новообразования молочной железы, может быть подтверждено методами нейровизуализации. Изменения концентрации метаболитов в ЦНС и целостности белого вещества были обнаружены с помощью магнитно-резонансной спектроскопии и диффузионной тензорной визуализации у выживших после рака молочной железы [15]. Согласно данным мульти-модальной магнитно-резонансной томографии (МРТ), у пациентов наблюдаются значительные изменения в головном мозге, которых не было до химиотерапии. Эти результаты включают снижение плотности серого вещества головного мозга и структурные изменения белого вещества, особенно в лобных долях и гиппокампе, которые сохраняются после лечения [1, 16]. Даже через 5–10 лет после лечения специфические изменения в лобной доле, мозжечке и базальных ганглиях обнаруживаются с помощью позитронно-эмиссионной томографии (ПЭТ) [1].

Не стоит забывать о развитии у многих пациентов с РМЖ тревожно-депрессивных расстройств, на фоне которых многие женщины предъявляют жалобы на снижение когнитивных функций. У пациенток с РМЖ, которым было проведено радикальное оперативное вмешательство, а также проводилась адъювантная химиотерапия, в той или иной степени могут выявляться страх, тревога и депрессия. Эти состояния усиливают тяжесть когнитивных нарушений у пациентов после химиотерапии. Поэтому применение краткосрочной психокоррекции у больных с онкологической патологией ориентировано на стабилизацию психоэмоционального состояния пациентов с целью повышения качества их жизни и формирования установки на продолжение лечения [9, 13, 17].

Одним из наиболее распространенных побочных эффектов химиотерапии и ведущей причиной длительной заболеваемости и снижения качества жизни у выживших после рака является повреждение периферической нервной системы в виде полинейропатии [18]. К нейротоксическим химиотерапевтическим препаратам, используемым для лечения различных форм РМЖ, относят таксаны (паклитаксел, доцетаксел), алкалоиды барвинка (винорелбин), аналоги платины (цисплатин, карбоплатин) и антиметаболиты (капецитабин) [19, 20]. Имеются данные, что у 30–40 % пациентов, получавших лечение такими препаратами, как таксаны, алкалоиды барвинка или производные платины, развивается постхимиотерапевтическая полинейропатия (ПХПН) [21]. Незащищенность

периферических аксонов ГЭБ позволяет метаболитам этих препаратов проникать в нервные волокна путем прямой диффузии, там аккумулироваться, повреждая их. Согласно литературным данным, большинство проявлений повреждения периферической нервной системы – это результат нарушения микротубулярной архитектоники аксонов наряду с прямым повреждением их дистальных отделов (аксонопатия), диффузной или сегментарной демиелинизации (миелинопатия) или дегенерации тел нейронов (нейронопатия). Препараты платины способны накапливаться в спинальных ганглиях, приводя к развитию сенсорной нейропатии. В свою очередь таксаны способны приводить к тотальному повреждению нервных волокон [22].

Симптомы периферической нейропатии, вызванной химиотерапией, обычно возникают в течение первых 2 месяцев лечения, прогрессируют во время активного противоопухолевого лечения, а затем обычно стабилизируются вскоре после завершения лечения. Однако необходимо учитывать ухудшение неврологических симптомов после прекращения терапии, называемой «феноменом наката» (например, паклитакселем). Феномен наката объясняется тем, что лекарства сохраняются в нервных аксонах после окончания терапии, что приводит к продолжающемуся токсическому воздействию [21].

Периферическая нейропатия, индуцированная химиотерапией, представляет собой преимущественно симметричную сенсорную нейропатию с нарушением поверхностной и глубокой чувствительности. Также возможны проявления моторной и вегетативной дисфункции. Проявления нарушения соответствующего типа нервных волокон могут быть негативными (симптомы выпадения) или позитивными (симптомы раздражения). В дебюте обычно встречаются ощущения жжения, парестезии, чаще в дистальных отделах конечностей. В дальнейшем присоединяются отрицательные симптомы в виде онемения и нарушения чувствительности по типу «перчаток и носков», постепенно распространяющиеся в проксимальном направлении [22, 23]. Болевой синдром часто включает дизестезии или аллодинию и описывается как стойкая, интенсивная, жгучая боль [19].

Дальнейшее развитие периферической нейропатии приводит к появлению атаксии, в результате нарастающего нарушения проприорецепции, крампи в мышцах, ощущения простреливающей боли по типу «электрического тока» или симптома Лермитта из-за демиелинизации дорзальных корешков и столбов спинного мозга [23].

Моторная дисфункция при ПХПН может проявляться вялым парезом конечностей с первоначальным вовлечением мышц стоп и голени и последующим распространением на верхние конечности [22].

Двигательные нарушения возникают реже сенсорных, однако оказывают значительное влияние на качество жизни и безопасность пациентов.

Вегетативная дисфункция при ПХПН может проявиться ортостатической гипотензией, фиксированным пульсом (тахикардией покоя), нарушением потоотделения, зрачковых реакций и моторики пищеварительного тракта. Со стороны сердечно-сосудистой системы потеря вегетативного контроля ведет к увеличению частоты сердечных сокращений (ЧСС), снижению проводимости атриовентрикулярных узлов, а также ухудшению сократительной способности левого желудочка. Однако в клинической картине вегетативная дисфункция, как правило, отходит на второй план [22, 23].

После прекращения лечения РМЖ химиотерапевтическими препаратами возможен регресс поражения периферической нервной системы, однако в большинстве случаев неврологический дефицит частично сохраняется [24].

Благодаря современным технологиям в медицине выживаемость пациентов с РМЖ увеличивается. Химиотерапия все чаще используется в схемах лечения больных с РМЖ с учетом ее высокой лечебной результативности и выживаемости пациентов. Однако в связи с этим увеличивается риск появления побочных эффектов, в том числе повреждения как центральной, так и периферической нервной системы.

Таким образом, увеличение числа выживших пациентов с диагнозом РМЖ и, как следствие, побочных эффектов лечения ставит перед современной медициной серьезный вопрос возможности поиска новых эффективных стратегий профилактики и/или лечения поражения нервной системы, вызванное химиотерапией. Знание о потенциальном нейротоксическом эффекте используемых химиотерапевтических препаратов позволит вовремя произвести коррекцию лечения, тем самым уменьшив их негативное влияние на качество жизни пациентов.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

По данным литературы, нет единого мнения о патогенезе поражения нервной системы после проведенной химиотерапии у пациентов с диагнозом РМЖ. Рассматривается возможное прямое нейротоксическое воздействие, образование свободных радикалов, нарушение регуляции иммунной системы, вызванное высвобождением цитокинов, а также повреждение сосудов. Поражение нервной системы у пациентов, получающих химиотерапию, чаще приводит к когнитивной дисфункции и полиневритическим нарушениям, что требует дальнейшего изучения.

## СПИСОК ИСТОЧНИКОВ

1. Pospelova M., Krasnikova V., Fionik O. et al. Potential Molecular Biomarkers of Central Nervous System Damage in Breast

Cancer Survivors. *Journal of Clinical Medicine*. 2022;11(5):1215. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35268306>.

2. Синяков А.Г. Современные подходы к лечению резектабельных больных раком молочной железы. *Современные проблемы науки и образования*. 2011;6. URL: <https://science-education.ru/ru/article/view?id=5268>.

3. Поддубная И.В., Карселадзе Д.А. Клиническая характеристика тройного негативного рака молочной железы. *Вестник РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН*. 2010;21(1):71–76.

4. Yeo S., Guan J. Breast Cancer: Multiple Subtypes within a Tumor. *Trends Cancer*. 2017;3(11):753–760.

5. Stubblefield M. The Underutilization of Rehabilitation to Treat Physical Impairments in Breast Cancer Survivors. *PM & R : the journal of injury, function, and rehabilitation*. 2017;9(9S2):S317–S323. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28942906>.

6. Семиглазов В.Ф., Горбунова В.А., Тюляндин С.А. Химиотерапия рака молочной железы современный взгляд на проблему. *Медицинский совет*. 2017;6:56–60.

7. Терегулова Д.Р., Бакиров Б.А., Ахмадеева Л.Р. Влияние полихимиотерапии на когнитивные функции у пациентов с лимфопрлиферативными заболеваниями: обзор литературы и собственные клинические наблюдения. *Пермский медицинский журнал*. 2018;35(6):73–81.

8. Janelins M.C., Kohli S., Mohile S.G. et al. An update on cancer- and chemotherapy-related cognitive dysfunction: Current status. *Seminars in Oncology*. 2011;38:431–438.

9. Rodríguez M.B., Fernández Rodríguez E.J., Rihuete Galve M.I., Cruz Hernández J.J. Study of Chemotherapy-Induced Cognitive Impairment in Women with Breast Cancer. *International Journal of Environmental Research and Public Health*. 2020;17(23):8896. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33265966>.

10. Wefel J.S., Saleeba A.K., Buzdar A.U., Meyers C.A. Acute and late onset cognitive dysfunction associated with chemotherapy in women with breast cancer. *Cancer*. 2010;116(14):3348–3356.

11. Бондаренко И. Н., Прохач А. В. Роль антиоксидантной терапии в процессе системного лечения рака молочной железы. *Вестник проблем биологии и медицины*. 2015;2(4):9–15.

12. Зотов П.Б., Солнцева Ю.В. Когнитивные нарушения при раке молочной железы у женщин, получающих полихимиотерапию. *Медицинская наука и образование Урала*. 2016;17(1):87–89.

13. Валеева Р.Т., Мишина Ю.С., Шарафутдинов М.Г. и др. Эффект «химический туман» и тревожность как осложнения адьювантной химиотерапии у пациентов со злокачественными новообразованиями. *Паллиативная медицина и реабилитация*. 2022;2:12–16.

14. Ahles T.A., Root J.C., Ryan E.L. Cancer and cancer treatment-associated cognitive change: An update on the state of the science. *Journal of Clinical Oncology*. 2012;30:675–686.

15. Tong, T. Lu H., Zong J. Chemotherapy-related cognitive impairment in patients with breast cancer based on MRS and DTI analysis. *Breast Cancer* 2020;27:893–902.

16. Bai X., Zheng J., Zhang B., Luo Y. Cognitive Dysfunction and Neurophysiologic Mechanism of Breast Cancer Patients Undergoing Chemotherapy Based on Resting State Functional Magnetic Resonance Imaging. *World Neurosurg.* 2021;149:406–412.

17. Марасанов С.Б., Мохов Е.М., Гордеева О.А. Фармакологическая коррекция психоэмоционального статуса больных раком молочной железы. *Лечение и профилактика.* 2013;3(7):7–13.

18. Bennedsgaard K., Ventzel L., Themistocleous A.C. et al. Long-term symptoms of polyneuropathy in breast and colorectal cancer patients treated with and without adjuvant chemotherapy. *Cancer Med.* 2020;9(14):5114–5123.

19. Stubblefield M.D., McNeely M.L., Alfano C.M., Mayer D.K. A prospective surveillance model for physical rehabilitation of women with breast cancer: chemotherapy-induced peripheral neuropathy. *Cancer.* 2012;118:2250–2260.

20. Zajączkowska R., Kocot-Kępska M., Leppert W. et al. Mechanisms of Chemotherapy-Induced Peripheral Neuropathy. *International Journal of Molecular Sciences.* 2019;20(6):1451.

21. Jordan B., Jahn F., Sauer S., Jordan K. Prevention and Management of Chemotherapy-Induced Polyneuropathy. *Breast Care (Basel).* 2019;14(2):79–84.

22. Ватутин Н.Т., Складная Е.В., Эль-Хатиб М.А.И. и др. Периферические полинейропатии, индуцированные различными химиотерапевтическими агентами: современное состояние проблемы. *Гематология и трансфузиология.* 2016; 61(2):105–109.

23. Удалов Ю.Д., Белова Л.А., Машин В.В. Поражение вегетативной нервной системы у больных раком молочной железы. *Ульяновский медико-биологический журнал.* 2021;4:73–88.

24. Саковец Т.Г., Лебедев А.А. Поражение периферической нервной системы у больных со злокачественными новообразованиями, подвергшихся химиотерапии. *Академическая публицистика.* 2022;1–1:122–127.

#### REFERENCES

1. Pospelova M., Krasnikova V., Fionik O. et al. Potential Molecular Biomarkers of Central Nervous System Damage in Breast Cancer Survivors. *Journal of Clinical Medicine.* 2022;11(5):1215. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35268306>.

2. Sinyakov A.G. Modern approaches to the treatment of resectable breast cancer patients. *Sovremennye problemy nauki i obrazovaniia* = Modern problems of science and education. 2011;6. (In Russ.) URL: <https://science-education.ru/ru/article/view?id=5268>.

3. Poddubnaya I.V., Karseladze D.A. Clinical characteristics of triple negative breast cancer. *Vestnik RONTs im. N.N. Blokhina RAMN = Bulletin of the N.N. Blokhin Russian Research Center of the Russian Academy of Sciences.* 2010;21(1):71–76. (In Russ.)

4. Yeo S., Guan J. Breast Cancer: Multiple Subtypes within a Tumor. *Trends Cancer.* 2017;3(11):753–760.

5. Stubblefield M. The Underutilization of Rehabilitation to Treat Physical Impairments in Breast Cancer Survivors. *PM & R:*

*the journal of injury, function, and rehabilitation.* 2017;9(9S2):S317–S323. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28942906>.

6. Semiglazov V.F., Gorbunova V.A., Tyulyandin S.A. Chemotherapy of breast cancer a modern view of the problem. *Meditsinskii sovet = Medical Council.* 2017;6:56–60. (In Russ.)

7. Teregulova D.R., Bakirov B.A., Akhmadeeva L.R. The effect of polychemotherapy on cognitive functions in patients with lymphoproliferative diseases: literature review and own clinical observations. *Permskii meditsinskii zhurnal = Perm Medical Journal.* 2018;35(6):73–81. (In Russ.)

8. Janelsins M.C., Kohli S., Mohile S.G. et al. An update on cancer- and chemotherapy-related cognitive dysfunction: Current status. *Seminars in Oncology.* 2011;38:431–438.

9. Rodríguez M.B., Fernández Rodríguez E.J., Rihuete Galve M.I., Cruz Hernández J.J. Study of Chemotherapy-Induced Cognitive Impairment in Women with Breast Cancer. *International Journal of Environmental Research and Public Health.* 2020;17(23):8896. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33265966>.

10. Wefel J.S., Saleeba A.K., Buzdar A.U., Meyers C.A. Acute and late onset cognitive dysfunction associated with chemotherapy in women with breast cancer. *Cancer.* 2010;116(14):3348–3356.

11. Bondarenko I. N., Prokhach A. V. The role of antioxidant therapy in the process of systemic treatment of breast cancer. *Vestnik problem biologii i mediciny = Bulletin of Problems of Biology and Medicine.* 2015;2(4):9–15. (In Russ.)

12. Zotov P.B., Solntseva Yu.V. Cognitive disorders in breast cancer in women receiving polychemotherapy. *Meditsinskaya nauka i obrazovanie Urala = Medical science and education of the Urals.* 2016;17(1):87–89. (In Russ.)

13. Valeeva R.T., Mishina Y.S., Sharafutdinov M.G. et al. The effect of "chemical fog" and anxiety as complications of adjuvant chemotherapy in patients with malignant neoplasms. *Palliativnaya meditsina i reabilitatsiya = Palliative medicine and rehabilitation.* 2022;2:12–16. (In Russ.)

14. Ahles T.A., Root J.C., Ryan E.L. Cancer and cancer treatment-associated cognitive change: An update on the state of the science. *Journal of Clinical Oncology.* 2012;30:675–686.

15. Tong, T. Lu H., Zong J. Chemotherapy-related cognitive impairment in patients with breast cancer based on MRS and DTI analysis. *Breast Cancer* 2020;27:893–902.

16. Bai X., Zheng J., Zhang B., Luo Y. Cognitive Dysfunction and Neurophysiologic Mechanism of Breast Cancer Patients Undergoing Chemotherapy Based on Resting State Functional Magnetic Resonance Imaging. *World Neurosurg.* 2021;149:406–412.

17. Marasanov S.B., Mokhov E.M., Gordeeva O.A. Pharmacological correction of the psychoemotional status of breast cancer patients. *Lechenie i profilaktika = Treatment and prevention.* 2013;3(7):7–13. (In Russ.)

18. Bennedsgaard K., Ventzel L., Themistocleous A.C. et al. Long-term symptoms of polyneuropathy in breast and colorectal cancer patients treated with and without adjuvant chemotherapy. *Cancer Med.* 2020;9(14):5114–5123.

19. Stubblefield M.D., McNeely M.L., Alfano C.M., Mayer D.K. A prospective surveillance model for physical rehabilitation of women with breast cancer: chemotherapy-induced peripheral neuropathy. *Cancer*. 2012;118:2250–2260.

20. Zajaczkowska R., Kocot-Kępska M., Leppert W. et al. Mechanisms of Chemotherapy-Induced Peripheral Neuropathy. *International Journal of Molecular Sciences*. 2019;20(6):1451.

21. Jordan B., Jahn F., Sauer S., Jordan K. Prevention and Management of Chemotherapy-Induced Polyneuropathy. *Breast Care (Basel)*. 2019;14(2):79–84.

22. Vatutin N.T., Sklyannaya E.V., El-Khatib M.A.I. et al. Peripheral polyneuropathies induced by various chemothera-

peutic agents: the current state of the problem. *Gematologiya i transfuziologiya = Hematology and transfusiology*. 2016; 61(2):105–109. (In Russ.).

23. Udalov Yu.D., Belova L.A., Mashin V.V. Lesion of the autonomic nervous system in patients with breast cancer. *Ulyanovskii mediko-biologicheskii zhurnal = Ulyanovsk Medical and Biological Journal*. 2021;4:73–88. (In Russ.).

24. Sakovets T.G., Lebedev A.A. Peripheral nervous system lesion in patients with malignant neoplasms who underwent chemotherapy. *Akademicheskaya publitsistika = Academic journalism*. 2022;1–1:122–127. (In Russ.).

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

#### Информация об авторах

*Сергей Михайлович Карпов* – доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой неврологии, нейрохирургии и медицинской генетики, Ставропольский государственный медицинский университет, Ставрополь, Россия; karpov25@rambler.ru, <https://orcid.org/0000-0003-1472-6024>

*Дарья Валерьевна Бабенко* – аспирант кафедры неврологии, нейрохирургии и медицинской генетики, Ставропольский государственный медицинский университет, Ставрополь, Россия; [dasha00\\_stv@mail.ru](mailto:dasha00_stv@mail.ru), <https://orcid.org/0000-0002-1035-393X>

*Хава Карим-Султановна Тамбиева* – аспирант кафедры неврологии, нейрохирургии и медицинской генетики, Ставропольский государственный медицинский университет, Ставрополь, Россия; <https://orcid.org/0000-0001-7884-2767>

*Анна Ивановна Клименко* – аспирант кафедры неврологии, нейрохирургии и медицинской генетики, Ставропольский государственный медицинский университет, Ставрополь, Россия; <https://orcid.org/0000-0002-2201-7626>

*Ирина Андреевна Вышлова* – доктор медицинских наук, доцент кафедры неврологии, нейрохирургии и медицинской генетики, Ставропольский государственный медицинский университет, Ставрополь, Россия; <http://orcid.org/0000-0001-9187-8481>

Статья поступила в редакцию 22.05.2023; одобрена после рецензирования 03.10.2023; принята к публикации 28.11.2023.

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

#### Information about the authors

*Sergey M. Karpov* – Doctor of Medical Sciences, Professor, Head of the Department of Neurology, Neurosurgery and Medical Genetics, Stavropol State Medical University, Stavropol, Russia; karpov25@rambler.ru, <https://orcid.org/0000-0003-1472-6024>

*Daria V. Babenko* – Postgraduate student of the Department of Neurology, Neurosurgery and Medical Genetics, Stavropol State Medical University, Stavropol, Russia; [dasha00\\_stv@mail.ru](mailto:dasha00_stv@mail.ru), <https://orcid.org/0000-0002-1035-393X>

*Khava K.-S. Tambieva* – Postgraduate student of the Department of Neurology, Neurosurgery and Medical Genetics, Stavropol State Medical University, Stavropol, Russia; <https://orcid.org/0000-0001-7884-2767>

*Anna I. Klimenko* – Postgraduate student of the Department of Neurology, Neurosurgery and Medical Genetics, Stavropol State Medical University, Stavropol, Russia; <https://orcid.org/0000-0002-2201-7626>

*Irina A. Vyshlova* – MD, Associate Professor of the Department of Neurology, Neurosurgery and Medical Genetics, Stavropol State Medical University, Stavropol, Russia; <http://orcid.org/0000-0001-9187-8481>

The article was submitted 22.05.2023; approved after reviewing 03.10.2023; accepted for publication 28.11.2023.

## Дизонтогенетические и травматические модели шизофрении на грызунах

Константин Юрьевич Калитин<sup>1</sup>, Александр Алексеевич Спасов<sup>2</sup>, Ольга Юрьевна Муха<sup>3</sup> ✉

<sup>1,2,3</sup> Волгоградский государственный медицинский университет, Волгоград, Россия

<sup>1,2</sup> Волгоградский медицинский научный центр, Волгоград, Россия

**Аннотация.** Моделирование шизофрении у животных представляется необходимым для понимания нейробиологической природы заболевания, а также для разработки новых антипсихотических препаратов с улучшенными терапевтической эффективностью и профилем безопасности. Обзор направлен на обобщение методологии и прикладных аспектов моделирования шизофрении, основанных на нарушении развития нервной системы у крыс и мышей. Влияние факторов окружающей среды или деструкция структур головного мозга в пренатальный или постнатальный периоды развития вызывают реорганизацию нейронных сетей, приводящую к необратимым изменениям в функции центральной нервной системы, которые обычно проявляются после полового созревания. Данные модели считаются наиболее адекватными, поскольку могут воспроизводить характерные поведенческие и когнитивные нарушения с отсроченным проявлением симптомов, что соответствует клинической картине шизофрении у людей.

**Ключевые слова:** шизофрения, психоз, модели шизофрении, поведенческие тесты, нейролептики, антипсихотические препараты

### REVIEW ARTICLES

#### Review article

doi: <https://doi.org/10.19163/1994-9480-2023-20-4-28-36>

## Developmental and lesion models of schizophrenia in rodents

Konstantin Yu. Kalitin<sup>1</sup>, Alexander A. Spasov<sup>2</sup>, Olga Yu. Mukha<sup>3</sup> ✉

<sup>1,2,3</sup> Volgograd State Medical University, Volgograd, Russia

<sup>1,2</sup> Volgograd Medical Research Center, Volgograd, Russia

**Abstract.** Animal modeling of schizophrenia is essential for understanding the neurobiological basis of the disease, as well as for the development of new antipsychotic drugs with improved therapeutic efficacy and safety profile. The review aims at summarizing the methodology and practical aspects of schizophrenia modeling based on dysontogenetic disturbances of the central nervous system in rats and mice. Environmental factors or the destruction of brain structures during prenatal or postnatal periods of development cause reorganization of neural networks, leading to irreversible changes in the function of the central nervous system, which usually appear after puberty. Developmental and lesion models of schizophrenia are widely regarded as the most appropriate due to their ability to reproduce characteristic behavioral and cognitive impairments with a delayed onset of symptoms, which is consistent with the clinical presentation of schizophrenia in humans.

**Keywords:** schizophrenia, psychosis, animal model, behavioral tests, neuroleptics, antipsychotic drugs

### ВВЕДЕНИЕ

В настоящее время широко распространена гипотеза о том, что причиной шизофрении являются нарушения развития нервной системы на различных этапах ее формирования, которые не проявляются до подросткового или юношеского периода взросления [1]. Различные перинатальные и постнатальные стрессорные воздействия, например, акушерские осложнения, гипоксия, низкая масса тела при рождении, социальная депривация, влияющие на процессы формирования головного мозга, связаны с повышенным риском манифестации шизофрении [2]. Дополнительным подтверждением данной гипотезы служат нейроанатомические и цитоархитектонические аномалии в головном мозге пациентов

с шизофренией, например, увеличение желудочков и уменьшение объема коры, гиппокампа, миндалевидного тела и др. [3, 4].

Учитывая, что процессы онтогенеза центральной нервной системы приобрели критическую важность для понимания механизмов развития шизофрении, фокус внимания ученых сосредоточен на разработке и изучении дизонтогенетических моделей заболевания.

Дизонтогенетическая модель предполагает влияние на процессы формирования нервной системы, чаще всего на ранних этапах развития, однако в некоторых случаях допускается использование взрослых особей. Модели на животных должны отвечать трем основным критериям: сходство симптомов с шизофренией,

сходство этиопатогенеза и высокая чувствительность к антипсихотическим препаратам, что имеет решающее значение для экспериментальных исследований в нейро- и психофармакологии. Однако у всех существующих в настоящее время моделей есть ограничения. Невозможно воспроизвести все особенности расстройства в рамках одной модели, при этом каждая модель может предоставить ценную информацию по отдельным аспектам заболевания, связанную с патофизиологическими механизмами, а также использоваться при изучении новых антипсихотических лекарственных средств.

## ОСНОВНАЯ ЧАСТЬ

В настоящем обзоре рассмотрены модели, для реализации которых провоцируются осложнения в интранатальном периоде, либо выполняются манипуляции с окружающей средой, такие как содержание животных в условиях материнской депривации и социальной изоляции. Травматические модели основаны на постнатальной деструкции вентрального гиппокампа, миндалевидного тела или префронтальной коры и других структур мозга животных, что вызывает реорганизацию нейрональных цепей, которые, как считается, вовлечены в патофизиологию шизофрении.

### 1. Модели перинатального стресса

В основе дизонтогенетических моделей лежит предположение о том, что различные формы расстройств шизофренического спектра развиваются на фоне акушерских осложнений или в результате повреждения нервной системы в период новорожденности.

#### 1.1. Перинатальная асфиксия

В эпидемиологических исследованиях показано, что акушерские осложнения, особенно связанные с гипоксией во время родов и родоразрешения, являются фактором риска развития шизофрении [5, 6]. В условиях эксперимента перинатальная асфиксия выполняется на грызунах путем кесарева сечения на 22-й день гестации. Острый аноксический эпизод воспроизводится путем экстирпации матки и погружения ее в емкость с физиологическим раствором 37 °С на 1 мин. В результате у потомства наблюдаются поведенческие, нейрохимические и нейроанатомические аномалии во взрослом периоде, характерные для шизофрении [7]. Также имеются данные о влиянии асфиксии на регуляцию экспрессии некоторых генов-кандидатов, определяющих предрасположенность к шизофрении, например нейрегулина-1 и катехол-О-метилтрансферазы [8].

Оценка изменений. У животных, подвергшихся асфиксии, наблюдаются изменения морфологии дендритов в префронтальной коре и гиппокампе, изменения дофаминовой нейротрансмиссии в префронтальной коре (ПФК) и прилежащем ядре, а также уменьшение количества зубчатых гранулярных клеток гиппокампа [9, 10].

Воздействие асфиксии во время родов увеличивает двигательную активность, вызванную амфетамином. При оценке социального взаимодействия наблюдается ухудшение таких показателей, как игровое поведение, общее количество контактов и исследовательская активность [11].

### 1.2. Социальная изоляция после периода материнского вскармливания

Социальная депривация крыс в раннем возрасте приводит к нарушению развития мозга и формированию «синдрома изоляции», что в зрелом возрасте проявляется нарушениями когнитивных функций и поведенческим дефицитом, который не корректируется социальной реинтеграцией в более позднем возрасте.

Оценка изменений. Среди морфологических изменений у таких животных выявляется уменьшение объема медиальной префронтальной коры (мПФК) [12], снижение плотности шипиков дендритов [13], нарушение морфологии цитоскелета, снижение количества парвальбумин- и кальбиндин-содержащих ГАМК-ергических интернейронов гиппокампа и мПФК [14, 15], снижение плотности дофаминовых рецепторов 1-го подтипа [16].

Пребывание в социальной изоляции приводит к повышению агрессивности [17], тревожности, неophobia, гиперактивности, повышению чувствительности к психостимуляторам [18]. Было обнаружено, что введение агомелатина [19] и метилфенидата [20] подавляло тревожность, а клозапин и флуоксетин устраняли агрессивное поведение у этих животных [21]. Среди когнитивных нарушений для данной модели характерны дефицит преимпульсного ингибирования, снижение памяти в тесте распознавания новых объектов [22], однако большинство исследований свидетельствуют, что социальная изоляция не влияет на скорость обучения в задачах зрительно-пространственного обучения, таких как вращающийся Т-образный лабиринт или водный лабиринт Морриса, что говорит об отсутствии влияния на зрительно-пространственную память [23, 24, 25].

Несмотря на доступность и простоту реализации данной модели, основным ее недостатком является неустойчивость поведенческого фенотипа. Это может быть вызвано избытком тестов на этапе развития или частыми контактами с людьми. Социальную изоляцию можно комбинировать с другими моделями, что потенциально повышает надежность и валидность метода [26, 27].

### 1.3. Отлучение от матери (материнская депривация)

Данные поведенческой нейроэндокринологии свидетельствуют о том, что ранняя утрата контакта с матерью вызывает стойкие нарушения гормональной реакции на стресс в более позднем возрасте как у экспериментальных животных, так и у людей. Многократное отлучение новорожденных грызунов

от кормящей самки приводит к различным нарушениям морфологии нейронов, а также ухудшает эмоциональное и когнитивное состояние таких животных [28, 29].

*Оценка изменений.* Материнская депривация связана с дегенерацией нейронов и увеличением количества астроцитов в мозжечке, что устраняется ингибиторами инактивации эндоканнабиноидов. Это позволяет предположить возможную роль эндоканнабиноидной системы в развитии ЦНС [30]. Кроме того, отмечалось снижение плотности дендритных шипиков в миндалине и зубчатой извилине, а также увеличение плотности шипиков в области лобной коры [31].

У помета, который разлучали с самками на 24 часа между 3–9 днями постнатального развития, наблюдался постпубертатный дефицит преимпульсного ингибирования. Дефицит преимпульсного ингибирования предвращался как типичными, так и атипичными нейрорептиками [32, 33].

## 2. Травматические модели

Теория шизофрении, связанная с развитием нервной системы, постулирует, что патогенные процессы, ведущие к шизофрении, возникают на стадии внутриутробного развития, задолго до манифестации симптомов. Таким образом, исследования нейроонтогенетических и нейродегенеративных аспектов шизофрении позволили разработать ряд моделей, направленных на неонатальное или постнатальное повреждение структур головного мозга.

### 2.1. Структурные мишени

Для изучения изменений в развитии и функционировании нервной системы при шизофрении, используются модели таргетных поражений мозга у лабораторных животных. Они могут выполняться путем воздействия физических (электролитических, радиочастотных, криогенных или механических) и нейротоксических факторов, которые включают эксайтотоксические агенты, разрушающие нервную ткань посредством стимуляции высвобождения глутамата или действуя как прямые агонисты глутаматных рецепторов.

*Префронтальная кора.* Накоплены доказательства участия ПФК в патогенезе шизофрении. ПФК играет важную роль в осуществлении высших исполнительных функций, таких как внимание, рабочая память, эмоции и социальное взаимодействие. Гипоактивность дофаминергических проекций на уровне дорсолатеральной префронтальной коры, в частности, связана с метаболической гипопрофронтальностью, наблюдаемой у пациентов с шизофренией. Роль этой области в регуляции активности подкорковых дофаминергических структур делает очаговую деструкцию ПФК особенно информативной для изучения отклонений в поведенческих тестах [34, 35]. Разрушения ПФК взрослых крыс вызывают стойкую гиперчувствительность к стрессу, а также времен-

ное усиление локомоторной активности и стереотипии, индуцированной амфетамином [36]. Кроме того, у взрослых крыс после разрушения ПФК наблюдается дефицит преимпульсного торможения после инъекций апоморфина и сниженный каталептический ответ на галоперидол, что указывает на усиление постсинаптической дофаминовой нейротрансмиссии в полосатом теле [37, 38, 39].

Гиппокамп также привлекает внимание ученых, так как вовлечен в реализацию высших когнитивных функций, включая память. У больных с шизофренией наблюдается нарушение функциональной связности по гиппокампально-стриарному и гиппокампально-префронтальному путям, участвующих в процессах эпизодической памяти [40]. Кроме того, гиппокамп модулирует активность ПФК опосредованно через прилежащее ядро и мезолимбическую дофаминергическую систему, которая, как полагают, является одной из ключевых в развитии шизофрении [41].

Необходимо заметить, что эксайтотоксическое разрушение дорсального гиппокампа (ДГ) и вентрального гиппокампа (ВГ) приводит к разным профилям поведенческих нарушений. ДГ-деструкция не влияет на гиперлокомоцию, индуцированную амфетамином. Деструкция ВГ вызывает повышение спонтанной и индуцированной агонистами дофамина двигательной активности [42, 43, 44]. Поведенческие изменения, вызванные деструкцией ВГ, могут обнаруживаться примерно через 2 недели после операции [45].

Таламус – еще одна потенциальная мишень для изучения шизофрении, поскольку эта область функционирует как «ретрансляционный модуль», фильтруя или ограничивая сенсорную информацию [46]. При шизофрении наблюдаются аномалии в лимбической кортико-таламической цепи, которые фиксируют в виде дефицита сенсомоторного гейтинга. Снижение преимпульсного ингибирования было обнаружено у крыс с деструкцией таламуса после инфузии мусцимола, агониста ГАМК<sub>A</sub>-рецепторов.

### 2.2. Методы деструкции

*Аспирационная деструкция.* Аспирационная методика является одним из ранних и наиболее доступных способов моделирования шизофрении на взрослых особях животных. Суть метода заключается в механическом разрушении ткани мозга (например, вентрального гиппокампа) за счет вакуума. Для проведения аспирации на предварительно наркотизированном и зафиксированном животном определяют зону трепанационных отверстий по стереотаксическим координатам. После осуществления краниотомии при помощи аспиратора, который состоит из вакуумного насоса, емкости для сбора ткани, трубки и полой иглы с незаостренным наконечником, проводят послойное удаление тканей мозга [47].

Недостатком данного способа (в частности, при деструкции гиппокампа) является сложность зрительного контроля и возможность внутримозгового кровотечения, которое может затруднить послеоперационную реабилитацию животного [48]. Кроме того, по сравнению с интрацеребральным введением нейротоксинов (например, иботеновой кислоты), аспирационная методика является более грубой, так как велика вероятность возникновения внеаргетного повреждения, тогда как при использовании нейротоксинов это сводится к минимуму [49].

*Электролитическая деструкция.* Электролитическая деструкция является стандартной техникой экспериментального разрушения тканей мозга. Электролитическое разрушение достигается путем пропускания через ткань постоянного или переменного тока. Деструкцию можно проводить в течение длительного времени и с относительно низким постоянным током (например, ~100 мкА в течение 200 секунд), а также с более высоким постоянным током в течение более короткого времени (например, ~2 мА в течение 10 секунд). Второй вариант предпочтительнее для оценки взаимосвязи структур мозга и является оптимальным для деструкции гиппокампа [50].

Подготовительная часть процедуры не отличается от аспирационной методики. Электролитическую деструкцию проводят с использованием металлических электродов, наиболее подходящими считаются платино-иридиевые электроды и плакированный платиной вольфрам (диаметр 0,015; 0,38 мм). Данные металлы не подвержены коррозии, обладают высокой прочностью и достаточно низким электрическим сопротивлением [51].

Электролитическое разрушение, как и другие травматические методы, с высокой степенью вероятности может затронуть окружающие ткани.

*Радиочастотная деструкция.* В методе радиочастотной деструкции разрушение ткани происходит вследствие термокоагуляции, которая достигается в результате пропускания высокочастотного тока через электрод. Несмотря на то, что данная методика достаточно часто использовалась для моделирования шизофрении [52, 53], она все же уступает по распространенности технологии электролитической деструкции, что связано с более широкой доступностью аппаратуры для электролитических повреждений.

Радиочастотная деструкция глубоких тканей мозга так же как и вышеописанные методы не гарантирует точного локального разрушения без вовлечения окружающих тканей.

*Криодеструкция.* Задолго до того, как криохирургический метод стал применяться в нейрохирургии, были проведены многочисленные исследования по изучению местного действия низких температур на центральную и периферическую нервную систему.

Экспериментально установлено, что для некротизации тканей мозга необходима температура несколько ниже 0 °С. При этом из-за слабой теплопроводности температура мозговой ткани на расстоянии 2,0–2,5 мм от поверхности ледяной сферы остается лишь незначительно ниже нормальной температуры мозга. Это обеспечивает самое важное преимущество криохирургического метода – строго ограниченный очаг криодеструкции, поскольку некроз возникает только в замороженной части ткани без повреждения прилегающей мозговой ткани.

Из всех охлаждающих агентов в криохирургии наиболее часто используется жидкий азот. Это мощный хладагент с температурой кипения –195,8 °С. Он имеет ряд существенных преимуществ: легкодоступность, взрывобезопасность, негорючесть и удобство в транспортировке [54].

### 2.3. Модели деструкции

#### 2.3.1. Модель деструкции гиппокампа у взрослых животных

Модель воспроизводит преимущественно позитивные симптомы шизофрении [47] и может быть реализована с применением всех вышеописанных методов деструкции. Однако моделирование шизофрении на взрослых крысах, как правило, не осуществляется, в связи с тем, что этот подход уступает в репрезентативности моделям с неонатальной деструкцией.

*Оценка изменений.* Физическая деструкция гиппокампа у взрослых крыс способствует избирательному повышению локомоторной активности после введения амфетамина или агониста рецепторов дофамина [55]. При этом было отмечено, что вентральные или комбинированные дорсально-вентральные разрушения гиппокампа выражаются в необратимом изменении спонтанной двигательной активности, в то время как дорсальные деструкции гиппокампа вызывали только временный эффект [47].

#### 2.3.2. Модели неонатальных деструкций

Ряд моделей неонатальных деструкций [56] был разработан на основе теории шизофрении, связанной с развитием нервной системы. Особенностью этих моделей является отсроченное начало симптомов, как правило после пубертатного периода. Одно из возможных объяснений постпубертатной манифестации состоит в том, что другие области мозга компенсируют повреждения, возникшие до полового созревания, но к подростковому возрасту в патологический процесс активно вовлекается кора. Эта интерпретация согласуется с данными о том, что дисфункция лимбической системы, характерная для пациентов с шизофренией, связана с ранним нарушением развития центральной нервной системы, которое не проявляется до зрелого возраста.

Неонатальное повреждение вентрального гиппокампа. Наиболее подробно описанной в настоящее

время моделью дизонтогенеза шизофрении является модель неонатальной деструкции вентрального гиппокампа [57], впервые представленная Липской и Вайнбергером. Деструкция вентрального гиппокампа у новорожденных крыс, обычно выполняемая на 5–7-й день после рождения, под наркозом с гипотермией, иботеновой кислотой, вызывает сложный синдром, который начинает проявляться в постпубертатном периоде и характеризуется лобной кортикально-стриарной дисфункцией. Как и в других моделях дизонтогенеза, время выполнения операции является важным фактором. Так, после выполнения процедуры на или после 14-го дня постнатального развития изменения в поведении (например, апоморфин-индуцированной стереотипии) будут возникать раньше, но будут менее выражены [58]. Кроме того, деструкция должна быть двусторонней, чтобы вызвать полный спектр нарушений. При этом морфологические нарушения, возникающие в результате неонатального разрушения вентрального гиппокампа, также отражаются на функции мПФК [59, 60].

*Оценка изменений.* Поведенческие изменения, вызванные деструкцией ВГ, имеют следующую динамику: на 25-й день постнатального развития отмечаются нарушения пространственного обучения и рабочей памяти. Дефицит социального взаимодействия (негативный симптом) и повышенная агрессия возникают на 35-й день постнатального развития. Однако полная поведенческая констелляция, включая локомоторную гиперреактивность в ответ на стресс, повышение амфетамин-индуцированной локомоторной активности, повышение чувствительности к антагонистам NMDA-рецепторов, таким как МК-801, или фенциклидин, дефицит преимпульсного ингибирования и повышенная предрасположенность к наркотической зависимости [61], не будут наблюдаться до 56-го дня постнатального развития [62, 63].

У животных обнаруживаются такие нейрохимические изменения, как снижение уровня N-ацетиласпарагиновой кислоты в мПФК и экспрессии мРНК GAD67 [64], при этом базальное высвобождение дофамина в прилежащем ядре не изменено, но усилена реакция на стресс или амфетамин. Позитивная симптоматика проявляется в виде локомоторной гиперчувствительности к стрессу, амфетамину и антагонистам рецепторов NMDA, усиления стереотипии, вызванной апоморфином. Дефицит социального взаимодействия во всех возрастных группах рассценивается в качестве отрицательной симптоматики. Среди когнитивных нарушений наблюдается дефицит преимпульсного ингибирования [65] у взрослых крыс, нарушение рабочей и зрительно-пространственной памяти при прохождении теста с отсроченной альтернативой в Т-образном лабиринте и водном лабиринте Морриса; нарушение точности выбора в радиальном

восьмирукавном лабиринте [66]. Острое или хроническое введение нейрорептиков купирует амфетамин-индуцированную гиперактивность, при этом дефицит социального взаимодействия после введения клозапина не устраняется [67, 68].

*Неонатальное разрушение медиальной префронтальной коры.* Дорсолатеральная префронтальная кора является областью, в которой наблюдаются различные функциональные и структурные аномалии у больных шизофренией. У грызунов предполагаемым эквивалентом дорсолатеральной коры считается мПФК [69]. Некоторые нейропатологические изменения в префронтальной коре головного мозга больных шизофренией, такие как дисфункция ГАМК-ергической и дофаминергической систем, у крыс будут проявляться как дефицит преимпульсного ингибирования. Важно отметить, что префронтальная кора имеет свойство регенерировать, однако эта способность сводится к минимуму, если повреждения нанесены в течение узкого временного промежутка, который приходится примерно на седьмой постнатальный день. При этом возникают нарушения формирования афферентных связей, дендритная гипоплазия, изменение локализации нейронов и их нейрохимических фенотипов [70].

*Оценка изменений.* Деструкция мПФК у новорожденных крыс приводит к структурным изменениям (в первую очередь, к потере миелина) в областях мозга, связанных с префронтальной корой, таких как прилежащее ядро, дорсальный гиппокамп, базолатеральная миндалина и средняя линия таламических ядер [71]. Кроме того, фиксируется потеря парвальбумин-иммунопозитивных ГАМК-ергических нейронов в префронтальной коре [72].

Деструкция мПФК у новорожденных крыс способствует повышению амфетамин-индуцированной спонтанной локомоторной активности [73], а также дефициту преимпульсного ингибирования, индуцированного апоморфином. Среди негативных симптомов у взрослых крыс после деструкции мПФК на седьмой день постнатального развития наблюдается снижение социального взаимодействия и игрового поведения.

*Неонатальная деструкция таламуса.* В последние годы все больше подтверждается роль таламуса в патогенезе шизофрении как части височно-лимбической системы. Модель двустороннего разрушения таламуса на седьмой день постнатального развития иботеновой кислотой воспроизводит как позитивные, так и негативные симптомы шизофрении [74].

*Оценка изменений.* В модели развиваются дефицит преимпульсного ингибирования и выраженные изменения параметров социального взаимодействия у взрослых крыс. Выявляется снижение активного и пассивного социального взаимодействия [75].

Неонатальная деструкция миндалин. Эксайтотоксическое разрушение базолатеральной миндалины у новорожденных крыс вызывает различные поведенческие нарушения по мере взросления животного. Некоторые из поведенческих изменений после неонатальной деструкции миндалин связаны с нарушением префронтально-корковой функции (проблемно-решающее поведение), поддерживая концепцию о роли кортико-лимбической сети в развитии шизофрении при утрате одного из ее компонентов [76].

Оценка изменений. Было обнаружено угнетение социального и игрового поведения, а также снижение преимпульсного торможения, когда повреждения были индуцированы на седьмой день после рождения, но не в результате повреждений, нанесенных крысам сразу после прекращения грудного вскармливания [73].

### ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Модели, представленные в данной статье, соответствуют требованиям внешней валидности, о чем свидетельствуют нарушения/изменения социального взаимодействия животных, фармакологической чувствительности к амфетамину, пространственного обучения, а также дефицит преимпульсного ингибирования. Некоторые из этих поведенческих нарушений, как правило, являются обратимыми при использовании антипсихотиков первого и второго поколения, что свидетельствует о прогностической достоверности. Кроме того, нейроанатомические изменения, наблюдаемые в моделях с нарушением развития нервной системы, коррелируют с тем, что часто наблюдается у пациентов с шизофренией.

Повреждение вентрального гиппокампа на данный момент, вероятно, является наиболее тщательно изученной моделью шизофрении на поведенческом, нейроанатомическом, физиологическом и молекулярном уровне и считается чрезвычайно полезной в доклинических исследованиях шизофрении. К недостаткам моделей с деструкцией мозговых структур относится техническая сложность в исполнении, потребность в высоком уровне квалификации научного персонала, а также сильная зависимость результатов исследования от возраста животного и метода травматического воздействия.

Дизонтогенетические и травматические модели значительно улучшили понимание многих аспектов заболевания. В частности, установлено, что направленного фармакологического воздействия на нейротрансмиттерные системы или наличие генетической предрасположенности недостаточно для развития шизофрении, поскольку внешние провоцирующие факторы также играют решающую роль. Тем не менее, все еще не получено целостной и полной картины этиопатогенеза шизофрении, что диктует

необходимость в создании новых моделей для выявления важных взаимодействий генов и окружающей среды, определяющих критические патофизиологические процессы при шизофрении, которые в конечном итоге могут привести к новым терапевтическим подходам.

### СПИСОК ИСТОЧНИКОВ / REFERENCES

1. Rund B.R. The research evidence for schizophrenia as a neurodevelopmental disorder. *Scandinavian journal of psychology*. 2018;59(1):49–58.
2. Davies C., Segre G., Estradé A. et al. Prenatal and perinatal risk and protective factors for psychosis: a systematic review and meta-analysis. *The Lancet Psychiatry*. 2020; 7(5):399–410.
3. Levitt J.J., Bobrow L., Lucia D., Srinivasan P. A selective review of volumetric and morphometric imaging in schizophrenia. *Behavioral neurobiology of schizophrenia and its treatment*. 2010:243–281.
4. Akudjedu T.N., Tronchin G., McInerney S. et al. Progression of neuroanatomical abnormalities after first-episode of psychosis: a 3-year longitudinal sMRI study. *Journal of psychiatric research*. 2020;130:137–151.
5. Dalman C., Thomas H., David A. et al. Signs of asphyxia at birth and risk of schizophrenia: Population-based case-control study. *British Journal of Psychiatry*. 2001;179(5):403–408.
6. Wortinger L.A., Jørgensen K.N., Barth C. et al. Significant association between intracranial volume and verbal intellectual abilities in patients with schizophrenia and a history of birth asphyxia. *Psychological Medicine*. 2022;52(15):3698–3707.
7. Paparelli A., Iwata K., Wakuda T. et al. Perinatal asphyxia in rat alters expression of novel Schizophrenia risk genes. *Frontiers in molecular neuroscience*. 2017;10:341.
8. Wakuda T., Iwata K., Iwata Y. et al. Perinatal asphyxia alters neuregulin-1 and COMT gene expression in the medial prefrontal cortex in rats. *Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry*. 2015;56:149–154.
9. Boksa P., El-Khodori B.F. Birth insult interacts with stress at adulthood to alter dopaminergic function in animal models: possible implications for schizophrenia and other disorders. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews*. 2003;27(1–2):91–101.
10. Wakuda T., Matsuzaki H., Suzuki K. et al. Perinatal asphyxia reduces dentate granule cells and exacerbates methamphetamine-induced hyperlocomotion in adulthood. *PLoS One*. 2008;3(11):e3648.
11. Vázquez-Borsetti P., Peña E., Rojo Y. et al. Deep hypothermia reverses behavioral and histological alterations in a rat model of perinatal asphyxia. *Journal of Comparative Neurology*. 2019;527(2):362–371.
12. Biro L., Toth M., Sipos E. et al. Structural and functional alterations in the prefrontal cortex after post-weaning social isolation: relationship with species-typical and deviant aggression. *Brain structure and function*. 2017;222(4):1861–1875.

13. Silva-Gomez A.B., Rojas D., Juarez I., Flores G. Decreased dendritic spine density on prefrontal cortical and hippocampal pyramidal neurons in postweaning social isolation rats. *Brain research*. 2003;983(1–2):128–136.
14. Bloomfield C., French S.J., Jones D.N. et al. Chandelier cartridges in the prefrontal cortex are reduced in isolation reared rats. *Synapse*. 2008;62(8):628–631.
15. Hickey A.J., Reynolds J.N., Beninger R.J. Post-weaning social isolation and subchronic NMDA glutamate receptor blockade: effects on locomotor activity and GABA signaling in the rat suggest independent mechanisms. *Pharmacology Biochemistry and Behavior*. 2012;101(2):231–238.
16. Okada R., Fujiwara H., Mizuki D. et al. Involvement of dopaminergic and cholinergic systems in social isolation-induced deficits in social affiliation and conditional fear memory in mice. *Neuroscience*. 2015;299:134–145.
17. Liu Y., Sun Y., Zhao X. et al. Enhancement of aggression induced by isolation rearing is associated with a lack of central serotonin. *Neuroscience bulletin*. 2019;35(5):841–852.
18. Walker D.M., Cunningham A.M., Gregory J.K., Nestler E.J. Long-term behavioral effects of post-weaning social isolation in males and females. *Frontiers in behavioral neuroscience*. 2019;13:66.
19. Harvey B.H., Regenass W., Dreyer W., Möller M. Social isolation rearing-induced anxiety and response to agomelatine in male and female rats: Role of corticosterone, oxytocin, and vasopressin. *Journal of Psychopharmacology*. 2019;33(5):640–646.
20. Zubedat S., Aga-Mizrachi S., Cymerblit-Sabba A. et al. Methylphenidate and environmental enrichment ameliorate the deleterious effects of prenatal stress on attention functioning. *Stress*. 2015;18(3):280–288.
21. Koike H., Ibi D., Mizoguchi H. et al. Behavioral abnormality and pharmacologic response in social isolation-reared mice. *Behavioural brain research*. 2009;202(1):114–121.
22. McIntosh A.L., Ballard T.M., Steward L.J. et al. The atypical antipsychotic risperidone reverses the recognition memory deficits induced by post-weaning social isolation in rats. *Psychopharmacology*. 2013;228(1):31–42.
23. Li N., Wu X., Li L. Chronic administration of clozapine alleviates reversal-learning impairment in isolation-reared rats. *Behavioural pharmacology*. 2007;18(2):135–145.
24. Quan M.N., Tian Y.T., Xu K.H. et al. Post weaning social isolation influences spatial cognition, prefrontal cortical synaptic plasticity and hippocampal potassium ion channels in Wistar rats. *Neuroscience*. 2010;169(1):214–222.
25. Marriott A.L., Tasker R.A., Ryan C.L., Doucette T.A. Alterations to prepulse inhibition magnitude and latency in adult rats following neonatal treatment with domoic acid and social isolation rearing. *Behavioural brain research*. 2016;298:310–317.
26. Hamieh A.M., Sable E., Hernier A.M., Castagné V. Characterization of the neonatal phencyclidine and post-weaning social isolation dual-hit model of schizophrenia-like behavior in the rat. *European Neuropsychopharmacology*. 2019;29:S267-S268.
27. Goh J.Y. Evaluation of maternal immune activation with post-weaning social isolation as a potential rat model for schizophrenia. PhD diss. University of Nottingham (UK) & Monash University (Australia). 2020.
28. Marco E.M., Valero M., de la Serna O. et al. Maternal deprivation effects on brain plasticity and recognition memory in adolescent male and female rats. *Neuropharmacology*. 2013;68:223–231.
29. Yang R., Zhang M., Xue Y. et al. Effects of maternal deprivation stress and maternal dietary of n-3 polyunsaturated fatty acids on the neurobehavioral development of male offspring. *Nutritional neuroscience*. 2019:1–8.
30. López-Gallardo M., Lopez-Rodriguez A.B., Llorente-Berzal A. et al. Maternal deprivation and adolescent cannabinoid exposure impact hippocampal astrocytes, CB1 receptors and brain-derived neurotrophic factor in a sexually dimorphic fashion. *Neuroscience*. 2012;204:90–103.
31. Aksic M., Radonjic N.V., Aleksic D. et al. Long-term effects of the maternal deprivation on the volume and number of neurons in the rat neocortex and hippocampus. *Acta Neurobiol Exp (Wars)*. 2013;73(3):394–403.
32. Choy K.H., van den Buuse M. Attenuated disruption of prepulse inhibition by dopaminergic stimulation after maternal deprivation and adolescent corticosterone treatment in rats. *European Neuropsychopharmacology*. 2008;18(1):1–3.
33. Girardi C.E., Zanta N.C., Suchecki D. Neonatal stress-induced affective changes in adolescent Wistar rats: early signs of schizophrenia-like behavior. *Frontiers in behavioral neuroscience*. 2014;8:319.
34. Zhou Y., Fan L., Qiu C., Jiang T. Prefrontal cortex and the dysconnectivity hypothesis of schizophrenia. *Neuroscience bulletin*. 2015;31(2):207–219.
35. Datta D., Arnsten A.F.T. Unique molecular regulation of higher-order prefrontal cortical circuits: Insights into the neurobiology of schizophrenia. *ACS chemical neuroscience*. 2018;9(9):2127–2145.
36. Tapias-Espinosa C., Río-Álamos C., Sánchez-González A. et al. Schizophrenia-like reduced sensorimotor gating in intact inbred and outbred rats is associated with decreased medial prefrontal cortex activity and volume. *Neuropsychopharmacology*. 2019;44(11):1975–1984.
37. Le Pen G., Moreau J.L. Disruption of prepulse inhibition of startle reflex in a neurodevelopmental model of schizophrenia: reversal by clozapine, olanzapine and risperidone but not by haloperidol. *Neuropsychopharmacology*. 2002;27(1):1–11.
38. Schwabe K., Enkel T., Klein S. et al. Effects of neonatal lesions of the medial prefrontal cortex on adult rat behaviour. *Behavioural brain research*. 2004;53(1):21–34.
39. Simpson E. H., Kellendonk C., Kandel E. A possible role for the striatum in the pathogenesis of the cognitive symptoms of schizophrenia. *Neuron*. 2010;65(5):585–596.
40. Wegrzyn D., Juckel G., Faissner A. Structural and Functional Deviations of the Hippocampus in Schizophrenia and Schizophrenia Animal Models. *International Journal of Molecular Sciences*. 2022;23(10):5482.

41. Russo S.J., Nestler E.J. The brain reward circuitry in mood disorders. *Nature Reviews Neuroscience*. 2013;14(9):609–625.
42. Molochnikov I., Cohen D. Hemispheric differences in the mesostriatal dopaminergic system. *Frontiers in Systems Neuroscience*. 2014;8:110.
43. Tejada H.A., Wu J., Kornspun A.R., Pignatelli M. et al. Pathway- and cell-specific kappa-opioid receptor modulation of excitation-inhibition balance differentially gates D1 and D2 accumbens neuron activity. *Neuron*. 2017;93(1):147–163.
44. Kardos J., Dobolyi Á., Szabó Z. et al. Molecular plasticity of the nucleus accumbens revisited-astrocytic waves shall rise. *Molecular neurobiology*. 2019;56(12):7950–7965.
45. Swerdlow N.R., Light G.A., Breier M.R. et al. Sensory and sensorimotor gating deficits after neonatal ventral hippocampal lesions in rats. *Developmental neuroscience*. 2012;34(2–3):240–249.
46. Huang A.S., Rogers B.P., Sheffield J.M. et al. Thalamic nuclei volumes in psychotic disorders and in youths with psychosis spectrum symptoms. *American Journal of Psychiatry*. 2020;177(12):1159–1167.
47. Lipska B.K., Jaskiw G.E., Chrapusta S. et al. Ibotenic acid lesion of the ventral hippocampus differentially affects dopamine and its metabolites in the nucleus accumbens and prefrontal cortex in the rat. *Brain research*. 1992;585(1–2):1–6.
48. Schmauk N.A., Tyberg M. The hippocampal-lesion model of schizophrenia. *Animal models in psychiatry*. 1991:67–102.
49. Jarrard L.E. Is the hippocampus really involved in memory? *Brain plasticity, learning, and memory*. 1985:363–372.
50. Sannino S., Russo F., Torromino G. et al. Role of the dorsal hippocampus in object memory load. *Learning & Memory*. 2012;19(5):211–218.
51. Gold R.M. Anodal electrolytic brain lesions: How current and electrode metal influence lesion size and hyperphagiosity. *Physiology & Behavior*. 1975;14(5):625–632.
52. Pouzet B., Veenman C.L., Yee B.K. et al. The effects of radiofrequency lesion or transection of the fimbria-fornix on latent inhibition in the rat. *Neuroscience*. 1999;91(4):1355–1368.
53. Kim M.C., Lee T.K. Stereotactic lesioning for mental illness. Springer Vienna, 2008.
54. Kandel E.I. Functional and Stereotactic Neurosurgery. Springer Science & Business Media, 1981:151–171.
55. Trivedi M.S., Jarbe T. A brief review on recent developments in animal models of schizophrenia. *Indian Journal Pharmacol*. 2011;43(4):375–380.
56. Wilson C., Terry Jr. A.V. Neurodevelopmental animal models of schizophrenia: role in novel drug discovery and development. *Clinical schizophrenia & related psychoses*. 2010;4(2).
57. Becker A. Modeling schizophrenia: focus on developmental models. *In Vivo Neuropharmacology and Neurophysiology*. 2017:369–388.
58. Wood G.K., Lipska B.K., Weinberger D.R. Behavioral changes in rats with early ventral hippocampal damage vary with age at damage. *Brain research. Developmental brain research*. 1997;101(1–2):17–25. doi: 10.1016/s0165-3806(97)00050-3.
59. Flores G., Morales-Medina J.C. Role of the prefrontal cortex in the neonatal ventral hippocampus lesion, an animal model of schizophrenia. *Journal of Neurology and Neuromedicine*. 2016;1(3):35–39.
60. Hui C.W., Bhardwaj S.K., Sharma K. et al. Microglia in the developing prefrontal cortex of rats show dynamic changes following neonatal disconnection of the ventral hippocampus. *Neuropharmacology*. 2019;146:264–275.
61. Chambers R.A., Sentir A.M. Integrated Effects of Neonatal Ventral Hippocampal Lesions and Impoverished Social-Environmental Rearing on Endophenotypes of Mental Illness and Addiction Vulnerability. *International Journal of Developmental Neuroscience*. 2019;41(5–6):263–273.
62. Flores G., Morales-Medina J.C., Diaz A. Neuronal and brain morphological changes in animal models of schizophrenia. *Behavioural brain research*. 2016;301:190–203.
63. Yabuki Y., Wu L., Fukunaga K. Cognitive enhancer ST101 improves schizophrenia-like behaviors in neonatal ventral hippocampus-lesioned rats in association with improved CaMKII/PKC pathway. *Journal of pharmacological sciences*. 2019;140(3):263–272.
64. Lipska B.K., Lerman D.N., Khaing Z.Z. et al. Gene expression in dopamine and GABA systems in an animal model of schizophrenia: effects of antipsychotic drugs. *European Journal of Neuroscience*. 2003;8(2):391–402.
65. Mitazaki S., Nakagawasa O., Onogi H. et al. Role of prefrontal cortical 5-HT<sub>2A</sub> receptors and serotonin transporter in the behavioral deficits in post-pubertal rats following neonatal lesion of the ventral hippocampus. *Behavioural brain research*. 2020;377:112226.
66. Rao K.N., Sentir A.M., Engleman E.A. et al. Toward early estimation and treatment of addiction vulnerability: radial arm maze and N-acetyl cysteine before cocaine sensitization or nicotine self-administration in neonatal ventral hippocampal lesion rats. *Psychopharmacology*. 2016;233(23):3933–3945.
67. Tseng K.Y., Chambers R.A., Lipska B.K. The neonatal ventral hippocampal lesion as a heuristic neurodevelopmental model of schizophrenia. *Behavioural Brain Research*. 2009;204(2):295–305.
68. Tendilla-Beltrán H., Meneses-Prado S., Vázquez-Roque R.A. et al. Risperidone ameliorates prefrontal cortex neural atrophy and oxidative/nitrosative stress in brain and peripheral blood of rats with neonatal ventral hippocampus lesion. *Journal of Neuroscience*. 2019;39(43):8584–8599.
69. Xu P., Chen A., Li Y. et al. Medial prefrontal cortex in neurological diseases. *Physiological genomics*. 2019;51(9):432–442.
70. Joel D., Weiner I., Feldon J. Electrolytic lesions of the medial prefrontal cortex in rats disrupt performance on an analog of the Wisconsin Card Sorting Test, but do not disrupt latent inhibition: implications for animal models of schizophrenia. *Behavioural brain research*. 1997;85(2):187–201.
71. Schneider M., Koch M. Behavioral and morphological alterations following neonatal excitotoxic lesions of the medial prefrontal cortex in rats. *Experimental neurology*. 2005;195(1):185–198.

72. Li J.T., Zhao Y.Y., Wang H.L., Wang X.D. et al. Long-term effects of neonatal exposure to MK-801 on recognition memory and excitatory–inhibitory balance in rat hippocampus. *Neuroscience*. 2015;308:134–143.

73. Lipska B.K., Al-Amin H.A., Weinberger D.R. Excitotoxic lesions of the rat medial prefrontal cortex: effects on abnormal behaviors associated with neonatal hippocampal damage. *Neuropsychopharmacology*. 1998;19(6):451–464.

74. Wolf R., Dobrowolny H., Nullmeier S. et al. Effects of neonatal excitotoxic lesions in ventral thalamus on social

interaction in the rat. *European archives of psychiatry and clinical neuroscience*. 2018;268(5):461–470.

75. Sams-Dodd F., Lipska B.K., Weinberger D.R. Neonatal lesions of the rat ventral hippocampus result in hyperlocomotion and deficits in social behaviour in adulthood. *Psychopharmacology*. 1997;132(3):303–310.

76. Lazcano Z., Solis O., Diaz A. et al. Dendritic morphology changes in neurons from the ventral hippocampus, amygdala and nucleus accumbens in rats with neonatal lesions into the prefrontal cortex. *Synapse*. 2015;69(6):314–325.

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

**Информация об авторах**

*К.Ю. Калитин* – кандидат медицинских наук, доцент; доцент кафедры фармакологии и биоинформатики, Волгоградский государственный медицинский университет; научный сотрудник лаборатории экспериментальной фармакологии, Волгоградский медицинский научный центр, Волгоград, Россия; <https://orcid.org/0000-0002-0079-853X>, [kkonst8@ya.ru](mailto:kkonst8@ya.ru)

*А.А. Спасов* – доктор медицинских наук, профессор, академик; заведующий кафедрой фармакологии и биоинформатики, Волгоградский государственный медицинский университет; заведующий лабораторией экспериментальной фармакологии, Волгоградский медицинский научный центр, Волгоград, Россия; <https://orcid.org/0000-0002-7185-4826>, [aaspasov@volgmed.ru](mailto:aaspasov@volgmed.ru)

*О.Ю. Муха* – студентка, Волгоградский государственный медицинский университет, Волгоград, Россия; <https://orcid.org/0000-0002-0429-905X>, [olay.myha14@gmail.com](mailto:olay.myha14@gmail.com)

Статья поступила в редакцию 30.05.2023; одобрена после рецензирования 05.09.2023; принята к публикации 28.11.2023.

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

**Information about the authors**

*K.Y. Kalitin* – Candidate of Medical Sciences, Associate Professor; Associate Professor of the Department of Pharmacology and Bioinformatics, Volgograd State Medical University; Researcher at the Laboratory of Experimental Pharmacology, Volgograd Medical Research Center, Volgograd, Russia; <https://orcid.org/0000-0002-0079-853X>, [kkonst8@ya.ru](mailto:kkonst8@ya.ru)

*A.A. Spasov* – Doctor of Medical Sciences, Professor, Academician; Head of the Department of Pharmacology and Bioinformatics, Volgograd State Medical University; Head of the Laboratory of Experimental Pharmacology, Volgograd Medical Research Center, Volgograd, Russia; <https://orcid.org/0000-0002-7185-4826>, [aaspasov@volgmed.ru](mailto:aaspasov@volgmed.ru)

*O.Yu. Mukha* – student, Volgograd State Medical University, Volgograd, Russia; <https://orcid.org/0000-0002-0429-905X>, [olay.myha14@gmail.com](mailto:olay.myha14@gmail.com)

The article was submitted 30.05.2023; approved after reviewing 05.09.2023; accepted for publication 28.11.2023.

## Анализ результатов комбинированной технологии оптимизированной YAG-лазерной трабекулостомии в лечении первичной открытоугольной глаукомы

А.С. Балалин<sup>1</sup>, В.П. Фокин<sup>1</sup>, С.В. Балалин<sup>1,2</sup> ✉, Б.Г. Джаши<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Микрохирургия глаза им. академика С.Н. Фёдорова, Волгоград, Россия

<sup>2</sup> Волгоградский государственный медицинский университет, Волгоград, Россия

**Аннотация.** В исследование были включены две группы пациентов: контрольная группа – 65 пациентов (65 глаз) с начальной и развитой стадиями первичной открытоугольной глаукомы (ПОУГ) до и после селективной лазерной трабекулопластики (СЛТ) и основная группа – 60 больных начальной и развитой стадиями (60 глаз) ПОУГ до и после оптимизированной технологии YAG-лазерной трабекулостомии. При помощи ОКТ переднего отрезка глаза локализовали коллекторные каналы относительно Шлеммова канала. После операции мониторинг осуществляли через день, а также через 1, 3, 6, 12 и 24 мес. После оптимизированной YAG-лазерной трабекулостомии наблюдался гипотензивный эффект уже на первые сутки после операции, который был равен 30 % от исходного уровня внутриглазного давления, тогда как при СЛТ максимальный гипотензивный эффект наблюдался только через 1 мес. после операции (21,5 %). После оптимизированной YAG-лазерной трабекулостомии сохранялся гипотензивный эффект – 30 %, через 2 года составил 26,2 % от исходного уровня. Комбинированная технология оптимизированной YAG-лазерной трабекулостомии в сравнении с СЛТ обладает более выраженным и стойким гипотензивным эффектом, позволяет более прецизионно выполнять операцию в проекции коллекторных канальцев.

**Ключевые слова:** первичная открытоугольная глаукома, трабекулостомия, селективная лазерная трабекулопластика

Original article

doi: <https://doi.org/10.19163/1994-9480-2023-20-4-37-43>

## Analysis of the results of combined optimized YAG-laser trabeculostomy technology in the treatment of primary open-angle glaucoma

A.S. Balalin<sup>1</sup>, V.P. Fokin<sup>1</sup>, P.V. Balalin<sup>1,2</sup> ✉, B.G. Jashi<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Eye Microsurgery named after Academician S.N. Fedorov, Volgograd, Russia

<sup>2</sup> Volgograd State Medical University, Volgograd, Russia

**Abstract.** Two groups of patients were included in the study: the control group (prospectively) was 65 patients (65 eyes) with POAG I-II st. before and after SLT, and the main group (prospectively) was 60 patients (60 eyes) with POAG I-II st. before and after optimized YAG-laser trabeculostomy technology. Using OCT of the anterior segment of the eye the collector channel were localized relative to the Schlemm's canal. After surgery, monitoring was performed after one day, one month, 3, 6, 12, 24 months. After optimized YAG-laser trabeculostomy, a pronounced hypotensive effect was observed as early as the first day after surgery and was 30 %, whereas with SLT the maximum hypotensive effect was observed 1 month after surgery (21.5 %). After optimized YAG-laser trabeculostomy, the hypotensive effect was maintained at 30.1 % and was 26.2 % of the initial level 2 years later. Combining optimized YAG-laser trabeculostomy technology in comparison with SLT offers faster IOP reduction to individual values, a more pronounced and sustained hypotensive effect (30 %), and allows more precise surgery in the projection of collector tubules using permissible laser energy values.

**Keywords:** primary open angle glaucoma, laser trabeculostomy, selective laser trabeculoplasty

### ВВЕДЕНИЕ

**Актуальность.** Глаукома является одной из актуальнейших проблем офтальмологии. Число больных глаукомой в мире в 2020 г. составило около 80 млн человек, причем к 2040 году оно увеличится до 112 млн. Полностью слепых от глаукомы в настоящее время –

более 11 млн человек. В Российской Федерации среди причин слепоты и слабовидения глаукома занимает первое место [1].

Нормализация офтальмотонуса является главной задачей в лечении глаукомы, оценка эффективности которого основывается на достижении индивидуального

уровня внутриглазного давления (ВГД), стабилизации зрительных функций на основе результатов стандартной автоматизированной периметрии, отсутствии прогрессирования глаукомной оптической нейропатии по данным офтальмоскопии, оптической когерентной томографии (ОКТ) диска зрительного нерва и сетчатки. Несмотря на многообразие и гипотензивный эффект антиглаукомных препаратов, ведущая роль продолжает оставаться за лазерными и хирургическими методами лечения [1].

К основным способам лечения ранних стадий первичной открытоугольной глаукомы (ПОУГ) относят методики лазерной хирургии, направленные на снижение повышенного офтальмотонуса за счет улучшения оттока внутриглазной жидкости через трабекулярную сеть Шлеммова канала. Одним из первых разработчиков лазерных операций на трабекуле был академик М.М. Краснов (1972), предложивший выполнять гониопунктуру с помощью короткоимпульсного лазера. Операция предполагала нанесение на трабекулу 20–25 лазерных импульсов за сеанс мощностью 0,05–0,25 Дж [2]. Гипотензивный эффект данной технологии достигался за счет создания прямого сообщения между передней камерой глаза и эмиссариями. Внутриглазное давление снижалось в среднем на 12 мм рт. ст., нормализация офтальмотонуса отмечалась в 90 % случаях, его компенсация наблюдалась в течение 5 лет. Однако избыточная лазерная энергия приводила к повреждению и последующему рубцеванию трабекулы, повышала риск возникновения гифем в раннем послеоперационном периоде.

Аргоновая лазерная трабекулопластика (АЛТ) была предложена в 1979 году J. Wise и S. Witter. Данная методика получила широкое распространение в офтальмологической практике и, согласно мультицентровым исследованиям, продемонстрировала высокую эффективность у больных первичной открытоугольной глаукомой, сочетавших гипотензивную терапию с АЛТ. В ходе этой операции по всей окружности Шлеммова канала наносятся 100 аппликаций, при которых диаметр наносимого пятна – 50 мкм, мощность – 400–1200 мВт, экспозиция – 0,1 с. Гипотензивный эффект достигался за счет активного повреждения трабекулы с изменением ее натяжения (пластики), где ожоговые рубцовые изменения ткани натягивали трабекулярную сеть и улучшали ее проницаемость для водянистой влаги. При подборе мощности добивались очаговой депигментации, иногда с образованием пузырьков газа [3].

Однако многочисленные морфологические исследования показали, что АЛТ приводит к коагулирующему разрушению трабекулярной сети Шлеммова канала в местах лазерных аппликаций. Между ними впоследствии может формироваться фиброзно-вазкулярная мембрана, приводящая к снижению оттока

внутриглазной жидкости, повышению офтальмотонуса и снижению эффективности при последующих повторных лазерных операциях [4, 5].

В 1995 г. была предложена методика селективной лазерной трабекулопластики (СЛТ, селективного фототермолизиса) с использованием Nd:YAG-лазера, разработанная М.А. Latina и соавторами. При этом методе импульсы наносятся на зону пигментированной трабекулы в нижнем секторе с охватом окружности – 180°. Количество импульсов колеблется от 50 до 70 за операцию. Согласно предложенной методике во время процедуры подбирается субпороговая максимальная энергия, которая не вызывает образования кавитационных пузырьков – Champagne Bubbles. Средние значения энергии процедуры 0,5 мДж, диаметр пятна 400 мкм. Снижение ВГД после СЛТ связано с разрушением пигментированных клеток трабекулярной сети и биологическим ответом на лазерное воздействие: повышение экспрессии цитокинов (IL-1, IL-6, IL-8, ФНО- $\alpha$ ), которые повышают активность матриксных металлопротеиназ, активируют миграцию макрофагов, что в итоге обуславливает фототермолизис пигментных гранул, ремоделирование экстрацеллюлярного матрикса и улучшение оттока внутриглазной жидкости за счет очистки зоны трабекулы от дебриса [6, 7, 8].

Дальнейшее совершенствование методики привело к разработке новых вариантов ее исполнения. Е.С. Иванова, Н.Р. Туманян, Т.С. Любимова, Э.А. Субхангулова (2012) для максимального очищения трабекулярной мембраны и улучшения оттока ВГЖ предложили применять селективную лазерную активацию трабекулы (СЛАТ). СЛАТ обеспечивала максимальное очищение трабекулярной сети угла передней камеры глаза, за счет двукратного равномерного и плотного нанесения перекрывающихся друг друга лазерных аппликаторов. Это обуславливает в 1,5–2 раза более выраженный и продолжительный гипотензивный эффект, чем у СЛТ по стандартной методике [9].

В лазерной активации трабекулы (ЛАТ) предполагается нанесение 50–60 аппликаторов в проекции Шлеммова канала по окружности 180° YAG-лазером с длиной волны 1064 нм, диаметром пятна 8–10 мкм, мощностью 0,8–1,1 мДж и экспозицией 3 нс, что приводит к образованию ударной волны над поверхностью трабекулы, которая приводит в движение влагу передней камеры, осуществляя «промывание» трабекулярных щелей под давлением. Однако, согласно исследованиям, гипотензивный эффект после ЛАТ менее стабилен, чем после СЛТ [10, 11].

При надпороговой СЛТ подбирается минимальная энергия, вызывающая эффект образования микрокавитационных пузырьков. Данный метод обладает более глубоким воздействием лазерной энергии на пигментные гранулы, их дефрагментацию

и последующий, более выраженный фототермолизис, что приводит к более полному очищению трабекулярной ткани и улучшению оттока водянистой влаги. Начальный уровень энергии при данной модификации СЛТ, по данным авторов, составляет 0,3 мДж, затем ее повышают на 0,1 мДж до порогового эффекта – появление микрокавитационных пузырьков. Значение энергии при надпороговой СЛТ выше установленного порога всего на 0,1–0,2 мДж [12].

Однако отсутствие стойкого гипотензивного эффекта лазерных операций привело к поиску новых методов и комбинаций с различным механизмом воздействия на трабекулу [13]. Известны работы комбинированных лазерных операций по глаукоме: трабекулопунктура и лазерная трабекулопластика (ЛТП), одномоментное или поэтапное выполнение СЛТ и ЛТП и др., но данные методы обладают следующими недостатками:

- высокая применяемая мощность лазера,
- применение ЛТП, как этапа операции, с коагулирующим эффектом может приводить к повышению ВГД в раннем послеоперационном периоде, к формированию фиброзно-вазкулярной мембраны, гониосинехий и снижению эффективности при последующих повторных лазерных операциях.

Поэтому в настоящее время для достижения более выраженного гипотензивного эффекта при выполнении лазерной хирургии на трабекуле является целесообразным использование СЛТ в сочетании с YAG-лазером и данными ОКТ переднего отрезка глаза [14, 15], что позволяет прецизионно в проекции коллекторных канальцев создавать устойчивые к рубцеванию перфорации в трабекуле в виде комбинированной технологии – оптимизированной YAG-лазерной трабекулостомии в сочетании с СЛТ.

### ЦЕЛЬ РАБОТЫ

Разработать комбинированную технологию оптимизированной YAG-лазерной трабекулостомии и оценить ее эффективность и безопасность в лечении первичной открытоугольной глаукомы.

Для реализации поставленной цели необходимо было, во-первых, использовать преимущества СЛТ – осуществление активного фототермолизиса пигментных гранул, во-вторых, применение YAG-лазера для выполнения трабекулостомии, позволяющей значительно снизить повышенный уровень ВГД за счет улучшения оттока водянистой влаги посредством анастомоза с коллекторными канальцами.

### МЕТОДИКА ИССЛЕДОВАНИЯ

В исследование были включены 2 группы пациентов: контрольная группа – 65 пациентов (65 глаз) с первичной открытоугольной глаукомой (I ст. – 33 глаза, II ст. – 32 глаза) до и после СЛТ. Средний возраст

(65,5 ± 8,3) года (M ± σ) и основная группа – 60 пациентов (60 глаз) с первичной открытоугольной глаукомой (I ст. – 31 глаз, II ст. – 29 глаз) до и после оптимизированной технологии YAG-лазерной трабекулостомии. Средний возраст (68,8 ± 7,7) года (M ± σ).

Критериями отбора пациентов в основную и контрольную группы являлись: начальная и развитая стадии первичной открытоугольной глаукомы, снижение ВГД на фоне комбинированной медикаментозной терапии до значений средней статистической нормы, но превышающее индивидуальные значения ВГД, а также пигментация угла передней камеры I–IV степени и визуализация Шлеммова канала и коллекторных канальцев по данным ОКТ.

Критерии исключения: повышенное ВГД на фоне комбинированной медикаментозной терапии, закрытый угол передней камеры глаза, далеко зашедшая и терминальная стадии глаукомы, вторичная глаукома.

Пациентам проводилось комплексное офтальмологическое обследование, включающее визометрию (Reichert Inc., США), стандартную автоматизированную периметрию (периметр 720i, Humphrey, США), тонографию (Глаутест 60, Спецмедприбор, РФ), биомикроофтальмоскопию трехзеркальной линзой Гольдмана, оптическую когерентную томографию (ОКТ) диска зрительного нерва и переднего отрезка глаза (DRI OCT Triton, Япония), определение индивидуально переносимого ВГД (с учетом возраста и диастолического АД в плечевой артерии), эндотелиальную микроскопию роговицы (EM-3000, Tomey, Япония) и иммуноферментный анализ слезы на провоспалительные интерлейкины 6 и 17, ФНО-α (Infinite F50 Tescan, Австрия).

Для применения YAG-лазерной трабекулостомии была разработана методика определения топографии коллекторных канальцев и Шлеммова канала. При помощи ОКТ переднего отрезка глаза локализовали коллекторные канальцы относительно Шлеммова канала. Затем на серии снимков фиксировали диаметр коллекторного канальца, длину большой и малой осей Шлеммова канала, производили расчет площади среза Шлеммова канала по формуле расчета площади эллипса:

$$S = \pi \times a / 2 \times b / 2,$$

где S – площадь поперечного среза Шлеммова канала, π – математическая постоянная, равная отношению длины окружности к ее диаметру, a – длина большой оси Шлеммова канала, b – длина малой оси Шлеммова канала.

Зона выполнения операции отмечалась как на анфас-снимке, так и в виде нанесенной пациенту метки у лимба для последующей проекции наклоненной световой щели при гониоскопии у щелевой лампы по ходу этой метки.

Методика выполнения оптимизированной YAG-лазерной трабекулостомии подразделялась на 2 этапа:

I этап – селективная лазерная трабекулопластика по стандартной методике М.А. Latina: Nd:YAG-лазер Tango Lasereх (Австралия), длина волны 532 нм, диаметр пятна 400 мкм, экспозиция 3 нс, по нижнему сектору угла передней камеры глаза по дуге 180°, линза Latina, средний уровень энергии одного импульса 0,5 мДж;

II – этап YAG-лазерная трабекулостомия: формирование от 4 до 8 трабекулом в проекции коллекторных канальцев с нанесением от 2 до 5 лазерных аппликатов до получения трабекулостомы (появление белесого пятна – визуализация участка склеры в проекции трабекулостомы). На данную технологию получен патент РФ на изобретение № 2788105 от 04.02. 2022 г.

После операции мониторинг осуществляли через день, месяц, 3, 6, 12, 24 мес.

При обработке данных использованы методы вариационной статистики с определением средней величины, среднего квадратичного отклонения, критерия Стьюдента и уровня значимости  $p$ . Расчеты проводились в программах STATISTICA 10.0 (StatSoft, США) для Windows (Microsoft Corporation, США) и Numbers 13.0 для macOS (Apple Inc., США).

### РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

На рис. 1 представлено состояние трабекулы и коллекторных канальцев до и после комбинированной технологии оптимизированной YAG-лазерной трабекулостомии. Исходно: большая ось Шлеммова канала – 220 мкм, малая ось – 38 мкм, площадь среза Шлеммова канала: 6 563 мкм<sup>2</sup>. После операции: большая ось Шлеммова канала – 275 мкм, малая ось – 51 мкм, площадь среза Шлеммова канала: 11 010 мкм<sup>2</sup>.

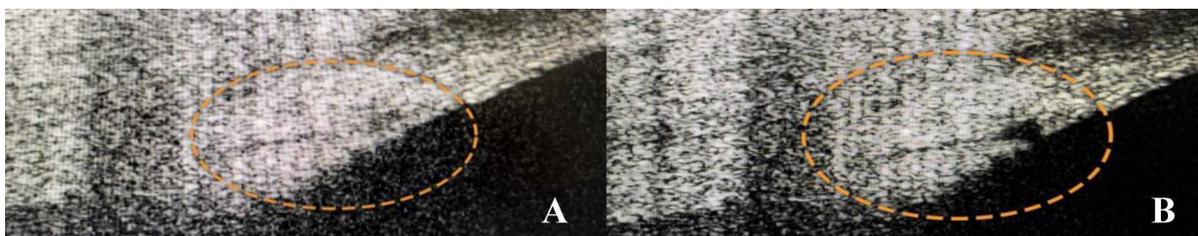


Рис. 1. ОКТ трабекулы и коллекторного канальца до (А) и после (В) комбинированной технологии YAG-лазерной трабекулостомии

После оптимизированной YAG-лазерной трабекулостомии выраженный гипотензивный эффект наблюдался уже на первые сутки после операции и составил 30 %, тогда как при СЛТ по стандартной методике максимальный гипотензивный эффект наблюдался только через 1 мес. после операции и был равен 21,5 %. В течение 1 года отмечалось постепенное снижение гипотензивного эффекта после СЛТ до 17,2 %. После оптимизированной YAG-лазерной трабекулостомии сохранялся гипотензивный эффект – 30 %, который через 2 года наблюдений составил 26,2 % от исходного уровня.

Частота применения комбинированной медикаментозной терапии у пациентов основной группы после оптимизированной YAG-лазерной трабекулостомии была на 17,9 % меньше, чем в контрольной группе. Частота отмены медикаментозной терапии после лазерной хирургии выявлена в 18,4 % случаях, что в 1,8 раза больше, чем у пациентов контрольной группы (10,3 %).

Коэффициент легкости оттока внутриглазной жидкости у основной группы после YAG-лазерной трабекулостомии увеличился на 117 % на следующие сутки после операции и, в отличие от контрольной группы, был значительно выше, сохраняясь в течение года.

В основной (60 глаз) и в контрольной (65 глаз) группах у пациентов интра- и послеоперационных ос-

ложнений не выявлено. При необходимости усиления медикаментозной гипотензивной терапии для достижения индивидуально переносимого ВГД выполнялась повторная СЛТ: в контрольной группе – в 29 случаях (44,6 %); в основной – в 6 случаях (10 %).

При повышении ВГД выше индивидуально переносимого офтальмотонуса на максимальной гипотензивной медикаментозной терапии и прогрессировании глаукомной оптической нейропатии по данным периметрии и ОКТ ДЗН выполнено хирургическое лечение глаукомы в контрольной группе в 9 случаях (13,8 %), а в основной группе – в 4 случаях (6,7 %) (рис. 2, 3).

Абсолютный успех оптимизированной YAG-лазерной трабекулостомии, когда медикаментозная терапия была прекращена, составил 18,3 % и был выше, чем в контрольной группе СЛТ. При этом отмечалось, что относительный успех при оптимизированной технологии достигался на фоне медикаментозной терапии при исходном значении коэффициента легкости оттока от 0,09 мм<sup>3</sup>/мм рт. ст. × мин и выше и при площади среза Шлеммова канала более 2640 мкм<sup>2</sup>. Неудач при проведении оптимизированной YAG-лазерной трабекулостомии был в 2 раза меньше, чем в контрольной группе – в 6,7 % случаев против 13,9 %.



Рис. 2. Динамика изменения ВГД ( $P_0$ ) в основной (оптимизированная YAG-лазерная трабекулостомия) и 2-й контрольной (СЛТ) группах



Рис. 3. Динамика изменения значений коэффициента легкости оттока водянистой влаги ( $C$ ) в основной (оптимизированная YAG-лазерная трабекулостомия) и 2-й контрольной (СЛТ) группах

**ЗАКЛЮЧЕНИЕ**

YAG-лазер и данные ОКТ переднего сегмента глаза позволяют оптимизировать технологию трабекулостомии, предоставляя альтернативное неинвазивное лазерное лечение больных с начальной и развитой стадиями первичной открытоугольной глаукомы.

Комбинированная технология оптимизированной YAG-лазерной трабекулостомии в сравнении с СЛТ позволяет более быстро снизить ВГД до индивидуальных значений, обладает более выраженным и стойким гипотензивным эффектом (30 %), позволяет более

прецизионно выполнять операцию в проекции коллекторных канальцев, используя допустимые значения лазерной энергии.

**СПИСОК ИСТОЧНИКОВ**

1. Национальное руководство по глаукоме: для практикующих врачей. Под ред. Е.А. Егорова, В.П. Еричева. М., 2019. 384 с.
2. Краснов М.М., Акопян В.С., Ильина Т.С. Лазерное лечение первичной глаукомы. *Вестник офтальмологии*. 1982;51:8–22.

3. Wise J.B., Witter S.L. Argon laser therapy for open-angle glaucoma: a pilot study. *Archives of ophthalmology*. 1979;97:319–322. doi: 10.1001/archophth.1979.01020010165017.

4. Rodrigues M.M., Spaeth G.L., Donohoo P. Electron microscopy of argon laser therapy in phakic open-angle glaucoma. *Ophthalmology*. 1982;89:198–210.

5. Ticho U., Zauberman H. Argon laser application to the angle structures in the glaucomas. *Archives of ophthalmology*. 1976;94(1):61–64.

6. Bradley J.M., Anderssohn A.M., Colvis C.M., Parshey D.E. Mediation of laser trabeculoplasty-induced matrix metalloproteinase expression by IL-1beta and TNF-alpha. *Investigative ophthalmology & visual science*. 2000;41(2):422–430.

7. Latina M.A., Park C.H. Selective targeting of trabecular meshwork cells: in vitro studies at pulsed and CW laser interactions. *Experimental eye research*. 1995;60:359–371.

8. Latina M.A., Sibayan S., Dong H. et al. Q-switched 532-nm Nd-YAG selective laser trabeculoplasty (selective laser trabeculoplasty). *Ophthalmol*. 1998;105(11):2082–2090.

9. Иванова Е.С., Туманян Н.Р., Любимова Т.С., Субхангулова Э.А. Селективная лазерная активация трабекулы в лечении пациентов с первичной открытоугольной глаукомой. *Вестник Оренбургского государственного университета*. 2012;12(148):65–68.

10. Соколовская Т.В., Дога А.В., Магарамов Д.А., Кочеткова Ю.А. YAG-лазерная активация трабекулы в лечении больных первичной открытоугольной глаукомой. *Офтальмохирургия*. 2014;1:47.

11. Кочеткова Ю.А., Соколовская Т.В., Дога А.В., Магарамов Д.А. Методы лазерной активации трабекулы в лечении больных первичной открытоугольной глаукомой. *Практическая медицина*. 2013;1-3(70):30–33.

12. Балалин С.В., Фокин В.П. Надпороговая СЛТ в лечении больных открытоугольной глаукомой на фоне псевдоэкзофоллиативного синдрома. *Вестник Тамбовского государственного университета*. 2014;19(4):1083–1085.

13. Балалин А.С., Фокин В.П., Балалин С.В. и др. Первые результаты применения комплексной технологии лазерной хирургии первичной открытоугольной глаукомы. *Вестник ВолГМУ*. 2022;19(2):53–58. doi: 10.19163/1994-9480-2022-19-2-53-58.

14. Wang L.Y., Su G.Y., Wei Z.Y., Zhang Z.J., Liang Q.F. Progress in the basic and clinical research on the Schlemm's canal. *International Journal of Ophthalmology*. 2020;13(5):816–821.

15. Гостева Н.Н., Гостева К.Е. Лазерная трабекулопунктура в лечении первичной открытоугольной глаукомы. *Лазерная медицина*. 2021;25(3S):71.

#### REFERENCES

1. National guidelines for glaucoma: for practitioners. E.A. Egorova, V.P. Elicheva (ed.). Moscow, 2019. 384 p. (In Russ.).

2. Krasnov M.M., Akopyan V.S., Plyina T.S. Laser treatment of primary glaucoma. *Vestnik Oftalmologii = The Russian Annals of Ophthalmology*. 1982;5:18–22. (In Russ.).

3. Wise J.B., Witter S.L. Argon laser therapy for open-angle glaucoma: a pilot study. *Archives of ophthalmology*. 1979;97:319–322. doi: 10.1001/archophth.1979.01020010165017.

4. Rodrigues M.M., Spaeth G.L., Donohoo P. Electron microscopy of argon laser therapy in phakic open-angle glaucoma. *Ophthalmology*. 1982;89:198–210.

5. Ticho U., Zauberman H. Argon laser application to the angle structures in the glaucomas. *Archives of ophthalmology*. 1976;94(1):61–64.

6. Bradley J.M., Anderssohn A.M., Colvis C.M., Parshey D.E. Mediation of laser trabeculoplasty-induced matrix metalloproteinase expression by IL-1beta and TNF-alpha. *Investigative ophthalmology & visual science*. 2000;41(2):422–430.

7. Latina M.A., Park C.H. Selective targeting of trabecular meshwork cells: in vitro studies at pulsed and CW laser interactions. *Experimental eye research*. 1995;60:359–371.

8. Latina M.A., Sibayan S., Dong H. et al. Q-switched 532-nm Nd-YAG selective laser trabeculoplasty (selective laser trabeculoplasty). *Ophthalmol*. 1998;105(11):2082–2090.

9. Ivanova E.S., Tumanyan N.R., Lyubimova T.S., Subkhangulova E.A. Selective laser activation of the trabecula in the treatment of patients with primary open-angle glaucoma. *Vestnik Orenburgskogo gosudarstvennogo universiteta = Vestnik of the Orenburg State University*. 2012;12(148):65–68. (In Russ.).

10. Sokolovskaya T.V., Doga A.V., Magaramov D.A., Kochetkova Yu.A. YAG-laser activation of the trabecula in the treatment of patients with primary open-angle glaucoma. *Oftal'mokhirurgiya = Fyodorov Journal of Ophthalmic Surgery*. 2014;1:47. (In Russ.).

11. Kochetkova Yu. A., Sokolovskaya T. V., Doga A.V., Magaramov D.A. Methods of laser activation of trabecula in treatment of patients with primary open angle glaucoma. *Prakticheskaya meditsina = Practical medicine*. 2013;1-3(70):30–33. (In Russ.).

12. Balalin S.V., Fokin V.P. Suprathreshold SLT in the treatment of patients with open-angle glaucoma associated with pseudoexfoliative syndrome. *Vestnik Tambovskogo gosudarstvennogo universiteta = Bulletin of the Tambov State University*. 2014;19(4):1083–1085. (In Russ.).

13. Balalin A.S., Fokin V.P., Balalin S.V. et al. The first results of the complex laser surgery technology application for primary open-angle glaucoma. *Vestnik Volgogradskogo gosudarstvennogo meditsinskogo universiteta = Journal of Volgograd State Medical University*. 2022;19(2):53–58. (In Russ.) doi: 10.19163/1994-9480-2022-19-2-53-58.

14. Wang L.Y., Su G.Y., Wei Z.Y., Zhang Z.J., Liang Q.F. Progress in the basic and clinical research on the Schlemm's canal. *International Journal of Ophthalmology*. 2020;13(5):816–821.

15. Gosteva N.N., Gosteva K.E. Laser trabeculopuncture in the treatment of primary open angle glaucoma. *Lazernaya meditsina = Laser Medicine*. 2021;25(3S):71. (In Russ.).

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

**Информация об авторах**

*Александр Сергеевич Балалин* – врач-офтальмолог, Микрохирургия глаза имени академика С.Н. Фёдорова, Волгоградский филиал, Волгоград, Россия; a.s.balalin@gmail.com, <http://orcid.org/0000-0002-0941-4184>

*Виктор Петрович Фокин* – доктор медицинских наук, профессор, директор, Микрохирургия глаза имени академика С.Н. Фёдорова, Волгоградский филиал, Волгоград, Россия; fokin@isee.ru, <http://orcid.org/0000-0002-2513-9709>

*Сергей Викторович Балалин* – доктор медицинских наук, профессор кафедры офтальмологии, Институт непрерывного медицинского и фармацевтического образования, Волгоградский государственный медицинский университет; заведующий научным отделом Микрохирургия глаза имени академика С.Н. Фёдорова, Волгоградский филиал, Волгоград, Россия; [s.v.balalin@gmail.com](mailto:s.v.balalin@gmail.com), <http://orcid.org/0000-0002-5250-3692>

*Бента Гайозовна Джаши* – кандидат медицинских наук, заведующая отделением по лечению глаукомы, Микрохирургия глаза имени академика С.Н. Фёдорова, Волгоградский филиал, Волгоград, Россия; bental@yandex.ru, <http://orcid.org/0000-0001-5763-888X>

Статья поступила в редакцию 23.08.2023; одобрена после рецензирования 03.11.2023; принята к публикации 28.11.2023.

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

**Information about the authors**

*Alexander S. Balalin* – ophthalmologist, Eye Microsurgery named after Academician S.N. Fedorov, Volgograd branch, Volgograd, Russia; a.s.balalin@gmail.com, <http://orcid.org/0000-0002-0941-4184>

*Viktor P. Fokin* – Doctor of Medical Sciences, Professor, Director, Academician S.N. Fedorov Eye Microsurgery, Volgograd Branch, Volgograd, Russia; fokin@isee.ru, <http://orcid.org/0000-0002-2513-9709>

*Sergei V. Balalin* – Doctor of Medical Sciences, Professor of the Department of Ophthalmology, Institute of Continuing Medical and Pharmaceutical Education, Volgograd State Medical University; Head of the Scientific Department of Eye Microsurgery named after Academician S.N. Fedorov, Volgograd Branch, Volgograd, Russia; [s.v.balalin@gmail.com](mailto:s.v.balalin@gmail.com), <http://orcid.org/0000-0002-5250-3692>

*Benta G. Jashi* – Candidate of Medical Sciences, Head of the Department for the Treatment of Glaucoma, Eye Microsurgery named after Academician S.N. Fedorov, Volgograd Branch, Volgograd, Russia; bental@yandex.ru, <http://orcid.org/0000-0001-5763-888X>

The article was submitted 23.08.2023; approved after reviewing 03.11.2023; accepted for publication 28.11.2023.

**Сравнительная оценка эффективности реставраций  
в цервикальной области зубов прямым и непрямым методом****С.П. Деревянченко<sup>1</sup>, Ю.А. Македонова<sup>1</sup> ✉, В.Д. Клурфельд<sup>2</sup>,  
Ю.И. Енина<sup>3</sup>, А.В. Севбитов<sup>3</sup>, В.И. Керобян<sup>1</sup>**<sup>1</sup> Волгоградский государственный медицинский университет, Волгоград, Россия<sup>2</sup> Общество с ограниченной ответственностью «Санация», Москва, Россия<sup>3</sup> Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова, Москва, Россия

**Аннотация.** Реставрация цервикальных поражений зубов является одной из самых актуальных проблем современной стоматологии. Дефекты цервикальной области имеют различную этиологию, патофизиологию развития процесса образования дефекта. Метод прямой реставрации дефектов различной этиологии в цервикальной области зуба является наиболее частым методом восстановления. По мнению многих авторов, данный метод не всегда является эффективным. Одной из первоначальных задач в стоматологии является замена утраченной структуры зуба материалом, состав и физические свойства которого аналогичны естественным тканям зуба. Эта цель может быть достигнута с помощью технологии CAD/CAM. Химическая стабильность гибридной керамики обеспечивает не только превосходную биосовместимость, но и хорошие физико-механические и оптические свойства.

**Ключевые слова:** прямая реставрация, непрямая реставрация, вкладка, термоциклирование, абфракционный дефект

ORIGINAL RESEARCHES

Original article

doi: <https://doi.org/10.19163/1994-9480-2023-20-4-44-48>**Comparative evaluation of the effectiveness of restorations  
in the cervical region of teeth by direct and indirect method****S.P. Derevyanchenko<sup>1</sup>, Yu.A. Makedonova<sup>1</sup> ✉, V.D. Klurfeld<sup>2</sup>,  
Yu.I. Enina<sup>3</sup>, A.V. Sevbitov<sup>3</sup>, V. I. Kerobyan<sup>1</sup>**<sup>1</sup> Volgograd State Medical University, Volgograd, Russia<sup>2</sup> Sanation Limited Liability Company, Moscow, Russia<sup>3</sup> I.M. Sechenov First Moscow State Medical University, Moscow, Russia

**Abstract.** Restoration of cervical lesions of teeth is one of the most urgent problems of modern dentistry. Defects of the cervical region have different etiology, pathophysiology of the development of the defect formation process. The method of direct restoration of defects of various etiologies in the cervical region of the tooth is the most frequent method of restoration. According to many authors, this method is not always effective. One of the initial tasks in dentistry is to replace the lost tooth structure with a material whose composition and physical properties are similar to the natural tissues of the tooth. This goal can be achieved using CAD/CAM technology. The chemical stability of hybrid ceramics provides not only excellent biocompatibility, but also good physical, mechanical and optical properties.

**Keywords:** direct restoration, indirect restoration, tab, thermal cycling, abfraction defect

**ВВЕДЕНИЕ**

В цервикальной области зуба различают несколько форм поражений эмали и дентина: кариозные и некариозные дефекты. Такой диагноз, как «некариозные поражения твердых тканей зубов», применяется давно, однако общепринятой терминологии по настоящее время нет и в разных странах для обозначения этой патологии пользуются различными номенклатурами [1].

По мнению авторов Н.А. Юдиной, О.В. Юриса (2014), в МКБ-10 (1997) некариозные поражения зубов внесены в пункт К.03. Но такие диагнозы, как К03.2

эрозия зубов, (К03.1) истирание зубов (клиновидный дефект), «абфракционный дефект», не выносятся в отдельную категорию, что позволяет говорить об обособлении терминологии [2]. По данным исследования И.М. Макеевой (2012), сложности в создании единой номенклатуры свидетельствуют о том, что этиология клиновидного дефекта не выяснены окончательно [3].

Неверная диагностика заболеваний в цервикальной области зуба приводит к выбору неправильных методов профилактики и лечения, влекущих за собой развитие осложнений и новой патологии [4].

При повышенных иллюзионных нагрузках в цервикальной зоне зуба появляется напряжение на изгиб, что приводит к выталкиванию ионов кальция из кристаллической решетки гидроксиапатита. Также реставрация цервикальной области подвергается различным видам нагрузок – одна из которых – температурные колебания в полости рта [5].

При восстановлении поражений эмали и дентина в пришеечной части зуба основной задачей стоматолога становится выбор метода реставрации в конкретной клинической ситуации, оправданного эстетически, биомеханически и эргономически [6].

Изучая различные доступные литературные источники, выяснили, что метод пломбирования не может решить проблему восстановления формы и функции зубов надежно и надолго. Поэтому стремление специалистов к поиску новых биологически инертных материалов и новых методов восстановления цервикальных поражений актуально по-прежнему [7].

Для решения этих задач несколькими производителями в последние годы были разработаны материалы, которые можно отнести к группе материалов «гибридная керамика». Данная керамика сочетает в себе положительные свойства керамики, а также все плюсы композитных материалов. Все достоинства поливошпатной керамики и композита объединили в машинную технологию в виде CAD/CAM для изготовления реставраций [8]. Сочетание высокой прочности на изгиб керамики и модуля упругости композита дает возможность использовать гибридную керамику в тех клинических ситуациях, где необходима способность реставрации поглощать жевательные нагрузки, то есть применять в местах повышенных нагрузок в цервикальной зоне зуба [9, 10].

Нами изучено влияние термоциклических нагрузок на состояние границы «пломба – зуб». В эксперименте доказано, реставрация из гибридной керамики непрямым методом более устойчива к термоциклическим нагрузкам.



Рис. 1. Термостат с исследуемыми образцами

## ЦЕЛЬ РАБОТЫ

Провести сравнительную оценку качества краевого прилегания «вкладка – зуб» и «пломба – зуб» до и после термоциклирования зубов, восстановленных в цервикальной области с кариозными и некариозными дефектами.

## МЕТОДИКА ИССЛЕДОВАНИЯ

Объектами исследования были 40 удаленных зубов с абфракционными дефектами и кариесом зубов V класса по Блеку (в равных частях). Перед реставрацией зубы были обработаны оксидом алюминия с размером частиц 27 мкм при помощи аппарата для пескоструйной обработки. Тестовые образцы были разделены на 2 группы в соответствии со способом реставрации: 1-я группа зубов, которые были восстановлены вкладками из гибридной керамики, 10 зубов с абфракционным дефектом и 10 зубов с кариесом соответственно; и 2-я группа – зубы, которые были восстановлены путем прямой реставрации в адгезивной технике композитным пломбировочным материалом, по 10 зубов в зависимости от дефекта.

Следующим этапом было погружение всех образцов в дистиллированную воду на сутки с постоянной температурой 37 градусов (рис. 1).

В рамках проводимых исследований на территории Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Технологический институт сверхтвёрдых и новых углеродных материалов» разработано устройство для проведения термоциклирования испытуемых образцов. Устройство состоит из двух моторизованных переводчиков на шаговых двигателях, которые управляются с компьютера. Имеется два стакана воды для имитации состояния полости рта. Первый стакан – «горячий», со средней температурой 60 °С, второй стакан – «холодный», со средней температурой 5 °С. Возможное отклонение температуры составляет 1 °С (рис. 2).

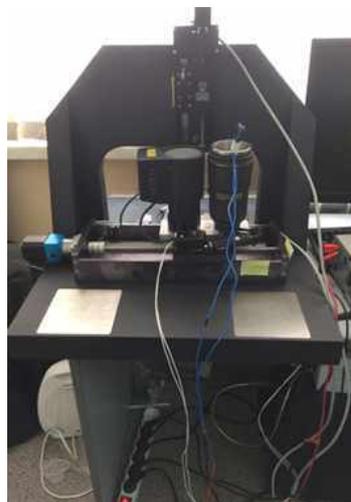


Рис. 2. Аппарат для термоциклирования

Для первого этапа исследования половину образцов (по 5 зубов с прямой композитной реставрацией с кариесом абфракционным дефектом, и по 5 зубов, восстановленных с помощью вкладок из гибридной керамики) погружали в метиленовый синий для окрашивания. Остальные 10 образцов проходили термоциклирование, после чего также были окрашены метиленовым синим.

Термоциклирование проводили по следующей схеме: испытуемые зубы опускали в «холодный стакан» и выдерживали их 30 с, затем извлекали и 30 с при температуре в лаборатории, после образцы опускали в «горячий стакан» на 30 с. Выполненную последовательность погружений принимали за один цикл. Таких циклов проведено 1500 в течение 14 дней в соответствии с российским стандартом ГОСТ Р 51202-98, п.6.3 (что соответствует нагрузке, испытываемой реставрацией в течение одного года эксплуатации).

Окрашивание в 2%-м растворе метиленового синего выполняли для выявления нарушений прилегания краев прямых и не прямых реставраций до и после термоциклирования. Образцы выдерживались в красителе в течение 2 часов при температуре 37 °С.

На следующем этапе исследования образцы зубов были разрезаны по сагиттали для изучения

глубины проникновения красящего вещества между реставрациями (вкладками и пломбами) и стенкой зуба. В процессе выполняемой работы велся фотопротокол каждого этапа. Фотографии выполнены при увеличении в 20 раз.

### РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

После проводимых исследований по изучению эффективности реставраций получены результаты: прокрашивания не выявлены ни в одной группе. Дефект краевого прилегания реставраций выявлен в группе реставраций композитным материалом после эмитации годового функционирования зубов. В группе с некариозными дефектами нарушения краевого прилегания выявлено в 80,0 % случаях, и в группе с кариозными – 20,0% соответственно. Результаты исследования представлены в таблице.

Прокрашивания в группе реставраций композитным материалом визуализируется не только по краю, но и по дну полости (рис. 3).

Прокрашивания в группе реставраций композитным материалом кариозного дефекта произошло в меньшей степени и проявилось по краю и по стенке реставраций (рис. 4).

Результаты исследований по изучению эффективности реставраций, %

Образцы	I группа. Реставрация композитным материалом		II группа. Реставрация гибридной керамикой	
	абфракционный дефект	кариес дентина	абфракционный дефект	кариес дентина
Без термоциклирования	0	0	0	0
После термоциклирования	80	20	0	0



Рис. 3. Граница «прямая реставрация – абфракционный дефект», окрашивание после термоциклирования

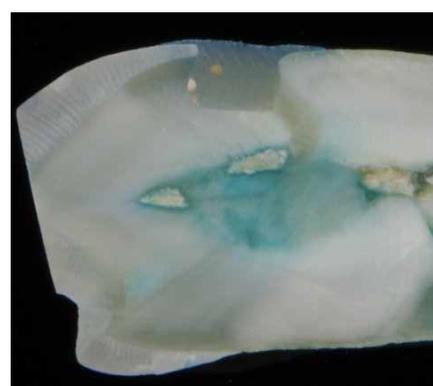


Рис. 4. Граница «прямая реставрация – кариозный дефект», окрашивание после термоциклирования

### ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Выполненное окрашивание образцов зубов показало, что с наибольшей вероятностью можно прогнозировать выпадение или возникновение дефекта

в течение эксплуатации композитной реставрации при лечении абфракционных дефектов, нежели кариеса дентина. Гибридно-керамические вкладки по окончании термоциклирования нарушения краевого

прилегания ни в одной группе исследования не показали, что позволяет нам спрогнозировать длительную эксплуатацию подобных реставраций с сохранением эстетических свойств и качества.

#### СПИСОК ИСТОЧНИКОВ

1. Fabianna da Conceição Dantas de Medeiros, Marquiony Marques Santos, Isaac Jordão de Souza Araújo, Isabela Pinheiro Cavalcanti Lima. Clinical evaluation of two materials in the restoration of abfraction lesions. *Brazilian Journal of Oral Sciences*. 2015;14(4):287–293. doi: 10.1590/1677-3225v14n4a07.
2. Юдина Н.А., Юрис О.В. Этиология и эпидемиология абфракционных дефектов зубов. *Медицинский журнал*. 2014;4:38–43.
3. Макеева И.М., Шевелюк Ю.В. Роль абфракции в возникновении клиновидных дефектов зубов. *Стоматология*. 2012;1:65–69. PMID: 22696796
4. Sabrah A.H., Turssi C.P., Lippert F. et al. 3D-Image analysis of the impact of toothpaste abrasivity on the progression of simulated non-carious cervical lesions. *Journal of Dentistry*. 2018;73:14–18. doi: 10.1016/j.jdent.2018.03.012.
5. Michael J.A., Townsend G.C., Greenwood L.F., Kaidonis J.A. Abfraction: separating fact from fiction. *Australian Dental Journal*. 2009;54(1):2–8. doi: 10.1111/j.1834-7819.2008.01080.x.
6. Фищев С.Б., Климов А.Г., Севастьянов А.В. и др. Кариес зубов: учебное пособие для студентов стоматологических факультетов медицинских вузов. СПб.: СпецЛит, 2016. 47 с.
7. Nascimento M.M., Dilbone D.A., Pereira P.N.R. et al. Abfraction lesions: etiology, diagnosis, and treatment options. *Clinical, Cosmetic and Investigational Dentistry*. 2016;8:79–87. doi: 10.2147/CCIDE.S63465.
8. Mörmann W.H., Stawarczyk B., Ender A. et al. Wear characteristics of current aesthetic dental restorative CAD/CAM materials: Two-body wear, gloss retention, roughness and Martens hardness. *Journal of the Mechanical Behavior of Biomedical Materials*. 2013;20:113–125. doi: 10.1016/j.jmbbm.2013.01.003.
9. Sampaio C.S., Rodrigues R.V., Souza-Junior E.J., Freitas A.Z. Effect of Restorative System and Thermal Cycling on the Tooth-Restoration Interface – OCT Evaluation. *Operative Dentistry*. 2016;41(2):162–170. doi: 10.2341/14-344-L
10. Staninec M., Tsuji G.H. Restoration of non-carious cervical lesions with ceramic inlays: A possible model for clinical testing of adhesive cements. *Dental Hypotheses*. 2012;3(4):155–158. doi: 10.4103/2155-8213.106842.

#### REFERENCES

1. Fabianna da Conceição Dantas de Medeiros, Marquiony Marques Santos, Isaac Jordão de Souza Araújo, Isabela Pinheiro Cavalcanti Lima. Clinical evaluation of two materials in the restoration of abfraction lesions. *Brazilian Journal of Oral Sciences*. 2015;14(4):287–293. doi: 10.1590/1677-3225v14n4a07.
2. Yudina N.A., Yuris O.V. Aetiology and epidemiology of abfraktsionny defects of teeth. *Meditsinskii zhurnal = Medical Journal*. 2014;4:38–43. (In Russ.).
3. Makeeva I.M., Sheveliuk Iu.V. The role of abfraction in the aetiology of wedge-shaped defects. *Stomatologiya*. 2012;1:65–69. PMID: 22696796. (In Russ.).
4. Sabrah A.H., Turssi C.P., Lippert F. et al. 3D-Image analysis of the impact of toothpaste abrasivity on the progression of simulated non-carious cervical lesions. *Journal of Dentistry*. 2018;73:14–18. doi: 10.1016/j.jdent.2018.03.012.
5. Michael J.A., Townsend G.C., Greenwood L.F., Kaidonis J.A. Abfraction: separating fact from fiction. *Australian Dental Journal*. 2009;54(1):2–8. doi: 10.1111/j.1834-7819.2008.01080.x.
6. Fischev S.B., Klimov A.G., Sevastyanov A.V. et al. Dental caries: a textbook for students of dental faculties of medical universities. Saint Petersburg, SpetsLit Publ., 2016. 47 p. (In Russ.).
7. Nascimento M.M., Dilbone D.A., Pereira P.N.R. et al. Abfraction lesions: etiology, diagnosis, and treatment options. *Clinical, Cosmetic and Investigational Dentistry*. 2016;8:79–87. doi: 10.2147/CCIDE.S63465.
8. Mörmann W.H., Stawarczyk B., Ender A. et al. Wear characteristics of current aesthetic dental restorative CAD/CAM materials: Two-body wear, gloss retention, roughness and Martens hardness. *Journal of the Mechanical Behavior of Biomedical Materials*. 2013;20:113–125. doi: 10.1016/j.jmbbm.2013.01.003.
9. Sampaio C.S., Rodrigues R.V., Souza-Junior E.J., Freitas A.Z. Effect of Restorative System and Thermal Cycling on the Tooth-Restoration Interface – OCT Evaluation. *Operative Dentistry*. 2016;41(2):162–170. doi: 10.2341/14-344-L
10. Staninec M., Tsuji G.H. Restoration of non-carious cervical lesions with ceramic inlays: A possible model for clinical testing of adhesive cements. *Dental Hypotheses*. 2012;3(4):155–158. doi: 10.4103/2155-8213.106842.

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

#### Информация об авторах

Светлана Павловна Деревянченко – кандидат медицинских наук, доцент кафедры пропедевтики стоматологических заболеваний, Волгоградский государственный медицинский университет, Волгоград, Россия, [svetka62@yandex.ru](mailto:svetka62@yandex.ru)

Юлия Алексеевна Македонова – доктор медицинских наук, доцент, заведующий кафедрой стоматологии, Институт непрерывного медицинского и фармацевтического образования, Волгоградский государственный медицинский университет, Волгоград, Россия; [mihai-m@yandex.ru](mailto:mihai-m@yandex.ru), <https://orcid.org/0000-0002-5546-8570>

Владимир Дмитриевич Клурфельд – генеральный директор, Общество с ограниченной ответственностью «Санация», Москва, Россия; [Sanazia@mail.ru](mailto:Sanazia@mail.ru), <https://orcid.org/0009-0000-5679-5437>

*Юлианна Ивановна Енина* – кандидат медицинских наук, доцент кафедры пропедевтики стоматологических заболеваний, Институт стоматологии имени Е.В. Боровского, Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова, Москва, Россия; enina\_yu\_i@staff.sechenov.ru, <https://orcid.org/0000-0003-2511-9027>

*Андрей Владимирович Севбитов* – доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой пропедевтики стоматологических заболеваний, Институт стоматологии имени Е.В. Боровского, Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова, Москва, Россия; sevbitov\_a\_v@staff.sechenov.ru, <https://orcid.org/0000-0002-8247-3586>

*Виктория Игоревна Керобян* – студентка стоматологического факультета, Волгоградский государственный медицинский университет, Волгоград, Россия; vkerobyuan@inbox.ru, <https://orcid.org/0009-0002-0848-7952>

Статья поступила в редакцию 16.06.2023; одобрена после рецензирования 31.10.2023; принята к публикации 28.11.2023.

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

**Information about the authors**

*Svetlana P. Derevyanchenko* – Candidate of Medical Sciences, Associate Professor of the Department of Propaedeutics of Dental Diseases, Volgograd State Medical University, Volgograd, Russia, [cvetka62@yandex.ru](mailto:cvetka62@yandex.ru)

*Yulia A. Makedonova* – MD, Associate Professor, Head of the Department of Dentistry, Institute of Continuing Medical and Pharmaceutical Education, Volgograd State Medical University, Volgograd, Russia; [mihai-m@yandex.ru](mailto:mihai-m@yandex.ru), <https://orcid.org/0000-0002-5546-8570>

*Vladimir D. Klurfeld* – General Director, Sanation Limited Liability Company, Moscow, Russia; [Sanazia@mail.ru](mailto:Sanazia@mail.ru), <https://orcid.org/0009-0000-5679-5437>

*Yulianna I. Enina* – Candidate of Medical Sciences, Associate Professor of the Department of Propaedeutics of Dental Diseases, E.V. Borovsky Institute of Dentistry, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University, Moscow, Russia; enina\_yu\_i@staff.sechenov.ru, <https://orcid.org/0000-0003-2511-9027>

*Andrey V. Sevbitov* – Doctor of Medical Sciences, Professor, Head of the Department of Propaedeutics of Dental Diseases, E.V. Borovsky Institute of Dentistry, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University, Moscow, Russia; sevbitov\_a\_v@staff.sechenov.ru, <https://orcid.org/0000-0002-8247-3586>

*Victoria I. Kerobyuan* – student of the Faculty of Dentistry, Volgograd State Medical University, Volgograd, Russia; vkerobyuan@inbox.ru, <https://orcid.org/0009-0002-0848-7952>

The article was submitted 16.06.2023; approved after reviewing 31.10.2023; accepted for publication 28.11.2023.

## Клинические возможности применения метода фотостатической биометрии гипсовых моделей челюстей

Д.С. Дмитриенко<sup>1</sup>, В.В. Шкарин<sup>1</sup>, И.В. Фомин<sup>2</sup>, Т.Д. Дмитриенко<sup>1</sup> ✉

<sup>1</sup> Волгоградский государственный медицинский университет, Волгоград, Россия

<sup>2</sup> Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова, Москва, Россия

**Аннотация.** Разработка современных методов биометрии является актуальной задачей клинической стоматологии.

**Цель.** Определить клинические возможности применения метода фотостатической биометрии гипсовых моделей челюстей. **Материал и методы.** Ретроспективное исследование проведено на 46 парах гипсовых моделей челюстей с физиологическим прикусом. Биометрию моделей челюстей из гипса проводили по общепринятым методикам. Метод фотостатической биометрии моделей челюстей основан на фотографировании моделей с линейкой для удобства последующего масштабирования. На фотографии наносили ориентиры и реперные линии в различных направлениях. **Результаты.** Глубина зубной дуги, или молярная сагитталь верхней дуги при измерении на моделях составляла  $(44,16 \pm 1,14)$  мм, а на фотографии –  $47,31 \pm 1,29$  ( $p < 0,05$ ). На нижней челюсти размеры составили  $(44,86 \pm 1,05)$  и  $(40,46 \pm 1,2)$  мм соответственно ( $p < 0,05$ ). Различия размеров глубины дуги объясняется сложностью биометрии гипсовых моделей и определения ориентира (условной трансверсали) с использованием обычного штангенциркуля и линейки. Углы ротации вторых моляров составили в среднем  $(15,01 \pm 0,21)$  градуса на верхней челюсти и  $(12,49 \pm 0,18)$  градуса на нижней дуге. Первые верхние моляры были ротированы на  $(19,96 \pm 0,22)$  градуса, а нижние несколько меньше –  $(17,52 \pm 0,16)$  градуса. **Заключение.** Таким образом, метод фотостатической биометрии гипсовых моделей челюстей может быть использован в качестве дополнительного исследования, предназначенного для оценки положения ключевых зубов и межрезцово-очечной точки при наложении на модель различных геометрических фигур и шаблона индивидуализированной зубной дуги, что позволяет определить углы ротации зубов.

**Ключевые слова:** размеры зубных дуг, физиологическая окклюзия, биометрия, фотостатические методы исследования в ортодонтии

ORIGINAL RESEARCHES

Original article

doi: <https://doi.org/10.19163/1994-9480-2023-20-4-49-53>

## Clinical possibilities of applying the method of photostatic biometrics of plaster models of jaws

D.S. Dmitrienko<sup>1</sup>, V.V. Shkarin<sup>1</sup>, I.V. Fomin<sup>2</sup>, T.D. Dmitrienko<sup>1</sup> ✉

<sup>1</sup> Volgograd State Medical University, Volgograd, Russia

<sup>2</sup> First Moscow State Medical University named after I.M. Sechenov, Moscow, Russia

**Abstract.** The development of modern methods of biometrics is an urgent task of clinical dentistry. Aim. To determine the clinical possibilities of applying the method of photostatic biometrics of plaster models of jaws. **Material and methods.** A retrospective study was conducted on 46 pairs of plaster jaw models with physiological occlusion. Biometrics of jaw models from plaster was carried out according to generally accepted methods. The method of photostatic biometrics of jaw models is based on photographing models with a ruler for the convenience of subsequent scaling. The photo was marked with landmarks and reference lines in various directions. **Results.** The depth of the dental arch, or molar sagittal of the upper arch, when measured on the models was  $(44.16 \pm 1.14)$  mm, and in the photo –  $47.31 \pm 1.29$  ( $p < 0.05$ ). On the lower jaw, the dimensions were  $(44.86 \pm 1.05)$  mm and  $(40.46 \pm 1.2)$  mm, respectively ( $p < 0.05$ ). The differences in the size of the arc depth are explained by the complexity of the biometrics of plaster models and the determination of the landmark (conditional transversal) using a conventional caliper and ruler. Rotation angles of the second molars averaged  $(15.01 \pm 0.21)$  degrees on the upper jaw and  $(12.49 \pm 0.18)$  degrees on the lower arch. The first upper molars were rotated at  $(19.96 \pm 0.22)$  degrees, and the lower ones were slightly smaller  $(17.52 \pm 0.16)$  degrees. **Conclusion.** Thus, the method of photostatic biometrics of plaster models of jaws can be used as an additional study designed to assess the position of key teeth and interstitial point when superimposed on the model of various geometric shapes and the template of the individualized dental arch and allows you to determine the angles of rotation of the teeth.

**Keywords:** the size of the dental arches, physiological occlusion, biometrics, photostatic research methods in orthodontics

## ВВЕДЕНИЕ

Методы биометрической диагностики является основой многих диагностических мероприятий в клинической ортодонтии и протетической стоматологии. При этом предложены многочисленные ориентиры для измерений, отвечающие требованиям поставленных исследователями задач [1].

Нередко специалисты проводят сравнительный анализ биометрии зубных дуг с измерениями на голове, лице и, в частности, его гнатической части [2]. Оценивается соразмерность аркадных параметров с суставными условными фигурами, образованными линиями, соединяющими полюса суставных головок [3].

Многочисленными исследованиями специалистами доказана типологическая вариабельность зубных дуг и представлены их основные размеры в различных направлениях, как в норме, так и при аномалиях окклюзии [4].

Отмечены особенности вертикальных параметров, как в норме, при разных типах роста челюстей, так и при патологии, обусловленной изменением вертикальных параметров гнатического отдела лица [5].

Наиболее распространенным методом исследования гипсовых моделей челюстей является одонтометрический анализ, с учетом групповой принадлежности зубов [6]. В одонтометрии показатели нередко определяют половые признаки индивидуумов, на что указывают специалисты [7]. При этом исследователи отмечают, что при измерении зубов, как на гипсовых моделях, так и непосредственно в полости рта, достоверных различий не отмечается.

Оценивая параметры зубочелюстных дуг, специалисты определили особенности морфологического строения при сопутствующей соматической патологии, в частности, при дисплазии соединительной ткани [8]. В данной работе представлены некоторые фенотипические проявления дисплазии в зубочелюстной системе.

Методы исследования гипсовых моделей челюстей являются неотъемлемой частью диагностических мероприятий при врожденной патологии зубочелюстной области, особенно при расщелинах верхней губы и альвеолярного отростка [9].

В последнее время, в связи с развитием цифровой фотографии, широкое распространение получили методы фотостатического анализа различных отделов зубочелюстной системы. Цифровизация основных параметров осуществляется при использовании компьютерной томографии [10]. Показаны особенности измерения суставного пространства и расположения костных структур сочленения с учетом анатомической вариабельности гнатофациальных структур [11].

При изучении расположения зубов и оценки их ротации в зубной дуге при различных типологических вариантах отмечена незаменимая роль исследования по фотографиям моделей, полученных в окклюзионной норме [12]. Особенности изменения положения зубов в ходе ортодонтического лечения уделяется специалистами в ходе экспериментальных исследований [13]. Показаны методы анализа зубных дуг при наличии деформаций в горизонтальном направлении, как по сагиттали, так и по трансверсали [14].

Большая часть биометрических исследований, как показывает анализ литературных наблюдений, проводится с использованием гипсовых моделей, получаемых на разных этапах лечения. К тому же модели челюстей нередко фотографируют и используют в архивных целях. В то же время практически недостаточно сведений о применении метода фотоанализа масштабированных гипсовых моделей челюстей в клинической ортодонтии, что определяет цель работы.

## ЦЕЛЬ РАБОТЫ

Определить клинические возможности применения метода фотостатической биометрии гипсовых моделей челюстей.

## МЕТОДИКА ИССЛЕДОВАНИЯ

Ретроспективное исследование проведено на 46 парах гипсовых моделей челюстей с физиологическим прикусом из музея кафедры. Биометрию моделей челюстей из гипса проводили по общепринятым методикам с использованием штангенциркуля-одонтометра, ножки которого были заостренными, что позволяло их размещать в межзубных промежутках. Учитывая рекомендации специалистов, измерения зубов проводили между наиболее удаленными точками проксимальных сторон и в вестибулярно-лингвальном направлении. Результаты одонтометрии позволяли определить длину зубной дуги как сумму мезиально-дистальных размеров коронок. Модуль моляров, определяющий дентальный тип (макро-/микродонтизм) рассчитывали через полусуммы сагиттального и трансверсального диаметров коронок моляров. Ориентирами для измерения зубных дуг были рвущие бугры клыков, межрецовая (центральная точка) и дистальные бугорки вторых моляров вблизи вестибулярно-окклюзионного контура.

Метод фотостатической биометрии гипсовых моделей челюстей основан на фотографировании моделей с линейкой для удобства последующего масштабирования. На фотографии наносили ориентиры и реперные линии в различных направлениях. Точки для измерения определяют исследователь самостоятельно с учетом намеченных задач (рис. 1).

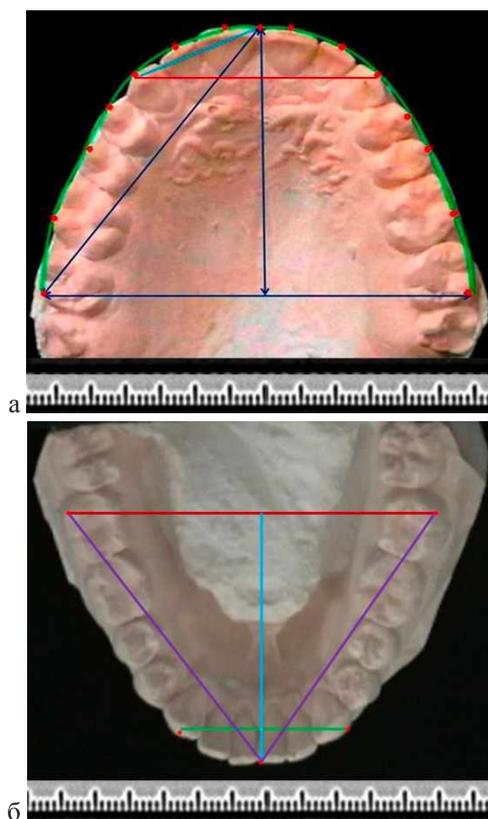


Рис. 1. Фотографии гипсовых моделей верхней (а) и нижней (б) челюсти с нанесенными ориентирами для биометрии и построения геометрических фигур

В соответствии с задачами настоящего исследования на фотографии основным ориентиром

была постериальная трансверсаль (ширина между вторыми молярами), которая считается относительно стабильным ориентиром в биометрии зубных дуг. Точка, расположенная на середине указанной линии, позволяла построить условную срединную сагитталь (перпендикуляр) которая при физиологической форме арки проходила между центральными резцами. Диагональные размеры дуги и переднего сектора измеряли от резцовой точки до молярного и клыкового ориентиров.

Углы ротации зубов определяли по отношению к трансверсальной линии зубной арки. При этом условная вестибулярно-лингвальная линия коронки зуба соединяла срединные точки вестибулярного и лингвального окклюзионного контура.

Проводили сравнительный анализ диагональных, широтных и передне-задних размеров зубных арок, с последующим сравнительным анализом фотостатической и общепринятой биометрии.

Полученные данные анализировали с использованием статистических программ, адаптированных к таблицам Excel.

### РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Сравнительный анализ результатов биометрии на гипсовых моделях и с использованием метода фотостатической биометрии показал, что наиболее достоверные различия были получены по результатам одонтометрии, а разница в размерах составляла  $(2,93 \pm 0,91)$  мм на верхней челюсти и  $(3,49 \pm 0,73)$  мм на нижней дуге (табл.).

#### Результаты сравнительной биометрии зубных дуг

Проводимые измерения	Размеры при биометрии, мм			
	на гипсовых моделях челюсти		На фотографиях зубной дуги	
	верхней	нижней	верхней	нижней
Клыковая трансверсаль	$37,12 \pm 0,72$	$29,07 \pm 0,48$	$36,66 \pm 0,84$	$28,74 \pm 0,53$
Молярная трансверсаль	$60,70 \pm 1,42$	$54,73 \pm 1,37$	$59,98 \pm 1,75$	$54,25 \pm 1,63$
Клыковая диагональ	$20,41 \pm 0,38$	$15,49 \pm 0,21$	$20,19 \pm 0,32$	$15,28 \pm 0,16$
Молярная диагональ	$55,31 \pm 1,34$	$51,32 \pm 1,37$	$53,86 \pm 1,39$	$50,22 \pm 1,35$
Клыковая сагитталь	$9,58 \pm 0,34$	$5,73 \pm 0,23$	$8,48 \pm 0,26$	$5,08 \pm 0,16$
Молярная сагитталь	$44,16 \pm 1,14$	$44,86 \pm 1,05$	$47,31 \pm 1,29$	$40,46 \pm 1,23$
Сумма 14 зубов	$114,12 \pm 1,11$	$107,66 \pm 0,62$	$111,19 \pm 1,23$	$104,16 \pm 0,64$

Средняя величина ширины зубных дуг, измеряемая между вторыми молярами на моделях челюстей из гипса, составляла на верхней челюсти  $(60,70 \pm 1,42)$  мм. А на нижней зубной арке она была  $(54,73 \pm 1,37)$  мм. При анализе указанного параметра на фотографиях моделей показатель на верхней и нижней челюсти составил  $(54,73 \pm 1,37)$  и  $(54,25 \pm 1,63)$  мм соответственно.

Средняя величина межклыковой трансверсали, по данным биометрии моделей челюстей из гипса, составляла на верхней челюсти  $(37,12 \pm 0,72)$  мм. А на нижней зубной арке  $(29,07 \pm 0,48)$  мм. При анализе указанного параметра на фотографиях моделей показатель на верхней и нижней челюсти составил  $(36,66 \pm 0,84)$  и  $(28,74 \pm 0,53)$  мм соответственно.

Величина клыковой диагонали верхней дуги при измерении непосредственно на моделях составила  $(20,41 \pm 0,38)$  мм, а фотостатический анализ показал, что диагональ переднего сектора дуги была  $(20,19 \pm 0,32)$  мм и достоверных различий при измерении с использованием различных методов нами не отмечено ( $p > 0,05$ ). Аналогичная ситуация была отмечена и при измерении резцово-молярного расстояния по диагонали.

Глубина зубной дуги, или молярная сагитталь верхней дуги, при измерении на моделях составляла  $(44,16 \pm 1,14)$  мм, а на фотографии –  $(47,31 \pm 1,29)$  мм ( $p < 0,05$ ). На нижней челюсти размеры составили  $(44,86 \pm 1,05)$  и  $(40,46 \pm 1,2)$  мм соответственно ( $p < 0,05$ ). Отличия размеров по глубине переднего сектора дуги были менее выражены, что связано с ее малыми размерами. Различия размеров глубины дуги объясняется сложностью биометрии гипсовых моделей и определения ориентира (условной трансверсали) с использованием обычного штангенциркуля и линейки.

Метод фотостатической биометрии позволял определить углы ротации зубов, что сложно было сделать на обычной гипсовой модели без применения необходимого одонтометрического инструментария. В связи с этим указанный параметр измеряли только с использованием метода фотостатической биометрии.

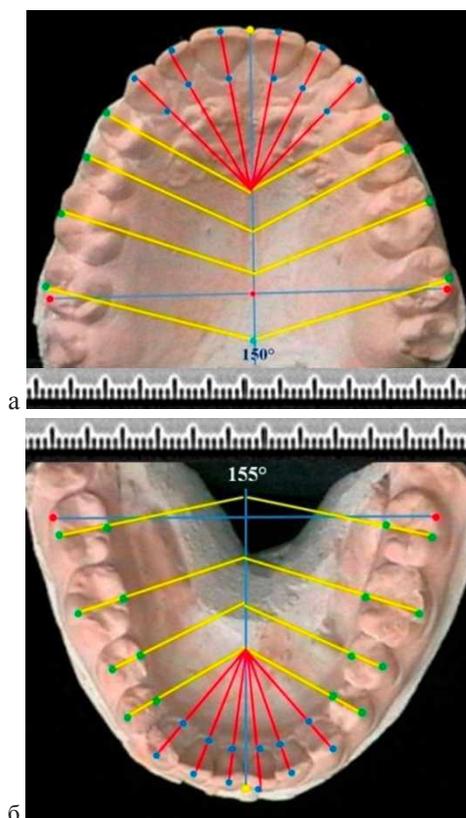


Рис. 2. Фотографии гипсовых моделей верхней (а) и нижней (б) челюсти с нанесенными реперными линиями для определения углов ротации

В исследуемой группе углы ротации вторых моляров составили в среднем  $(15,01 \pm 0,21)$  градуса на верхней челюсти и  $(12,49 \pm 0,18)$  градуса на нижней дуге. Первые верхние моляры были ротированы на  $(19,96 \pm 0,22)$  градуса, а нижние несколько меньше –  $(17,52 \pm 0,16)$  градуса.

Ротация вторых верхних премоляров к условной трансверсали составляла по  $(25,08 \pm 0,16)$  градуса с каждой стороны дуги и практически не отличалась от величины ротации первых нижних моляров, которая составляла  $(24,99 \pm 0,19)$  градуса ( $p > 0,05$ ). Вторые нижние премоляры были ротированы на  $(22,52 \pm 0,17)$  градуса, а верхние первые премоляры – на  $(26,48 \pm 0,19)$  градуса.

Ротация верхних клыков к условной трансверсали составляла по  $(45,02 \pm 0,31)$  градуса, а на нижней дуге искомая величина составляла  $(47,49 \pm 0,28)$  градуса и показатели достоверно отличались ( $p < 0,05$ ).

Результаты исследования показали, что метод фотостатической биометрии гипсовых моделей не позволяет проводить исследования, направленные на определение размеров апикальных базисов, параметров твердого неба и имеются погрешности при одонтометрии, в частности мезиально-дистальных и вестибулярно-язычных размеров. Впрочем, данный метод и не предназначен для указанных измерений.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, метод фотостатической биометрии гипсовых моделей челюстей может быть использован в качестве дополнительного исследования, предназначенного для оценки положения ключевых зубов и межрезцовой точки при наложении на модель различных геометрических фигур и шаблона индивидуализированной зубной дуги.

## СПИСОК ИСТОЧНИКОВ / REFERENCES

1. Domenyuk D.A., Vedeshina E.G., Dmitrienko S.V. 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.
2. 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.
3. Domenyuk D.A., Tefova K., Dmitrienko T.D. et al. Modern X-ray diagnostics potential in studying morphological features of the temporal bone mandibular fossa. *Archiv EuroMedica*. 2020;10(1):118–127.
4. Fischev S.B., Puzdyryova M.N., Dmitrienko S.V. et al. Morphological features of dentofacial area in peoples with dental arch issues combined with occlusion anomalies. *Archiv EuroMedica*. 2019;9(1):162–163.
5. Domenyuk D.A., Vedeshina E.G., Dmitrienko S.V. 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.

6. Shkarin V.V., Grinin V.M., Halfin R.A., Domenyuk D.A. Specific features of transversal and vertical parameters in lower molars crowns at various dental types of arches. *Archiv EuroMedica*. 2019;9(2):174–181.

7. Shkarin V.V., Domenyuk D.A., Lepilin A.V., Fomin I.V. Odontometric indices fluctuation in people with physiological occlusion. *Archiv EuroMedica*. 2018;8(1):12–18.

8. Harutyunyan Yu., Kondratyeva T.S., Domenyuk D.A., Domenyuk S.D. Undifferentiated connective tissue dysplasia as a key factor in pathogenesis of maxillofacial disorders in children and adolesce. *Archiv EuroMedica*. 2020;10(2):83–94.

9. Porfiriadis M.P., Domenyuk D.A., Budaychiev G.M.-A. Dentoalveolar specifics in children with cleft palate during primary occlusion period. *Archiv EuroMedica*. 2018; 8(1):33–34.

10. Доменюк Д.А., Коробкеев А.А., Дмитриенко Т.Д. и др. Анатомо-топографические особенности височно-нижне-

челюстных суставов при различных типах нижнечелюстных дуг. *Медицинский вестник Северного Кавказа*. 2019;14(2): 363–367. doi: <http://dx.doi.org/10.14300/mnnc.2019.14089>.

11. Domenyuk D.A., Dmitrienko S.V., Domenyuk S.D., Kharatyunyan Yu. Structural arrangement of the temporomandibular joint in view of the constitutional anatomy. *Archiv EuroMedica*. 2020;10(1):128–138.

12. Shkarin V.V., Grinin V.M., Halfin R.A. et al. Specific features of grinder teeth rotation at physiological occlusion of various gnathic dental arches. *Archiv EuroMedica*. 2019; 9(2):168–173.

13. Доменюк Д.А., Давыдов Б.Н., Дмитриенко С.В. и др. Изменение морфологического состояния тканей пародонтального комплекса в динамике ортодонтического перемещения зубов. *Пародонтология*. 2018;23(1):69–78. doi: 10.25636/PMP.1.2018.1.15.

14. Lepilin A.V., Dmitrienko S.V., Domenyuk D.A. et al. Dependence of stress strain hard tissues and periodont on horizontal deformation degree. *Archiv EuroMedica*. 2019;9(1)173–174.

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

#### Информация об авторах

*Дмитрий Сергеевич Дмитриенко* – доктор медицинских наук, профессор, Волгоградский государственный медицинский университет, Волгоград, Россия; [s.v.dmitrienko@pmedpharm.ru](mailto:s.v.dmitrienko@pmedpharm.ru), <https://orcid.org/0000-0002-9555-6612>

*Владимир Вячеславович Шкарин* – доктор медицинских наук, заведующий кафедрой общественного здоровья и здравоохранения, Волгоградский государственный медицинский университет, Волгоград, Россия; [vlshkarin@mail.ru](mailto:vlshkarin@mail.ru), <https://orcid.org/0000-0001-7158-0282>

*Игорь Викторович Фомин* – кандидат медицинских наук, доцент кафедры ортопедической стоматологии, Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова (Сеченовский Университет), Москва, Россия; [fominiv67@mail.ru](mailto:fominiv67@mail.ru), <https://orcid.org/0000-0002-5228-5816>

*Татьяна Дмитриевна Дмитриенко* – кандидат медицинских наук, доцент, Волгоградский государственный медицинский университет, Волгоград, Россия; [s.v.dmitrienko@pmedpharm.ru](mailto:s.v.dmitrienko@pmedpharm.ru), <https://orcid.org/0000-0002-0935-5575>

Статья поступила в редакцию 12.07.2023; одобрена после рецензирования 26.09.2023; принята к публикации 28.11.2023.

**Competing interests.** The authors claim that there is no conflict of interest

#### Information about the authors

*Dmitry S. Dmitrienko* – Doctor of Medical Sciences, Professor, Volgograd State Medical University, Volgograd, Russia; [s.v.dmitrienko@pmedpharm.ru](mailto:s.v.dmitrienko@pmedpharm.ru), <https://orcid.org/0000-0002-9555-6612>

*Vladimir V. Shkarin* – Doctor of Medical Sciences, Head of the Department of Public Health and Public Health, Volgograd State Medical University, Volgograd, Russia; [vlshkarin@mail.ru](mailto:vlshkarin@mail.ru), <https://orcid.org/0000-0001-7158-0282>

*Igor V. Fomin* – Candidate of Medical Sciences, Associate Professor First Moscow State Medical University named after I.M. Sechenov (Sechenov University), Moscow, Russia; [fominiv67@mail.ru](mailto:fominiv67@mail.ru), <https://orcid.org/0000-0002-5228-5816>

*Tatyana D. Dmitrienko* – Candidate of Medical Sciences, Associate Professor of the Department, Volgograd State Medical University, Volgograd, Russia; [s.v.dmitrienko@pmedpharm.ru](mailto:s.v.dmitrienko@pmedpharm.ru), <https://orcid.org/0000-0002-0935-5575>

The article was edited on 12.07.2023; approved after review on 26.09.2023; accepted for publication 28.11.2023.

## Оценка электромиографии жевательных мышц при использовании кинезиотейпов у пациентов с бруксизмом

Мария Викторовна Вологина, Ксения Андреевна Киба ✉

Волгоградский государственный медицинский университет, Волгоград, Россия

**Аннотация.** В данной работе проведен анализ электромиографического исследования жевательных мышц до тейпирования и после использования кинезиотейпов у пациентов с бруксизмом.

**Ключевые слова:** кинезиотейпирование, бруксизм, электромиография

ORIGINAL RESEARCHES

Original article

## Evaluation of the electromyographic study of masticatory muscles using kinesiotope in patients with bruxism

Maria V. Vologina, Ksenia A. Kiba ✉

Volgograd State Medical University, Volgograd, Russia

**Abstract.** In this paper, an analysis of the electromyographic study of masticatory muscles before taping and after the use of kinesiotope in patients with bruxism was carried out.

**Keywords:** kinesio taping, bruxism, electromyography

### ВВЕДЕНИЕ

Распространенность бруксизма с каждым годом неуклонно растет: в 2017 г. эти цифры колебались от 5 до 20 % и на данный момент имеют дальнейшую тенденцию к прогрессированию [1]. Причем встречается бруксизм фактически в любом возрасте, в половине случаев – у детей. Основопологающим этиологическим фактором этого заболевания в настоящее время считается эмоциональное неблагополучие и постоянный стресс, которые приводят к непроизвольному сокращению жевательных мышц [2, 3]. Вместе с тем важно учитывать и стоматологическую составляющую бруксизма, то есть различные отклонения в строении и функционировании зубочелюстной системы (аномалии прикуса, аномалии развития зубов, артриты и артрозы ВНЧС и т. д.).

Существует большое разнообразие методов лечения бруксизма. В последнее время актуальным стало и кинезиотейпирование, которое наиболее эффективно наряду с ортодонтическими методами лечения. Известно, что одним из наиболее важных патогенетических факторов бруксизма является перегрузка жевательных мышц, которая приводит к нарушению биомеханики височно-нижнечелюстного сустава [4]. Кинезиотейпирование помогает добиться купирования этих процессов, именно поэтому

и является хорошим дополнением к уже известным методам лечения, таким как миогимнастика и окклюзионная каппа [5].

Электромиография (ЭМГ) является объективным методом диагностики мышечной дисфункции, которая позволяет выявить нарушение нейромышечного комплекса всего жевательного аппарата и служит критерием эффективности лечения данной патологии [6, 7].

### ЦЕЛЬ РАБОТЫ

Проанализировать результаты электромиографии жевательных мышц и выявить эффективность метода кинезиотейпирования при лечении бруксизма.

### МЕТОДИКА ИССЛЕДОВАНИЯ

В исследовании приняли участие 60 человек, которые предъявляли жалобы на стискивание и скрежетание зубами, напряжение мышц лица. На кафедре ортодонтии Волгоградского государственного медицинского университета проводили поверхностную электромиографию жевательных мышц *m.temporalis*, *m.masseter* с помощью 4-канального электромиографа

«Синапсис» стандартный. Во время мониторинга пациент располагался на кресле. Активные

части электродов фиксировали в области «выступающих точек» мышц, которые определяли пальпаторно. Референтные части электродов располагали в области костных выступов. Заземляющий электрод фиксировали на правом предплечье. Поверхностная электромиография проводилась до кинезиотейпирования, в день снятия тейпов, через неделю и спустя месяц.

При лечении бруксизма используется сразу несколько техник кинезиотейпирования – мышечная, фасциальная, послабляющая. Мышечная техника заключается в наложении Y-тейпа непосредственно по ходу прикрепления жевательной мышцы, фасциальная техника предполагает наложение тейпа вдоль нижней челюсти, послабляющая техника предназначена непосредственно для коррекции функции височно-нижнечелюстного сустава, поэтому тейпы при этой методике накладываются в область самого сустава [2]. В отношении наших пациентов применялась комбинация данных техник и ношение тейпов в течение 24 часов (рис. 1).

**РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ**

В результате проведения поверхностной ЭМГ напряжения были получены следующие данные: до проведения кинезиотейпирования пациенты имели при сжатии зубов слева среднюю амплитуду биопотенциалов: височной мышцы справа – (1288,48 ± 147,36) мкВ, жевательной мышцы справа – (409,5 ± 46,34) мкВ, височной мышцы слева – (984 ± 28) мкВ, жевательной мышцы слева – (658,54 ± 138,17) мкВ. При сжатии зубов справа имели среднюю амплитуду биопотенциалов: височной мышцы справа – (264,7 ± 28,4) мкВ, жевательной мышцы справа – (532,76 ± 64,83) мкВ, височной мышцы слева – (944,74 ± 129,3) мкВ, жевательной мышцы слева – (411,5 ± 39,4) мкВ. В день снятия тейпов (после кинезиотейпирования) пациенты имели при сжатии зубов слева среднюю амплитуду биопотенциалов: височной мышцы справа – (706,26 ± 147,36) мкВ, жевательной мышцы справа – (204,8 ± 46,34) мкВ,

височной мышцы слева – (306,02 ± 28) мкВ, жевательной мышцы слева – (306,59 ± 138,17) мкВ. При сжатии зубов справа имели среднюю амплитуду биопотенциалов: височной мышцы справа – (103,4 ± 28,4) мкВ, жевательной мышцы справа – (298,44 ± 64,83) мкВ, височной мышцы слева – (486,79 ± 129,3) мкВ, жевательной мышцы слева – (289,3 ± 39,4) мкВ.

Выявлено, что после ношения кинезиотейпов показатели электромиографии уменьшились в один-два, а некоторые – в 4 раза (табл.).

Анализ результатов выявил, что амплитуда биопотенциалов *m. temporalis*, *m. masseter* стабилизируется и уравнивается (рис. 2). При исследовании графика определяется монотонность биопотенциала жевательных мышц.



Рис. 1. Пациент с кинезиотейпами

**Проба «Покоя». Средние значения показателей электромиографии обследованных пациентов с бруксизмом, мкВ**

Период	<i>temporalis, D</i>	<i>masseter, D</i>	<i>temporalis, S</i>	<i>masseter, S</i>
До тейпирования	400,00 ± 106,75	289,00 ± 29,25	166,00 ± 15,00	183,00 ± 107,18
В день снятия тейпов	76,00 ± 106,75	68,00 ± 29,25	60,00 ± 15,00	64,00 ± 107,18
Спустя неделю	64,00 ± 106,75	69,00 ± 29,25	57,00 ± 15,00	66,00 ± 107,18
Спустя месяц	62,00 ± 106,75	52,00 ± 29,25	65,00 ± 15,00	56,00 ± 107,18

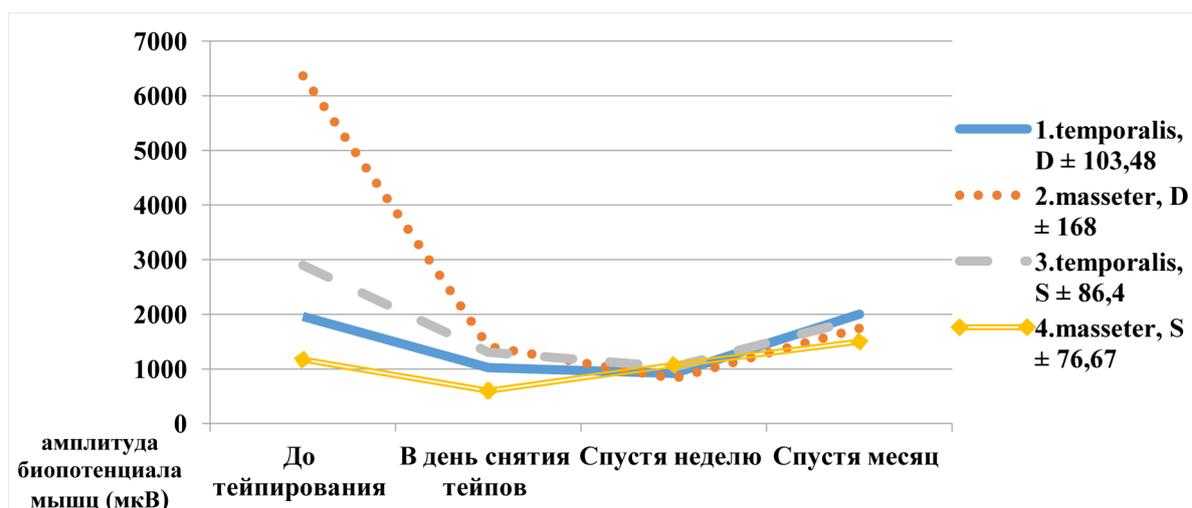


Рис. 2. Проба «Бруксизм». Средние значения показателей электромиографии обследованных пациентов с бруксизмом

### ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Кинезиотейпирование доказывает свою эффективность в лечении бруксизма благодаря уменьшению и стабилизации мышечных биопотенциалов путем воздействия на жевательные мышцы, однако достижение таких положительных результатов возможно в сочетании с другими методиками (миогимнастика, окклюзионная каппа) [5]. Тем не менее, тейпирование является перспективной методикой при бруксизме и, возможно, в будущем станет популярнее у врачей-стоматологов.

### СПИСОК ИСТОЧНИКОВ

1. Вологина М.В., Гоменюк Е.В. Комплексный подход в диагностике и лечении пациентов с бруксизмом. *Ортодонтия*. 2017;3(79):56. EDN MXPYVZ.
2. Киба К.А. Диагностическое значение bruxchecker после кинезиотейпирования у пациентов с бруксизмом. *Стоматология – наука и практика, перспективы развития: Материалы Международной научно-практической конференции, посвященной 90-летию со дня рождения профессора В.Ю. Миликевича, Волгоград, 20 октября 2022 года*. Волгоград: Издательство ВолГМУ, 2022. С. 89–90. EDN CLVZFH.
3. Беззубикова М.В. Стоматологические и соматические проявления синдрома бруксизма. *Бюллетень медицинских интернет-конференций*. 2018;8(2):48–51. EDN YUFJXN.
4. Образовательные программы по кинезиологическому тейпированию в первом МГМУ им. И.М. Сеченова. *Спортивная медицина: наука и практика*. 2015;4:108. EDN VKNJOH.
5. Ачкасов Е.Е., Беякова М., Касаткин М.С. и др. Клиническое руководство по кинезиологическому тейпированию. Под ред. М.С. Касаткина, Е.Е. Ачкасова. М., 2017. 336 с
6. Keskinruzgara A., Kucukb A.O., Yavuz G.Ya. et al. Comparison of kinesio taping and occlusal splint in the management of myofascial pain in patients with sleep bruxism. *Journal of Back and Musculoskeletal Rehabilitation*. 2018;1:1–6.

7. Rathi M., Keniya N., Palekar T.J. Effect of Kinesio-Taping on pain and muscle activity in individuals with Bruxism. *International journal of basic and applied research*. 2019; 9(6):899–909.

### REFERENCES

1. Vologina M.V., Gomenyuk E.V. An integrated approach in the diagnosis and treatment of patients with bruxism. *Ortodontiya = Orthodontics*. 2017;3(79):56. EDN MXPYVZ. (In Russ.).
2. Kiba K.A. Diagnostic value of bruxchecker after kinesio taping in patients with bruxism. *Stomatologiya – nauka i praktika, perspektivy razvitiya: Materialy Mezhdunarodnoi nauchno-prakticheskoi konferentsii, posvyashchennoi 90-letiyu so dnya rozhdeniya professora V.YU. Milikevicha = Dentistry – science and practice, development prospects: Proceedings of the International scientific and practical conference dedicated to the 90th anniversary of Professor V.YU. Milikevich*. Volgograd, October 20, 2022. Volgograd, VolgSMU Publishing House, 2022:89–90. EDN CLVZFH. (In Russ.).
3. Bezzubikova M.V. Dental and somatic manifestations of bruxism syndrome. *Byulleten' meditsinskikh internet-konferentsii = Bulletin of medical Internet conferences*. 2018;8(2):48–51. EDN YUFJXN. (In Russ.).
4. Educational programs on kinesiology taping at the First Moscow State Medical University. I.M. Sechenova. *Sportivnaya meditsina: nauka i praktika = Sports medicine: research and practice*. 2015;4:108. EDN VKNJOH. (In Russ.).
5. Achkasov E.E., Belyakova M., Kasatkin M.S. et al. Clinical Guide to Kinesiology Taping. M.S. Kasatkina, E.E. Achkasova (Eds.). Moscow, 2017. 336 p. (In Russ.).
6. Keskinruzgara A., Kucukb A.O., Yavuz G.Ya. et al. Comparison of kinesio taping and occlusal splint in the management of myofascial pain in patients with sleep bruxism. *Journal of Back and Musculoskeletal Rehabilitation*. 2018;1:1–6.
7. Rathi M., Keniya N., Palekar T.J. Effect of Kinesio-Taping on pain and muscle activity in individuals with Bruxism. *International journal of basic and applied research*. 2019;9(6):899–909.

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

**Информация об авторах**

*М.В. Вологина* – кандидат медицинских наук, доцент, заведующая кафедрой ортодонтии, Волгоградский государственный медицинский университет, Волгоград, Россия; [Vologina\\_mariya@mail.ru](mailto:Vologina_mariya@mail.ru)

*К.А. Киба* – ординатор кафедры ортопедической стоматологии и ортодонтии, Институт непрерывного медицинского и фармацевтического образования, Волгоградский государственный медицинский университет, Волгоград, Россия; ✉ [kсениакоба22@gmail.com](mailto:kсениакоба22@gmail.com)

Статья поступила в редакцию 06.04.2023; одобрена после рецензирования 21.08.2023; принята к публикации 28.11.2023.

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

**Information about the authors**

*M.V. Vologina* – Candidate of Medical Sciences, Associate Professor, Head of the Department of Orthodontics, Volgograd State Medical University, Volgograd, Russia; [Vologina\\_mariya@mail.ru](mailto:Vologina_mariya@mail.ru)

*K.A. Kiba* – Resident of the Department of Orthopedic Dentistry and Orthodontics, Institute of Continuing Medical and Pharmaceutical Education, Volgograd State Medical University, Volgograd, Russia; ✉ [kсениакоба22@gmail.com](mailto:kсениакоба22@gmail.com)

The article was submitted 06.04.2023; approved after reviewing 21.08.2023; accepted for publication 28.11.2023.

## К вопросу выбора наиболее валидных методов диагностики гиперемии пульпы

К.А. Мясоедова , И.В. Фирсова, А.Н. Попова, С.В. Крайнов

Волгоградский государственный медицинский университет, Волгоград, Россия

**Аннотация.** Выбор наиболее оптимальных методов диагностики и лечения обратимых форм пульпита является актуальным вопросом современной практической эндодонтии. Пульпа зуба уникальна по своему гистологическому строению, иннервации и микроциркуляции. Обратимые формы пульпита (в том числе гиперемия пульпы) сопряжены с рядом морфофункциональных изменений в сосудисто-нервном пучке, которые, на своих ранних этапах, не выявляются в полной мере при клиническом обследовании, и требуют включения дополнительных функциональных методов диагностики, заключающихся не только в оценке нервных элементов пульпы (ЭОД), но также изучение состояния микроциркуляции (ЛДФ), изменение которой может стать предиктором воспалительной реакции. С целью определения наиболее валидного метода оценки состояния пульпы при обратимых формах пульпита было проведено обследование и лечение 43 лиц молодого возраста с диагнозом К 04.00 (гиперемия пульпы) глубокий кариес. У каждого пациента оценивали кариозный и интактный (симметричный) зубы. При этом, помимо клинических методов диагностики, применялись электроодонтодиагностика (ЭОД) и лазерная доплеровская флоуметрия (ЛДФ) (оценивались  $M$  и  $\sigma$ ). В течение двух недель, после проведенного лечения, у 2 пациентов с наиболее высокими значениями ЭОД (19 и 21 мкА на момент первичного обследования) и ЛДФ ( $M$ : 21,14 и 23,56 усл. ед. и  $\sigma$ : 0,82 и 0,85 усл. ед.) был диагностирован необратимый пульпит, что требовало иной тактики лечения. Следовательно, при диагностике обратимых форм пульпита необходимо руководствоваться не только данными клинического обследования (которое, несомненно, является основным и определяющим), но также оценивать состояние сосудистых и нервных элементов пульпы, изменения в которых, нередко, предвосхищают клинические проявления патологии пульпы зуба.

**Ключевые слова:** гиперемия пульпы, электроодонтодиагностика, лазерная доплеровская флоуметрия, превентивная эндодонтия

ORIGINAL RESEARCHES

Original article

doi: <https://doi.org/10.19163/1994-9480-2023-20-4-58-63>

## On the question of choosing the most valid methods for diagnostics of pulpal hyperemia

K.A. Myasoedova , I.V. Firsova, A.N. Popova, S.V. Krainov

Volgograd State Medical University, Volgograd, Russia

**Abstract.** The choice of the most optimal methods for the diagnosis and treatment of reversible forms of pulpitis is an urgent issue of modern practical endodontics. The dental pulp is unique in its histological structure, innervation and microcirculation. Reversible forms of pulpitis (including pulp hyperemia) are associated with a number of morphological and functional changes in the neurovascular bundle, which, at their early stages, are not fully detected during clinical examination, and require the inclusion of additional functional diagnostic methods, which include not only in the assessment of the nerve elements of the pulp (EOD), but also the study of the state of microcirculation (LDF), a change in which can become a predictor of the inflammatory response. In order to determine the most valid method for assessing the condition of the pulp in reversible forms of pulpitis, 43 young people with a diagnosis of K04.00 (pulp hyperemia) deep caries were examined and treated. Each patient was assessed carious and intact (symmetrical) teeth. At the same time, in addition to clinical diagnostic methods, EOD and LDF were used ( $M$  and  $\sigma$  were evaluated). Within two weeks, after the treatment, in 2 patients with the highest values of EOD (19 and 21  $\mu$ A at the time of the initial examination) and LDF ( $M$ : 21.14 and 23.56 arb. units and  $\sigma$ : 0.82 and 0.85 conventional units) was diagnosed with irreversible pulpitis, which required a different treatment strategy. Therefore, when diagnosing reversible forms of pulpitis, it is necessary to be guided not only by the data of a clinical examination (which is undoubtedly the main and determining one), but also to assess the state of the vascular and nervous elements of the pulp, changes in which often anticipate the clinical manifestations of the pathology of the pulp of the tooth.

**Keywords:** pulp hyperemia, electroodontodiagnostics, laser Doppler flowmetry, preventive endodontics

Воспаление пульпы зуба представляет собой каскад последовательных сосудистых и клеточных реакций в ответ на повреждающие агенты: инфекци-

онные (проникновение патогенных микроорганизмов и их токсинов из кариозной полости через дентинные каналы) или же иные факторы неинфекционной

природы (случайное вскрытие пульповой камеры во время препарирования зуба, перегрев пульпы, пересушивание зуба воздухом, диффузия химических веществ из пломбировочных материалов, нарушение краевого прилегания) [1].

Клетки пульпы зуба, такие как одонтобласты, эндотелиальные клетки, фибробласты, макрофаги и дендритные клетки, способствуют реализации защитных функций: опосредованному запуску иммунных процессов в ответ на антигенную нагрузку, а также образованию механического барьера и дифференцировке стволовых клеток. Результатом являются ограничение действия повреждающих факторов и активизация регенераторных процессов в пульпе [2].

Пульпа зуба уникальна по своему гистологическому строению, иннервации и микроциркуляции. Кроме того, за счет сложной анатомии, особенностей полости зуба, ее труднодоступности для непосредственного (неинвазивного) осмотра, врачи не могут точно определить состояние пульпы и ее витальности.

Врачу-стоматологу важно уметь определять характер воспаления пульпы (обратимый, или необратимый); то есть, может ли пульпа зуба «выжить» в долгосрочной перспективе или же она не поддается консервативному лечению. Витальность пульпы является важным фактором в долгосрочном функционировании зубов. При полном ее сохранении или в ситуации витальности ее корневой части – обеспечивается нормальная трофика тканей и предотвращается развитие периапикальных осложнений [3].

Решение о выборе метода лечения основывается на жалобах пациента, анамнезе заболевания, клинической оценке состояния пульпы зуба, данных рентгенографии. Однако все эти методы недостаточны для определения состояния пульпы (уровня микроциркуляции и иннервации) и степени ее воспаления. Гистологическое изучение ткани пульпы для верификации воспаления или некроза является самым точным и информативным. Но в клинической практике такие методы осуществить невозможно. Поэтому необходимы альтернативные и неинвазивные способы диагностики.

К клиническим методам диагностики жизнеспособности пульпы относятся: термодиагностика, электроодонтодиагностика (ЭОД), которые, во многом, являются субъективными, зависят от реакции пациента, особенностей его психоэмоционального статуса и не дают информацию о кровообращении в сосудисто-нервном пучке [4].

Термодиагностика заключается в применении температурных раздражителей (тепло, холод) для определения характера чувствительности пульпы. Стимуляция пульпы теплом и холодом – один из старейших методов оценки состояния пульпы и ее

способности реагировать на внешние раздражители (Jack, 1899). Часто, в литературе эти тесты называют «тестами на жизнеспособность», однако они не могут точно определить, имеет ли зуб жизнеспособное кровообращение [5].

В основе указанного выше метода лежит движение жидкости через дентинные каналы. При воздействии теплом или холодом на поверхность зуба движение жидкости в дентинных каналах вызывает раздражение периферических волокон, в том числе и А-волокон, что и приводит к болевой реакции [6].

Основное клиническое различие между обратимым и необратимым пульпитами заключается в реакции пульпы на температурный раздражитель. При обратимом пульпите наблюдается непродолжительная реакция на холододовый раздражитель, а при необратимом – боль, долго не проходящая после устранения раздражителя. Однако, по данным некоторых авторов, в 40 % случаев необратимого пульпита может наблюдаться отсутствие реакции на холододовый фактор.

Характерным признаком необратимого пульпита являются длительные болевые ощущения на тепловой раздражитель. Это связано с тем, что под воздействием тепла жидкость в дентинных каналах расширяется, стимулируя С-волокна. Также при гангренозном пульпите сосудисто-нервный пучок содержит бактерии, способные продуцировать газы, которые под действием тепла расширяются, что в условиях ограниченного пространства стенок дентина приводит к раздражению чувствительных нервных волокон и нарастанию болевого симптома [7].

Наиболее распространенный в стоматологической практике метод диагностики, основанный на определении порогового возбуждения болевых и тактильных рецепторов пульпы зуба (при прохождении через нее электрического тока), – электроодонтодиагностика.

Первые данные об использовании электрического тока, как средства стимуляции пульпы, встречается в описании его как способа анестезии. После этого Маршалл в 1891 году использовал электрический ток для дифференциальной диагностики «витальных и мертвых зубов».

При различных патологических состояниях, в том числе кариесе, пульпите, происходят дистрофические изменения в нервных элементах пульпы, что влияет на изменение пороговой электровозбудимости. Также данные ЭОД могут меняться из-за патологических процессов в околозубных тканях.

Те ощущения, которые испытывает пациент при прохождении электрического тока через структуры зуба, являются результатом непосредственной стимуляции нервных волокон пульпы. Однако по показателям электроодонтодиагностики нельзя оценить состояние микроциркуляторного русла [8].

С помощью рентгенологических методов исследования можно определить глубину кариозной полости, ее сообщение с полостью зуба, конфигурацию пульпарной камеры, наличие или отсутствие дентин-клей, стадию формирования корней, наличие или отсутствие патологических процессов в периодонте. Но этот метод исследования лишь косвенно дает возможность судить о состоянии пульпы зуба.

Наиболее информативным и объективным способом оценки состояния пульпы является лазерная доплеровская флоуметрия (ЛДФ). Данный метод позволяет изучить изменения гемодинамики в пульпе зуба в ответ на патологические процессы, такие как кариозный зуб и воспаление в пульпе [9].

Впервые данная методика была описана в стоматологической литературе в 1986 году. ЛДФ основана на оптическом зондировании ткани лазерным излучением с последующей регистрацией излучения, отраженного от подвижных и неподвижных компонентов ткани. Отражение от эритроцитов в капиллярах изменяет частоту сигнала (эффект Допплера). В ходе исследования вычисляется перфузия – поток эритроцитов, который проходит за единицу времени через единицу объема ткани; регистрируются колебания потока эритроцитов в микроциркуляторном русле (флоуметрия).

Преимуществами ЛДФ являются – неинвазивность, безболезненность, быстрота и простота в применении, хорошая переносимость пациентами из-за отсутствия субъективных ощущений, возможность оценивать реакции сосудистого русла в реальном времени, в том числе при многократном повторении.

Данная диагностическая технология позволяет грамотно выбрать метод лечения, однако и у нее есть недостатки. В частности, оценка кровообращения возможна только в коронковой части зуба; имеет место искажение сигнала и его отражение от периодонтальных тканей и тканей десны при неправильной фиксации датчика. На результаты могут влиять психоэмоциональное состояние пациента, время суток, артериальное давление, а также положение пациента, в котором производится измерение [10].

Именно поэтому все большую актуальность приобретают методы клинической лабораторной диагностики, которые в меньшей степени зависят от внешних факторов. Одним из объективных способов диагностики пульпы является изучение десневой жидкости, являющейся трансудатом сыворотки крови капилляров маргинального пародонта. Таким образом, любая реакция пульпы зуба будет проявляться изменением показателей десневой жидкости (иммунологических и биохимических факторов).

Изучение лабораторных показателей десневой жидкости может быть использовано для более точной диагностики воспалительных процессов

в пульпе, а также оценки эффективности проведенного лечения.

В современной стоматологии имеется огромное количество методик для определения жизнеспособности пульпы, однако большая их часть оценивает лишь состояние нервных волокон, не давая исчерпывающего представления о состоянии сосудисто-нервного пучка (в частности, уровня микроциркуляции), что может привести к формулированию ошибочного диагноза и выбору некорректного метода лечения.

### ЦЕЛЬ РАБОТЫ

Определить наиболее валидный метод оценки состояния пульпы при обратимых формах пульпита.

### МЕТОДИКА ИССЛЕДОВАНИЯ

Для реализации поставленной цели было обследовано 43 пациента молодого возраста (19–29 лет, согласно классификации возраста ВОЗ, 1963 г.), средний возраст составил ( $26 \pm 1,14$ ) года с диагнозом К 04.00 «Гиперемия пульпы» (глубокий кариес). Для верификации диагноза и определения степени вовлеченности пульпы в патологический процесс помимо клинических методов (термодиагностика, рентгенография) применялись функциональные: ЭОД и ЛДФ.

У каждого пациента оценивали 1 зуб с глубоким кариесом и 1 – интактный (контрольный: симметричный зуб с противоположной стороны).

Критерии включения пациентов в исследование: диагноз К 04.00 (гиперемия пульпы) глубокий кариес; пациенты в возрасте от 19 до 29 лет; премоляры и моляры верхней и нижней челюстей с расположением кариозной полости по I классу по Блэку; отсутствие заболеваний пародонта и СОПР; низкий уровень интенсивности кариозного процесса (КПУ), отсутствие изменений в периапикальных тканях (по данным рентгенографии); согласие на участие в исследовании.

Критерии не включения: пациенты старше 29 лет; наличие противопоказаний к консервативному методу лечения пульпита; отказ от участия в исследовании; планируемое ортопедическое лечение с опорой на зубы, подвергнутые лечению, в течение ближайших 12 месяцев; общесоматическая патология; аллергические заболевания; курение; беременность и лактация; противопоказания к использованию лазера терапевтического.

Электроодонтодиагностику проводили в кариозных зубах – со дна кариозной полости; а в контрольных (интактных) зубах – у премоляров – с щечного бугра, у моляров – с медиально-щечного. За норму принимались показатели 2–6 мкА.

Изучение пульпарного кровотока проводили с помощью аппарата ЛАКК-02 (ООО Научно-производственное предприятие «ЛАЗМА» Россия). Световод устанавливали перпендикулярно вестибулярной

поверхности зуба в пришеечной области на 2 мм выше десневого края в проекции коронковой пульпы. Установку световодного зонда проводили без выраженного давления на зуб в течение 4 мин. Оценивали следующие параметры: величина среднего потока перфузии крови – М в интервале времени регистрации и среднеквадратичное отклонение –  $\sigma$ .

Для полученных параметров (ЭОД и ЛДФ) рассчитывались: средние арифметические величины – М, среднее квадратичное отклонение –  $\sigma$ . Достоверность различий между группами ( $p$ ) оценивали по критерию Стьюдента ( $t$ ). Различия считали достоверными при  $p < 0,05$ ;  $t \geq 2$ .

Исследование проводилось в соответствии с этическими принципами проведения биомедицинских исследований (сформулированными в Хельсинкской декларации Всемирной медицинской ассоциации), при получении информированного согласия пациентов.

### РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

При клиническом обследовании (опрос, осмотр, термодиагностика, рентгенодиагностика) 43 зубов у 43 пациентов был поставлен диагноз «Глубокий кариес». Пациенты предъявляли жалобы на кратковременные боли от всех видов раздражителей, на наличие дефекта твердых тканей. При осмотре определялась глубокая кариозная полость, заполненная размягченным дентином, не сообщающаяся с полостью зуба, зондирование болезненно по всему дну, перкуссия, пальпация – безболезненны. Термодиагностика (спреем Фармэтил): болезненная, быстропроходящая после устранения раздражителя. По данным рентгенографии кариозных зубов выявлялась кариозная полость в пределах глубоких слоев дентина, не сообщающаяся с полостью зуба, изменения в периапикальных тканях не определялись.

При проведении ЭОД 43 зубов с глубоким кариесом среднее значение составило ( $12,37 \pm 0,41$ ) мкА, при этом, в 2 случаях (4,65 %), показатели электровозбудимости пульпы составили 19 и 21 мкА, что значительно превышало референсные значения, установленные для глубокого кариеса (7–15 мкА).

Это свидетельствует о том, что в 4,65 % случаев совокупность морфофункциональных изменений, уже произошедших в пульпе, еще не имела своих клинических проявлений и не выявлялась в полной мере при проведении осмотра и термодиагностики.

Электроодонтодиагностика 43 интактных зубов определила среднее значение электровозбудимости пульпы на уровне ( $3,98 \pm 0,41$ ) мкА, что соответствовало норме (2–6 мкА), и статистически значимо отличалась от аналогичного параметра в зубах с глубоким кариесом ( $p < 0,05$ ).

После проведения ЛДФ 43 зубов с гиперемией пульпы были получены следующие средние значения: М – ( $14,81 \pm 0,09$ ) усл. ед.,  $\sigma$  – ( $0,53 \pm 0,02$ ) усл. ед.

При этом средние значения данных показателей в интактных зубах составили ( $5,74 \pm 0,28$ ) и ( $0,38 \pm 0,01$ ) усл. ед., соответственно и статистически достоверно отличались от значений, полученных в кариозных зубах ( $p < 0,05$ ).

В то же время у 3 пациентов (7 %) были отмечены относительно высокие (в сравнении со средними значениями в группе) показатели ЛДФ: М: 19,31; 21,14 и 23,56 усл. ед. и  $\sigma$ : 0,78; 0,82 и 0,85 усл. ед. При этом, в 2 случаях данная картина отмечалась у обследованных лиц с наблюдаемыми ранее высокими значениями ЭОД (19 и 21 мкА).

В течение двух недель, после проведенного лечения 43 зубов с гиперемией пульпы, у 2 пациентов с наиболее высокими значениями ЭОД (19 и 21 мкА на момент первичного обследования) и ЛДФ (М: 21,14 и 23,56 усл. ед. и  $\sigma$ : 0,82 и 0,85 усл. ед.) стала наблюдаться клиника необратимого пульпита, что согласовывалось с описанными выше тенденциями.

Следовательно, при диагностике обратимых форм пульпита необходимо руководствоваться не только данными клинического обследования (которое, несомненно, является основным и определяющим), но также оценивать состояние сосудистых и нервных элементов пульпы, изменения в которых, нередко, предвосхищают клинические проявления патологии пульпы зуба.

### ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Обратимые формы пульпита (в том числе гиперемия пульпы) сопряжены с рядом морфофункциональных изменений в сосудисто-нервном пучке, которые, на своих ранних этапах, не выявляются в полной мере при клиническом обследовании, и требуют включения дополнительных функциональных методов диагностики, заключающихся не только в оценке нервных элементов пульпы (ЭОД), но также изучение состояния микроциркуляции (ЛДФ), изменение которой может стать предиктором воспалительной реакции. Это поможет в выборе наиболее эффективного лечения и реализации принципов превентивной эндодонтии.

### СПИСОК ИСТОЧНИКОВ

1. Ahn S.-Y., Kim D., Park S.-H. Long-term prognosis of pulpal status of traumatized teeth exhibiting contradictory results between pulp sensibility test and ultrasound doppler flowmetry: A retrospective study. *Journal of Endodontics*. 2018;44(3):395–404. doi: 10.1016/j.joen.2017.12.001.
2. Rechenberg D.-K., Galicia J.C., Peters O.A. Biological markers for pulpal inflammation: A systematic review. *PLOS ONE*. 2016;11(11). doi: 10.1371/journal.pone.0167289.

3. Farughi A., Rouhani A., Shahmohammadi R., Jafarzadeh H. Clinical comparison of sensitivity and specificity between sensibility and vitality tests in determining the pulp vitality of mandibular premolars. *Australian Endodontic Journal*. 2021;47(3):474–9. doi: 10.1111/aej.12506.

4. Patro S., Meto A., Mohanty A. et al. Diagnostic accuracy of pulp vitality tests and pulp sensibility tests for assessing pulpal health in permanent teeth: A systematic review and meta-analysis. *International Journal of Environmental Research and Public Health*. 2022;19(15):9599. doi: 10.3390/ijerph19159599.

5. Adam M. 'Cold is gold'? the diagnostic accuracy of sensibility and vitality testing techniques. *Evidence-Based Dentistry*. 2022;23(4):137. doi: 10.1038/s41432-022-0847-5.

6. Крайнов С.В., Михальченко В.Ф., Попова А.Н. и др. К вопросу интерпретации индекса кровоточивости в геронтопародонтологической практике. *Пародонтология*. 2020;25(2):101–107. doi: 10.33925/1683-3759-2020-25-2-101-107.

7. Firsova I. V., Popova A. N., Krajnov S. V. et al. Endothelium dysfunction as the predictor of oral lichen planus. *Journal of International Dental and Medical Research*. 2019;12(3):997–1003.

8. Мясоедова К.А., Фирсова И.В., Крайнов С.В., Попова А.Н. Морфологическое обоснование поиска оптимального материала для консервативного лечения воспаления пульпы (обзор литературы). *Эндодонтия Today*. 2021;19(2):101–106. <https://doi.org/10.36377/1683-2981-2021-19-2-101-106>.

9. Иващенко В.А. Результаты лечения острого очагового пульпита биологическим способом с применением новой стоматологической лечебной прокладки. *Научный альманах*. 2018;3-2(41):132–138. doi: 10.17117/na.2018.03.02.132.

10. Ghouth N., Duggal M.S., BaniHani A., Nazzal H. The diagnostic accuracy of laser Doppler flowmetry in assessing pulp blood flow in permanent teeth: A systematic review. *Dental Traumatology*. 2018;34(5):311–319. doi: 10.1111/edt.12424.

## REFERENCES

1. Ahn S.-Y., Kim D., Park S.-H. Long-term prognosis of pulpal status of traumatized teeth exhibiting contradictory results between pulp sensibility test and ultrasound doppler flowmetry:

A retrospective study. *Journal of Endodontics*. 2018;44(3):395–404. doi: 10.1016/j.joen.2017.12.001.

2. Rechenberg D.-K., Galicia J.C., Peters O.A. Biological markers for pulpal inflammation: A systematic review. *PLOS ONE*. 2016;11(11). doi: 10.1371/journal.pone.0167289.

3. Farughi A., Rouhani A., Shahmohammadi R., Jafarzadeh H. Clinical comparison of sensitivity and specificity between sensibility and vitality tests in determining the pulp vitality of mandibular premolars. *Australian Endodontic Journal*. 2021;47(3):474–9. doi: 10.1111/aej.12506.

4. Patro S., Meto A., Mohanty A. et al. Diagnostic accuracy of pulp vitality tests and pulp sensibility tests for assessing pulpal health in permanent teeth: A systematic review and meta-analysis. *International Journal of Environmental Research and Public Health*. 2022;19(15):9599. doi: 10.3390/ijerph19159599.

5. Adam M. 'Cold is gold'? the diagnostic accuracy of sensibility and vitality testing techniques. *Evidence-Based Dentistry*. 2022;23(4):137. doi: 10.1038/s41432-022-0847-5.

6. Krainov S.V., Mikhachenko V.F., Popova A.N. et al. On the issue of bleeding index interpretation in gerontoparodontological practice. *Parodontologiya = Periodontology (Russia)*. 2020;25(2):101–107. (In Russ.) doi: 10.33925/1683-3759-2020-25-2-101-107.

7. Firsova I. V., Popova A. N., Krajnov S. V. et al. Endothelium dysfunction as the predictor of oral lichen planus. *Journal of International Dental and Medical Research*. 2019;12(3):997–1003.

8. Myasoedova K.A., Firsova I.V., Krajnov S.V., Popova A.N. Morphological rationale of the optimum material searching for the conservative treatment of pulp inflammation (literature review). *Endodontics Today*. 2021;19(2):101–106. (In Russ.) doi: 10.36377/1683-2981-2021-19-2-101-106.

9. Ivashchenko V.A. The results of the treatment of acute focal pulpitis by a biological method using a new dental medical pad. *Nauchnyi al'manakh = Science Almanac*. 2018;3-2(41):132–138. (In Russ.) doi: 10.17117/na.2018.03.02.132.

10. Ghouth N., Duggal M.S., BaniHani A., Nazzal H. The diagnostic accuracy of laser Doppler flowmetry in assessing pulp blood flow in permanent teeth: A systematic review. *Dental Traumatology*. 2018;34(5):311–319. doi: 10.1111/edt.12424.

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

### Информация об авторах

*Ксения Алексеевна Мясоедова* – ассистент кафедры терапевтической стоматологии, Волгоградский государственный медицинский университет, Волгоград, Россия; [kseni4ka91@bk.ru](mailto:kseni4ka91@bk.ru), <https://orcid.org/0000-0002-2620-6918>

*Ирина Валерьевна Фирсова* – профессор, доктор медицинских наук, заведующая кафедрой терапевтической стоматологии, Волгоградский государственный медицинский университет, Волгоград, Россия; [frsstm@mail.ru](mailto:frsstm@mail.ru), <https://orcid.org/0000-0002-1293-5650>

*Александра Никифоровна Попова* – кандидат медицинских наук, доцент кафедры терапевтической стоматологии, Волгоградский государственный медицинский университет, Волгоград, Россия; [anpopova@yandex.ru](mailto:anpopova@yandex.ru), <https://orcid.org/0000-0002-0905-0827>

*Сергей Валерьевич Крайнов* – кандидат медицинских наук, доцент кафедры терапевтической стоматологии, Волгоградский государственный медицинский университет, Волгоград, Россия; [krajnosergej@yandex.ru](mailto:krajnosergej@yandex.ru), <https://orcid.org/0000-0001-7006-0250>

Статья поступила в редакцию 04.04.2023; одобрена после рецензирования 29.08.2023; принята к публикации 28.11.2023.

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

**Information about the authors**

*Ksenia A. Myasoedova* – Assistant of the Department of Therapeutic Dentistry, Volgograd State Medical University, Volgograd, Russia; ✉ kseni4ka91@bk.ru, <https://orcid.org/0000-0002-2620-6918>

*Irina V. Firsova* – Professor, Doctor of Medical Sciences, Head of the Department of Therapeutic Dentistry, Volgograd State Medical University, Volgograd, Russia; [firsstom@mail.ru](mailto:firsstom@mail.ru), <https://orcid.org/0000-0002-1293-5650>

*Alexandra N. Popova* – Candidate of Medical Sciences, Associate Professor, Department of Therapeutic Dentistry, Volgograd State Medical University, Volgograd, Russia; [anpopova@yandex.ru](mailto:anpopova@yandex.ru), <https://orcid.org/0000-0002-0905-0827>

*Sergey V. Krainov* – Candidate of Medical Sciences, Associate Professor, Department of Therapeutic Dentistry, Volgograd State Medical University, Volgograd, Russia; [krajnosergej@yandex.ru](mailto:krajnosergej@yandex.ru), <https://orcid.org/0000-0001-7006-0250>

The article was submitted 04.04.2023; approved after reviewing 29.08.2023; accepted for publication 28.11.2023.

## Динамика параметров сердечно-сосудистой и дыхательной систем человека под влиянием спелеоклимата

Вера Алексеевна Семилетова ✉, Егор Алексеевич Кардашов

Воронежский государственный медицинский университет имени Н.Н. Бурденко, Воронеж, Россия

**Аннотация.** Спелеотерапия использует условия соляных шахт и пещер для лечения заболеваний кожных и респираторных систем, для восстановления пациентов после перенесенных заболеваний, для поддержания здоровья, стимуляции иммунитета. Целью данного исследования является исследование динамики параметров сердечно-сосудистой и дыхательной систем человека под влиянием спелеоклимата. В исследовании приняли участие студенты 1–2-го курса ВГМУ им. Н.Н. Бурденко. Ежедневно на протяжении 10 дней спелеотерапии после окончания спелеопроцедуры измеряли артериальное давление, пульс, сатурацию кислорода, частоту дыхания, жизненную емкость легких. Анализ полученных данных проведен с помощью программ Excel и StatPlus Pro. Выявлено, что адаптация человека к спелеоклимату происходит как за счет частоты, так и силы сокращения сердца. Динамика параметров дыхательной системы под влиянием спелеоклимата отражает адаптацию участников исследования к спелеоклимату главным образом за счет глубины дыхания, в меньшей степени – за счет частоты дыхания. Мобилизация адаптационных ресурсов и состояние напряженности сердечно-сосудистой и дыхательной систем при развитии стадии тревоги под влиянием спелеоклимата формируется в основном за счет межсистемных механизмов. Напряженность в сердечно-сосудистой системе сохраняется после 10-й спелеопроцедуры. Показано, что спелеоклимат обладает свойством восстанавливать вегетативный статус человека. Выявлены различия в динамике параметров дыхания у девушек и юношей под действием спелеоклимата.

**Ключевые слова:** спелеоклимат, спелеотерапия, аэроионы, корреляционный анализ, дыхание, сердечно-сосудистая система, кровь

## Dynamics of parameters of human cardiovascular and respiratory systems under the influence of speleoclimat

Vera A. Semiletova ✉, Egor A. Kardashov

Voronezh State Medical University named after N.N. Burdenko, Voronezh, Russia

**Abstract.** Speleotherapy uses the conditions of salt mines and caves to treat diseases of the skin and respiratory systems, to restore patients after illnesses, to maintain health, and stimulate the immune system. The purpose of this study is to study the dynamics of the parameters of the cardiovascular and respiratory systems of a person under the influence of speleoclimat. The study involved students of 1–2 courses of the Voronezh State Medical University. N.N. Burdenko. Every day for 10 days of speleotherapy after the end of speleotherapy, blood pressure, pulse, oxygen saturation, respiratory rate, and lung capacity were measured. The analysis of the obtained data was carried out using Excel and StatPlus Pro programs. It was revealed that human adaptation to the speleoclimat occurs both due to the frequency and strength of the heart contraction. The dynamics of the parameters of the respiratory system under the influence of speleoclimat reflects the adaptation of the study participants to the speleoclimat mainly due to the depth of breathing, to a lesser extent – due to the frequency of breathing. Mobilization of adaptive resources and the state of tension of the cardiovascular and respiratory systems during the development of the anxiety stage under the influence of speleoclimat is formed mainly due to intersystem mechanisms. Tension in the cardiovascular system persists after the 10th speleo procedure. It is shown that the speleoclimat has the ability to restore the vegetative status of a person. Differences in the dynamics of breathing parameters in girls and boys under the influence of speleoclimat were revealed.

**Keywords:** speleoclimat, speleotherapy, air ions, correlation analysis, respiration, cardiovascular system, blood

Спелеотерапия использует условия соляных шахт и пещер для лечения заболеваний кожных и респираторных систем, для восстановления пациентов после перенесенных заболеваний, для под-

держания здоровья, стимуляции иммунитета [1, 2, 3, 4, 5]. Метод общедоступен и применяется в санаторно-курортных и стационарных медицинских учреждениях.

## ЦЕЛЬ РАБОТЫ

Исследовать динамику параметров сердечно-сосудистой и дыхательной систем человека под влиянием спелеоклимата.

## МЕТОДИКА ИССЛЕДОВАНИЯ

В исследовании приняли участие студенты-добровольцы 1–2-го курса ВГМУ им. Н.Н. Бурденко (40 человек, 12 юношей и 28 девушек). Участники исследования разделены на 2 группы: экспериментальная (10 дней спелеотерапии, 27 человек) и группа сравнения (10 дней отдыха, 13 человек). Критерии включения в экспериментальную и контрольную группы: состояние здоровья, отсутствие острого периода инфекционных заболеваний, периода обострения хронических заболеваний, дефектов верхних дыхательных путей.

Исследование соответствовало этическим стандартам, разработанным в соответствии с Хельсинкской декларацией Всемирной медицинской ассоциации «Этические принципы проведения научных медицинских исследований с участием человека» с поправками 2000 г. и «Правилами клинической практики в Российской Федерации», утвержденными Приказом Минздрава РФ от 19.06.2003 г. № 266. Каждый участник был информирован о цели исследования, подписал согласие на участие в эксперименте.

Артериальное давление (АДс, АДд) и пульс (ЧСС) измерены с помощью тонометра Omron M2 Basic, сатурация кислорода (Po<sub>2</sub>) определена с помощью пульсоксиметра CS Medica MD300C2, подсчитана частота дыхания (ЧД), жизненная емкость легких (ЖЕЛ) определена при помощи портативного сухого спирометра ССП в состоянии покоя до посещения спелеокамеры и ежедневно в течение 10 дней после часового сеанса спелеоклимата. Вегетативный индекс Кердо рассчитан по формуле:  $(1 - \text{АДд} / \text{ЧСС}) \times 100 \%$ . Те же параметры зарегистрированы у студентов контрольной группы ежедневно в течение 10 дней после часового отдыха.

Исследования проведены в условиях наземной стационарной спелеокамеры, помещение 14 м<sup>2</sup>, при температуре 18–22 °С, относительной влажности воздуха 65 %, соотношении отрицательных аэроионов 987 е/см<sup>3</sup>, положительных аэроионов – 834 е/см<sup>3</sup>, радиационный фон составлял 17 мкР/ч (спелеокамера от ООО «Климат Черноземья»), вне сессионного периода [6].

Анализ полученных данных проведен с помощью программ Excel и StatPlus Pro. Нормальность распределения признаков определена с использованием критерия Шапиро – Уилка. Расчет достоверности отличий проведен с использованием непараметрического критерия Уилкоксона для зависимых переменных.

## РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Динамика параметров сердечно-сосудистой системы под влиянием часового отдыха разнонаправленно изменяется в течение 10-дневного часового отдыха. При этом пульсовое давление плавно снижается в 10-му дню исследования (табл. 1,  $p = 0,05$ ,  $z = -1,99$ ). Другие параметры сердечно-сосудистой системы и дыхания изменялись незначительно.

Динамика параметров сердечно-сосудистой системы под влиянием спелеоклимата, на первый взгляд, кажется также неоднозначной. Систолическое артериальное давление (АДс) снижается после двух процедур спелеотерапии и увеличивается после четвертой процедуры, затем снова снижается и к десятой процедуре выходит на постоянный уровень, несколько ниже относительно исходного состояния. Диастолическое давление участников исследования повышается от первой к пятой процедуре (после пятой процедуры максимально) и снижается затем к 10-й процедуре. Частота сердечных сокращений (ЧСС) снижается от исходного состояния к 10-й процедуре. Сатурация кислорода (PO<sub>2</sub>) у студентов остается на достаточно высоком уровне весь курс спелеотерапии.

Таким образом, адаптация человека к спелеоклимату происходит как за счет частоты, так и силы сокращения сердца, что подтверждает наши данные по динамике основных параметров сердечно-сосудистой системы и кровотока под влиянием спелеотерапии у человека [6, 7].

Следует отметить, что сатурация кислорода, несмотря на высокий средний уровень в течение всех процедур спелеотерапии, имела свою динамику: у пациентов со сниженной сатурацией кислорода относительно остальных она увеличивалась к десятому дню спелеотерапии, размах Q1-Q3 стал меньше. Минимальные значения сатурации кислорода наблюдались после третьей и пятой процедур. Подобных изменений в группе сравнения не выявлено.

Динамика параметров дыхательной системы под влиянием спелеоклимата отражает адаптацию участников исследования к спелеоклимату главным образом за счет глубины дыхания (ЖЕЛ снижается к четвертому дню спелеотерапии, затем на восьмой день наблюдается второе снижение, и к десятому дню спелеотерапии ЖЕЛ остается сниженной относительно исходного состояния), в меньшей степени – за счет частоты дыхания (наблюдается подъем ЧД после второй процедуры, затем снижение к пятому дню, после шестой процедуры ЧД повышается и возвращается к исходному к 10-му дню спелеотерапии).

Отметим, что систолическое давление и жизненная емкость легких на четвертый день спелеотерапии достоверно выше у участников исследования относительно исходного уровня (табл.), что отражает мобилизацию

адаптационных ресурсов и состояние напряженности сердечно-сосудистой и дыхательной систем при развитии стадии тревоги под влиянием спелеоклимата.

После десятого сеанса спелеотерапии выявлено достоверное уменьшение частоты сердечных сокра-

щений у участников исследования относительно исходного уровня. Остальные зарегистрированные параметры работы сердечно-сосудистой и дыхательной систем после десятой спелеопроцедуры достоверно не отличались от исходного уровня.

**Параметры сердечно-сосудистой и дыхательной систем человека под воздействием спелеоклимата**

	M	$\delta$	Min	Max	Q1	Me	Q3	Параметры	$z$	$p$
1АДс	118.05	12.03	96.00	144.00	110.25	117.50	125.50	4АДс – 1АДс	-2.111 <sup>b</sup>	0.035
1АДд	70.86	9.46	54.00	92.00	62.75	70.50	77.25	10АДс – 1АДс	-0.991 <sup>b</sup>	0.322
1ЧСС	82.91	8.80	69.00	102.00	75.50	83.50	89.00	5АДд – 1АДд	-0.710 <sup>b</sup>	0.478
1Саг	97.81	1.95	93.00	100.00	97.00	98.50	99.00	10АДд – 1АДд	-0.195 <sup>b</sup>	0.845
1ЧД	18.82	5.66	13.00	36.00	15.00	17.50	19.25	4ЧСС – 1ЧСС	-1.326 <sup>c</sup>	0.185
1ЖЕЛ	2.94	0.73	2.00	5.50	2.48	2.80	3.13	10ЧСС – 1ЧСС	-1.925 <sup>c</sup>	0.054
4АДс	122.82	9.65	104.00	139.00	115.25	123.00	131.00	10Саг – 1Саг	-1.445 <sup>b</sup>	0.148
10АДс	120.23	14.60	94.00	153.00	109.50	117.50	130.50	6ЧД – 1ЧД	.000 <sup>d</sup>	1.000
5АДд	73.00	12.12	49.00	98.00	63.00	76.50	79.75	10ЧД – 1ЧД	-0.387 <sup>b</sup>	0.699
10АДд	71.45	10.70	55.00	93.00	63.50	69.50	80.00	4ЖЕЛ – 1ЖЕЛ	-2.276 <sup>c</sup>	0.023
4ЧСС	80.59	12.74	66.00	123.00	70.75	77.50	87.50	5ЖЕЛ – 1ЖЕЛ	-1.622 <sup>c</sup>	0.105
10ЧСС	79.50	11.58	62.00	98.00	70.50	79.00	88.75	10ЖЕЛ – 1ЖЕЛ	-1.729 <sup>c</sup>	0.084
10Саг	98.45	1.10	95.00	99.00	98.00	99.00	99.00	–	–	–
6ЧД	19.18	5.88	14.00	36.00	16.00	18.00	19.00	–	–	–
10ЧД	19.55	5.75	14.00	35.00	16.00	17.50	20.00	–	–	–
4ЖЕЛ	2.80	0.73	2.00	5.10	2.30	2.50	3.23	–	–	–
5ЖЕЛ	2.84	0.70	2.00	5.20	2.38	2.75	3.25	–	–	–
10ЖЕЛ	2.84	0.70	2.10	5.10	2.40	2.60	3.10	–	–	–

*Примечание:* в первой колонке перед названием признака указан день измерения (1-10).

На основании вегетативного индекса Кердо испытуемые были разделены на три группы: симпатотоники, нормотоники и парасимпатотоники. Выявлено, что под влиянием спелеотерапии вегетативный баланс стремится к нормотонии, ВИК после 10-й процедуры значимо отличается от ВИК исходного ( $z = -2,058^b$ ,  $p = 0,04$ ). Подобных значимых изменений в группе сравнения не выявлено, хотя и в группе сравнения наблюдались изменения вегетативного баланса в сторону нормотонии. Следовательно, спелеоклимат обладает свойством восстанавливать вегетативный статус человека.

Проведенный корреляционный анализ (по Спирмену) результатов экспериментальной группы показал, что в исходном состоянии покоя до воздействия спелеоклимата наблюдалась всего одна значимая корреляционная связь – между систолическим и диастолическим давлением (рис.), что физиологически обоснованно.

В дни наибольшего дисбаланса параметров сердечно-сосудистой и дыхательной системы выявлена значимая корреляционная связь между частотой дыхания и частотой сердечных сокращений (межсистемная корреляционная связь). Отметим, что именно эти признаки – ЧСС и ЧД – оказались наиболее чувствительны к воздействию спелеоклимата.

После десятого сеанса спелеотерапии выявлены значимые корреляционные связи между систолическим и диастолическим давлением и между диастолическим давлением и частотой сердечных сокращений (внутрисистемные связи).

Поскольку корреляционный анализ отражает уровень напряженности в биологической системе [6, 7], то можно сделать вывод, что наблюдаемая значимая межсистемная связь ЧСС–ЧД отражает мобилизацию адаптационных ресурсов и состояние напряженности сердечно-сосудистой и дыхательной систем при

развитии стадии тревоги под влиянием спелеоклимата за счет межсистемных механизмов. При этом напря-

женность в сердечно-сосудистой системе сохраняется после 10-й спелеопроцедуры.

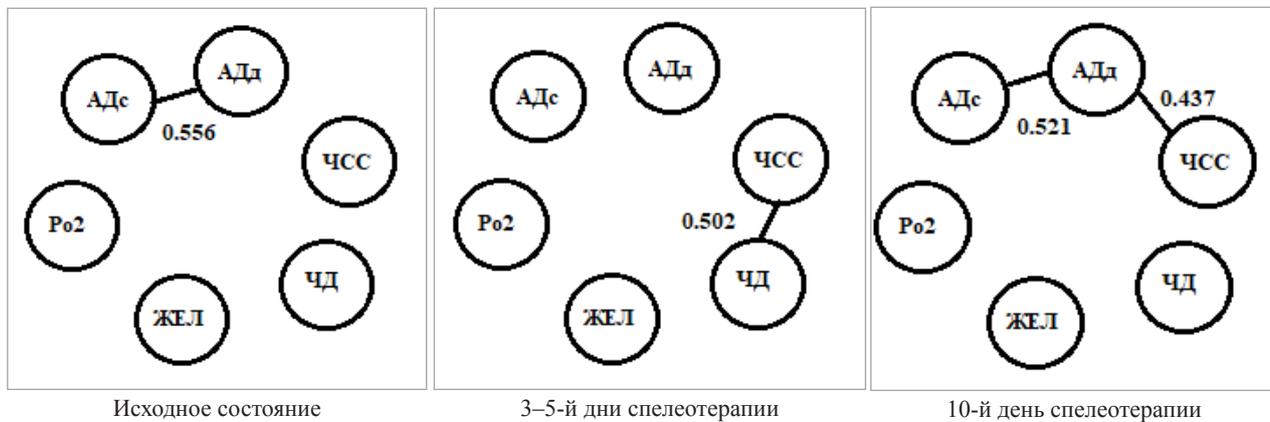


Рис. Значимые корреляционные связи между зарегистрированными признаками

Анализ половых различий динамики исследуемых параметров показал, что у девушек значимо отличаются под влиянием спелеоклимата параметры ВИК 1–10 ( $z = -2.120^c, p = 0.034$ ), АДс 1–3 ( $z = -2.095^b, p = 0.036$ ), ЖЕЛ 1–3 ( $z = -2.064^c, p = 0.039$ ); у юношей – ЧД 1-3 ( $z = -2.060^b, p = 0.039$ ). При этом динамика параметров дыхания (ЖЕЛ и ЧД) у девушек и юношей изменяется разнонаправлено под действием спелеоклимата.

У юношей происходит увеличение параметров дыхания в ответ на действие аэроионов. У девушек – уменьшение параметров дыхания. Возможно, это связано с особенностями регуляции дыхания у мужчин и женщин. Так, Марковой К.Б. (2012) показано, что при стимуляции хеморецепторов мужчины не способны произвольно сдерживать дыхание, в то время как у женщин присутствует сдерживающий компонент (большее участие коры больших полушарий в регуляции дыхания).

**ЗАКЛЮЧЕНИЕ**

Адаптация человека к спелеоклимату происходит как за счет частоты, так и силы сокращения сердца.

Динамика параметров дыхательной системы под влиянием спелеоклимата отражает адаптацию участников исследования к спелеоклимату главным образом за счет глубины дыхания, в меньшей степени – за счет частоты дыхания.

Мобилизация адаптационных ресурсов и состояние напряженности сердечно-сосудистой и дыхательной систем под влиянием спелеоклимата формируется в основном за счет межсистемных механизмов.

Спелеоклимат обладает свойством восстанавливать вегетативный статус человека.

Некоторая напряженность в сердечно-сосудистой системе сохраняется после 10-й спелеопроцедуры.

Выявлены различия в динамике параметров дыхания у девушек и юношей под действием спелеоклимата.

**СПИСОК ИСТОЧНИКОВ**

1. Маркова К.Б. Половые особенности реакций спонтанного и произвольного дыхания на гиперкапнию и постуральные воздействия: специальность 03.03.01 «Физиология»: автореф. дис. ... канд. биол. наук. Тверь, 2012. 17 с.
2. Бохан А.Н., Владимирский Е.В., Горбунов Ю.В. и др. Объективная оценка применения спелеоклиматических камер из природного сильвинита в профилактике и лечении. *Вопросы курортологии, физиотерапии и лечебной физической культуры*. 2021;98(3-2):51–52. doi: 10.17116/kurort20219803221.
3. Семилетова В.А. Спелеотерапия: статистический обзор статей за 2017–2022 годы. *International Journal of Medicine and Psychology*. 2022;5(6):109–117.
4. Файнбург Г.З., Михайловская Л. В. Воздействие калийно-магневых соляных аэродисперсных воздушных сред на организм человека. *Безопасность и охрана труда*. 2021;4(89):65–70. doi: 10.54904/52952\_2021\_4\_65.
5. Есауленко И.Э., Дорохов Е.В., Горбатенко Н.П. и др. Эффективность спелеоклиматотерапии у студентов в состоянии хронического стресса. *Экология человека*. 2015;7:50–57.
6. Семилетова В.А., Дорохов Е.В. Влияние спелеоклиматотерапии на динамику параметров дыхания, кардиоритма и кровотока у взрослого здорового человека. *Технологии живых систем*. 2022;19(1):28–37. doi: 10.18127/j20700997-202201-04.
7. Семилетова В.А. Динамика давления, пульса и сатурации кислорода взрослого здорового человека при прохождении 10-дневного курса спелеотерапии. *Современные вопросы биомедицины*. 2022;6(4). doi: 10.51871/2588-0500\_2022\_06\_04\_23.

## REFERENCES

1. Markova K.B. Sexual characteristics of the reactions of spontaneous and arbitrary breathing to hypercapnia and postural influences: specialty 03.03.01 "Physiology". Dissertation abstract of the Candidate of Biological Sciences. Tver, 2012. 17 p. (In Russ.).

2. Bohan A.N., Vladimirovsky E.V., Gorbunov Yu.V. et al. Objective evaluation of the use of speleoclimatic chambers from natural sylvinites in prevention and treatment. *Voprosy kurortologii, fizioterapii i lechebnoj fizicheskoy kul'tury = Questions of balneology, physiotherapy and therapeutic physical culture*. 2021;98(3-2): 51–52. (In Russ.) doi: 10.17116/kurort20219803221.

3. Speleotherapy: statistical review of articles for 2017–2022. *International Journal of Medicine and Psychology*. 2022;5(6):109–117. (In Russ.)

4. Fainburg G.Z., Mikhailovskaya L.V. Impact of potassium-magnesium salt aerodispersed air media on the

human body. *Bezopasnost' i ohrana truda = Occupational Safety and Health*. 2021;4(89):65–70. (In Russ.) doi: 10.54904/52952\_2021\_4\_65.

5. Yesaulenko I.E., Dorokhov E.V., Gorbatenko N.P. et al. Effectiveness of speleoclimate therapy in students under chronic stress. *Ekologiya cheloveka = Human ecology*. 2015;7:50. (In Russ.).

6. Semiletova V.A., Dorokhov E.V. The influence of speleoclimate therapy on the dynamics of respiratory parameters, cardiorythm and blood flow in an adult healthy person. *Tekhnologii zhivyykh system = Technologies of Living Systems*. 2022;19(1):28–37. (In Russ.) doi: 10.18127/j20700997-202201-04.

7. Semiletova V.A. Dynamics of pressure, pulse and oxygen saturation of healthy adults during a 10-day course of speleotherapy. *Sovremennye voprosy biomeditsiny = Modern Issues of Biomedicine*. 2022;6(4). (In Russ.) doi: 10.51871/2588-0500\_2022\_06\_04\_23.

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

**Информация об авторах**

*V.A. Семилетова* – кандидат биологических наук, доцент, Воронежский государственный медицинский университет имени Н.Н. Бурденко, Воронеж, Россия; ✉ vera2307@mail.ru

*E.A. Кардашов* – студент, Воронежский государственный медицинский университет имени Н.Н. Бурденко, Воронеж, Россия; kardasovegor13@gmail.com

Статья поступила в редакцию 22.05.2023; одобрена после рецензирования 28.08.2023; принята к публикации 28.11.2023.

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

**Information about the authors**

*V.A. Semiletova* – Candidate of Biological Sciences, Associate Professor, Associate Professor, Voronezh State Medical University named after N.N. Burdenko, Voronezh, Russia; ✉ vera2307@mail.ru

*E.A. Kardashov* – student, Voronezh State Medical University named after N.N. Burdenko, Voronezh, Russia; kardasovegor13@gmail.com

The article was submitted 22.05.2023; approved after reviewing 28.08.2023; accepted for publication 28.11.2023.

## Динамика внутриглазного давления у пациентов с рефрактерной глаукомой после проведения транссклеральной циклофотокоагуляции в микроимпульсном режиме

Александр Дмитриевич Чупров, Анна Владимировна Фоменко ✉

Микрохирургия глаза имени академика С.Н. Фёдорова, Оренбург, Россия

**Аннотация.** Проведен ретроспективный анализ значений ВГД у 38 пациентов (38 глаз) с рефрактерной глаукомой III–IV стадии после проведения транссклеральной циклофотокоагуляции в микроимпульсном режиме (мЦФК) на установке Cyclo G6 IRIDEX на следующий день после проведения процедуры, через 1 месяц, 6, 12 и 24 месяца после операции. Динамика ВГД в послеоперационном периоде в большей степени зависит от исходных значений клинического параметра и не зависит от возраста пациента ( $p = 0,32$ ), стадии глаукомы ( $p = 0,46$ ), наличия антиглаукоматозных операций в анамнезе ( $p = 0,34$ ), количества используемых лекарственных препаратов ( $p = 0,72$ ). После мЦФК у пациентов с более низкими исходными значениями ВГД отмечается более высокое значение убыли показателя (-36 %) и постепенный рост к сроку наблюдения 12–24 месяца по сравнению с пациентами с высокими исходными значениями ВГД.

**Ключевые слова:** внутриглазное давление, микроимпульсное лечение глаукомы, Cyclo G6, транссклеральная циклофотокоагуляция, рефрактерная глаукома.

ORIGINAL RESEARCHES

Original article

doi: <https://doi.org/10.19163/1994-9480-2023-20-4-69-72>

## Dynamics of intraocular pressure in patients with refractory glaucoma after transscleral cyclophotocoagulation in micropulse mode

Alexander D. Chuprov, Anna V. Fomenko ✉

Eye Microsurgery named after Academician S.N. Fedorov, Orenburg, Russia

**Abstract.** A retrospective analysis of IOP values was carried out in 38 patients (38 eyes) with refractory glaucoma stage III–IV after transscleral micropulse cyclophotocoagulation (mCPC) using the Cyclo G6 IRIDEX device on the next day after the procedure, after 1 month, 6, 12 and 24 months after surgery. The dynamics of IOP in the postoperative period largely depends on the initial values of the clinical parameter and does not depend on the patient's age ( $p = 0.32$ ), glaucoma stage ( $p = 0.46$ ), history of antiglaucoma surgery ( $p = 0.34$ ), the number of used drugs ( $p = 0.72$ ). After mCPC, patients with lower baseline IOP values have a higher decrease in the indicator (-36 %) and a gradual increase by the follow-up period of 12–24 months compared with patients with high baseline IOP values.

**Keywords:** intraocular pressure, micropulse treatment of glaucoma, Cyclo G6, transscleral cyclophotocoagulation, refractory glaucoma

В настоящее время лечение рефрактерной глаукомы (РГ) является одной из актуальных проблем в офтальмологии. Особенностью РГ является устойчивость к традиционным методам лечения, за счет выраженных анатомических изменений в дренажной системе глаза [1]. К РГ относятся такие виды глаукомы, как афакичная, юношеская, увеальная, неоваскулярная, а также ранее и многократно оперированная глаукома. Наряду с фильтрующими операциями при РГ применяют и циклодеструктивные операции. К ним

относится непрерывно-волновая транссклеральная циклофотокоагуляция (нвЦФК) с длиной волны 810 нм, действие которой направлено на термическую коагуляцию цилиарных отростков. Однако для данного вида лазерных вмешательств характерен ряд осложнений: иридоциклит, гифема, гипотония, субатрофия глазного яблока [2, 3]. Ввиду возможных осложнений ранее нвМФЦ использовалась преимущественно у пациентов с терминальной глаукомой с целью снижения внутриглазного давления для уменьшения болевого

синдрома, который существенно снижает качество жизни таких пациентов. Однако появление транссклеральной циклофотокоагуляции в микроимпульсном режиме (мЦФК) с различными вариантами длительности и интенсивности лазерного воздействия позволило расширить возможности применения данного метода не только у пациентов с РГ, но и у пациентов на начальных стадиях глаукомы. В результате микроимпульсного воздействия лазерный луч разделяется на серию повторяющихся коротких импульсов и происходит чередование теплового воздействия на ткани цилиарного тела с их охлаждением. Стандартный рабочий цикл составляет 31,3 %, то есть около 70 % времени лазер выключен из работы, что минимизирует риск перегрева и чрезмерной деструкции структур цилиарного тела, что в свою очередь позволяет снизить количество осложнений [4]. Ранее проведенные исследования и публикации показывают эффективность и безопасность мЦФК на разных стадиях глаукомы, в том числе и при РГ [5, 6, 7, 8]. Также некоторые авторы показали эффективность комбинированного лечения РГ – сочетание хирургических методик (НГСЭ, имплантация экспресс шунта) и мЦФК [9, 10].

### ЦЕЛЬ РАБОТЫ

Совершенствование оказания медицинской помощи пациентам с рефрактерной глаукомой III–IV стадии.

### МЕТОДИКА ИССЛЕДОВАНИЯ

Был проведен ретроспективный анализ карт 38 пациентов (38 глаз) с рефрактерной глаукомой III–IV стадии. Всем обследуемым было выполнено стандартное офтальмологическое обследование. Измерение внутриглазного давления производилось с помощью 10-граммового аппланационного тонометра Маклакова. Пациентам была выполнена мЦФК на установке Cyclo G6 IRIDEX в микроимпульсном режиме с длиной волны 810 нм и экспозицией 80с на полусферу, в верхней и нижней полусфере, с избеганием зоны 3, 9 ч и зоны послеоперационных вмешательств с мощностью 2000 мВт. В послеоперационном периоде всем пациентам проводилась местная противовоспалительная терапия.

Были проанализированы следующие признаки: возраст пациентов, стаж глаукомы в месяцах, стадия глаукомы, наличие хирургических и лазерных операций по поводу глаукомы в анамнезе, количество используемых гипотензивных препаратов, значение внутриглазного давления (ВГД) в динамике (значение показателя до операции, 1 день после операции, 1, 6, 12, 24 месяца после мЦФК), выполнение повторного лазерного или хирургического вмешательства.

Статистическая обработка материала включила методы описательной статистики: расчет средних величин (при предварительной их оценке на соответствие закону нормального распределения), расчет относи-

тельных величин, а также кластерный анализ методом k-средних. Достоверность различий сравниваемых групп по качественным признакам осуществлялась с помощью критерия Хи – квадрат Пирсона, количественных – с помощью критерия Манна – Уитни.

### РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Возраст пациентов составлял от 18 до 85 лет, средний возраст ( $64 \pm 14,3$ ) года. Средний «стаж» глаукомы у наблюдаемых пациентов составил 30 (12–72) месяцев. Значение показателя варьировало от 3 до 144 месяцев. В 42 % (16 наблюдений) случаев у пациентов была III стадия глаукомы, в 58 % случаев – IV стадия. В 58 % случаев у пациентов в анамнезе отсутствовали какие-либо операции по поводу глаукомы. В 61 % (23 случая) случаев пациенты использовали один гипотензивный препарат, в 36 % случаев – два препарата, а в 3 % – три препарата.

Среднее значение ВГД до проведения мЦФК по оцениваемой выборке составило 36 (30–41) мм рт. ст. Разброс показателя составил от 24 до 51 мм рт. ст. Анализ средних значений ВГД после проведения мЦФК показал ожидаемое снижение показателя на первый день после операции (на 36 %) и постепенный его рост в последующем периоде. В целом за два года наблюдения прирост показателя составил 26 % по отношению к значению ВГД, установленному в первый день после операции (рис. 1).

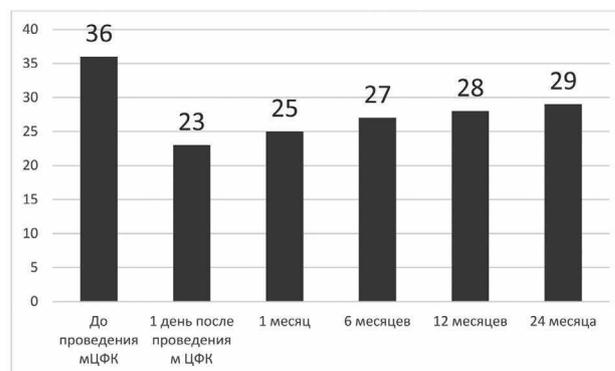


Рис. 1. Средние значения ВГД по наблюдаемой выборке до и после проведения мЦФК (мм рт. ст.)

Анализ вариационных рядов значений ВГД в различные периоды послеоперационного наблюдения установил тенденцию сохранения широкой вариабельности оцениваемого показателя. Так, несмотря на существенное снижение в изучаемой выборке среднего значения ВГД в первый день после проведения медицинского вмешательства, минимальное и максимальное значение ВГД отличалось более, чем в 3 раза. Широкий разброс значений ВГД отмечается и в остальных периодах наблюдения, однако в более отдаленных периодах вариабельность показателя снижается (табл.).

**Вариативный разброс средних значений ВГД по наблюдаемой выборке после проведения мЦФК, мм рт. ст.**

Переменная	Медиана	Минимум	Максимум	Нижний квартиль	Верхний квартиль
ВГД 1 день	23	12	43	20	30
ВГД 1 месяц	25	17	39	23	28
ВГД 6 месяцев	27	12	45	24	30
ВГД 12 месяцев	28	18	41	24	32
ВГД 24 месяца	29	21	39	23	35

По итогам проведенного кластерного анализа методом k-средних изучаемая выборка была разделена на 2 кластера (рис. 2). В первый кластер вошло 10 наблюдений, во второй – 28 наблюдений. Представленные кластеры отличаются по значениям ВГД и их динамике в послеоперационном периоде. Так, пациенты из первого кластера имели более высокие значения ВГД до и после проведения мЦФК по сравнению с пациентами из второго кластера. Значение убыли

ВГД в первый день после операции у пациентов первого кластера ниже, чем у пациентов из второго. Однако у пациентов из 1 кластера сохраняется тенденция убыли ВГД к первому месяцу после мЦФК. Далее отмечается прирост ВГД к 6 месяцам, а к 12 месяцам вновь отмечается тенденция убыли значения показателя. Динамика значений ВГД у пациентов второго кластера схожа с динамикой средних значений, представленных на рис. 1.

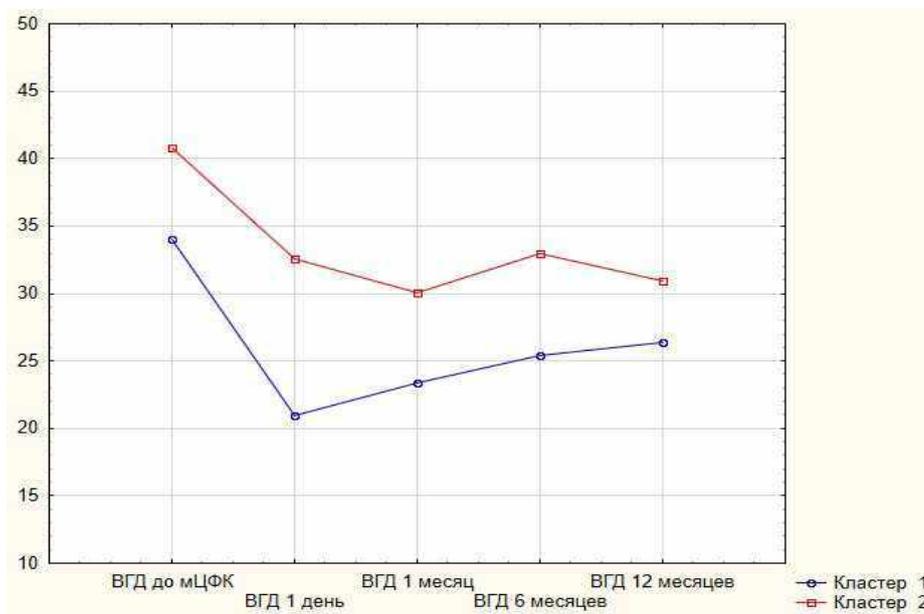


Рис. 2. Динамика ВГД у пациентов выделенных кластеров

Оценка полученных данных показала, что пациенты выделенных кластеров достоверно не отличаются друг от друга по возрасту ( $p = 0,32$ ), стадиям глаукомы ( $p = 0,46$ ), наличию антиглаукомных операций в анамнезе ( $p = 0,34$ ), количеству используемых лекарственных препаратов ( $p = 0,72$ ). Установлено, что около 80 % пациентов из первого кластера в поздний послеоперационный период были сделаны повторные антиглаукомные операции ( $p = 0,16$ ), что вероятно и стало причиной наблюдаемой убыли значения ВГД в период с 6 по 12 месяцев.

**ЗАКЛЮЧЕНИЕ**

Трансклеральная циклофотокоагуляция в микроимпульсном режиме эффективно и безопасно сни-

жает уровень внутриглазного давления у пациентов с РГ в раннем послеоперационном периоде.

Продолжительность гипотензивного эффекта отмечается в срок наблюдения до 24 месяцев.

У пациентов с более низкими исходными значениями ВГД наблюдается более высокая убыль показателя по сравнению с пациентами с исходно более высоким уровнем ВГД.

**СПИСОК ИСТОЧНИКОВ**

1. Соколовская Т.В., Тихонова М.И. Микроимпульсная лазерная циклофотокоагуляция в лечении врожденной глаукомы. *Клиническое наблюдение. Офтальмохирургия.* 2019;3:44–47.
2. Еричев В.П. Рефрактерная глаукома: особенности лечения. *Вестник офтальмологии.* 2000;5:8–10.

3. Бойко Э.В., Куликов А.Н., Скворцов В.Ю. Лазерная циклодеструкция: термотерапия или коагуляция. *Сборник трудов 12-й Всероссий. школы офтальмолога*. М., 2013. С. 45–55.

4. Williams A.L., Moster M.R., Rahmatnejad K. et al. Clinical efficacy and safety profile of Micropulse Transscleral Cyclophotocoagulation in refractory glaucoma. *Journal of Glaucoma*. 2018;5(27):445–449.

5. Курьшева Н.И., Раджабов М.М. Трансклеральная циклофотокоагуляция в микроимпульсном режиме в лечении начальной первичной открытоугольной глаукомы. *Современные технологии в офтальмологии*. 2020;4:136–137.

6. Aquino M.C., Barton K., Tan A.M. et al. Micropulse versus continuous wave transscleral diode cyclophotocoagulation in refractory glaucoma: a randomized exploratory study. *Clinical and Experimental Ophthalmology*. 2015;1(43):40–46. doi: 10.1111/ceo.12360.

7. Елисеева М.А., Ходжаев Н.С., Сидорова А.В., Старостина А.В. Микроимпульсная трансклеральная циклофотокоагуляция в комбинированном хирургическом лечении рефрактерной глаукомы: предварительные результаты. *Современные технологии в офтальмологии*. 2019;4:95–98.

8. Ходжаев Н.С., Сидорова А.В., Баева А.В., Смирнова Е.А. Трансклеральное лазерное лечение глаукомы в режиме микропульса: пилотное исследование. *Новости глаукомы*. 2019;1(49):3–5.

9. Егорова Э.В., Соколовская Т.В., Узунян Д.Г., Дробница А.А. Оценка результатов контактной трансклеральной диод-лазерной циклокоагуляции с учетом изменений цилиарного тела при исследовании методом ультразвуковой биомикроскопии у больных с терминальной глаукомой. *Офтальмохирургия*. 2013;3:72–77.

10. Сидорова А.В., Ходжаев Н.С., Елисеева М.А., Старостина А.В. Дренажная хирургия рефрактерной глаукомы в сочетании с микроимпульсной циклофотокоагуляцией. *Саратовский научно-медицинский журнал*. 2020;1(16):273–276.

## REFERENCES

1. Sokolovskaya T.V., Tikhonova M.I. Microimpulse laser cyclophotocoagulation in the treatment of congenital glaucoma. Clinical follow-up. *Oftal'mokhirurgiya = Fyodorov Journal of Ophthalmic Surgery*. 2019;3:44–47. (In Russ.).

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

### Информация об авторах

А.Д. Чупров – доктор медицинских наук, профессор, директор, Микрохирургия глаза имени академика С.Н. Федорова; Оренбургский филиал, Оренбург, Россия; nauka@ofmntk.ru, <http://orcid.org/0000-0001-7011-4220>

А.В. Фоменко – врач-офтальмолог, Оренбургский филиал, Оренбург, Россия; [nauka@ofmntk.ru](mailto:nauka@ofmntk.ru), <http://orcid.org/0009-0006-7753-3165>

Статья поступила в редакцию 23.08.2023; одобрена после рецензирования 07.11.2023; принята к публикации 28.11.2023.

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

### Information about the authors

A.D. Chuprov – Doctor of Medical Sciences, Professor, Director, Eye Microsurgery named after Academician S.N. Fedorov; Orenburg Branch, Orenburg, Russia; nauka@ofmntk.ru, <http://orcid.org/0000-0001-7011-4220>

A.V. Fomenko – ophthalmologist, Orenburg branch, Orenburg, Russia; [nauka@ofmntk.ru](mailto:nauka@ofmntk.ru), <http://orcid.org/0009-0006-7753-3165>

The article was submitted 23.08.2023; approved after reviewing 07.11.2023; accepted for publication 28.11.2023.

## Изучение фармакологической безопасности стандартизированного очищенного рассола бишофита

Л.И. Бугаева ✉, А.А. Спасов, С.А. Лебедева, Т.М. Коржова, А.Ю. Гетманенко

Волгоградский государственный медицинский университет, Волгоград, Россия  
Волгоградский медицинский научный центр, Волгоград, Россия

**Аннотация.** В экспериментах на половозрелых крысах проведена оценка фармакологической безопасности очищенной формы стандартизированного рассола минерала бишофита (СРБ) при внутрижелудочном повторном введении в течение 90 дней в дозе 0,01 мл/кг (экспериментально доказанная терапевтическая доза). Установлено, что исследуемое вещество не оказывает повреждающего влияния на общее состояние животных (масса тела, шерстный и кожный покровы, поведение), гематологические и биохимические показатели крови, электрофизиологическую работу миокарда, функции печени и почек, не способствует изменениям морфоструктуры внутренних органов и головного мозга. В действии СРБ при повторном 90-дневном введении выявлены эффекты половых различий в поведенческой активности (повышение двигательной и эмоциональной активности у самцов и снижение таковых эффектов у самок), электрокардиограмме (повышение частоты сердечных сокращений и амплитуды зубца «R» у самцов и отсутствия изменений у самок), биохимических показателях (увеличение уровня глюкозы у самцов и отсутствия изменений у самок). Данные изменения не выходили за рамки физиологической нормы и полностью нивелировались до состояния контроля в период 30-дневной отмены введения СРБ.

**Ключевые слова:** стандартизированный рассол бишофита (СРБ), токсикологические исследования, фармакологическая безопасность, открытое поле, гематологические исследования, биохимические исследования, функциональные исследования

ORIGINAL RESEARCHES

Original article

doi: <https://doi.org/10.19163/1994-9480-2023-20-4-73-77>

## Studying the pharmacological safety of the standardized cleared bischofit brine

L.I. Bugaeva ✉, A.A. Spasov, S.A. Lebedeva, T.M. Korzhova, A.Yu. Getmanenko

Volgograd State Medical University, Volgograd, Russia  
Volgograd Medical Research Center, Volgograd, Russia

**Abstract.** In experiments on mature rats, the pharmacological safety of a purified form of a standardized brine of the mineral bischofite (SBB) was assessed with repeated intragastric administration for 90 days at a dose of 0.01 ml/kg (experimentally proven therapeutic dose). It has been established that the test substance does not have a damaging effect on the general condition of animals (body weight, coat and skin, behavior), hematological and biochemical blood parameters, electrophysiological work of the myocardium, liver and kidney function, does not contribute to changes in the morphostructure of internal organs and brain. In the action of SBB with repeated 90-day administration, the effects of gender differences in behavioral activity (increase in motor and emotional activity in males and decrease in such effects in females) were revealed, electrocardiogram (increased heart rate and amplitude of the "R" wave in males and no changes in females), biochemical parameters (increased glucose levels in males and no changes in females). These changes did not go beyond the physiological norm and completely leveled to the state of control during the 30-day withdrawal of SRP administration.

**Keywords:** standardized bischofite brine (SBB), toxicological studies, pharmacological safety, open field, hematological studies, biochemical studies, functional studies

Согласно разработанной в 2000 г. ГБУ ВМНЦ и ВолГМУ программе «Российский магний» волгоградскими химиками-синтетиками получен очищенный от техногенных примесей стандартизированный рассол минерала бишофит [1]. Данный стандартизированный магнийсодержащий рассол бишофита, с успехом применяющийся в клинической практике в качестве бальнеологического средства, явился также основой для создания новых отечественных магнийсодержащих лекарственных препаратов, используемых

для профилактики и лечения гипомagneмий различной этиологии. Доклиническими токсикологическими исследованиями показано наличие у данной формы СРБ при внутрижелудочном введении крысам более низкой, нежели у неочищенной формы, токсичности, отсутствие кумулирующих и аллергенных свойств [2].

В настоящей работе сочли целесообразным исследовать фармакологическую безопасность очищенной формы СРБ при 90-дневном внутрижелудочном введении крысам.

### ЦЕЛЬ РАБОТЫ

Исследовать доклиническую фармакологическую безопасность стандартизированного раствора минерала бишофит при повторном внутрижелудочном введении крысам в течение 90 дней и 30 дней его отмены.

### МЕТОДИКА ИССЛЕДОВАНИЯ

Исследование выполнено в соответствии с требованиями действующего Руководства по проведению доклинических исследований лекарственных средств под ред. Миронова А.Н. [3], со статьей 11 Федерального закона от 12 апреля 2010 г. № 61-ФЗ «Об обращении лекарственных средств» (Собрание законодательства Российской Федерации, 2010, № 16, ст. 1815; № 31, ст. 4161) и согласно Правилам лабораторной практики в Российской Федерации (Национальный стандарт Российской Федерации ГОСТ Р 53434-2009).

Эксперименты проведены на белых аутобредных крысах самцах и самках 3–3,5-месячного возраста с исходной массой тела 180–225 г, доставленных из Питомника Филиала ФГБУН «Научный центр биомедицинских технологий ФМБА» России «Андреевка», Московской области.

После доставки из специализированного питомника животные в течение 2 недель находились на карантинном режиме с ежедневным ветеринарным осмотром. Содержание животных осуществлялось в соответствии с постановлением Главного государственного санитарного врача РФ от 29.08.2014 № 51 «Об утверждении СП 2.2.1.3218-14 «Санитарно-эпидемиологические требования к устройству, оборудованию и содержанию экспериментально-биологических клиник (вивариев)», и правил, принятых Европейским парламентом и советом Европейского союза по охране животных, используемых в научных целях (Директива 2010/63/ЕЕС).

По истечении карантина животных перемещали в экспериментальный отсек, где проводили 7-дневную адаптацию и распределение по группам. Состояние здоровья в период адаптации ежедневно оценивали по внешнему виду и проявлению клинических признаков заболевания путем визуального осмотра в группах. Животных с обнаруженными в ходе осмотра отклонениями в экспериментальные группы не включали. Распределение по исследуемым группам (контрольная и опытная группы) проводили с учетом массы тела в пределах средних значений  $\pm 20\%$ .

Тестируемый стандартизированный раствор минерала бишофит (СРБ) вводили опытной группе крыс внутрижелудочно ежедневно курсом 90 дней в форме раствора на дистиллированной воде в дозе 0,01 мл/кг (экспериментально доказанная терапевтическая доза). Контрольной группе крыс вводили внутрижелудочно дистиллированную воду в дозе 5 мл/кг.

В период эксперимента исследовали: общее состояние, массу тела, поведенческую активность, электрофизиологическую активность миокарда, периферическую кровь, биохимические показатели плазмы крови, функциональное состояние печени и почек. Также, по окончании 3-месячного курса введения и 1 месяца отмены проводили патоморфологические исследования.

Динамику прироста массы тела оценивали ежедневно. Вес тела отмечали в граммах, прирост – в процентах. По окончании трехмесячного периода введения СРБ и через 1 месяц после его отмены введения исследовали: поведенческую активность в тесте «открытое поле» [4] (учитывали количество пересеченных квадратов, вертикальных стоек, заглядываний в напольные отверстия, акты груминга и дефекаций); периферическую кровь – по количеству эритроцитов ( $1 \times 10^{12}/л$ ), лейкоцитов ( $1 \times 10^9/л$ ), тромбоцитов ( $1 \times 10^9/л$ ) и уровню гемоглобина (г/л), измеряемых на анализаторе гематологическом MicroCC 20Plus (США), скорости оседания эритроцитов (мм/ч), цветовому показателю эритроцитов (у. е.), времени (с) свертывания крови по методу Мас-Магро [5].

В окрашенных по методу Романовского [5] мазках крови подсчитывали лейкоформулу (соотношение форменных элементов в лейкоформуле выражали в %). При биохимическом исследовании плазмы крови крыс [4] определяли уровни глюкозы (ферментативный метод), трансаминаз (метод Райтмана в реакции с 2,4-динитрофенилгидразином), мочевины (диацетилмоноксимный метод), креатинина (цветная реакция с пикриновой кислотой), общего холестерина (ферментативный метод), общего белка (биуретовая реакция), щелочной фосфатазы (метод постоянного времени по цветной реакции с 4-нитрофенолом) с использованием наборов BIO-LA-TEST (Чехия, Erba Lachema s.r.o.). Интенсивность окраски изучаемых показателей измеряли на цифровом спектрофотометре PD-303UV (ApeI, Япония) при длине волны 420–540 нм в кювете толщиной 1 см. Об электрофизиологической активности миокарда судили по электрокардиограмме крыс [4], записанной на трехканальном электрокардиографе ЭКЗТ-02 «АКСИОН» (Ижевск, Россия). Регистрировали изменения интервалов «R-R» (с), «QRS» (с), амплитуду зубца «R» (мВ). По интервалу «R-R» рассчитывали частоту сердечных сокращений (уд./мин). Функциональное состояние печени (ее поглотительно-выделительную и детоксицирующую функцию) оценивали в нагрузочном тесте с красителем бромсульфалеином (SIGMA – ALDRICH, Германия) [6]. Экскреторную функциональную активность почек исследовали в нагрузочном тесте с красителем «феноловый красный» [7]. Патоморфологические исследования проводили по общепринятым методам эвтаназии и некропсии животных [8, 9].

Статистическую обработку результатов проводили с использованием пакета программ Microsoft Excel. Значимость различий количественных признаков оценивали с использованием *t*-критерия Стьюдента.

**РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ  
И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ**

В наблюдениях за общим состоянием животных, получавших ежедневно в течение 90 дней СРБ, существенных различий с контролем не зафиксировано. Состояние и опрятность шерстного покрова, видимых слизистых в исследуемых группах «Опыт» и «Контроль» не различались. Динамика массы тела животных была положительной. При этом относительно группы «Контроль» у крыс самцов опытной группы прослеживалась статистически незначимая тенденция меньшего прироста массы тела (в среднем 5,5 %;  $p > 0,05$ ), тогда как у крыс самок различий с контролем не обнаружено. После отмены введения СРБ, прирост массы тела и у самцов, и у самок в опытной и контрольной группах не различался.

Незначительные половые различия выявлены и при тестировании поведенческой активности крыс. Так, относительно группы «Контроль» у самцов крыс в опытной группе прослеживалось повышение количества вертикальных стоек на 68,8 % ( $p > 0,05$ )

и заглядываний в напольные отверстия на 16,7 % ( $p > 0,05$ ), при снижении количества актов груминга на 53,6 % ( $p > 0,05$ ) и повышении числа актов дефекаций на 18,9 % ( $p > 0,05$ ). У крыс самок в опытной группе прослеживалось снижение горизонтальной активности на 22,4 % ( $p > 0,05$ ), вертикальных стоек на 66,2 % ( $p < 0,001$ ), эмоциональная активность снижалась несущественно. Выявляемые изменения в поведенческой активности животных, получавших СРБ трехмесячным курсом, были полностью нивелированы до уровня контрольных значений после одного месяца отмены его введения.

Половые различия в действии СРБ также обнаруживались и в исследованиях по оценке электрофизиологической активности сердца (табл. 1).

Так, у самцов в опытной группе прослеживалось наличие статистически достоверного повышения частоты сердечных сокращений на 11,0 % ( $p < 0,01$ ), при укорочении интервала «R-R» на 12,0% ( $p < 0,001$ ) и повышении амплитуды зубца «R» в 2 раза ( $p > 0,05$ ). Данные изменения не выходили за рамки физиологических норм и полностью нивелировались до состояния контроля через один месяц отмены введения самцам препарата СРБ. У самок же в опытной группе по сравнению с контролем существенных различий в исследуемых показателях не выявлялось.

Таблица 1

**Влияние СРБ (внутрижелудочно, 3 месяца) на электрокардиограмму крыс (M ± m)**

Исследуемые параметры	Контрольная группа, дистиллированная вода 5 мл/кг	Опытная группа, СРБ 0,01 мл/кг	Контрольная группа, дистиллированная вода 5 мл/кг	Опытная группа, СРБ 0,01 мл/кг
	самцы		самки	
ЧСС, уд./мин	354,0 ± 3,0	392,70 ± 4,06*	387,30 ± 6,32	393,00 ± 6,66
R, мВ	0,20 ± 0,03	0,40 ± 0,01	0,30 ± 0,02	0,30 ± 0,05
R-R, с	0,170 ± 0,002	0,150 ± 0,002**	0,15 ± 0,01	0,15 ± 0,003
QRS, с	0,030 ± 0,005	0,020 ± 0,004	0,030 ± 0,003	0,30 ± 0,003

\* $p < 0,01$ ; \*\* $p < 0,001$  различия достоверны по сравнению с интактным контролем.

В гематологических исследованиях значительных изменений в периферической крови крыс самцов и самок не зафиксировано, как на период окончания 3 месяцев введения препарата СРБ, так и на период его отмены. В биохимических показателях плазмы крови крыс исследуемых групп существенных различий также не обнаружено. Однако у крыс самцов в группе опыт относительно группы контроля выявлялась статистически незначимая тенденция повышения уровня глюкозы на 25,5 % ( $p > 0,05$ ) и снижения уровня щелочной фосфатазы на 31,3 % ( $p > 0,05$ ). Данные изменения полностью нивелировались до контрольных значений после отмены введения СРБ, что свидетельствует об их обратимости и отсутствии повреждающего действия.

При оценке влияния препарата СРБ на поглотительно-выделительную функцию печени по окончании 3 месяцев введения СРБ и после его отмены существенных изменений не обнаружено. При оценке же реабсорбирующей функции почек выявлено, что по сравнению с группой контроля у крыс самцов опытной группы количество выделяемой мочи повышалось на 9,6 % ( $p > 0,05$ ), а количество выделяемого с мочой красителя на 60,0 % ( $p > 0,05$ ). У крыс самок в опытной группе количество выделяемой мочи увеличивалось на 38,5 % ( $p < 0,01$ ), а количество выделяемого с мочой красителя на 84,6 % ( $p < 0,01$ ). В исследованиях, проведенных через один месяц после отмены введения СРБ, прослеживались эффекты реабилитации экскреторной и реабсорбирующей функций почек крыс как у самцов, так и у самок (табл. 2).

Таблица 2

**Влияние СРБ на выделительную функцию почек у крыс (проба с феноловым красным) (M ± m)**

Исследуемые параметры	Контрольная группа, дистиллированная вода 5 мл/кг	Опытная группа, СРБ 0,01 мл/кг	Контрольная группа, дистиллированная вода 5 мл/кг	Опытная группа, СРБ 0,01 мл/кг
	самцы		самки	
<i>3 месяца отмены</i>				
Количество мочи, мл	7,30 ± 0,14	8,0 ± 0,2	3,90 ± 0,28	5,40 ± 0,18*
Количество краски, мг	1,00 ± 0,02	1,60 ± 0,59	1,30 ± 0,05	2,40 ± 0,14*
<i>1 месяц отмены</i>				
Количество мочи, мл	5,50 ± 0,06	6,00 ± 0,35	2,60 ± 0,12	2,90 ± 0,09
Количество краски, мг	2,80 ± 0,04	2,70 ± 0,09	0,60 ± 0,01	0,50 ± 0,13

\**p* < 0,01 различия достоверны по сравнению с интактным контролем.

По результатами патоморфологических исследований, проведенных после эвтаназии и аутопсии животных, существенных изменений при макроскопическом и микроскопическом обследовании внутренних органов у животных не обнаружено. Коэффициенты масс исследуемых органов в опытных группах самок и самцов не различались с группой контроля.

**ЗАКЛЮЧЕНИЕ**

На основании проведенных исследований по изучению фармакологической безопасности СРБ можно сделать заключение, что при внутрижелудочном трехмесячном повторном введении препарат в дозе 0,01 мл/кг не оказывает повреждающего влияния на интегральные показатели общего состояния крыс, поведенческую активность, электрофизиологическую активность миокарда, периферическую кровь, биохимические показатели плазмы крови, функции печени и почек, на состояние и морфоструктуру внутренних органов. Выявляемые эффекты половых различий в действии СРБ на поведенческую активность (повышение двигательной и эмоциональной активности у самцов и снижение таковых эффектов у самок), электрокардиограмму (повышение ЧСС и амплитуды зубца «R» у самцов и отсутствия изменений у самок), биохимические показатели (увеличение уровня глюкозы у самцов и отсутствия изменений у самок) могут свидетельствовать о наличии тенденции активирующего влияния СРБ в целом на самцов крыс. Вместе с тем данные эффекты не выходили за рамки физиологической нормы и полностью нивелировались до состояния контроля в период отмены введения стандартизированного раствора бишофит, что может свидетельствовать лишь о транзитном действии препарата на отдельные гомеостатические показатели с обратимым действием.

**СПИСОК ИСТОЧНИКОВ**

1. Озеров А.А., Сысуюев Б.Б., Солодунова Г.Н., Мерешкова Н.Ю. Эффективная технология очистки Бишофита

методом адсорбции на магнезия оксиде. *Международный журнал прикладных и фундаментальных исследований*. 2015; 7(1):83-85.

2. Сысуюев Б.Б., Спасов А.А., Мазанова Л.С. Изучение токсичности очищенного раствора минерала бишофит. *Современные проблемы науки и образования*. 2013;1:1-6.

3. Руководство по проведению доклинических исследований лекарственных средств. Часть первая. Под общей редакцией А.Н. Миронова. М.: Гриф и К, 2012. 944 с.

4. Справочник. Физиологические, биохимические и биометрические показатели нормы экспериментальных животных. Под ред. В.Г. Макарова, М.Н. Макаровой. СПб.: Изд-во «ЛЕМА», 2013. 116 с.

5. Кост Е.А. Справочник по клиническим лабораторным методам исследования. М.: Медицина, 1975. 382 с.

6. Израилет Л.И., Соминский В.М., Шибасева Т.М., Слинью В.И. Модификация бромсульфалеиновой пробы для изучения функционального состояния печени у крыс. *Гигиена и санитария*. 1976;3:59-61.

7. Ефременко А.А., Варшавский Б.Я. Модификация пробы с феноловым красным для изучения функционального состояния почек у крыс. *Гигиена и санитария*. 1977;2:82-84.

8. 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;2:71-92.

9. Мужикян А.А., Макарова М.Н., Гушин Я.А. Особенности патологоанатомического исследования группы экспериментальных животных. *Международный вестник ветеринарии*. 2014;1:75-80.

**REFERENCES**

1. Ozerov A.A., Sysuev B.B., Solodunova G.N., Mereshkova N.Yu. Effective technology of Bischofit purification by adsorption on magnesium oxide. *Mezhdunarodnyi zhurnal prikladnykh i fundamental'nykh issledovaniy = International Journal of Applied and Basic Research*. 2015;7(1):83-85. (In Russ.).

2. Sysuev B.B., Spasov A.A., Mazanova L.S. Study of the toxicity of the purified solution of the mineral bischofite. *Sovremennyye problemy nauki i obrazovaniya = Modern problems of science and education*. 2013;1:1–6. (In Russ.).

3. Nonclinical Drug Study Guidelines. Part one. Under the general editorship of A.N. Mironov. Moscow, Grif and K, 2012. 944 p. (In Russ.).

4. Reference book. Physiological, biochemical and biometric indicators of the norm of experimental animals. Ed. V.G. Makarova, M.N. Makarova. St. Petersburg, Publishing House "LEMA", 2013. 116 p. (In Russ.).

5. Coast E.A. Handbook of Clinical Laboratory Methods of Use. Moscow, Medicine, 1975. 382 p. (In Russ.).

6. Izrailet L.I., Sominsky V.M., Shibaeva T.M., Slinko V.I. Modification of a bromosulfalein sample to study the functional

state of the liver in rats. *Gigiena i sanitariya = Hygiene and sanitation*. 1976;3:59–61. (In Russ.).

7. Efremenko A.A., Varshavsky B.Y. Modification of a phenol red sample to study the functional state of the kidneys in rats. *Gigiena i sanitariya = Hygiene and sanitation*. 1977;2: 82–84. (In Russ.).

8. Koptyaeva K.E., Muzhikyan A.A., Gushchin Y.A. et al. Procedure for dissection and extraction of organs of laboratory animals (rats). *Laboratornye zhivotnye dlya nauchnykh issledovaniy = Laboratory animals for science*. 2018;2:71–92. (In Russ.).

9. Muzhikyan A.A., Makarova M.N., Gushchin Y.A. Features of pathological and anatomical research of a group of experimental animals. *Mezhdunarodnyi vestnik veterinarii = International bulletin of Veterinary Medicine*. 2014;1:75–80. (In Russ.).

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

#### Информация об авторах

*Любовь Ивановна Бугаева* – доктор биологических наук, заведующая лабораторией токсикологии, Научный центр инновационных лекарственных средств с опытно-промышленным производством, Волгоградский государственный медицинский университет, Волгоград, Россия; [li\\_bugaeva@mail.ru](mailto:li_bugaeva@mail.ru)

*Александр Алексеевич Спасов* – академик, заслуженный деятель науки, доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой фармакологии и биоинформации, Волгоградский государственный медицинский университет, Волгоград, Россия; [aspasov@mail.ru](mailto:aspasov@mail.ru)

*Светлана Александровна Лебедева* – кандидат биологических наук, старший научный сотрудник, лаборатория синтеза инновационных лекарственных средств, Научный центр инновационных лекарственных средств с опытно-промышленным производством, Волгоградский государственный медицинский университет, Волгоград, Россия; [lebedeva.farm@mail.ru](mailto:lebedeva.farm@mail.ru)

*Татьяна Михайловна Коржова* – младший научный сотрудник лаборатории токсикологии, Научный центр инновационных лекарственных средств с опытно-промышленным производством, Волгоградский государственный медицинский университет, Волгоград, Россия; [bundikoval@mail.ru](mailto:bundikoval@mail.ru)

*Андрей Юрьевич Гетманенко* – научный сотрудник лаборатории токсикологии, Научный центр инновационных лекарственных средств с опытно-промышленным производством, Волгоградский государственный медицинский университет, Волгоград, Россия; [dustgod@mail.ru](mailto:dustgod@mail.ru)

Статья поступила в редакцию 17.05.2023; одобрена после рецензирования 09.08.2023; принята к публикации 28.11.2023.

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

#### Information about the authors

*Lyubov I. Bugaeva* – Doctor of Biological Sciences, Head of the Toxicology Laboratory, Scientific Center for Innovative Medicines with Pilot Production, Volgograd State Medical University, Volgograd, Russia; [li\\_bugaeva@mail.ru](mailto:li_bugaeva@mail.ru)

*Alexander A. Spasov* – Academician, Honored Scientist, Doctor of Medical Sciences, Professor, Head of the Department of Pharmacology and Bioinformatics, Volgograd State Medical University, Volgograd, Russia; [aspasov@mail.ru](mailto:aspasov@mail.ru)

*Svetlana A. Lebedeva* – Candidate of Biological Sciences, Senior Researcher, Laboratory for the Synthesis of Innovative Medicines, Scientific Center for Innovative Medicines with Pilot Production, Volgograd State Medical University, Volgograd, Russia; [lebedeva.farm@mail.ru](mailto:lebedeva.farm@mail.ru)

*Tatyana M. Korzhova* – Junior Researcher at the Laboratory of Toxicology, Scientific Center for Innovative Medicines with Pilot Production, Volgograd State Medical University, Volgograd, Russia; [bundikoval@mail.ru](mailto:bundikoval@mail.ru)

*Andrey Yu. Getmanenko* – Researcher at the Laboratory of Toxicology, Scientific Center for Innovative Medicines with Pilot Production, Volgograd State Medical University, Volgograd, Russia; [dustgod@mail.ru](mailto:dustgod@mail.ru)

The article was submitted 17.05.2023; approved after reviewing 09.08.2023; accepted for publication 28.11.2023.

## Нейропротекторное действие производного гидроксибензойной кислоты с глицином (С40) при окклюзии средней мозговой артерии на фоне хронического нарушения мозгового кровообращения

Д.В. Верхоляк , Д.А. Бакулин, А.К. Брель, И.Н. Тюренков

Волгоградский государственный медицинский университет, Волгоград, Россия

**Аннотация.** Изучено нейропротекторное действие нового конъюгата гидроксибензойной кислоты с глицином (С40) при моделировании острого нарушения мозгового кровообращения (ОНМК) на фоне хронического нарушения мозгового кровообращения (ХНМК). Исследование выполнено в 2 этапа: моделирование ХНМК стенозированием общих сонных артерий на 50 %, затем через 40 дней моделирование ОНМК посредством 60-минутной окклюзии средней мозговой артерии. Соединение С40 и референтный препарат цитиколин вводили 10 дней до ОНМК и 3 дня после. Далее оценивали неврологический дефицит (шкалы Garcia и Combs & D'Alecy), сенсорно-моторные (тест Открытое поле, Адгезивные тест и Ротарод), когнитивные нарушения (распознавание нового объекта и водный лабиринт Морриса), уровень мозгового кровотока и функциональное состояние эндотелия. Было выявлено, что у животных, которым вводили исследуемые вещества, зарегистрирован статистически значимо меньший неврологический дефицит, менее выраженные расстройства координации движений и сенсорно-моторной функции, а также менее выраженные нарушения кратковременной и долговременной памяти по сравнению с животными группы негативного контроля. Отмеченное снижение неврологического дефицита в опытных группах сопровождалось улучшением функционального состояния эндотелия и повышением уровня мозгового кровотока. Нейропротекторное действие нового конъюгата гидроксибензойной кислоты с глицином (С40) было сопоставимо с таковым у референтного препарата цитиколина.

**Ключевые слова:** гидроксибензойная кислота, глицин, нарушение мозгового кровообращения, неврологический дефицит

**Финансирование.** Работа выполнена по государственному заданию Волгоградского государственного медицинского университета № 121031700024-3.

ORIGINAL RESEARCHES

Original article

doi: <https://doi.org/10.19163/1994-9480-2023-20-4-78-85>

## Neuroprotective action of hydroxybenzoic acid derivative with glycine (C40) in the middle cerebral artery occlusion in rats with chronic cerebral circulation insufficiency

D.V. Verkholyak , D.A. Bakulin, A.K. Brel, I.N. Tyurenkov

Volgograd State Medical University, Volgograd, Russia

**Abstract.** The neuroprotective effect of a novel conjugate of hydroxybenzoic acid with glycine (C40) was investigated in a model of ischemic stroke in rats with chronic cerebral circulation insufficiency (CCCI). The study was conducted in two stages: first, CCCI was modeled by stenosing the common carotid arteries by 50 %, followed by a 60-minute middle cerebral artery occlusion (stroke) after 40 days. Compound C40 and the reference drug citicoline were administered for 10 days before stroke and for 3 days after. Further, neurological deficit (the Garcia and Combs & D'Alecy scales), sensorimotor functions (Open Field test, Adhesive Removal test, and Rotarod test), cognitive impairments (Novel Object Recognition and Morris Water Maze tests), cerebral blood flow level, and endothelial function were evaluated. Animals receiving the test substances demonstrated a statistically significant reduction in neurological deficit, less pronounced motor coordination and sensorimotor function impairments, as well as fewer short-term and long-term memory deficits compared to the negative control group. The observed decrease in neurological deficit in the experimental groups was accompanied by improved endothelial function and increased cerebral blood flow. The neuroprotective effect of the novel hydroxybenzoic acid derivative with glycine (C40) was comparable to that of reference drug citicoline.

**Keywords:** hydroxybenzoic acid, glycine, cerebral circulation insufficiency, neurological deficit

**Funding.** The work was performed according to the state assignment of the Volgograd State Medical University No. 121031700024-3.

Во всем мире отмечен рост сердечно-сосудистых заболеваний, среди которых имеют особое место нарушения мозгового кровообращения (НМК), часто

приводящие к ранней инвалидизации и преждевременной смертности. По данным Всемирной организации здравоохранения, ежегодно в мире от инсультов

умирают примерно 12 млн человек. В России ежегодно фиксируется более 450 тысяч случаев острых НМК с высокой летальностью (до 35 % в течение первого месяца) и высокой инвалидизацией среди выживших (до 70 %) [1]. Среди методов лечения на первом месте стоит фармакотерапия, в большой степени влияющая на дальнейший прогноз. Однако несмотря на имеющийся широкий спектр препаратов, используемых при НМК, существует высокая потребность в новых эффективных и безопасных средствах, которые можно использовать для профилактики и лечения НМК [2, 3]. В развитии НМК принимает участие множество патогенетических факторов, но ведущими из них являются окислительный стресс, воспаление, митохондриальная дисфункция и, как следствие этого, эндотелиальная дисфункция, играющая ведущую роль в прогнозе сердечно-сосудистых рисков [3, 5].

Производные нейромедиаторных аминокислот (таких как ГАМК, глицин, глутамат, таурин и т. д.) представляют интерес в качестве потенциальных хемотипов для разработки на их основе церебропротекторных средств, поскольку для некоторых отмечено наличие ноотропной, противогипоксической, эндотелио- и стресспротекторной активности [6, 7]. Гидроксibenзойные кислоты также привлекают внимание вследствие наличия у них противовоспалительного, антиагрегантного и антиоксидантного действия [8]. В данной работе изложены результаты исследования церебропротекторного действия соединения С40 (конъюгата производного гидроксibenзойной кислоты с глицином) (рис. 1) в условиях экспериментального НМК.

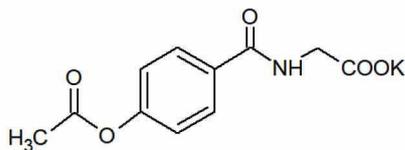


Рис. 1. Исследуемое соединение: *N*-(4-ацетоксибензоил) глицинат калия (С40)

В клинических условиях острые НМК возникают чаще на фоне уже имеющихся патологий, связанных с эндотелиальной дисфункцией, атеросклеротическими процессами в сосудах головного мозга (ГМ). При этом использование здоровых животных с высокими адаптационными резервами нередко негативно сказывается на воспроизведении нейропротекторного эффекта в клинических условиях [9, 10]. Поэтому для повышения трансляционного потенциала результатов в работе была использована сочетанная патология: острое НМК у животных с хроническим нарушением мозгового кровообращения (ХНМК).

## ЦЕЛЬ РАБОТЫ

Изучить нейропротекторное действие производного гидроксibenзойной кислоты с глицином, у животных при окклюзии средней мозговой артерии на фоне хронического нарушения мозгового кровообращения.

## МЕТОДИКА ИССЛЕДОВАНИЯ

Исследование выполнено на крысах самцах возрастом 8 месяцев, (питомник Рапполово), которым моделировали хроническое НМК посредством стеноза общих сонных артерий (на 50 %) за 40 дней до моделирования фокальной ишемии ГМ, вызванной необратимой окклюзией средней мозговой артерии (ОСМА).

Доза С40 20 мг/кг (*per os*) была выбрана из диапазона доз (5, 10, 20 и 40 мг/кг) в предварительных исследованиях нейропротекторной активности в условиях неполной ишемии ГМ.

Цитиколин (500 мг/кг, *per os*) был выбран в качестве препарата сравнения, поскольку широко используется во всем мире для вторичной нейропротекции при НМК различного генеза.

**Дизайн исследования.** На первом этапе исследования экспериментальным животным проводили моделирование ХНМК путем стеноза общих сонных артерий на 50 % [9]. Хирургические манипуляции выполнялись под наркозом: комбинация золетила 20 мг/кг (Zoletil®100, Valdepharm, France) и ксилазина 8 мг/кг (Xyla, Interchemie, Netherlands). Далее в течение 30 дней животные находились в стандартных условиях вивария без фармакологической терапии. В этот период ГМ животных находился в условиях хронической ишемии, результатом чего явилось формирование ряда умеренных неврологических нарушений, проявляющихся в том числе в виде сенсорно-моторных и когнитивных расстройств. Далее, животные начали получать терапию исследуемым соединением и препаратом сравнения. Через 10 дней терапии выполнялось моделирование острого НМК посредством 60-минутной ОСМА [9]. Затем терапия продолжалась 3 дня, после чего проводилась оценка эффективности лечения (рис. 2).

Экспериментальные группы ( $n = 10$ ): 1) ложнооперированные («ЛО») (вода, очищенная 1 мл/100 г, *per os*); 2) НМК + физраствор («Контроль») (физраствор 0,5 мл/100г, *per os*); 3) НМК + С40 (18 мг/кг, *per os*),  $n = 10$ ; 4) НМК + цитиколин (500 мг/кг, *per os*),  $n = 10$ ;

Эффективность лечения оценивали по различиям в выраженности нарушений между контрольной и опытными группами согласно шкалам неврологического дефицита Garcia и Combs & D'Alecy, в тестах открытое поле, ротарод, адгезивный тест, распознавание нового объекта и водный лабиринт Морриса, а также в тестах по оценке функционального состояния эндотелия сосудов ГМ и при оценке объема зоны инфаркта ГМ.

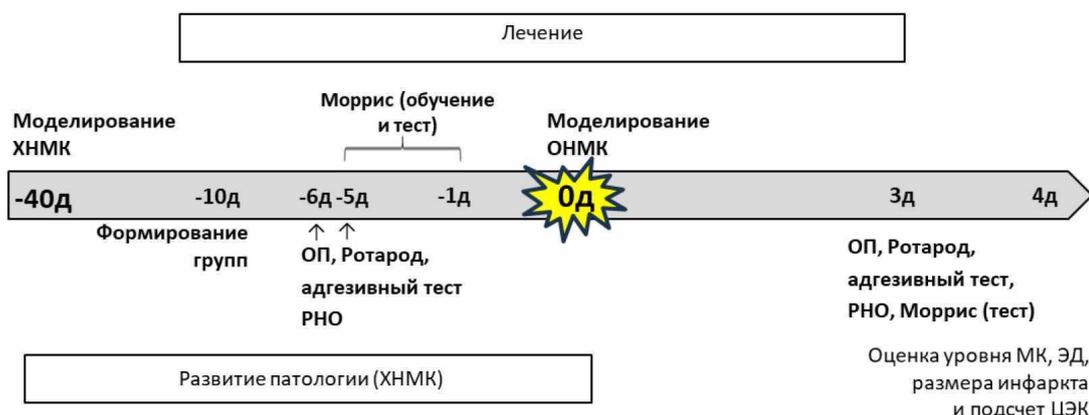


Рис. 2. Дизайн исследования:

ОНМК – острое нарушение мозгового кровообращения; ХНМК – хроническое нарушение мозгового кровообращения; Моррис – водный лабиринт Морриса; ОП – открытое поле; РНО – распознавание нового объекта; МК – мозговой кровоток; ЭД – эндотелиальная дисфункция; ЦЭК – циркулирующие эндотелиальные клетки

В тесте открытое поле оценивали двигательную и исследовательскую активность. Установка «Открытое поле» (НПК «Открытая наука», Россия). Животное помещали в центр арены и с использованием web-камеры вели наблюдение за его поведением в течение 3 минут, фиксируя количество пересеченных квадратов – показатель двигательной активности (ДА), а сумма актов «стойки» и числа обследованных отверстий-норок оценивалась как исследовательская активность (ИА) животных.

В тесте ротарод (ООО «Нейроботикс», Россия) фиксировали время удержания на вращающемся (25 об./мин) стержне.

В адгезивном тесте оценивали сенсорно-моторные нарушения передних конечностей по среднему времени обнаружения и удаления стикера с волярной поверхности лап.

В водном лабиринте Морриса оценивали сохранение долговременной пространственной памяти на 5-й день после 4-дневного обучения, в ходе которого животных обучали поиску затопленной платформы по ориентирам на стенке установки, помещая животное в разные стартовые точки. На 5-й день платформу убирали и регистрировали время поиска места ее локализации в ходе проведения единственной тестовой сессии.

Когнитивные нарушения также оценивали в тесте распознавание нового объекта (РНО), который был выполнен в 2 этапа: ознакомление с 2 одинаковыми объектами (А и А) – 3 мин; предъявление нового объекта Б и копии старого (А) через 60 мин после ознакомления – 3 мин в домашней клетке (545 × 395 × 200 мм). По результатам теста рассчитывали индекс дискриминации (ИД) – время, затраченное на изучение нового объекта минус время, затраченное на изучение старого объекта во второй посадке.

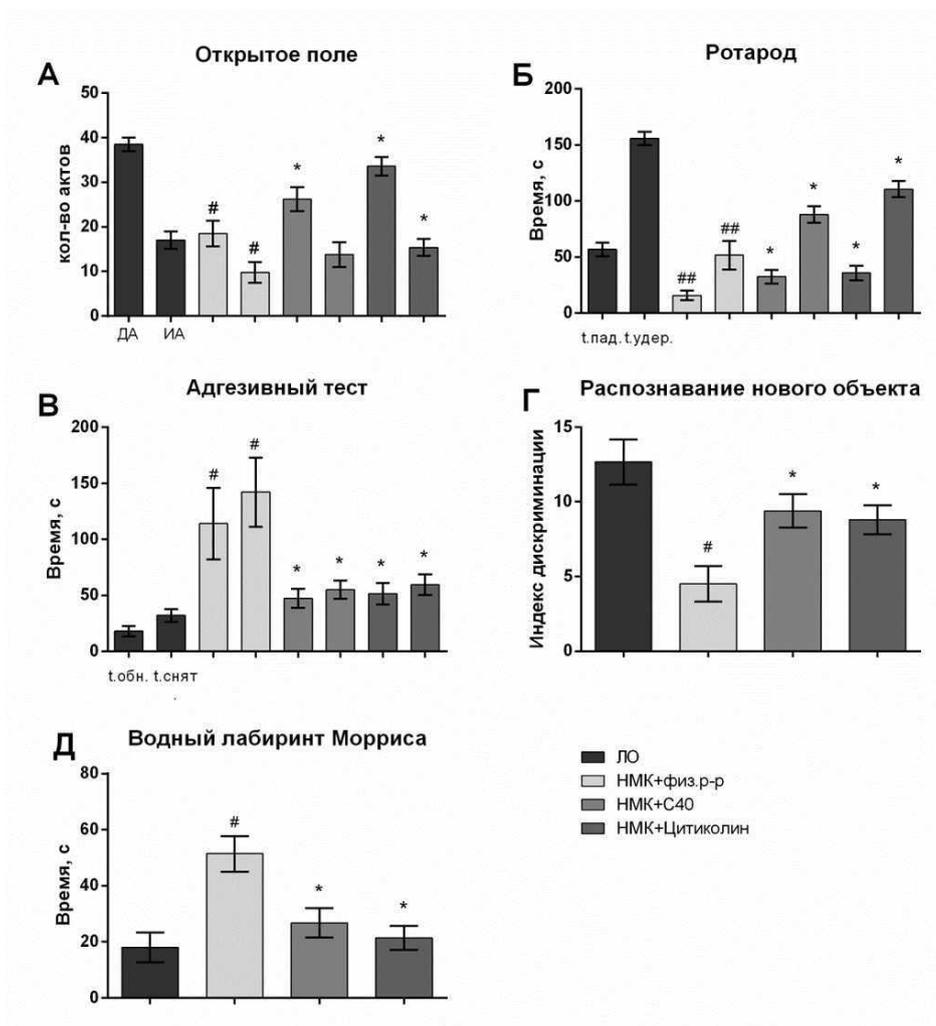
Функциональное состояние эндотелия оценивали по числу циркулирующих в крови слущенных эндотелиальных клеток (ЦЭК) и по выраженности изменения кровотока после введения модификаторов синтеза эндогенного оксида азота (NO): ацетилхолина (0,01 мг/кг) и нитро-L-аргинина (10 мг/кг, Acros organics, США). Регистрацию уровня мозгового кровотока осуществляли методом лазерной доплерографии (Biopac Systems Inc., США).

Оценку размера зоны некроза мозговой ткани после ОСМА выполняли по анализу цифровых фотографий окрашенных срезов мозга 1%-м раствором 2,3,5-трифенилтетразолия хлорида.

Данные обрабатывали в программе Prism 6 (GraphPad Software Inc., США) с использованием критериев: Шапиро – Уилка, Краскела – Уоллиса и Данна. Данные представлены в виде среднего значения и стандартной ошибки среднего ( $M \pm m$ ). Значимыми признавались различия при  $p < 0,05$ .

## РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

У животных через 40 дней после моделирования хронического НМК в сравнении с ложнооперированными животными отмечалось выраженное снижение двигательной и исследовательской активности в тесте «Открытое поле», нарушение координации движений в тесте ротарод, сенсомоторной функции в адгезивном тесте, а также когнитивные нарушения в тестах распознавание нового объекта и водный лабиринт Морриса (рис. 3А–Д). У животных, получавших в течение этого времени соединение С40 и препарат сравнения цитиколин, все отмеченные неврологические нарушения были выражены в значительно меньшей степени, чем у контрольной группы животных.



#, ## Различия статистически значимы по сравнению с животными группы ЛО (соответственно при  $p < 0,05$  и  $p < 0,01$ );  
\* различия статистически значимы по сравнению с животными группы НМК + физраствор ( $p < 0,05$ )

Рис. 3. Двигательная и исследовательская активность в тесте открытое поле (А), латентный период первого падения и продолжительность удержания на вращающемся стержне в тесте ротарод (Б), среднее время обнаружения и снятия стикера в адгезивном тесте (В), индекс дискриминации в тесте распознавание нового объекта (Г) и продолжительность поиска затопленной платформы в тесте водный лабиринт Морриса (Д) у животных с ХНМК. В тесте открытое поле: ДА – двигательная активность (левые столбики), количество пересеченных за 3 минуты секторов, ИА – исследовательская активность (правые столбики), сумма исследовательских актов; в адгезивном тесте: t<sub>обн.</sub> – среднее время обнаружения стикера (левые столбики), t<sub>снят.</sub> – среднее время снятия стикера (правые столбики); в тесте ротарод: t<sub>пад.</sub> – среднее время до первого падения с вращающегося стержня (левые столбики), t<sub>удер.</sub> – среднее время удержания на вращающемся стержне за 3 попытки (правые столбики); в тесте водный лабиринт Морриса показана продолжительность поиска затопленной платформы при первой посадке в 5-й день эксперимента (день тестирования)

На следующем этапе, через 40 дней после стеноза сонных артерий у данных животных было выполнено моделирование острого НМК методом ОСМА, которое привело к формированию выраженного неврологического дефицита по шкалам Garcia и Combs & D’Alecy (табл.). У животных с ОСМА, получавших соединение С40 референтный препарат – цитиколин, неврологические нарушения были статистически значимо меньше, чем у контрольной группы животных.

**Оценка неврологического дефицита через 72 часа после ОСМА на фоне ХНМК**

Группа	По шкале Garcia (балл)	По шкале Combs & D’Alecy (балл)
ЛО	17,5 ± 0,6	8,4 ± 0,4
НМК + физраствор	8,5 ± 1,9#	3,2 ± 0,6#
НМК + С40	13,3 ± 1,3*	5,2 ± 0,4*
НМК + цитиколин	12,5 ± 1,1*	5,2 ± 0,4*

# Различия достоверны относительно группы ЛО при  $p < 0,05$ ;  
\* различия достоверны относительно группы НМК + физраствор при  $p < 0,05$ .

Животные, получавшие исследуемые вещества после ОСМА, были более подвижны в открытом поле и больше совершали исследовательских актов (стойки и заглядываний) в сравнении с контрольной группой животных (рис. 4А).

После ОСМА особо выраженные нарушения регистрировались в тесте ротарод и в адгезивном тесте, в которых соответственно у контрольной группы время удержания на вращающемся стержне за 3 попытки было в 3 раза меньше, а время обнаружения инородного предмета и время его снятия было практически в 10 раз больше (рис. 4Б), чем у ЛО животных (рис. 4В). Это свидетельствует о тяжелых нарушениях координации движений и сенсомоторных функций у жи-

вотных с односторонней ОСМА. У животных с той же патологией, но получавших соединение С40 и цитиколин, тяжесть неврологических нарушений проявлялась в значительно меньшей мере, что свидетельствует об их выраженном и сопоставимом нейропротекторном действии.

Также у животных с сочетанной патологией наблюдалось значительное ухудшение когнитивной функции (кратковременной и долговременной памяти). При этом эффект от лечения был значимо выражен только в тесте распознавание нового объекта (рис. 4Г).

Таким образом, полученные данные свидетельствуют о высокой нейропротекторной активности соединения С40 и при хроническом, и при остром НМК.

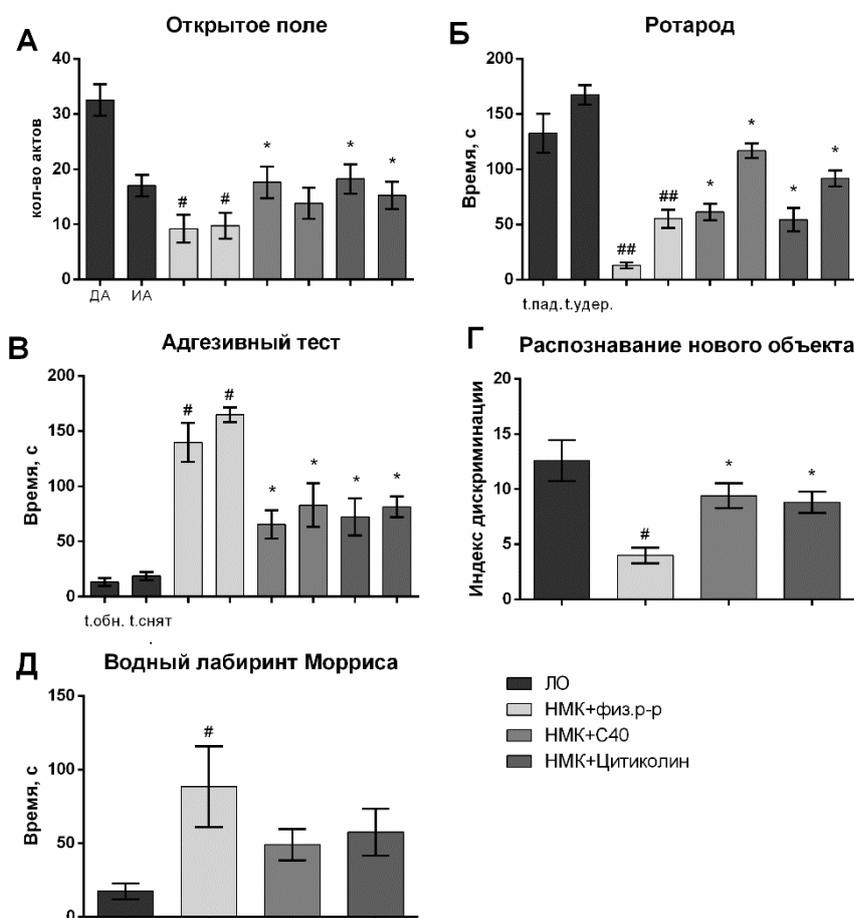
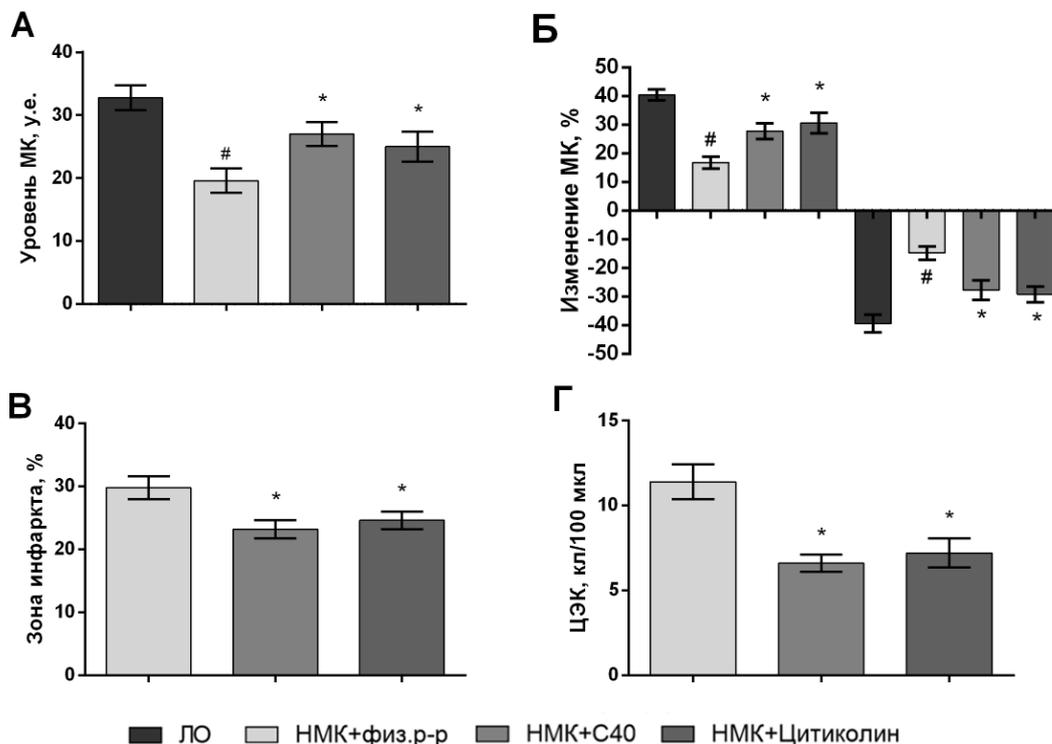


Рис. 4. Двигательная и исследовательская активность в тесте открытое поле (А), латентный период первого падения и продолжительность удержания на вращающемся стержне в тесте ротарод (Б), среднее время обнаружения и снятия стикера в адгезивном тесте (В), индекс дискриминации в тесте распознавание нового объекта (Г) и продолжительность поиска затопленной платформы в тесте водный лабиринт Морриса (Д) у животных с ОСМА на фоне ХМК

После оценки неврологических нарушений у животных с ОСМА важно сопоставить их с мозговым кровообращением и состоянием эндотелия ГМ. По результатам этого этапа было отмечено, что нейропротекторные свойства соединения С40 и цитиколина можно

связать с их выраженным положительным действием на мозговое кровообращение и эндотелиальную функцию (рис. 5А и Б), что вероятно способствовало формированию меньшей зоны инфаркта (рис. 5В), и, как следствие, меньшему неврологическому дефициту.



<sup>#</sup> Различия статистически значимы по сравнению с животными группы ЛО ( $p < 0,05$ );

\* различия статистически значимы по сравнению с животными группы НМК + физраствор ( $p < 0,05$ ) (критерий Данна)

Рис. 5. Уровень мозгового кровотока (А), относительное изменение мозгового кровотока при оценке эндотелийзависимой вазодилатации (Б), размер инфаркта ГМ (В), содержание циркулирующих эндотелиальных клеток в плазме (Г)

На фоне ХНМК формируется дисбаланс в функционировании нейротрансмиттерных систем, развивается воспаление, оксидативный стресс, микроциркуляторные нарушения и другие патологические процессы. Разработка средств с мультитаргетной активностью считается обоснованным подходом, который может быть реализован сочетанием различных биологически активных веществ в одной молекуле с унаследованием их свойств и улучшением фармакокинетических характеристик.

В настоящей работе было показано, что курсовое введение производного гидроксibenзойной кислоты с глицином способствовало восстановлению неврологических (сенсорно-моторных и когнитивных) функций, повышению мозгового кровотока и улучшению функционального состояния эндотелия в условиях сочетанной патологии: при моделировании острого НМК на фоне хронической цереброваскулярной недостаточности. Это указывает на перспективность его дальнейшего исследования в качестве средства профилактики и лечения последствий инсульта у пациентов из группы риска.

**ЗАКЛЮЧЕНИЕ**

Новое производное гидроксibenзойной кислоты с глицином (С40) оказывает выраженное нейропро-

теktivное действие и при хроническом и при остром нарушении мозгового кровообращения, вызванном 60-минутной ОСМА на фоне ХНМК.

Соединение С40 у животных с хроническим и острым НМК улучшает вазодилатирующую функцию эндотелия, снижает количество циркулирующих эндотелиоцитов, что может быть причиной наблюдаемого улучшения микроциркуляции, снижения объема некроза и выраженности неврологического дефицита у животных с фокальной ишемией ГМ.

По нейропротекторному действию соединение С40 сопоставимо по активности с цитиколином, что свидетельствует о целесообразности дальнейшего изучения производных гидроксibenзойной кислоты с нейроактивными аминокислотами в качестве средств для лечения последствий острых и хронических НМК.

**СПИСОК ИСТОЧНИКОВ**

1. Вознюк И.А., Залялова З.А., Захаров Д.В. и др. Резолюция совета экспертов «оптимизация помощи пациентам с ишемическим инсультом на всех этапах медицинской реабилитации». *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2023;123(5):181–183. doi: 10.17116/jnevro2023123051181.

2. Гусев Е.И., Чуканова Е.И., Чуканова А.С. Хроническая цереброваскулярная недостаточность (факторы риска, патогенез, клиника, лечение). М.: АСТ. 2018. 149 с.

3. Захаров В.В., Слепцова К.Б., Мартынова О.О. Хроническая ишемия мозга: взгляд из XXI века. *РМЖ*. 2021;29(5):45–49.

4. Bloom S.I., Islam M.T., Lesniewski L.A., Donato A.J. Mechanisms and consequences of endothelial cell senescence. *Nature Reviews Cardiology*. 2023;20(1):38–51. doi: 10.1038/s41569-022-00739-0.

5. Hooglugt A., Klatt O., Huvenciers S. Vascular stiffening and endothelial dysfunction in atherosclerosis. *Current Opinion in Lipidology*. 2022;33(6):353–363. doi: 10.1097/mol.0000000000000852.

6. Вологова Е.В., Филина И.С., Бакулин Д.А. и др. Нейропротекторное действие фенибута и нейроглутама при экспериментальной ишемии головного мозга на фоне измененной иммунореактивности. *Экспериментальная и клиническая фармакология*. 2016;79(4):18–25. doi: 10.30906/0869-2092-2016-79-4-18-25.

7. Тюренокв И.Н., Вологова Е.В., Куркин Д.В. и др. Нейропротекторное действие нейроглутама в условиях активации свободно-радикального окисления. *Экспериментальная и клиническая фармакология*. 2014;77(8):16–19.

8. Brel' A.K., Tyurenkov I.N., Lisina S.V. et al. Acetoxybenzoylglucylglycines as potential cerebroprotective compounds. *Pharmaceutical Chemistry Journal*. 2018;52(1):37–41. doi: 10.1007/s11094-018-1762-0.

9. Sommer C.J. Ischemic stroke: experimental models and reality. *Acta Neuropathol*. 2017;133(2):245–261. doi: 10.1007/s00401-017-1667-0.

10. Kurkin D.V., Bakulin D.A., Morkovin E.I. et al. Neuroprotective action of Cortexin, Cerebrolysin and Actovegin in acute or chronic brain ischemia in rats. *PLoS One*. 2021; 16(7):e0254493. doi: 10.1371/journal.pone.0254493.

## REFERENCES

1. Voznyuk I.A., Zalyalova Z.A., Zakharov D.V. et al. Resolution of the expert panel “Optimization of care for patients with ischemic stroke at all stages of medical rehabilitation”.

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

### Информация об авторах

*Дмитрий Викторович Верхоляк* – старший преподаватель кафедры химии, Волгоградский государственный медицинский университет, Волгоград, Россия; ✉ verholiakdima@mail.ru, <http://orcid.org/0000-0002-6783-1867>

*Дмитрий Александрович Бакулин* – кандидат медицинских наук, старший научный сотрудник, лаборатория фармакологии сердечно-сосудистых средств, Научный центр инновационных лекарственных средств с опытно-промышленным производством, Волгоградский государственный медицинский университет, Волгоград, Россия; mbfdoc@gmail.com, <http://orcid.org/0000-0003-4694-3066>

*Анатолий Кузьмич Брель* – доктор химических наук, профессор, заведующий кафедрой химии, Волгоградский государственный медицинский университет, Волгоград, Россия; brelak@yandex.ru, <http://orcid.org/0000-0003-3980-2847>

*Иван Николаевич Тюренокв* – член-корреспондент Российской академии наук, доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой фармакологии и фармации, Институт непрерывного медицинского и фармацевтического образования, Волгоградский государственный медицинский университет, Волгоград, Россия; fibfuv@mail.ru, <http://orcid.org/0000-0001-7574-3923>

Статья поступила в редакцию 05.09.2023; одобрена после рецензирования 16.11.2023; принята к публикации 28.11.2023.

*Zhurnal Nevrologii i Psikiatrii imeni S.S. Korsakova* = *S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry*. 2023;123(5): 181–183. (In Russ.). doi: 10.17116/jnevro2023123051181.

2. Gusev E.I., Chukanova E.I., Chukanova A.S. Chronic cerebrovascular insufficiency (risk factors, pathogenesis, clinic, treatment). Moscow, AST, 2018. 149 p. (In Russ.).

3. Zakharov V.V., Sleptsova K.B., Martynova O.O. Chronic cerebral ischemia: a view from the XXI century. *RMJ*. 2021; 5:45–49. (In Russ.).

4. Bloom S.I., Islam M.T., Lesniewski L.A., Donato A.J. Mechanisms and consequences of endothelial cell senescence. *Nature Reviews Cardiology*. 2023;20(1):38–51. doi: 10.1038/s41569-022-00739-0.

5. Hooglugt A., Klatt O., Huvenciers S. Vascular stiffening and endothelial dysfunction in atherosclerosis. *Current Opinion in Lipidology*. 2022;33(6):353–363. doi: 10.1097/mol.0000000000000852.

6. Volotova E.V., Filina I.S., Bakulin D.A. et al. Neuroprotective action of phenibut and neuroglutam in experimental cerebral ischemia on the background of altered immunoreactivity. *Éksperimentalnaya i Klinicheskaya Farmakologiya = Experimental and Clinical Pharmacology*. 2016;79(4):18–25. (In Russ.). doi: 10.30906/0869-2092-2016-79-4-18-25.

7. Tyurenkov I.N., Volotova E.V., Kurkin D.V. et al. Neuroprotective effect of neuroglutam under conditions of activated free radical oxidation. *Éksperimentalnaya i Klinicheskaya Farmakologiya = Experimental and Clinical Pharmacology*. 2014;77(8):16–19. (In Russ.).

8. Brel' A.K., Tyurenkov I.N., Lisina S.V. et al. Acetoxybenzoylglucylglycines as potential cerebroprotective compounds. *Pharmaceutical Chemistry Journal*. 2018;52(1):37–41. doi: 10.1007/s11094-018-1762-0.

9. Sommer C.J. Ischemic stroke: experimental models and reality. *Acta Neuropathol*. 2017;133(2):245–261. doi: 10.1007/s00401-017-1667-0.

10. Kurkin D.V., Bakulin D.A., Morkovin E.I. et al. Neuroprotective action of Cortexin, Cerebrolysin and Actovegin in acute or chronic brain ischemia in rats. *PLoS One*. 2021;16(7):e0254493. doi: 10.1371/journal.pone.0254493.

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

**Information about the authors**

*Dmitry V. Verkholyak* – Senior Lecturer at the Department of Chemistry, Volgograd State Medical University, Volgograd, Russia; ✉ [verholyakdima@mail.ru](mailto:verholyakdima@mail.ru), <http://orcid.org/0000-0002-6783-1867>

*Dmitry A. Bakulin* – Candidate of Medical Sciences, Senior Researcher, Laboratory of Pharmacology of Cardiovascular Drugs, Scientific Center for Innovative Medicines with Pilot Production, Volgograd State Medical University, Volgograd, Russia; [mbfdoc@gmail.com](mailto:mbfdoc@gmail.com), <http://orcid.org/0000-0003-4694-3066>

*Anatoly K. Brel* – Doctor of Chemical Sciences, Professor, Head of the Department of Chemistry, Volgograd State Medical University, Volgograd, Russia; [brelak@yandex.ru](mailto:brelak@yandex.ru), <http://orcid.org/0000-0003-3980-2847>

*Ivan N. Tyurenkov* – Corresponding Member of the Russian Academy of Sciences, Doctor of Medical Sciences, Professor, Head of the Department of Pharmacology and Pharmacy, Institute of Continuing Medical and Pharmaceutical Education, Volgograd State Medical University, Volgograd, Russia; [fibfuv@mail.ru](mailto:fibfuv@mail.ru), <http://orcid.org/0000-0001-7574-3923>

The article was submitted 05.09.2023; approved after reviewing 16.11.2023; accepted for publication 28.11.2023.

## Клинический случай лечения пациента с асептическим некрозом мыщелков бедренной и большеберцовой костей методом внутрикостного введения аутологичного концентрата костного мозга

В.В. Кондрашенко<sup>1</sup>✉, Д.А. Маланин<sup>1,2</sup>, М.В. Демещенко<sup>1,2</sup>, В.Н. Перфилова<sup>1</sup>,  
А.В. Борисов<sup>1</sup>, А.Д. Дулимова<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Волгоградский государственный медицинский университет, Волгоград, Россия

<sup>2</sup> Волгоградский научный медицинский центр, Волгоград, Россия

**Аннотация.** Согласно статистическим данным, от 5 до 17 % эндопротезирований выполняется по поводу асептического некроза. В данной статье продемонстрировано применение аутологичного концентрата костного мозга как ортобиологического продукта при лечении развившегося асептического некроза 2-й стадии на фоне приема глюкокортикостероидов при Covid-19 на примере клинического случая. Описаны жалобы пациента, результаты лабораторных и инструментальных исследований, техника выполнения внутрикостной инъекции, проведена оценка функционального состояния коленного сустава до лечения и спустя 3, 6 и 12 месяцев. Клинический пример свидетельствует об эффективности применения ортобиологического продукта и объясняет необходимость дальнейшего изучения представленной методики.

**Ключевые слова:** асептический некроз, коленный сустав, концентрат костного мозга, внутрикостная инъекция

ORIGINAL RESEARCHES

Original article

doi: <https://doi.org/10.19163/1994-9480-2023-20-4-86-93>

## The clinical case of the patient's treatment with avascular necrosis of the femoral and tibial condyles by the method of intraosseous injection of autologous bone marrow aspirate concentrate

V.V. Kondrashenko<sup>1</sup>✉, D.A. Malanin<sup>1,2</sup>, M.V. Demeshchenko<sup>1,2</sup>, V.N. Perfilova<sup>1</sup>,  
A.V. Borisov<sup>1</sup>, A.D. Dulimova<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Volgograd State Medical University, Volgograd, Russia

<sup>2</sup> Volgograd Medical Scientific Center, Volgograd, Russia

**Abstract.** According to statistics, from 5 to 17 % of endoprosthesis is performed for avascular necrosis. This article demonstrates the use of autologous bone marrow aspirate concentrate as an orthobiological material in the treatment of developed stage 2 avascular necrosis while taking glucocorticosteroids for Covid-19 applying the example of a clinical case. The patient's complaints, the results of laboratory and instrumental investigations, the technique for performing intraosseous injection are described. The functional state of the knee joint was assessed before treatment and after 3, 6 and 12 months. The case study testifies to the effectiveness of the use of an orthobiological preparation and explains the need for further study of the presented methodic.

**Keywords:** avascular necrosis, knee joint, bone marrow aspirate concentrate, intraosseous injection

### ВВЕДЕНИЕ

Как известно, вспышка новой коронавирусной инфекции COVID-19 распространялась со стремительной скоростью и вскоре приобрела статус пандемии. Применение глюкокортикостероидов (ГКС) послужило действенным методом лечения среднетяжелых и тяжелых форм заболевания и купирования острого респираторного синдрома, что позволило сохранить жизни множества пациентов [1].

Эффективность данных препаратов основана на снижении экспрессии медиаторов воспаления, таких как ИЛ-1, ИЛ-6, ИЛ-11, ИЛ-12, ФНО- $\alpha$ , ИФН- $\gamma$ , их спо-

собности блокировать цитокиновый шторм и массовую миграцию лейкоцитов в очаг воспаления. Однако доказано, что продолжительная гормональная терапия сопровождается возникновением ряда потенциально опасных осложнений, одним из которых является асептический некроз костей крупных суставов [2].

Консервативное лечение не всегда позволяет добиться положительных результатов, что приводит к необратимым повреждениям структуры костной ткани и, как следствие, – к субхондральному коллапсу, дисконгруэнтности суставных поверхностей, развитию остеоартрита и последующему эндопротезированию сустава [3, 4].

Асептический некроз кости (остеонекроз) – это тяжелое полиэтиологическое заболевание, связанное с гибелью костных клеток в определенном участке костной ткани, нарушением кровоснабжения и быстро приводящее к развитию вторичного артроза/артрита прилежащего сустава [5].

Данной патологией страдают преимущественно молодые люди трудоспособного возраста, а эндопротезирование далеко не всегда является оптимальным решением проблемы, ввиду ряда известных осложнений и необходимости ревизионных операций, связанных с износом компонентов эндопротеза, длительного периода восстановления и высокого риска инвалидизации [6]. Известно, что использование ГКС и алкоголизм составляют 90 % всех атравматических этиологических факторов возникновения асептического некроза (АН) [7].

В настоящее время одним из ведущих направлений в травматологии и ортопедии является изучение свойств, эффективности и расширение доказательной базы применения ортобиологических продуктов. В последние десятилетия концентрат костного мозга (ККМ) активно используется в клинической практике для лечения острых и хронических заболеваний опорно-двигательного аппарата за счет высокого содержания мезенхимальных стволовых клеток (МСК) и факторов роста, обладающих паракринным действием. Клетки этой популяции способны дифференцироваться в структурные единицы мезодермальной линии, стимулируя регенерацию в поврежденных участках хрящевой и костной ткани сустава. В данной статье описан клинический случай лечения пациента, страдающего АН мыщелков бедренной и большеберцовой костей 2-й стадии аутологичным концентратом костного мозга [8, 9].

### КЛИНИЧЕСКОЕ НАБЛЮДЕНИЕ

Пациент А., 48 лет, житель г. Волгограда, обратился за помощью в отделение травматологии и ортопедии ГУЗ КБ № 12 ввиду выраженных болей и ограничения подвижности правого коленного сустава.

**Анамнез заболевания.** Из анамнеза заболевания известно, что пациент отмечает вышеуказанные жалобы в течение последних нескольких месяцев. Боли имеют выраженный характер, усиливаются при осевой нагрузке и беспокоят не только в дневное время суток, но и в ночное, нарушая полноценный сон. За полгода до появления болевого синдрома пациент А. перенес коронавирусную инфекцию COVID-19 в тяжелой форме. Во время лечения ему была назначена ГКС-терапия (суммарно 400 мг дексаметазона).

**Данные объективного осмотра и обследования пациента.** Рост пациента составляет 178 см, вес – 120 кг. Индекс массы тела – 37,9, что соответствует ожирению 3-й степени.

Наличие хронической патологии и связанный с ней прием лекарственных препаратов отрицает. Указания на онкологические и наследственные заболевания, проведение химиотерапии не упоминает. Из вредных привычек отмечает курение и «умеренное» употребление алкоголя.

Болевой синдром по визуально-аналоговой шкале (ВАШ) достигал 9 баллов. Для купирования боли пациент был вынужден принимать «Трамадол» и передвигаться при помощи средств дополнительной опоры (трости).

Оценка индекса WOMAC (Western Ontario and McMaster Universities osteoarthritis index) по критериям «болевого синдрома», «функциональная недостаточность» и «суставная скованность» на момент начала лечения составляла 42 балла, что соответствует неудовлетворительному функциональному состоянию коленного сустава.

При объективном осмотре определялась периартикулярная отечность мягких тканей сустава; при движениях, пальпации и осевой нагрузке – выраженная болезненность; при оценке объема движений – ограничение амплитуды (разгибание – 160°, сгибание – 90°); при ходьбе – хромота на правую нижнюю конечность.

Для постановки диагноза пациенту было проведено клинико-инструментальное и лабораторное обследование. Результаты лабораторного обследования не выявили патологических изменений со стороны крови и мочи.

На МРТ коленного сустава были установлены признаки асептического некроза 2-й стадии по классификации Association Research Circulation Osseous (ARCO) и остеоартрита 2-й стадии по классификации Kellgren – Lawrence. При этом на T2-взвешенных изображениях визуализировалась обширная перифокальная зона неоднородного гиперинтенсивного сигнала за счет отека и ишемии костного мозга в области мыщелков бедренной и большеберцовой костей. На T1-взвешенных изображениях вышеуказанные участки имели гипointенсивный сигнал (рис 1). На T2-взвешенных изображениях в субхондральной зоне мыщелка бедренной кости прослеживался отграниченный участок гипointенсивного сигнала, соответствующий формирующемуся остеонекротическому очагу.

На основании вышеуказанных жалоб, клинического осмотра, данных лабораторных и инструментальных исследований пациенту выставлен диагноз: «Стероид-индуцированный асептический некроз мыщелков бедренной и большеберцовой костей 2-й стадии по классификации ARCO. Остеоартрит правого коленного сустава 2-й стадии по классификации Kellgren – Lawrence. Комбинированная контрактура правого коленного сустава. Нарушение функции ходьбы и опоры. Ожирение 3-й степени».

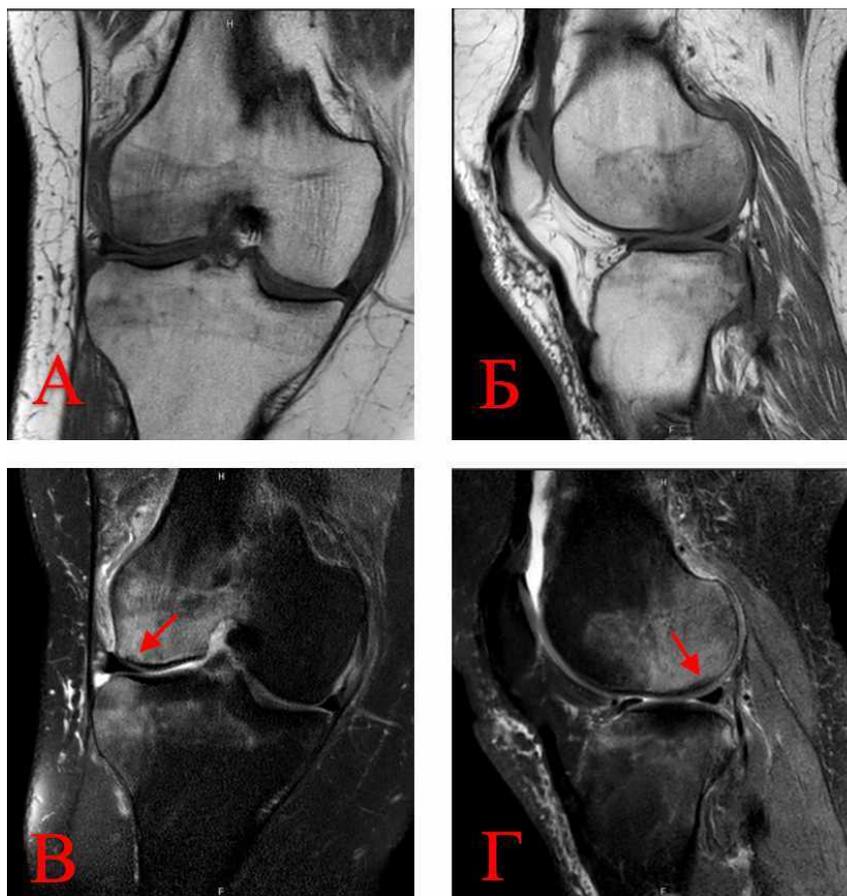


Рис. 1. МРТ-картина асептического некроза и выраженного трабекулярного отека мыщелков бедренной и большеберцовой костей:

А, Б – T1-взвешенные изображения; В, Г – T2-взвешенные изображения с подавлением жира.

Стрелками обозначен формирующийся остеонекротический очаг

**Лечение.** По желанию пациента, осведомленного о современных методах лечения, было предложено внутрикостное введение АККМ в области асептического некроза мыщелков бедренной и большеберцовой костей. После получения информированного согласия пациент был госпитализирован в отделение травматологии и ортопедии с целью проведения терапии.

**Техника подготовки препарата и инъекции.** Забор костного мозга и приготовления его концентрата выполняли в условиях операционной.

Соблюдая меры асептики и антисептики, в положении пациента лежа на животе, с использованием 2%-го раствора «Лидокаина», проводили местную анестезию кожи и подлежащих мягких тканей области передней верхней ости подвздошной кости до контакта инъекционной иглы с поверхностью кортикальной пластинки. Узким лезвием скальпеля, путем прокола, выполняли операционный доступ длиной 2 мм на вершине пальпируемой ости подвздошной кости. Острие аспирационного троакара (11G) помещали на середину кортикальной площадки ости подвздошной кости. Надавливая на рукоятку троакара, его острие враща-

тельными движениями проводили через кортикальную пластинку на глубину 35–50 мм. После чего осуществляли забор костного мозга в объеме 90 мл (рис. 2).



Рис. 2. Забор аспирата костного мозга из крыла подвздошной кости

Во время забора материала изменяли направление острия троакара в толще губчатой кости с целью минимизации попадания периферической крови в шприц. Полученный аспират был смешан с 5 мл раствора гепарина и помещен в стерильные пробирки «YCELLBIO» (Корея) для дальнейшего сепарирования. Центрифугирование проводили согласно оригинальной методике (патент РФ № 2763250) со скоростью 2400 об./мин, длительностью 20 мин. После сепарирования костного мозга фракция с высоким содержанием мезенхимальных клеток была центрирована в узком перешейке пробирки и извлечена при помощи шприца (рис. 3).

Внутрикостное введение АККМ выполняли в условиях операционной. Используя 2%-й раствор «Лидокаина», инфильтрировали мягкие ткани на 2 см проксимальнее и на 2 см дистальнее уровня суставной щели. Далее троакары вводили в кость вкручивающими движениями под углом 45 градусов по отношению к оси конечности и продвигали на глубину 1,5 см, достигая субхондральной кости. Позиционирование троакаров оценивали с помощью электронно-оптического преобразователя (ЭОП) в 2 стандартных проекциях (рис. 4). Через установленные троакары внутрикостно было введено по 4,5 мл АККМ, после этого троакары были удалены, наложены асептические повязки.

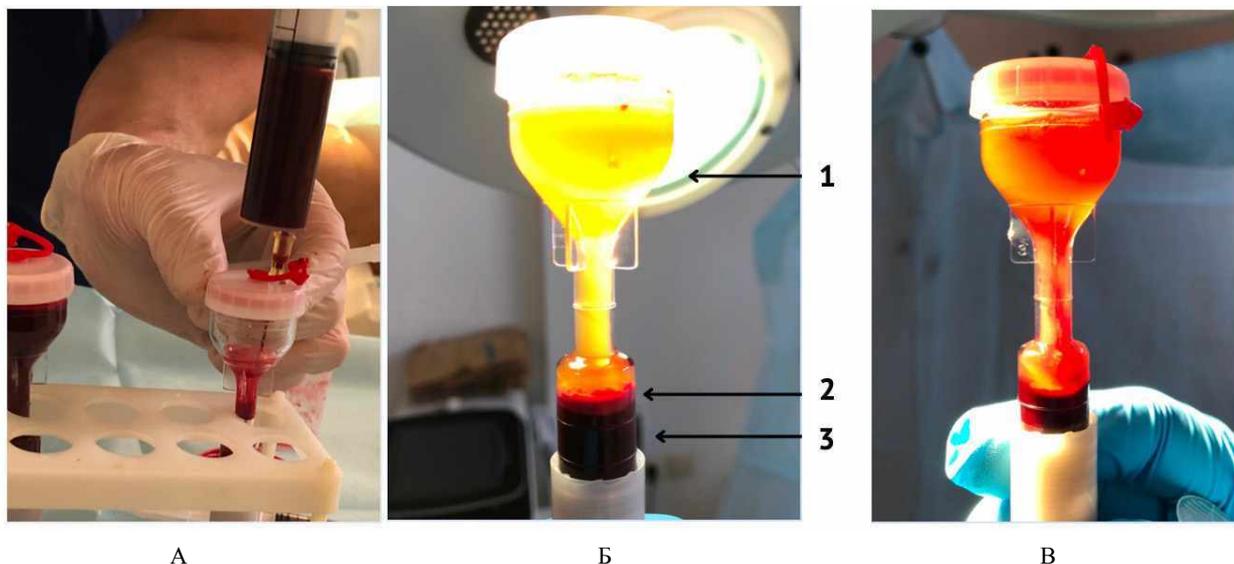


Рис. 3. Работа с аспиратом после забора:

А – помещение аспирата в пробирки YCELLBIO; Б – разделение на фракции (1 – плазма, 2 – фракция с высоким содержанием мезенхимальных клеток, 3 – эритроцитарная масса); В – центрирование концентрата костного мозга в перешейке пробирки методом вращения поворотного колпачка

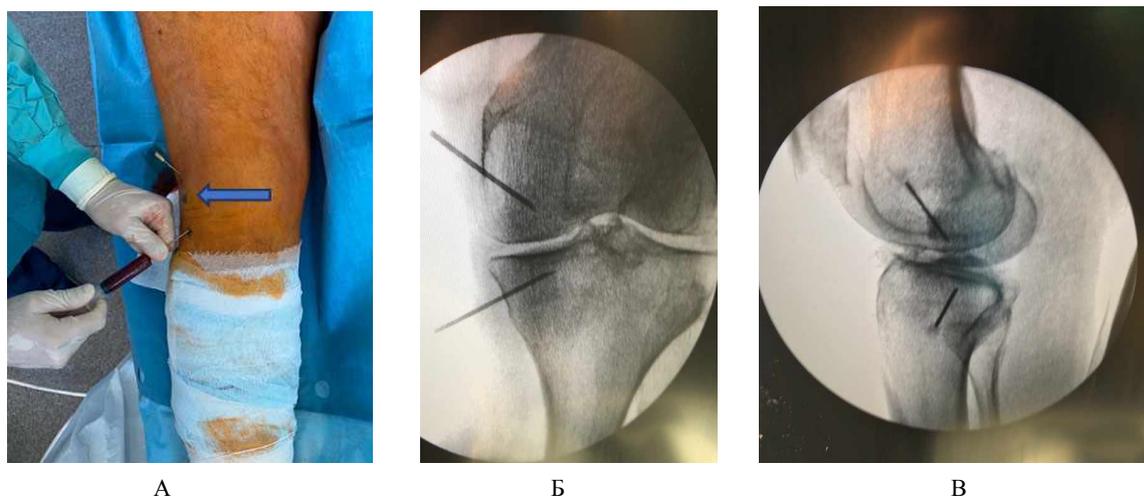


Рис. 4. Расположение троакаров при внутрикостном введении АККМ в область мыщелков бедренной и большеберцовой костей:

А – расположение троакаров относительно уровня суставной щели (синяя стрелка); Б, В – позиционирование троакаров в прямой и боковой проекциях под контролем ЭОП

**Результаты лечения.** Результаты лечения интерпретировали через 3, 6 и 12 месяцев после проведенной процедуры. Функциональное состояние коленного сустава и интенсивность болевого синдрома оценивали при помощи шкал ВАШ и WOMAC. Объективные показатели динамики патологических изменений по данным МРТ определяли по шкале WORMS спустя 3 и 6 месяцев после терапии (табл.).

На 8-е сутки после проведенного лечения был отмечен регресс клинических проявлений асептического некроза. Пациент отмечал выраженное снижение болевого синдрома по шкале ВАШ до 2 баллов.

**Оценка результатов лечения**

Период	Показатель шкалы ВАШ	Показатель индекса WOMAC	Амплитуда движений
До лечения	9	42	Разгибание – 160°/ сгибание – 90°
Через 3 месяца	3	25	Разгибание – 180°/ сгибание – 70°
Через 6 месяцев	2	17	Разгибание – 180°/ сгибание – 70°
Через 12 месяцев	1	8	Разгибание – 180°/ сгибание – 60°

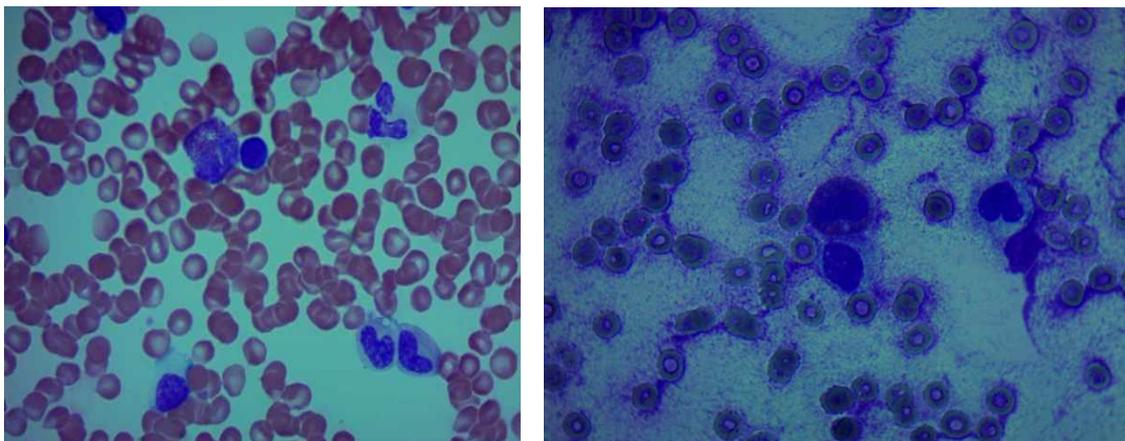
Таким образом, уже через 3 месяца после проведенной процедуры пациент отмечал значительное снижение болевого синдрома с 9 до 3 баллов и мог самостоятельно передвигаться, без помощи средств дополнительной опоры. Положительная динамика сохранялась до 12 месяцев наблюдений, и через год болевой синдром по ВАШ был оценен в 1 балл. Исходя из показателей индекса WOMAC, спустя 3 месяца, функциональное состояние коленного сустава соответствовало 25 баллам (хорошо), а к 12-му месяцу плавно снижалось до 8 баллов (отлично).

Объективным показателем регресса болевого синдрома и нормализации клеточного метаболизма субхондральной кости в результате устранения ишемии костного мозга являлось значительное сокращение площади или вовсе исчезновение зон трабекулярного отека костного мозга, что подтверждалось уменьшением линейных размеров гиперинтенсивных участков по данным МРТ. Зона некротического очага по своим линейным характеристикам осталась прежней (рис. 5).

**Результаты исследования полученного аспирата и концентрата костного мозга.** Образцы полученного аспирата и концентрата костного мозга были исследованы с целью определения качественных и количественных характеристик, так как одним из основных параметров оценки конечного продукта являлось количество мезенхимальных стволовых клеток и прогениторных клеток, от которых зависит эффективность применяемого ортобиологического продукта (рис. 6).



Рис. 5. Регресс признаков ишемии и трабекулярного отека костного мозга:  
А, Б – прямая и боковая проекции на T2-взвешенных изображениях



А

Б

Рис. 6. Микроскопия образцов:

А – мазок аспирата до центрифугирования; окраска по Романовскому – Гимзе; ув.  $\times 1000$ ;

Б – мазок супернатанта после центрифугирования; окраска по Романовскому – Гимзе; ув.  $\times 1000$

Полученный материал разводили в фосфатно-солевом буферном (ФСБ) растворе в соотношении 1 : 1 и наслаивали на градиент плотности в пропорции 1 : 2, 1 часть градиента плотности (фиколл) к 2 частям ис-

следуемого образца. Далее пробирки центрифугировали в режиме 400 g (1500 об./мин) в течение 30 мин, в результате чего фракция мононуклеарных клеток оказалась на границе раздела фиколла и плазмы (рис. 7А).



А

Б

Рис. 7. Мононуклеарные клетки:

А – выделение мононуклеаров при помощи раствора Ficoll-Paque Plus плотностью 1,077 g/ml (стрелкой обозначена фракция на границе раздела плазмы и фиколла);

Б – подсчет мононуклеаров в камере Горяева; окраска по Романовскому – Гимзе; ув.  $\times 1000$

После разделения клеток пипеткой выполняли забор мононуклеарной фракции на границе раздела фиколла и плазмы (рис. 7А). Полученный материал переносили в пробирки (объемом 15 мл) с добавлением 5 мл ФСБ, после чего отмывали содержимое в режиме 400 g 10 мин. Для количественного анализа мононуклеаров использовали 20 мкл суспензии. Подсчет клеток производили в камере Горяева, подобно ядро-содержащим лейкоцитам (рис. 7Б).

Концентрацию мононуклеарных клеток, часть из которых представлена мезенхимальными, в готовом ККМ определяли методом проточной цитофлуоме-

трии, применяя антитела к корецепторам CD34, CD14, CD73, CD105, CD90.

Фенотипирование клеток надосадочной жидкости проводили методом проточной цитофлуометрии с использованием антител к корецепторам CD34; CD14; CD73; CD105; CD90 – маркерам мезенхимальных стволовых клеток.

При выполнении клеточного анализа аспирата костного мозга было установлено, что количество мононуклеарных клеток в нем достигало  $17,4 \pm 9,6 \times 10^6$ /мл, а после центрифугирования отмечалось повышение их содержания до  $98,5 \pm 7,2 \times 10^6$ /мл в концентрате.

**ЗАКЛЮЧЕНИЕ**

Таким образом, вышеописанный клинический случай демонстрирует возможность применения ортобиологического продукта для проведения патогенетически направленной и симптоматической терапии асептического некроза костей. Проведенное лечение позволило оказать положительное влияние на метаболизм костной ткани, уменьшить выраженность болевого синдрома, тем самым улучшить функциональное состояние сустава. Именно поэтому аутологичный концентрат костного мозга имеет перспективы для более широкого применения в клинической практике при лечении воспалительно-дегенеративных заболеваний опорно-двигательного аппарата. Необходимо проведение дальнейших клинических исследований с увеличением выборки и учетом всех полученных результатов с целью расширения доказательной базы данного метода лечения.

**СПИСОК ИСТОЧНИКОВ / REFERENCES**

1. Торгашин А.Н., Родионова С.С., Шумский А.А. и др. Лечение асептического некроза головки бедренной кости. Клинические рекомендации. *Научно-практическая ревматология*. 2020;6(58):637–645. (In Russ.) doi: 10.47360/1995-4484-2020-637-645.
2. Agarwala R., Vijayvargiya M., Pandey P. Avascular necrosis as a part of 'long COVID-19'. *BMJ Case Reports*. 2021;14 (7):e242101. doi: 10.1136/bcr-2021-242101.
3. Chahla J., Mannava S., Cinque M.E. et al. Bone Marrow Aspirate Concentrate Harvesting and Processing Technique. *Arthroscopy Techniques*. 2017;6(2):e441–e445. doi: 10.1016/j.eats.2016.10.024.

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

**Информация об авторах**

*Владимир Владимирович Кондрашенко* – аспирант кафедры травматологии, ортопедии и военно-полевой хирургии, Волгоградский государственный медицинский университет, Волгоград, Россия; [vovamail2009@yandex.ru](mailto:vovamail2009@yandex.ru)

*Дмитрий Александрович Маланин* – доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой травматологии, ортопедии и военно-полевой хирургии, Волгоградский государственный медицинский университет, Волгоградский медицинский научный центр, Волгоград, Россия; [malanin67@mail.ru](mailto:malanin67@mail.ru)

*Максим Васильевич Демещенко* – кандидат медицинских наук, доцент кафедры травматологии, ортопедии и военно-полевой хирургии, Волгоградский государственный медицинский университет, Волгоградский медицинский научный центр, Волгоград, Россия; [maximus275@yandex.ru](mailto:maximus275@yandex.ru)

*Валентина Николаевна Перфилова* – доктор биологических наук, профессор, заведующая лабораторией клеточных технологий, Научный центр инновационных лекарственных средств с опытно-промышленным производством, Волгоградский государственный медицинский университет Волгоград, Россия; [vnperfilova@mail.ru](mailto:vnperfilova@mail.ru)

*Александр Владимирович Борисов* – кандидат медицинских наук, научный сотрудник лаборатории фармакологии сердечно-сосудистых средств Научный центр инновационных лекарственных средств с опытно-промышленным производством, Волгоградский государственный медицинский университет Волгоград, Россия; [borissow1978@gambler.ru](mailto:borissow1978@gambler.ru)

*Анастасия Дмитриевна Дулимова* – студентка лечебного факультета, Волгоградский государственный медицинский университет, Волгоград, Россия; [nastyadulimova.17@mail.ru](mailto:nastyadulimova.17@mail.ru)

Статья поступила в редакцию 05.07.2023; одобрена после рецензирования 06.10.2023; принята к публикации 28.11.2023.

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

**Information about the authors**

*Vladimir V. Kondrashenko* – Postgraduate student of the Department of Traumatology, Orthopedics and Military Field Surgery, Volgograd State Medical University, Volgograd, Russia; [vovamail2009@yandex.ru](mailto:vovamail2009@yandex.ru)

4. Chan K.L., Mok C.C., Glucocorticoid-induced avascular bone necrosis: diagnosis and management. *Open Orthopaedics Journal*. 2012;6:449–457. doi: 10.2174/1874325001206010449.

5. Dimarino A.M., Caplan A.I., Bonfield T.L. Mesenchymal stem cells in tissue repair. *Frontiers in Immunology*. 2013;4(201). doi: 10.3389/fimmu.2013.00201.

6. Kon E., Boffa A., Andriolo L. et al. Subchondral and intra-articular injections of bone marrow concentrate are a safe and effective treatment for knee osteoarthritis: a prospective, multi-center pilot study. *Knee Surgery, Sports Traumatology, Arthroscopy*. 2021;12(29):4232–4240. doi: 10.1007/s00167-021-06530-x.

7. Liu Q., Guo W., Li R., Lee J.H. Efficacy of various core decompression techniques versus non-operative treatment for osteonecrosis of the femoral head: a systemic review and network meta-analysis of randomized controlled trials. *BMC Musculoskelet Disord*. 2021;22(1):948. doi: 10.1186/s12891-021-04808-2.

8. Migliorini F., Maffulli N., Eschweiler J., Tingart M., Baroncini A. Core decompression isolated or combined with bone marrow-derived cell therapies for femoral head osteonecrosis. *Expert Opinion on Biological Therapy*. 2021;21(3):423–430. doi: 10.1080/14712598.2021.1862790.

9. Simank H.G., Brocai D.R., Brill C., Lukoschek M. Comparison of results of core decompression and intertrochanteric osteotomy for nontraumatic osteonecrosis of the femoral head using Cox regression and survivorship analysis. *Journal of Arthroplasty*. 2001;16(6):790–794. doi: 10.1054/arth.2001.23580.

10. Wang A., Ren M., Wang J. The pathogenesis of steroid-induced osteonecrosis of the femoral head: A systematic review of the literature. *Gene*. 2018;671:103–109. doi: 10.1016/j.gene.2018.05.091.

*Dmitry A. Malanin* – Doctor of Medical Sciences, Professor, Head of the Department of Traumatology, Orthopedics and Military Field Surgery, Volgograd State Medical University, Volgograd Medical Research Center, Volgograd, Russia; malanin67@mail.ru

*Maxim V. Demeshchenko* – Candidate of Medical Sciences, Associate Professor of the Department of Traumatology, Orthopedics and Military Field Surgery, Volgograd State Medical University, Volgograd Medical Research Center, Volgograd, Russia; maximus275@yandex.ru

*Valentina N. Perfilova* – Doctor of Biological Sciences, Professor, Head of the Laboratory of Cellular Technologies, Scientific Center for Innovative Medicines with Pilot Production, Volgograd State Medical University Volgograd, Russia; vnperfilova@mail.ru

*Alexander V. Borisov* – Candidate of Medical Sciences, Researcher at the Laboratory of Pharmacology of Cardiovascular Drugs, Scientific Center for Innovative Medicines with Pilot Production, Volgograd State Medical University Volgograd, Russia; borissow1978@rambler.ru

*Anastasia D. Dulimova* – student of the Faculty of Medicine, Volgograd State Medical University, Volgograd, Russia; nastya.dulimova.17@mail.ru

The article was submitted 05.07.2023; approved after reviewing 06.10.2023; accepted for publication 28.11.2023.

## Особенности влияния эмоционального состояния на реализацию произвольных целенаправленных бимануальных движений

Н.С. Кононенко<sup>1</sup>, П.В. Ткаченко<sup>1</sup>, М.А. Затолокина<sup>1,2</sup>✉, Ю.А. Прасолова<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Курский государственный медицинский университет, Курск, Россия

<sup>2</sup> Орловский государственный университет имени И.С. Тургенева, Орел, Россия

**Аннотация.** Эмоциональное состояние оказывает значительное влияние на вегетативную и соматическую нервные системы, которые дают различные проявления. Все внешние проявления эмоций строго детерминированы и начинают реализовываться при активации участков коры. Ведущая роль в реализации эмоционального состояния принадлежит лобным долям коры и лимбической системе. Прецентральная извилина является корковым центром сложных целенаправленных движений. Целью данной работы является изучение влияния эмоционального состояния на реализацию моторной программы бимануального целенаправленного произвольного движения. Эмоциональное состояние определяли с помощью шкалы К. Изарда. Бимануальную двигательную активность рук измеряли с помощью метода суппортометрии. В результате проведенного исследования установили, что отрицательное эмоциональное состояние приводит к снижению скорости реакции на ошибку, что может быть вызвано изменением исходной сонастройки между моторной корой и лимбической системой.

**Ключевые слова:** психофизиология, эмоции, бимануальные движения, произвольная двигательная активность, электроэнцефалография, корреляты функциональной активности головного мозга

ORIGINAL RESEARCHES

Original article

doi: <https://doi.org/10.19163/1994-9480-2023-20-4-94-98>

## Features of the influence of emotional state on the implementation of arbitrary purposeful bimanual movements

N. S. Kononenko<sup>1</sup>, P. V. Tkachenko<sup>1</sup>, M. A. Zatolokina<sup>1,2</sup>✉, Yu. A. Prasolova<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Kursk State Medical University, Kursk, Russia

<sup>2</sup> I.S. Turgenev Orel State University, Orel, Russia

**Abstract.** The emotional state has a significant impact on the autonomic and somatic nervous systems, which give various manifestations. All external manifestations of emotions are strictly determined and begin to be realized when the cortical areas are activated. The leading role in the realization of the emotional state belongs to the frontal lobes of the cortex and the limbic system. The precentral sulcus is the cortical center of complex purposeful movements. The purpose of this work is to study the influence of the emotional state on the implementation of the motor program of bimanual purposeful voluntary movement. The emotional state was determined using the K scale. Izard. The bimanual motor activity of the hands was measured using the method of supportometry. As a result of the study, it was found that a negative emotional state leads to a decrease in the reaction rate of the reaction to an error, which may be caused by a change in the initial alignment between the motor cortex and the limbic system.

**Keywords:** psychophysiology, emotions, bimanual movements, voluntary motor activity, electroencephalography, correlates of functional activity of the brain

Повседневная жизнедеятельность сопровождается разного рода эмоциональными состояниями, которые по своей природе представляют субъективное восприятие окружающей среды нашей психикой. Внешними проявлениями являются разнообразная двигательная активность, вегетативные реакции, изменение мимики, перемена голоса и др. В основе появления таких состояний лежат физиологические процессы, протекающие в головном мозге [1].

В формировании эмоций участвует ряд структур мозга, которые названы лимбической системой. Согласно теории У. Кеннона и Ф. Барда, ведущим участком этой системы является таламус [2].

Ведущая роль в реализации эмоционального состояния принадлежит лобным долям коры и лимбической системе. Именно здесь формируется эмоциональное поведение, направленное на удовлетворение потребности, а также формируется оценка вероятных

действий и событий. Кроме того, возбуждение лобной доли обуславливают не только двигательные, но и вегетативные реакции. Эти проявления запускаются определенной моторной программой, заложенной в нашем мозге, то есть все внешние проявления эмоций строго детерминированы и начинают реализовываться при активации участков коры [3, 4].

Появление положительных и отрицательных эмоций в эксперименте Kühn и Gallinat (2011) показало на функциональной магнитно-резонансной томографии активацию теменной коры, поясной извилины, амигдалы, прецентральной извилины, гипоталамуса и таламуса [5]. Прецентральная борозда является корковым центром сложных целенаправленных движений. При реализации бимануального ритмического теппинга установлено, что быстрые ритмические бимануальные движения представлены в центральной нервной системе в виде моторной программы, их такта и выполняются путем последовательной реализации этой программы [6, 7].

В настоящее время вопрос влияния эмоционального состояния на произвольное целенаправленное движение, а именно на уже существующие моторные программы до сих пор остается малоизучен.

**ЦЕЛЬ РАБОТЫ**

Изучить влияния эмоционального состояния на реализацию моторной программы бимануального целенаправленного произвольного движения в условиях эксперимента.

**МЕТОДИКА ИССЛЕДОВАНИЯ**

Исследование проводилось на базе лаборатории физиологии двигательной активности НИИ физиологии, объединенного с однопрофильной кафедрой ФГБОУ ВО КГМУ Минздрава России.

В эксперименте приняли участие 114 человек, в возрасте от 18 до 23 лет, на основании добровольного информированного согласия на участие в исследовании. Первый этап исследования заключался в определении эмоционального состояния с помощью шкалы дифференциальных эмоций К. Изарда. В основе методики заложены 10 базовых эмоций человека, которые нужно оценить по 4-балльной шкале, посчитать сумму баллов и определить коэффициент самочувствия (КС) [8].

Второй этап заключался в изучении пространственной координации движений рук. Измерение проводили с помощью метода суппортометрии, на установке, представляющей собой модифицированный суппорт. Перед началом исследования подопытные получали стандартную инструкцию. Предполагалось выполнить последовательно четыре задания, по мере их усложнения (рис. 1). Во время выполнения задания регистрировали следующие показатели: время

пребывание маркера на контуре задания (ВНК), время пребывания маркера вне контура задания (ВБК), общее время выполнения задания (ОВ), количество ошибок при выполнении задания (КО), скорость выполнения задания (СК) и интегральный показатель координации (ИПК) [7].

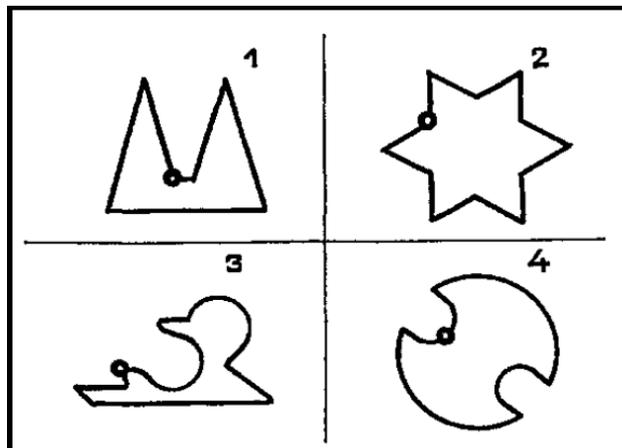


Рис. 1. Задания для суппортометрии и порядок их предъявления

Статистический анализ проводился с использованием программы StatTech v. 2.6.5 (разработчик ООО «Статтех», Россия). Количественные показатели оценивались на предмет соответствия нормальному распределению с помощью критерия Колмогорова – Смирнова (при числе исследуемых более 50).

Количественные показатели, имеющие нормальное распределение, описывались с помощью средних арифметических величин (M) и стандартных отклонений (SD), границ 95%-го доверительного интервала (95%-й ДИ). В случае отсутствия нормального распределения количественные данные описывались с помощью медианы (Me) и нижнего и верхнего квартилей (Q1 – Q3) [9].

Категориальные данные описывались с указанием абсолютных значений и процентных долей. Сравнение двух групп по количественному показателю, имеющему нормальное распределение, при условии равенства дисперсий выполнялось с помощью t-критерия Стьюдента, при неравных дисперсиях выполнялось с помощью t-критерия Уэлча [9]. Сравнение двух групп по количественному показателю, распределение которого отличалось от нормального, выполнялось с помощью U-критерия Манна – Уитни.

Направление и теснота корреляционной связи между двумя количественными показателями оценивались с помощью коэффициента корреляции Пирсона (при нормальном распределении сопоставляемых показателей). Прогностическая модель, характеризующая зависимость количественной переменной от факторов, разрабатывалась с помощью метода линейной регрессии [9].

**РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ  
И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ**

Результаты теста К. Изарда на определение эмоционального состояния показали, что на момент исследования среди 114 исследуемых 43 человека (37,7 %) имеют отрицательное эмоциональное состояние (превалируют страх, вина, стыд, гнев и др.) и 71 человек (62,3 %) имеют положительное эмоциональное состояние (превалируют удовольствие и интерес).

При проведении корреляционного анализа между показателями суппортометрии каждого задания и результатом теста для определения эмоционального

состояния установлено, что характеристики выполнения 1, 2 и 4 двигательных проб и результаты теста К. Изарда не обнаруживают между собой статистически значимых связей. Однако при выполнении третьего задания такие связи были выявлены (табл.). Трек 3-го задания суппортометрии является наиболее сложным среди представленных, так как его длина больше остальных, а также он имеет большое количество углов, разворотов, что позволяет более глубоко оценить уровень бимануальной координации произвольных целенаправленных движений рук.

**Анализ группы показателей суппортометрии при выполнении задания 3 в зависимости от показателя результата теста на определение эмоционального состояния по К. Изарду**

Показатели	Категории	Результат теста по Изарду			p
		M ± SD / Me	95% ДИ / Q <sub>1</sub> – Q <sub>3</sub>	n	
ОВ	отрицательное самочувствие	294	269–358	43	0,117
	положительное самочувствие	289	244–328	71	
ВНК	отрицательное самочувствие	255	216–318	43	0,415
	положительное самочувствие	247	211–296	71	
ВВК	отрицательное самочувствие	43 ± 18	38–49	43	0,022*
	положительное самочувствие	35 ± 18	31–40	71	
КО	отрицательное самочувствие	48	38–61	43	0,301
	положительное самочувствие	44	30–62	71	
ИПК	отрицательное самочувствие	5	1–7	43	0,022*
	положительное самочувствие	7	2–10	71	
Ск	отрицательное самочувствие	1	1–1	43	0,179
	положительное самочувствие	1	1–1	71	

\* Различия показателей статистически значимые (p < 0,05).

В результате сопоставления показателя «Время пребывания вне контура» и «Интегрального показателя координации» при выполнении задания 3, в зависимости от показателя «Результат теста по Изарду», нами были выявлены статистически значимые различия (p = 0,022, p = 0,022 соответственно) (используемые методы: t-критерий Стьюдента, U-критерий Манна – Уитни).

На рис. 2 средний показатель времени пребывания вне контура у лиц с отрицательным эмоциональным фоном составляет в среднем 43 с, а у лиц из другой группы в среднем 35 с. Отсюда можно предположить, что доминирование отрицательных эмоций приводит к нарушениям координации и мелкой моторики верхней конечности, что может быть обусловлено корковыми или таламическими влияниями на эфферентные пути или влияниями на афферентную импульсацию в результате «сонастройки». Кроме того, можно предположить о корковом взаимодействии и механизмах «сонастройки» участков, отвечающих за восприятие эмоции и инициации моторной программы.

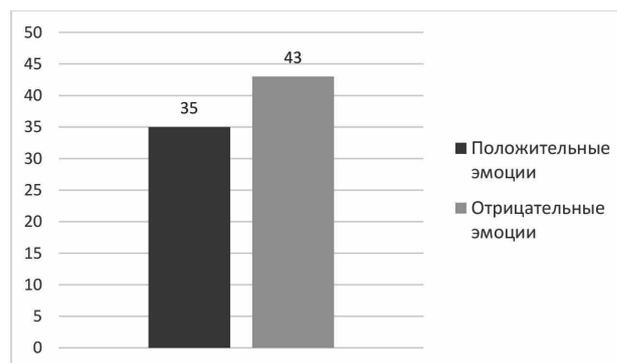


Рис. 2. Средние значения показателей ВВК при выполнении задания 3 при положительных и отрицательных эмоциях

Статистически значимые различия в результатах интегрального показателя координации (рис. 3) говорят о влиянии положительного эмоционального состояния на увеличение ИПК и соответственно о более координированной работе мышц верхней конечности. Формула расчета интегрального показателя

координации:  $ИПК = (3600 - ВВК \times КО) / ОБ$ , соответственно при увеличении времени ВВК показатель ИПК становится ниже, что мы и видим на рис. 3.

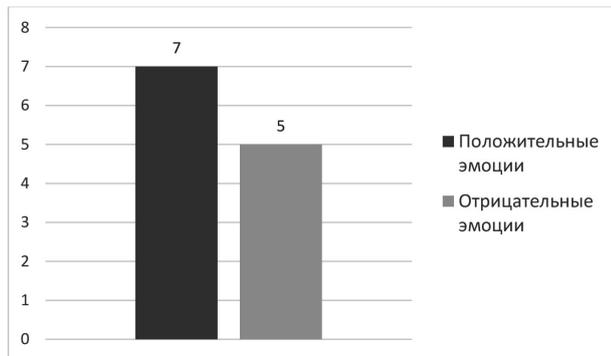


Рис. 3. Медиана показателей ИПК при выполнении задания 3 при положительных и отрицательных эмоциях

### ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, отрицательное эмоциональное состояние приводит к увеличению времени нахождения маркера вне контура сложного задания, то есть к увеличению времени исправления ошибки, что может свидетельствовать о снижении скорости реакции. Вероятным механизмом подобного эффекта является изменение исходной сонастройки между моторной корой и лимбической системой, что приводит к снижению эффективности корректировки программы произвольных бимануальных движений.

### СПИСОК ИСТОЧНИКОВ

1. Айзман Р. И. Возрастная физиология и психофизиология: учебное пособие. М.: ИНФРА-М, 2017. 147 с.
2. Буланников Г.В. Функциональная анатомия лимбической системы. *Молодежь практическому здравоохранению*. 2018;142–146.
3. Савченков Ю. И. Основы психофизиологии. М.: Феникс, 2016. 352 с.
4. Фомина Е.В. Обзор литературных данных о морфологии и физиологии лимбической системы головного мозга. *Актуальные вопросы теории и практики в ветеринарии*. 2017;96–100.
5. Kühn S., Gallinat J. Common biology of craving across legal and illegal drugs – a 20 Quantitative metaanalysis of cuereactivity brain response. *European Journal of Neuroscience*. 2011;33:1318–1326.

activity brain response. *European Journal of Neuroscience*. 2011;33:1318–1326.

6. Соколова Н.И., Петрова Е.В., Ткаченко П.В. Тонкие манипуляторные движения как характеристика организации и уровня произвольной двигательной активности. *Региональный вестник*. 2019;14(29):12–14.
7. Ткаченко П.В., Бобынцев И.И. Соотношение моторных и сенсорных функций человека. Курск: Изд-во КГМУ, 2016. 264 с.
8. Изард К. Э. Психология эмоций. СПб.: Питер, 2011.
9. Баврина А. П. Современные правила применения параметрических непараметрических критериев в статистическом анализе медико-биологических данных. *Медицинский альманах*. 2021;1(66):64–73.

### REFERENCES

1. Aizman R. I. Age physiology and psychophysiology: textbook. Moscow, INFRA-M, 2017. 147 p. (In Russ.).
2. Bulannikov G.V. Functional anatomy of the limbic system. *Molodezh' prakticheskomu zdravooxraneniyu = Youth to practical healthcare*. 2018:142–146. (In Russ.).
3. Savchenkov Yu. I. Fundamentals of psychophysiology. Moscow, Phoenix, 2016. 352 p. (In Russ.).
4. Fomina E.V. Review of literature data on the morphology and physiology of the limbic system of the brain. *Aktual'nye voprosy teorii i praktiki v veterinarii = Topical issues of theory and practice in veterinary medicine*. 2017: 96–100. (In Russ.).
5. Kühn S., Gallinat J. Common biology of craving across legal and illegal drugs – a 20 Quantitative metaanalysis of cuereactivity brain response. *European Journal of Neuroscience*. 2011;33:1318–1326.
6. Sokolova N.I., Petrova E.V., Tkachenko P.V. Fine manipulative movements as a characteristic of the organization and level of voluntary motor activity. *Regional'nyj vestnik = Regional Bulletin*. 2019;14(29):12–14. (In Russ.).
7. Tkachenko P.V., Bobyntsev I.I. Correlation of human motor and sensory functions. Kursk, Publishing House of KSMU, 2016. 264 p. (In Russ.).
8. Izard K. E. Psychology of emotions. St. Petersburg, Peter, 2011. (In Russ.).
9. Bavrina A. P. Modern rules of application of parametric nonparametric criteria in statistical analysis of biomedical data. *Medicinskij al'manah = Medical Almanac*. 2021;1(66):64–73. (In Russ.).

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

### Информация об авторах

**Павел Владимирович Ткаченко** – доктор медицинских наук, доцент, заведующий кафедрой нормальной физиологии имени профессора А.В. Завьялова, Курский государственный медицинский университет, Курск, Россия; pwtkachenko@rambler.ru

**Николай Сергеевич Кононенко** – аспирант кафедры нормальной физиологии имени профессора А.В. Завьялова, Курский государственный медицинский университет, Курск, Россия; kononenkons@kursksmu.net

**Мария Алексеевна Затолокина** – доктор медицинских наук, профессор, профессор кафедры гистологии, эмбриологии и цитологии, Курский государственный медицинский университет, Курск; заведующий кафедрой гистологии, цитологии и эмбриологии, Орловский государственный университет имени И.С. Тургенева, Орел, Россия; marika1212@mail.ru

*Юлия Андреевна Прасолова* – студентка стоматологического факультета, Курский государственный медицинский университет, Курск, Россия; ylia\_prasolova@gmail.ru

Статья поступила в редакцию 11.06.2023; одобрена после рецензирования 02.10.2023; принята к публикации 28.11.2023.

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

**Information about the authors**

*Pavel V. Tkachenko* – Doctor of Medical Sciences, Associate Professor, Head of the Department of Normal Physiology named after Professor A.V. Zavyalov, Kursk State Medical University, Kursk, Russia; pwtkachenko@rambler.ru

*Nikolay S. Kononenko* – Postgraduate student of the Department of Normal Physiology named after Professor A.V. Zavyalov, Kursk State Medical University, Kursk, Russia; kononenkons@kursksmu.net

*Maria A. Zatolokina* – Doctor of Medical Sciences, Professor, Professor of the Department of Histology, Embryology and Cytology, Kursk State Medical University, Kursk; Head of the Department of Histology, Cytology and Embryology, I.S. Turgenev Oryol State University, Orel, Russia; ✉ marika1212@mail.ru

*Yulia A. Prasolova* – student of the Faculty of Dentistry, Kursk State Medical University, Kursk, Russia; ylia\_prasolova@gmail.ru

The article was submitted 11.06.2023; approved after reviewing 02.10.2023; accepted for publication 28.11.2023.

## Реакция слизистой оболочки полости рта на повреждение и ее регенерация в условиях цитостатической терапии

И.В. Леонтьева<sup>1</sup>, Т.В. Павлова<sup>1</sup>, В.В. Кулаева<sup>1</sup>, Е.А. Исева<sup>1</sup>,  
М.А. Затолокина<sup>2,3</sup>, А.Н. Каплин<sup>2</sup>✉, А.А. Леонтьева<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова,  
Санкт-Петербург, Россия

<sup>2</sup> Курский государственный медицинский университет, Курск, Россия

<sup>3</sup> Орловский государственный университет имени И.С. Тургенева, Орел, Россия

**Аннотация.** Цель – экспериментальное изучение повреждающего действия цитостатика на слизистую оболочку полости рта, нарушения защитных механизмов слизистой оболочки, а также оценка обратимости данных изменений. **Материал и методы:** на 40 половозрелых белых беспородных мышах с использованием гистологических, морфометрических, количественных гистохимических методов изучали слизистую оболочку языка после внутрибрюшинного введения в течение 5 сут. цитостатика циклофосфана (ЦФ) в дозе 400 мг/кг массы тела (20 животных). Животным контрольной группы (20 мышей) с той же периодичностью вводили изотонический раствор хлорида натрия. Материал получали через 24 ч и через 20 суток после последней инъекции препарата. Оценивали состояние слизистой оболочки полости рта (СОПР) на вентральной поверхности языка. **Результаты исследования:** воздействие ЦФ приводило к повреждению всех слоев слизистой оболочки: нарушались процессы пролиферации и ороговения покровного эпителия, нарушались синтетические процессы в эпителиоцитах малых смешанных слюнных желез. Снижалось количество гранулоцитов и тучных клеток, уменьшался относительный объем сосудов в соединительной ткани слизистой оболочки. Нарушения имели обратимый характер. **Выводы:** цитостатическая терапия приводит к повреждению СОПР и нарушению ее надэпителиальных, эпителиальных и подэпителиальных защитных механизмов. Наблюдается высокая степень регенерации СОПР на фоне отмены цитостатика.

**Ключевые слова:** полость рта, слизистая оболочка, защитные механизмы, регенерация, циклофосфан

ORIGINAL RESEARCHES

Original article

## Reaction of the oral mucosa to damage and its regeneration during cytostatic therapy

I.V. Leontieva<sup>1</sup>, T.V. Pavlova<sup>1</sup>, V.V. Kulaeva<sup>1</sup>, E.A. Isaeva<sup>1</sup>,  
M.A. Zatolokina<sup>2,3</sup>, A.N. Kaplin<sup>2</sup>✉, A.A. Leontieva<sup>1</sup>

<sup>1</sup> First St. Petersburg State Medical University named after Academician I.P. Pavlov, St. Petersburg, Russia

<sup>2</sup> Kursk State Medical University, Kursk, Russia

<sup>3</sup> I.S. Turgenyev Orel State University, Orel, Russia

**Abstract. Objective:** Experimental study of the damaging effect of cytostatics on the oral mucosa, disruption of the protective mechanisms of the mucous membrane, as well as assessment of the reversibility of these changes. **Materials and methods:** Using histological, morphometric, and quantitative histochemical methods, the mucous membrane of the tongue was studied on 40 mature white outbred mice after intraperitoneal administration of the cytostatic cyclophosphamide (CP) at a dose of 400 mg/kg for 5 days (20 animals). Animals in the control group (20 mice) were injected with isotonic sodium chloride solution at the same frequency. The material was obtained 24 hours and 20 days after the last injection of the drug. The condition of the oral mucosa (OM) on the ventral surface of the tongue was assessed. **Results:** Exposure to CP led to damage to all layers of the mucous membrane: the processes of proliferation and keratinization of the integumentary epithelium were disrupted, and synthetic processes in the epithelial cells of the small mixed salivary glands were disrupted. The number of granulocytes and mast cells decreased, and the relative volume of blood vessels in the connective tissue of the mucous membrane decreased. The changes were reversible. **Conclusions:** Cytostatic therapy leads to damage to the oral mucosa and disruption of its supraepithelial, epithelial and subepithelial protective mechanisms. There is a high degree of regeneration of the mucous membranes after the withdrawal of the cytostatic drug.

**Keywords:** oral cavity, mucous membrane, protective mechanisms, regeneration, cyclophosphamide

Слизистая оболочка полости рта (СОПР) располагает многочисленными и разнообразными тканевыми и клеточными защитными механизмами. Защитные

механизмы СОПР подразделяются на надэпителиальные, эпителиальные и подэпителиальные [1]. Между тем, сведения о действии защитных механизмов СОПР

в условиях цитостатической терапии немногочисленны [2, 3], хотя они необходимы для разработки эффективных клинических методов профилактики и лечения мукозита – особого воспалительного процесса в СОПР. Это осложнение характеризуется повреждением защитного барьера слизистой оболочки, которая в сочетании с лейкопенией создает условия для развития опасного для жизни системного инфекционного процесса [4]. Эти сведения также могут представлять теоретический интерес для изучения биологии тканей.

### ЦЕЛЬ РАБОТЫ

Экспериментальное изучение повреждающего действия цитостатика на СОПР, нарушения защитных механизмов слизистой оболочки, а также оценка обратимости данных изменений. Объектом исследования явилась слизистая оболочка языка, которая в клинических условиях часто поражается при цитостатической терапии.

### МЕТОДИКА ИССЛЕДОВАНИЯ

В опыте использовали 40 самок белых беспородных мышей с массой тела 23–25 г. Животным экспериментальной группы (20 мышей) каждые 48 ч внутривенно вводили цитостатик алкилирующего ряда циклофосфан (ЦФ, ЛЭНС-Фарм, Россия) в дозе 400 мг/кг массы тела в течение 1–5 сут. Животным контрольной группы (20 мышей) с той же периодичностью вводили изотонический раствор хлорида натрия. Материал от животных (язык) получали через 1 сут. после 3-й инъекции ЦФ. Для изучения обратимости изменений, вызванных ЦФ, взятие материала осуществляли через 20 сут. после последней инъекции препарата. При осуществлении эксперимента соблюдали «Правила проведения работ с использованием экспериментальных животных» (приказ № 755 от 12.08.1977 г. МЗ СССР) и правила, утвержденные Этическим комитетом ПСПБГМУ им. акад. И.П. Павлова, от которого 19.11.2017 г. получено разрешение на проведение настоящего исследования. Объектом исследования

явилась слизистая оболочка языка на вентральной поверхности. Общегистологические и морфометрические исследования осуществляли на поперечных срезах, окрашенных гематоксилином – эозином и азур-2 – эозином. Морфометрическое исследование включало измерение толщины эпителиального пласта и его слоев, плотность расположения гранулоцитов и тучных клеток в соединительной ткани, относительный объем сосудов микроциркуляторного русла методом точечного счета (Автандилов Г.Г., 1990). В базальном слое эпителия оценивали митотическую активность. Гистохимические и цитофотометрические исследования включали выявление гликопротеинов (Пирс Э., 1962) суммарных белков (Берстон М., 1965). Цитофотометрическое исследование гистохимических реакций проводили на спектроцитометре плаг-методом, выражая результаты в относительных единицах оптической плотности. Статистический анализ полученных данных проводили с использованием программного пакета Statistica for Windows v 6.0. Значимость различий средних величин показателей оценивали с помощью t-критерия Стьюдента. Различия считали статистически значимыми при  $P < 0,05$ .

### РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

При гистологическом исследовании отмечалось выраженное неравномерное истончение эпителиального пласта за счет уменьшения толщины шиповатого слоя, которое сочеталось с утолщением и разрыхлением рогового слоя. Толщина зернистого слоя изменялась незначительно. Гистологически определялось уменьшение объема концевых отделов смешанных желез языка и размеров образующих их сероцитов и мукоцитов. Морфометрически по сравнению с группой контроля определялось уменьшение толщины эпителиального пласта с  $(48,3 \pm 2,5)$  до  $(33,1 \pm 2,1)$  мкм, шиповатого слоя – с  $(21,2 \pm 1,2)$  до  $(10,4 \pm 1,5)$  мкм с одновременным утолщением рогового слоя с  $(12,1 \pm 0,9)$  до  $(14,4 \pm 1,1)$  мкм (рис. 1).

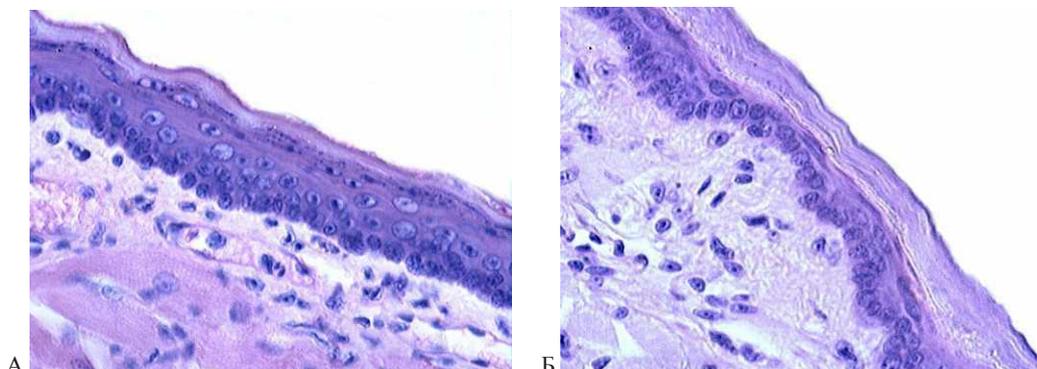
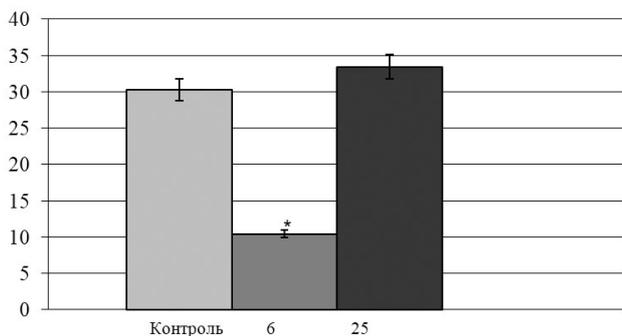


Рис. 1. Слизистая оболочка вентральной поверхности языка: А – контрольная группа, Б – после 3 инъекций ЦФ. Истончение шиповатого слоя и утолщение рогового слоя эпителия. Окраска: гематоксин – эозин. Ув.  $\times 400$

Митотическая активность клеток базального слоя эпителия снизилась с  $(30,3 \pm 1,5)$  до  $(10,4 \pm 1,5)$  % (рис. 2).



\* Отличие от контроля значимо ( $p < 0,05$ ).

Рис. 2. Динамика митотической активности в базальном слое эпителия. По оси ординат: митотическая активность (в %). По оси абсцисс – значение показателя: К – контрольная группа, 6 – 6-е сутки эксперимента, 25 – 25-е сутки эксперимента

Гистохимическое исследование выявило снижение концентрации белков в сероцитах с  $(0,32 \pm 0,02)$  до  $(0,21 \pm 0,03)$  отн. ед., угнетение синтеза гликопротеинов в мукоцитах с  $(0,55 \pm 0,05)$  до  $(0,42 \pm 0,02)$  отн. ед. На 20-е сутки после отмены препарата толщина эпителиального пласта и его слоев, митотическая активность клеток базального слоя эпителия, концентрация суммарных белков вернулись к контрольным значениям.

Плотность расположения гранулоцитов в соединительнотканном компоненте снижалась на 6-е сутки опыта по сравнению с таковой в группе контроля с  $(14,2 \pm 1,4)$  до  $(7,8 \pm 0,7)$  (количество на 1 мм<sup>2</sup> площади поверхности соединительной ткани).

Содержание тучных клеток в собственной пластинке СОПР и подслизистой основе снижалось при введении ЦФ с  $(8,7 \pm 0,6)$  до  $(5,2 \pm 0,5)$  (количество на 1 мм<sup>2</sup> площади поверхности соединительной ткани), что сочеталось с изменениями их топографии. Происходило увеличение доли тучных клеток, расположенных вблизи базальной мембраны. Относительный объем сосудистого русла уменьшился с  $(6,9 \pm 0,6)$  до  $(5,0 \pm 0,5)$  %. К концу эксперимента значение плотности расположения гранулоцитов превышало величину в контроле:  $(17,8 \pm 1,5)$  по сравнению с  $(14,2 \pm 1,4)$  (количество на 1 мм<sup>2</sup> площади поверхности соединительной ткани). Количество тучных клеток, относительный объем сосудов вернулись к контрольным значениям.

Истончение эпителиального пласта, угнетение пролиферации, замедление процесса десквамации с разрыхлением рогового слоя сходны с описанными изменениями в многослойных эпителиях при введе-

нии цитостатиков [2, 5, 6] и, вероятно, лежат в основе нарушения барьерных свойств эпителия СОПР при цитостатической химиотерапии [7]. Нарушение барьерных свойств эпителия, в свою очередь, приводит к ослаблению эпителиальных защитных механизмов.

Выявленные структурные изменения эпителия малых слюнных желез в сочетании с отмеченным угнетением в нем синтетических процессов согласуются со сведениями о повреждении больших слюнных желез при цитостатической терапии, приводящем к развитию ксеростомии [8]. Уменьшение тока слюны, снижение в ней количества муцинов приводят к нарушению надэпителиальных защитных механизмов СОПР.

Уменьшение числа гранулоцитов (представленных, главным образом, нейтрофилами) в соединительной ткани слизистой оболочки языка указывает на недостаточность системы клеток с высокой антимикробной активностью как на важный элемент нарушения подэпителиальных защитных механизмов СОПР.

Не меньшее значение имеют тучные клетки, регулирующие межклеточные взаимодействия в ходе воспалительной реакции, и проницаемость сосудов. Снижение содержания тучных клеток в соединительной ткани в сочетании со снижением относительного объема сосудистого русла приводит к уменьшению миграции иммунокомпетентных клеток, что также нарушает подэпителиальные защитные механизмы слизистой. Увеличение количества тучных клеток, расположенных вблизи базальной мембраны, вероятно, отражает усиление взаимодействий между эпителием и соединительной тканью.

Период после отмены препарата характеризуется нормализацией большей части морфофункциональных показателей состояния СОПР, что указывает на значительные компенсаторные резервы слизистой оболочки и высокую активность ее регенерации.

Количество гранулоцитов в соединительной ткани также превышало контрольные значения, что может быть следствием их активной миграции в соединительную ткань на фоне повышенной проницаемости сосудистой стенки. Миграция гранулоцитов, по-видимому, усиливает подэпителиальные механизмы защиты СОПР.

### ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Представленные выше сведения показывают, что СОПР при введении цитостатика претерпевает выраженные морфофункциональные изменения, которые затрагивают все ее компоненты (эпителиальный, соединительнотканый, сосудистый) и приводят к нарушению всех видов защитных механизмов (надэпителиальных, эпителиальных, подэпителиальных). При неэффективности защитных механизмов чужеродные антигены, микробы и их продукты попадают

в подлежащие ткани, могут внедряться в кровеносные сосуды, проникать в кровь и диссеминировать по организму. Однако на фоне отмены препарата наблюдается высокая степень регенерации СОПР.

### СПИСОК ИСТОЧНИКОВ

1. Быков В.Л. Гистология и эмбриональное развитие органов полости рта человека. М.: ГЭОТАР-медиа. 2014. 624 с.
2. Sougiannis A.T., VanderVeen B.N., Davis J.M., Fan D., Murphy E.A. Understanding chemotherapy-induced intestinal mucositis and strategies to improve gut resilience. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol.* 2021;320(5):712–719. doi: <https://doi.org/10.1152/ajpgi.00380.2020>.
3. Brown T.J., Gupta A. Management of cancer therapy-associated oral mucositis. *JCO Oncology Practice.* 2020;16(3):103–110. doi: [10.1200/JOP.19.00562](https://doi.org/10.1200/JOP.19.00562).
4. Lalla R.V., Brennan M.T., Gordon S.M. et al. Oral mucositis due to high-dose chemotherapy and/or head and neck radiation therapy. *JNCI Monographs.* 2019;2019(53):1724. doi: [10.1093/jncimonographs/lgz011](https://doi.org/10.1093/jncimonographs/lgz011).
5. Леонтьева И.В., Кулаева В.В., Быков В.Л. Сравнительная морфофункциональная характеристика и гетероморфия эпителия языка при воздействии цитостатика и морфогена. *Морфология.* 2019;155(3):33–38.
6. Mohammed A.I., Celentano A., Paolini R. et al. Characterization of a novel dual murine model of chemotherapy-induced oral and intestinal mucositis. *Scientific Reports.* 2023;13:1396. doi: [10.1038/s41598-023-28486-3](https://doi.org/10.1038/s41598-023-28486-3).
7. Do H. K., Jungeum C., Yun-Sung L. et al. A rat model for oral mucositis induced by a single administration of 5-fluorouracil. *In Vivo.* 2023;37(1):218–224. doi: [10.21873/invivo.13070](https://doi.org/10.21873/invivo.13070).
8. Jensen S.B., Vissink A., Limesand K.H., Reyland M.E. Salivary gland hypofunction and xerostomia in head and neck

radiation patients. *JNCI Monographs.* 2019;2019(53):95–106. doi: [10.1093/jncimonographs/lgz016](https://doi.org/10.1093/jncimonographs/lgz016).

### REFERENCES

1. Bykov V.L. Histology and Embryonic Development of the Organs of Human Oral Cavity. Moscow, GEOTAR-Media. 2014. 624 p. (In Russ.).
2. Sougiannis A.T., VanderVeen B.N., Davis J.M., Fan D., Murphy E.A. Understanding chemotherapy-induced intestinal mucositis and strategies to improve gut resilience. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol.* 2021;320(5):712–719. doi: <https://doi.org/10.1152/ajpgi.00380.2020>.
3. Brown T.J., Gupta A. Management of cancer therapy-associated oral mucositis. *JCO Oncology Practice.* 2020;16(3):103–110. doi: [10.1200/JOP.19.00562](https://doi.org/10.1200/JOP.19.00562).
4. Lalla R.V., Brennan M.T., Gordon S.M. et al. Oral mucositis due to high-dose chemotherapy and/or head and neck radiation therapy. *JNCI Monographs.* 2019;2019(53):1724. doi: [10.1093/jncimonographs/lgz011](https://doi.org/10.1093/jncimonographs/lgz011).
5. Leont'eva I.V., Kulaeva V.V., Bykov V.L. Comparative morpho-functional characteristics and heteromorphism of the lingual epithelium after administration of cytostatic drug and morphogen. *Morfologiya.* 2019;155(3):33–38. (In Russ.).
6. Mohammed A.I., Celentano A., Paolini R. et al. Characterization of a novel dual murine model of chemotherapy-induced oral and intestinal mucositis. *Scientific Reports.* 2023;13:1396. doi: [10.1038/s41598-023-28486-3](https://doi.org/10.1038/s41598-023-28486-3).
7. Do H. K., Jungeum C., Yun-Sung L. et al. A rat model for oral mucositis induced by a single administration of 5-fluorouracil. *In Vivo.* 2023;37(1):218–224. doi: [10.21873/invivo.13070](https://doi.org/10.21873/invivo.13070).
8. Jensen S.B., Vissink A., Limesand K.H., Reyland M.E. Salivary gland hypofunction and xerostomia in head and neck

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

### Информация об авторах

**Ирина Валерьевна Леонтьева** – кандидат медицинских наук, доцент кафедры гистологии, эмбриологии и цитологии, Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова, Санкт-Петербург, Россия; [liv1706@mail.ru](mailto:liv1706@mail.ru)

**Татьяна Васильевна Павлова** – доктор медицинских наук, профессор кафедры гистологии, эмбриологии и цитологии, Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова; [tvmolgun@yandex.ru](mailto:tvmolgun@yandex.ru)

**Виолетта Валерьевна Кулаева** – кандидат биологических наук, доцент кафедры гистологии, эмбриологии и цитологии, Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова, Санкт-Петербург, Россия; [weta65@list.ru](mailto:weta65@list.ru)

**Елена Анатольевна Исева** – кандидат биологических наук, доцент кафедры гистологии, эмбриологии и цитологии, Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова, Санкт-Петербург, Россия; [bokelan5@rambler.ru](mailto:bokelan5@rambler.ru)

**Мария Алексеевна Затолокина** – доктор медицинских наук, профессор, профессор кафедры гистологии, эмбриологии и цитологии, Курский государственный медицинский университет, Курск; заведующий кафедрой гистологии, цитологии и эмбриологии, Орловский государственный университет имени И.С. Тургенева, Орел, Россия; [marika1212@mail.ru](mailto:marika1212@mail.ru)

**Антон Николаевич Каплин** – кандидат медицинских наук, доцент кафедры патологической анатомии, Курский государственный медицинский университет, Курск, Россия; [drkaplin46@gmail.com](mailto:drkaplin46@gmail.com)

**Анна Александровна Леонтьева** – студентка третьего курса стоматологического факультета, Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова, Санкт-Петербург, Россия; [leontyevanna3@mail.ru](mailto:leontyevanna3@mail.ru)

Статья поступила в редакцию 04.09.2023; одобрена после рецензирования 18.11.2023; принята к публикации 28.11.2023.

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

**Information about the authors**

*Irina V. Leontieva* – Candidate of Medical Sciences, Associate Professor of the Department of Histology, Embryology and Cytology, First St. Petersburg State Medical University named after Academician I.P. Pavlov, St. Petersburg, Russia; liv1706@mail.ru

*Tatyana V. Pavlova* – Doctor of Medical Sciences, Professor of the Department of Histology, Embryology and Cytology, First St. Petersburg State Medical University named after Academician I.P. Pavlov; tvmolgun@yandex.ru

*Violetta V. Kulaeva* – Candidate of Biological Sciences, Associate Professor of the Department of Histology, Embryology and Cytology, First St. Petersburg State Medical University named after Academician I.P. Pavlov, St. Petersburg, Russia; weta 65@list.ru

*Elena A. Iseeva* – Candidate of Biological Sciences, Associate Professor of the Department of Histology, Embryology and Cytology, First St. Petersburg State Medical University named after Academician I.P. Pavlov, St. Petersburg, Russia; bokelan5@rambler.ru

*Maria A. Zatolokina* – Doctor of Medical Sciences, Professor, Professor of the Department of Histology, Embryology and Cytology, Kursk State Medical University, Kursk; Head of the Department of Histology, Cytology and Embryology, I.S. Turgenev Oryol State University, Orel, Russia; marika1212@mail.ru

*Anton N. Kaplin* – Candidate of Medical Sciences, Associate Professor of the Department of Pathological Anatomy, Kursk State Medical University, Kursk, Russia; ✉ drkaplin46@gmail.com

*Anna A. Leontieva* – is a third-year student of the Faculty of Dentistry, the First St. Petersburg State Medical University named after Academician I.P. Pavlov, St. Petersburg, Russia; leontyevanna3@mail.ru

The article was submitted 04.09.2023; approved after reviewing 18.11.2023; accepted for publication 28.11.2023.

ОРИГИНАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

Научная статья

УДК 615.281.8

doi: <https://doi.org/10.19163/1994-9480-2023-20-4-104-108>

## Клинико-экономический анализ этиотропной фармакотерапии COVID-19

Владимир Иванович Петров, Анастасия Юрьевна Рязанова ✉,  
Наталья Сергеевна Токарева

Волгоградский государственный медицинский университет, Волгоград, Россия

**Аннотация.** В настоящее время для лечения COVID-19 возможно применение нескольких препаратов этиотропной терапии, обладающих разным механизмом действия и разной стоимостью. Цель – изучить затраты на противовирусные лекарственные средства в инфекционном стационаре Волгоградской области и провести сравнительный анализ минимизации затрат на курс противовирусной терапии. Материалы и методы. ABC-анализ проводился на основании отчетно-учетной документации по выдаче лекарственных средств (ЛС) за 2020–2022 гг., в анализе минимизации затрат использовались предельные отпускные цены Государственного реестра РФ. Результаты. В 2020, 2021 и 2022 гг. на закупку противовирусных ЛС было затрачено 6; 2,7 и 10,6 % от общих затрат на ЛС соответственно. Среди препаратов фавипиравир, молнупиравир, нирматрелвир/ритонавир и ремдесивир наименьшей стоимостью 1 курса терапии обладал молнупиравир некоторых производителей, наибольшей – ремдесивир.

**Ключевые слова:** COVID-19, противовирусные препараты, анализ минимизации затрат, фавипиравир, молнупиравир, нирматрелвир/ритонавир и ремдесивир

ORIGINAL RESEARCHES

Original article

doi: <https://doi.org/10.19163/1994-9480-2023-20-4-104-108>

## Clinico-economic analysis of COVID-19 etiotropic pharmacotherapy

Vladimir I. Petrov, Anastasia Yu. Ryazanova ✉,  
Natalia S. Tokareva

Volgograd State Medical University, Volgograd, Russia

**Abstract.** Nowadays it is possible to use several drugs of etiotropic therapy with different mechanisms of action and different costs for the treatment of COVID-19. Purpose was to study the costs of antiviral drugs in the infectious hospital of the Volgograd region and perform cost-minimization analyse of one course of antiviral therapy. Materials and methods. ABC analysis was carried out on the basis of reporting and accounting documentation for the issuance of drugs for 2020–2022. The prices of the State Register of Maximum Selling Prices were used in cost-minimization analyse. Results. In 2020, 2021 and 2022 6; 2,7 and 10,6 % of the total costs for drugs, respectively, were spent on antiviral drugs. Among such drugs as favipiravir, molnupiravir, nirmatrelvir/ritonavir and remdesivir, molnupiravir of some manufacturers had the lowest cost of 1 course of therapy, and remdesivir had the highest cost.

**Keywords:** COVID-19, antivirals, cost minimization analysis, favipiravir, molnupiravir, nirmatrelvir/ritonavir and remdesivir

В начале пандемии COVID-19 отсутствие этиотропной терапии, нацеленной на нейтрализацию вируса SARS-CoV-2, являлось серьезным вызовом для практического здравоохранения [1, 2]. Однако за три года была изучена эффективность как уже существующих противовирусных препаратов, так и созданы новые, действие которых направлено именно на подавление возбудителя COVID-19 [3, 4]. В настоящее время для лечения COVID-19 согласно 17-й версии методических рекомендаций ([https://static-0.minzdrav.gov.ru/system/attachments/attaches/000/061/254/original/%D0%92%D0%9C%D0%A0\\_COVID-19\\_V17.pdf?1671088207](https://static-0.minzdrav.gov.ru/system/attachments/attaches/000/061/254/original/%D0%92%D0%9C%D0%A0_COVID-19_V17.pdf?1671088207)) возможно применение следующих препаратов этиотропной

терапии: фавипиравир, молнупиравир, нирматрелвир/ритонавир, ремдесивир, синтетическая малая интерферирующая рибонуклеиновая кислота, препараты моноклональных антител, умифеновир и интерферон-альфа. Применение этих препаратов зависит от степени тяжести заболевания и вида оказываемой медицинской помощи. Так, в амбулаторных условиях при легком течении возможно применение умифеновира, фавипиравира, молнупиравира и нирматрелвира/ритонавира в комбинации с интерфероном-альфа интраназально, а у госпитализированных пациентов при тяжелом течении рекомендованы фавипиравир, ремдесивир или иммуноглобулин человека против COVID-19 (табл. 1).

Таблица 1

Рекомендованные схемы этиотропной терапии COVID-19 [5]

№	Препарат	Амбулаторные пациенты		Стационарные пациенты		
		легкое течение	легкое течение (пациенты с высоким индексом коморбидности) или среднетяжелое течение	легкое течение	среднетяжелое течение	тяжелое и крайне тяжелое течение
1	ИФН-α, интраназальные формы	В соответствии с инструкцией по применению препарата только в комбинации со вторым противовирусным препаратом			–	–
2	Умифеновир	200 мг 4 р./сут. в течение 5–7 дней	–	–	–	–
3	Фавипиравир (таблетки)	Для пациентов с массой тела <75 кг: по 1600 мг 2 р./сут. в 1-й день и далее по 600 мг 2 р./сут. со 2 по 10 дни. Для пациентов с массой тела 75 кг и более: по 1 800 мг 2 р./сут. в 1-й день, далее по 800 мг 2 р./сут. со 2 по 10 день				–
	Фавипиравир (раствор для инфузий)	–	–	внутривенно капельно в течение 2 часов по 1600 мг 2 раза в 1-й день терапии, далее по 800 мг 2 раза в день, соответственно, со 2-го по 10-й день терапии		
4	Молнупиравир	800 мг (4 капсулы по 200 мг) перорально каждые 12 часов, курс не более 5 дней			–	
5	Нирматрелвир/ритонавир	По 1 таблетке (300/100 мг) внутрь 2 раза в сутки в течение 5 дней			–	
6	Ремдесивир	–	–	1-й день: 200 мг (в 0,9%-м растворе натрия хлорида) однократно в/в. Со 2-го дня: 100 мг в/в 1 р./сут. Общий курс не более 10 дней		
7	Иммуноглобулин человека против COVID-19	–	–	1 мл на кг массы тела однократно внутривенно капельно без разведения		
8	Синтетическая малая интерферирующая рибонуклеиновая кислота	–	–	Два приема в сутки по 1,85 с перерывом 7–8 часов. Курс лечения – 14 дней (28 ингаляций)		
9	Моноклональные антитела*					
	Сотровимаб	–	500 мг внутривенно однократно			–
	Касиривимаб + имдевимаб	–	1200 мг (касиривимаб 600 мг+ имдевимаб 600 мг) внутривенно однократно		2400 мг в/в однократно	
	Тиксагевимаб + цилгавимаб	–	300 мг тиксагевимаба и 300 мг цилгавимаба в виде двух отдельных последовательных внутримышечных инъекций			–

Примечание: «←» – не рекомендован. \* При всех вариантах течения COVID-19 в сочетании или без сочетания с противовирусными препаратами пациентам с высоким риском тяжелого течения заболевания; дети старше 12 лет или с массой тела > 40 кг, взрослые – возраст старше 65 лет, при наличии сопутствующих заболеваний (первичный иммунодефицит, вторичный иммунодефицит у пациентов с аутоиммунными заболеваниями, развившийся на фоне применения иммунодепрессантов и/или генноинженерных биологических препаратов, трансплантированные органы, сахарный диабет, ожирение, хронические заболевания сердечно-сосудистой системы) в течение первых 7 дней болезни или при положительном результате лабораторного обследования на РНК SARS-CoV-2 и/или положительном тесте на антиген SARS-CoV-2.

**ЦЕЛЬ РАБОТЫ**

Изучить затраты на противовирусные лекарственные средства в инфекционном стационаре Волгоградской области и провести сравнительный анализ минимизации затрат на курс противовирусной терапии.

**МЕТОДИКА ИССЛЕДОВАНИЯ**

Для проведения АВС-анализа использовалась отчетно-учетная документация по выдаче ЛС за 2020, 2021 и 2022 гг. Выделяли группы лекарственных средств (ЛС), на которых было потрачено 80 % всех средств (сегмент А), 15 % всех средств (сегмент

В) и 5 % всех средств (сегмент С) и определяли процент расходования на противовирусные препараты. На основании Временных методических рекомендаций «Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции COVID-19» (версия 17 от 14.12.2022) [5] рассчитывались рекомендуемые курсовые дозы противовирусных ЛС и стоимость 1 курса терапии по данным Государственного реестра предельных отпускных цен (<https://grls.minzdrav.gov.ru/pricelims.aspx?s=&m=mn>).

### РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

В 2020 и 2021 гг. на закупку противовирусных ЛС было затрачено 6,0 % и 2,7 % от общих затрат на ЛС, при этом в сегменте А противовирусные ЛС отсутствовали (рис.). Снижение относительной доли затрат на противовирусные ЛМ в 2021 г. было вызвано значительным увеличением расходов на генноинженерные биологические препараты (ГИБП), при этом в абсолютных значениях затраты на противовирусные препараты в 2021 г. были на 17,9 % выше, чем в 2020 г. Сегмент В в 2020 г. включал препараты интерферон бета-1в, фавипиравир, лопинавир/ритонавир и уминофер (40,1 % расходов сегмента В), в 2021 г. – фавипиравир и ремдесевир. Сегмент С в 2020 и 2021 г. включал гидроксихлорохин, умифеновир, интерферон-альфа, ингавирир и рибавирир, последний только в 2020 г. В 2022 г. на закупку противовирусных ЛС было затрачено 10,6 % всех средств, из них в сегмент А вошел ремдесевир (7,5 % средств сегмента А), в сегмент В – фавипиравир (32,9 % средств сегмента А) и сегмент С – умифеновир, интерферон-альфа, ингавирир (8,8 % средств сегмента С).

Для препаратов моноклональных антител, иммуноглобулина человека против COVID-19 и синтетической малой интерферирующей рибонуклеиновой кислоты невозможно было рассчитать стоимость терапии в связи с отсутствием их в Государственном реестре предельных отпускных цен.

Препараты интерферон альфа и умифеновир имели наименьшую стоимость 1 курса терапии, однако эффективность их при COVID-19 недостаточно изучена, и они рекомендованы для лечения только в амбулаторных условиях (табл. 2). Наибольшей стоимостью полного курса терапии обладал препарат ремдесевир, однако возможно использование его и в более коротких курсах, что, соответственно, снижает стоимость терапии. Среди таких препаратов, как фавипиравир, молнупиравир и нирматрелвир/

ритонавир наименьшей стоимостью обладал молнупиравир некоторых производителей, а наибольшей – фавипиравир некоторых производителей, но в целом средняя стоимость курса терапии этими препаратами была примерно сопоставима (около 5–6 тысяч рублей) (табл. 2)

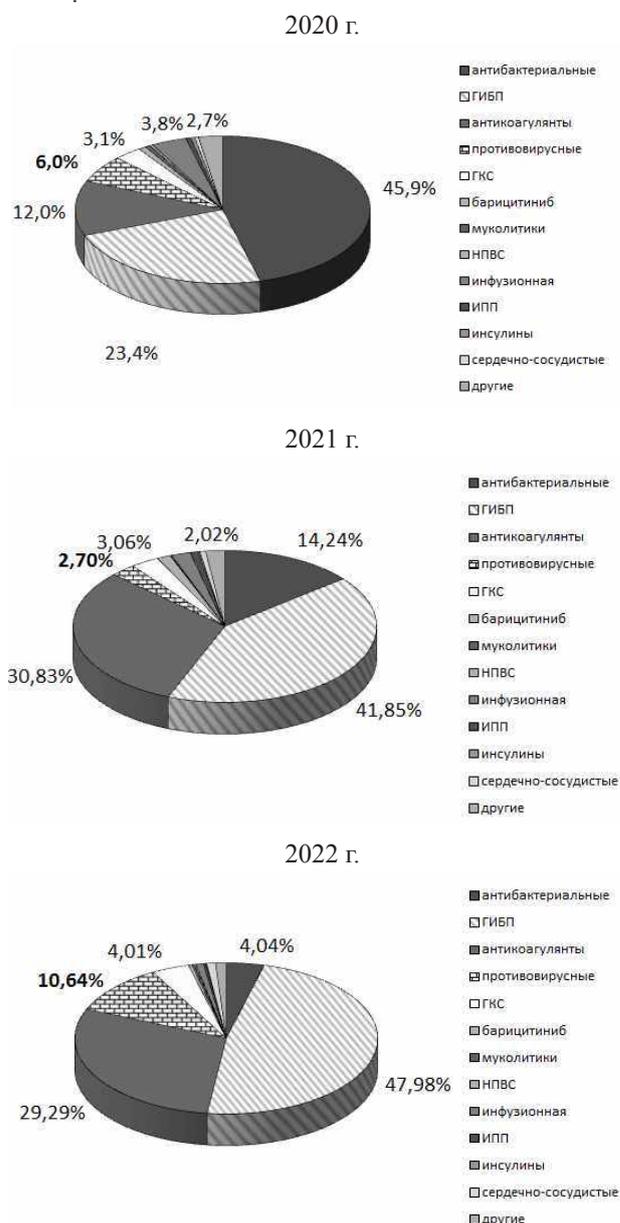


Рис. Структура расходов на лекарственные препараты в инфекционном стационаре Волгоградской области: ГИБП – генноинженерные биологические препараты, ГКС – глюкокортикостероиды, НПВС – нестероидные противовоспалительные средства, ИПП – ингибиторы протонной помпы

Таблица 2

Анализ «минимизации затрат» на этиотропную терапию COVID-19

МНН	Торговое название, форма выпуска	Форма выпуска	Стоимость единицы, р.	Стоимость 1 курса терапии*, р.
Интерферон альфа	Интерферон лейкоцитарный человеческий жидкий, «Биомед», Россия	Раствор для интраназального введения и ингаляций, 1 тыс. МЕ/мл, 2 мл ампулы (5)	62,08	62,08
	Гриппферон, «Фирн М», Россия	Капли назальные, 10000 МЕ/мл, 10 мл	230,86	173,14
Умифеновир	Арбидол, «Отисифарм», Россия	Капсулы, 100 мг, 20 таб	431,21	862,42 (5 суток) 1207,4 (7 суток)
	Арбидол максимум, «Отисифарм», Россия	Капсулы, 200 мг, 20 таб	859,09	859,09 (5 суток) 1202,7 (7 суток)
Фавипиравир	Арепливир, «Промомед Рус», Россия	Таблетки 200 мг, 70 шт.	7 000	<75 кг – 7 000 ≥ 75 кг – 9 000
		Лиофилизат для инфузий, 800 мг, (20)	36 720	23 868
	Коронавир, «Технология лекарств», Россия	Таблетки 200 мг, 50 шт	5 000	<75 кг – 7 000 ≥ 75 кг – 9 000
	Авифавир форте, «Кромис», Россия	Таблетки 400 мг, 45 шт.	6 408	<75 кг – 4 984 ≥ 75 кг – 6 408
	Фавибирин-400, «Фармсинтез», Россия	Таблетки 400 мг, 45 шт.	6 765,75	<75 кг – 5 262,25 ≥ 75 кг – 6 765,75
	Ковидолек, «Нано-лек», Россия	Таблетки 200 мг, 40 шт	2 916	<75 кг – 5 103 ≥ 75 кг – 6 561
Молнупиравир	Молнупиравир ПСК, «ПСК Фарма», Россия	Капсулы, 200 мг, 40 шт	4 204,07	4 204,07
	АЛАРИО-ТЛ, «Технология лекарств», Россия	Капсулы, 200 мг, 40 шт	4 453,24	4 453,24
	Молнупиравир-ГЕРО-ФАРМ, «Герофарм», Россия	Капсулы, 200 мг, 40 шт	4 453,24	4 453,24
	Молнупиравир, «ОХФК», Россия	Капсулы, 200 мг, 40 шт	5 800	5 800
	Ковипир, «Фармсинтез», Россия	Капсулы, 200 мг, 40 шт	5 800	5 800
	Эсперавир, «Промомед Рус», Россия	Капсулы, 400 мг, 40 шт	11 600	5 800
Нирматрелвир/ритонавир	Скайвир, «Промомед Рус», Россия	Таблетки 300мг + 100 мг, 10 шт.	4 950	4 950
Ремдесивир	Ремдесивир, «Р-Фарм», Россия	Лиофилизат для инфузий, 100 мг, 1 шт.	3 840	23 040 (5 суток) 42 240 (10 суток)
	Ремдеформ, «Фармсинтез», Россия	Лиофилизат для инфузий, 100 мг, 1 шт.	7 400	44 400 (5 суток) 81 400 (10 суток)

\* Рекомендованный курс терапии – табл. 1.

**ЗАКЛЮЧЕНИЕ**

Затраты на лечение пациентов COVID-19 легли тяжелым бременем на отечественное здравоохранение, стоимость новых синтетических противовирусных препаратов высока, хотя и уступает по стоимости противовоспалительным ГИБП. В нашей работе не проводился расчет стоимости противовирусных моноклональных, среди которых в РФ зарегистрирован на май 2023 г. только соотровимаб, стоимость 1 введения по международным базам данных (<https://www.drugs.com/price-guide/sotrovimab>) составляет приблизительно 2200 долларов США. Курс терапии такими препаратами, как фавипиравир (таблетки), молнупиравир и нирматрелвир/ритонавир по данным Государственного реестра предельных отпускных цен обойдется в среднем в 5–6000 рублей, при этом реальная цена будет выше за счет надбавки на ЖНВЛП в регионе и НДС.

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

**Информация об авторах**

*В.И. Петров* – президент Волгоградского государственного медицинского университета, заведующий кафедрой клинической фармакологии и интенсивной терапии, главный внештатный специалист – клинический фармаколог Минздрава России, заслуженный деятель науки, заслуженный врач, доктор медицинских наук, профессор, Волгоград, Россия; [brain@sprintnet.ru](mailto:brain@sprintnet.ru), <https://orcid.org/0000-0002-0258-4092>

*А.Ю. Рязанова* – кандидат медицинских наук, доцент, доцент кафедры клинической фармакологии и интенсивной терапии, Волгоградский государственный медицинский университет, Волгоград, Россия; [nastasyakus@mail.ru](mailto:nastasyakus@mail.ru), <https://orcid.org/0000-0002-4778-5015>

*Н.С. Токарева* – ассистент, аспирант кафедры клинической фармакологии и интенсивной терапии Волгоградского государственного медицинского университета, Волгоград, Россия; [nata5847@yandex.ru](mailto:nata5847@yandex.ru), <https://orcid.org/0000-0002-2578-6228>

Статья поступила в редакцию 25.05.2023; одобрена после рецензирования 20.10.2023; принята к публикации 28.11.2023.

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

**Information about the authors**

*V.I. Petrov* – President of Volgograd State Medical University, Head of the Department of Clinical Pharmacology and Intensive Care, Chief Freelance Specialist – Clinical Pharmacologist of the Ministry of Health of the Russian Federation, Honored Scientist, Honored Physician, Doctor of Medical Sciences, Professor, Volgograd, Russia; [brain@sprintnet.ru](mailto:brain@sprintnet.ru), <https://orcid.org/0000-0002-0258-4092>

*A.Yu. Ryazanova* – Candidate of Medical Sciences, Associate Professor, Associate Professor of the Department of Clinical Pharmacology and Intensive Care, Volgograd State Medical University, Volgograd, Russia; [nastasyakus@mail.ru](mailto:nastasyakus@mail.ru), <https://orcid.org/0000-0002-4778-5015>

*N.S. Tokareva* – Assistant, post-graduate student of the Department of Clinical Pharmacology and Intensive Care at Volgograd State Medical University, Volgograd, Russia; [nata5847@yandex.ru](mailto:nata5847@yandex.ru), <https://orcid.org/0000-0002-2578-6228>

The article was submitted 25.05.2023; approved after reviewing 20.10.2023; accepted for publication 28.11.2023.

**СПИСОК ИСТОЧНИКОВ / REFERENCES**

1. Costanzo M., De Giglio M.A.R., Roviello G.N. SARS-CoV-2: Recent Reports on Antiviral Therapies Based on Lopinavir/Ritonavir, Darunavir/Umifenovir, Hydroxychloroquine, Remdesivir, Favipiravir and other Drugs for the Treatment of the New Coronavirus. *Curr Med Chem.* 2020;27(27):4536–4541. doi: 10.2174/0929867327666200416131117.
2. Jean S.S., Lee P.I., Hsueh P.R. Treatment options for COVID-19: The reality and challenges. *J Microbiol Immunol Infect.* 2020;53(3):436–443. doi: 10.1016/j.jmii.2020.03.034.
3. Wen W., Chen C., Tang J. et al Efficacy and safety of three new oral antiviral treatment (molnupiravir, fluvoxamine and Paxlovid) for COVID-19 a meta-analysis. *Ann Med.* 2022;54(1):516–523. doi: 10.1080/07853890.2022.2034936.
4. Saravolatz L.D., Depcinski S., Sharma M. Molnupiravir and Nirmatrelvir-Ritonavir: Oral Coronavirus Disease 2019 Antiviral Drugs. *Clin Infect Dis.* 2023;76(1):165–171. doi: 10.1093/cid/ciac180.

**Фармакогенетические предикторы, ассоциированные со сниженным риском развития кашля на фоне приема эналаприла****И.В. Сычев<sup>1</sup>✉, Н.П. Денисенко<sup>2</sup>, А.А. Качанова<sup>2</sup>, А.В. Лапштаева<sup>1</sup>, Ш.П. Абдуллаев<sup>2</sup>, Л.Н. Гончарова<sup>1</sup>, К.Б. Мирзаев<sup>2</sup>, Д.А. Сычев<sup>2</sup>**<sup>1</sup>Национальный исследовательский Мордовский государственный университет имени Н.П. Огарева, Саранск, Россия<sup>2</sup>Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования, Москва, Россия

**Аннотация.** В настоящее время широкая распространенность кашля на фоне приема ингибиторов ангиотензин-превращающего фермента (иАПФ) – от 3,8 до 48 % по данным различных исследований – является одной из главных причин значительного снижения качества жизни пациентов и дальнейшего прекращения приема препарата. Цель данного исследования – выявить фармакогенетические предикторы, которые ассоциированы со сниженным риском развития нежелательной реакцией (НР) в виде сухого кашля на прием иАПФ, в частности эналаприла. В данное исследование вошло 217 пациентов с диагнозом «Первичная артериальная гипертензия», принимавших эналаприл. Данные пациенты были распределены на 2 группы: 1 группа (основная) – 104 пациента без развития нежелательной реакции на фоне приема эналаприла и 2 группа (контрольная) – 113 человек с возникновением кашля на фоне приема эналаприла. Всем пациентам проведено фармакогенетическое тестирование. При проведении анализа распределения частот полиморфизмов rs4149056 гена *SLCO1B1*, rs4459610 гена *ACE*, rs1799722 гена *BDKRB2* и rs62151109 гена *CLASP1* не были выявлены различия между изучаемыми группами с отсутствием у пациентов НР и наличием сухого кашля на фоне приема эналаприла. Выявлена статистически значимая ассоциация между отсутствием НР и наличием у пациентов генотипа AG гена *SLCO1B1* rs2306283, генотипа GG гена *ABO* rs8176746 и rs495828.

**Ключевые слова:** ингибиторы АПФ, эналаприл, кашель, нежелательная реакция, гипертоническая болезнь, фармакогенетические маркеры

**Финансирование.** Данная работа выполнена при финансовой поддержке Министерства здравоохранения Российской Федерации. Тематика государственного задания: «Новые фармакогенетические биомаркеры безопасности фармакотерапии некоторых социально-значимых заболеваний» (ЕГИСУ НИОКТР №121110800062-6)

ORIGINAL RESEARCHES

Original article

doi: <https://doi.org/10.19163/1994-9480-2023-20-4-109-116>**Pharmacogenetic predictors associated with reduced risk of secondary to enalapril cough****I.V. Sychev<sup>1</sup>✉, N.P. Denisenko<sup>2</sup>, A.A. Kachanova<sup>2</sup>, A.V. Lapshtaeva<sup>1</sup>, Sh.P. Abdullaev<sup>2</sup>, L.N. Goncharova<sup>1</sup>, K.B. Mirzaev<sup>2</sup>, D.A. Sychev<sup>2</sup>**<sup>1</sup>N.P. Ogarev National Research Mordovian State University, Saransk, Russia<sup>2</sup>Russian Medical Academy of Continuing Professional Education, Moscow, Russia

**Abstract.** Currently, the wide prevalence of the development of secondary to ACEIs cough (3.8 to 48 % based on different findings) is one of the core causes of the dramatic impairment of the patients' quality of life, followed by drug discontinuation. The study had the purpose of revealing the pharmacogenetic predictors associated with the reduced risk of the dry cough AEs secondary to ACEIs, in particular enalapril. The study involved 217 patients with the diagnosis of "essential arterial hypertension", who took enalapril. The patients were assigned to 2 groups: Group 1 (study group): 104 patients without secondary to enalapril adverse drug reactions; and Group 2 (control group): 113 patients with secondary to enalapril cough. All the patients underwent pharmacogenetic testing. The analysis of the distribution of frequencies of the polymorphisms rs4149056 of gene *SLCO1B1*, rs4459610 of gene *ACE*, rs1799722 of gene *BDKRB2*, and rs62151109 of gene *CLASP1* has revealed no differences between the group without adverse drug reactions and that with secondary to enalapril dry cough. The study has revealed a statistically significant association between the absence of adverse drug reactions and the presence of the genotype AG of gene *SLCO1B1* rs2306283, genotype GG of gene *ABO* rs8176746 and rs495828.

**Keywords:** ACE inhibitors, enalapril, cough, adverse drug reaction, hypertensive disease, pharmacogenetic markers

**Funding.** This work was carried out with the financial support of the Ministry of Health of the Russian Federation. The subject of the state assignment: "New pharmacogenetic biomarkers for the safety of pharmacotherapy of certain socially significant diseases"(EGISU R&D No.121110800062-6)

© Сычев И.В., Денисенко Н.П., Качанова А.А., Лапштаева А.В., Абдуллаев Ш.П., Гончарова Л.Н., Мирзаев К.Б., Сычев Д.А., 2023

© Sychev I.V., Denisenko N.P., Kachanova A.A., Lapshtaeva A.V., Abdullaev Sh.P., Goncharova L.N., Mirzaev K.B., Sychev D.A., 2023

## ВВЕДЕНИЕ

В настоящее время ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента (иАПФ) являются одними из передовых препаратов в составе клинических рекомендаций по оказанию медицинской помощи больным гипертонической болезнью (ГБ), ишемической болезнью сердца (ИБС), хронической сердечной недостаточностью (ХСН) в Российской Федерации [1, 2, 3].

Наиболее частой нежелательной реакцией (НР) у пациентов, которые получают терапию иАПФ, является сухой кашель, где согласно результатам проведенных ранее исследований, его частота составляет от 3,8 до 48 % [4]. Развитие иАПФ-ассоциированного кашля является основной причиной отмены препарата данной группы из медикаментозной терапии сердечно-сосудистых заболеваний [4].

В настоящее время изучение фармакогенетических маркеров для разработки персонализированного подхода при применении иАПФ ведется в двух направлениях – это поиск генетических маркеров, ассоциированных с развитием НР в виде сухого кашля, а также индентификация фармакогенетических предикторов, связанных с низким риском возникновения данной НР [5, 6, 7, 8, 9]. Ввиду крайне малого количества исследований в данной области является актуальной идентификация фармакогенетических предикторов, которые связаны с низким риском развития кашля на фоне приема иАПФ.

## ЦЕЛЬ РАБОТЫ

Выявить фармакогенетические предикторы, которые ассоциированы со сниженным риском развития НР в виде сухого кашля на прием иАПФ, в частности эналаприла.

## МЕТОДИКА ИССЛЕДОВАНИЯ

Было проведено обследование 663 пациентов с диагнозом «Первичная артериальная гипертония», принимающих эналаприл по данным амбулаторного приема с анализом **амбулаторных карт**. С учетом критериев включения и невключения в исследование вошло 217 пациентов. Из них 37 (17,05 %) мужчин, средний возраст которых составил  $(65,62 \pm 8,64)$  года и 180 (82,95 %) женщин со средним возрастом  $(64,97 \pm 8,11)$  года. Диапазон возраста больных составил от 42 до 78 лет, средний возраст  $(65,08 \pm 8,18)$  года.

Диагноз ГБ был установлен на основании критериев Российских клинических рекомендаций [1].

Критерии включения: больные гипертонической болезнью 2–3-й стадии (ГБ), *принимавшие эналаприл*.

*Критерии невключения:* пациенты с пороками сердца, миокардитами, вторичными формами артериальной гипертонии, с перенесенной тромбоэмболией легочной артерии и инфекционными эндокардитом, с острым инфарктом миокарда и декомпенсированной

хронической сердечной недостаточностью, острым нарушением мозгового кровообращения, онкологическими заболеваниями, хронической обструктивной болезнью легких, бронхиальной астмой.

С учетом поставленной цели исследования, пациенты были распределены на 2 группы: 1-я группа (основная) – это группа, в которую вошли 104 (46,42 %) пациента без развития НР на фоне приема эналаприла; 2-я группа (контрольная) – это лица с возникновением кашля на фоне приема эналаприла в количестве 113 человек (50,45 %).

В группу 1 вошло 83 (79,8 %) женщины, средний возраст которых составил  $(65,2 \pm 8,74)$  года, и 21 (20,2 %) мужчина, средний возраст  $(66,65 \pm 7,32)$  года. В группу 2 вошло 97 (85,8 %) женщин и 16 (14,2 %) мужчин, у которых средний возраст составил  $(64,78 \pm 7,56)$  и  $(64,25 \pm 10,22)$  года соответственно.

Всем пациентам было проведено общеклиническое стандартное обследование, которое включало сбор жалоб, анамнез жизни и имеющихся заболеваний, физикальный осмотр, лабораторно-инструментальные методы обследования: общий и биохимический анализ крови, общий анализ мочи, электрокардиограммы сердца (ЭКГ), эхокардиографии (ЭХО-КГ), суточного мониторирования артериального давления (СМАД), холтеровского мониторирования ЭКГ. Измерение «офисного» артериального давления (АД) проводилось аускультативным методом в положении сидя трехкратно с интервалом в 1–2 минуты. Для выявления разницы АД между руками провели измерение на обеих руках.

Группы были сопоставимы по гендерно-возрастным характеристикам, уровню систолического и диастолического АД, стадии ГБ, продолжительности заболевания, доле пациентов с достигнутыми целевыми значениями АД, частоте встречаемости ишемической болезни сердца, наличию хронической сердечной недостаточности I–IIa стадии, гемодинамическим параметрам (показатели ЭХО-КГ и СМАД), основным показателям лабораторных методов исследования (общего анализа крови, биохимического анализа крови, общего анализа мочи).

Исследование соответствовало требованиям Хельсинкской декларации Всемирной медицинской ассоциации. Данное исследование одобрено Локальным этическим комитетом медицинского института Мордовского государственного университета имени Н. П. Огарева (протокол № 9 1 от 23.12.2020 г.). Каждый участник исследования дал письменное информированное добровольное согласие на проведение обследования до включения в исследование.

Молекулярно-генетическое исследование. Всем участвовавшим в исследовании пациентам с целью изучения носительства полиморфизмов генов, вероятно ассоциированных со сниженным риском развития НР

в виде кашля при приеме эналаприла, было проведено молекулярно-генетическое исследование.

С учетом данных специализированного ресурса PharmGKB, для проведения молекулярно-генетического исследования были отобраны следующие полиморфизмы генов-кандидатов: rs4149056 гена *SLCO1B1*, rs2306283 гена *SLCO1B1*, rs4459610 гена *ACE*, rs495828 гена *ABO*, rs8176746 гена *ABO*, rs1799722 гена *BDKRB2*, rs62151109 гена *CLASP1*.

Генотипирование. Материалом для генетического исследования послужила венозная кровь, собранная с помощью вакуумной системы VACUETTE® (GreinerBio-One, Австрия) в пробирки с ЭДТА (этилендиаминтетраацетат). Хранение цельной крови и выделенной ДНК осуществлено при температуре минус 80 градусов по Цельсию, транспортировка при -20 °C. Носительство выбранных полиморфизмов генов было определено методом аллель-специфичной полимеразной цепной реакции в реальном времени (Real-Time PCR) на приборе CFX96 TouchReal-Time PCR DetectionSystem (Bio-RadLaboratories, Inc., USA).

Статистический анализ. Статистическая обработка результатов выполнена при помощи стандартного пакета прикладных программ Stat Soft Statistica 10.0.

Качественные показатели отражены в виде абсолютных величин (*n*) и процентных долей (%). Распределение

частот генотипов исследованных фармакогенетических маркеров было проверено на соответствие уравнению Харди – Вайнберга. Для выявления различий при распределении частот изучаемых полиморфизмов между группами и оценки их статистической значимости использован критерий  $\chi^2$ , а при малом количестве наблюдений рассчитан точный критерий Фишера. Для оценки уровня взаимосвязи между изучаемыми показателями проведен расчет отношения шансов (OR) развития события с 95%-м доверительным интервалом (CI). Значимость выявленных различий и взаимосвязей во всех видах анализа была принята при уровне  $p < 0,05$ .

### РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Для группы обследованных без НР и группы лиц с развитием НР в виде кашля на фоне приема эналаприла, в зависимости от изучаемых полиморфизмов генов, была проведена проверка соотношения фактических частот генотипов с ожидаемыми согласно равновесию Харди – Вайнберга, где не было выявлено статистически значимых отклонений.

С учетом полученных данных, у пациентов обеих групп были применены мультипликативная и общая модель наследования, более подробно представленные в табл. 1, 2.

Таблица 1

Распределение частот аллелей изучаемых генов между основной и контрольной группой согласно мультипликативной модели наследования

Ген	Аллели	Группа 1 частоты ( <i>n</i> = 104)	Группа 2 частоты ( <i>n</i> = 113)	$\chi^2/p$	OR	
					знач.	95 % CI
SLCO1B1*5 rs4149056	C	0.216	0.221	0.02/0.9	0.97	0.62–1.53
	T	0.784	0.779		1.03	0.65–1.62
SLCO1B1 rs2306283	A	0.538	0.588	1.10/0,29	0.82	0.56–1.19
	G	0.462	0.412		1.23	0.84–1.79
ACE rs4459610	A	0.438	0.447	0.04/0.84	0.96	0.66–1.41
	T	0.563	0.553		1.04	0.71–1.52
ABO rs495828	G	0.832	0.726	7.02/0.008	1.87	1.17–2.98
	T	0.168	0.274		0.54	0.34–0.85
ABO rs8176746	G	0.865	0.770	6.57/0.01	1.92	1.16–3.18
	T	0.135	0.230		0.52	0.31–0.86
BDKRB2rs1799722	C	0.481	0.540	1.51/0.22	0.79	0.54–1.15
	T	0.519	0.460		1.27	0.87–1.85
CLASP1 rs62151109	C	0.962	0.978	0.99/0.32	0.57	0.18–1.76
	T	0.038	0.022		1.77	0.57–5.49

Примечание: OR – отношение шансов; CI – доверительный интервал; *p* – уровень значимости;  $\chi^2$  – тест Хи-квадрат Пирсона.

Таблица 2

**Распределение частот генотипов и анализ отношения шансов изучаемых генов между основной и контрольной группой согласно общей модели наследования**

Ген	Генотипы	Группа 1 (n = 104) N (%)	Группа 2 (n = 113) N (%)	$\chi^2$	p	OR	
						значение	95 % CI
SLCO1B15 rs4149056	C/C	5 (4,8)	4(3,5)	–	0.740*	1.38	0.36–5.27
	C/T	35 (33,7)	42 (37,2)	0.292	0.589	0.86	0.49–1.50
	T/T	64 (61,5)	67 (59,3)	0.114	0.736	1.10	0.64–1.89
SLCO1B1 rs2306283	A/A	23 (22,1)	41 (36,3)	5.228	0.023	0.50	0.27–0.91
	A/G	66 (63,5)	51 (45,1)	7.322	0.007	2.11	1.22–3.64
	G/G	15 (14,4)	21 (18,6)	0.678	0.411	0.74	0.36–1.52
ACE rs4459610	A/A	21 (20,2)	28 (24,8)	0.652	0.420	0.77	0.40–1.46
	A/T	49 (47,1)	45 (39,8)	1.173	0.279	1.35	0.79–2.31
	T/T	34 (32, 7)	40 (35,4)	0.176	0.675	0.89	0.51–1.56
ABO rs495828	G/G	69 (66,4)	57 (50,4)	5.625	0.018	1.94	1.12–3.35
	G/T	35 (33,6)	50 (44,3)	2.551	0.111	0.64	0.37–1.11
	T/T	0	6 (5,3)	–	–**	–	–
ABO rs8176746	G/G	80 (76,9)	67 (59,3)	7.704	0.006	2.29	1.27–4.13
	G/T	20 (19,2)	40 (35,4)	7.076	0.008	0.43	0.23–0.81
	T/T	4 (3,9)	6 (5,3)	–	0.750*	0.71	0.20–2.60
BDKRB2 rs1799722	C/C	20 (19,2)	28 (24,8)	0.968	0.326	0.72	0.38–1.38
	C/T	60 (57,7)	66 (58,4)	0.011	0.916	0.97	0.57–1.67
	T/T	24 (23,1)	19 (16,8)	1.337	0.248	1.48	0.76–2.91
CLASP1 rs62151109	C/C	96 (92,3)	108 (95,6)	–	0.395*	0.56	0.18–1.76
	C/T	8 (7,7)	5 (4,4)	–	0.395*	1.80	0.57–5.69
	T/T	0	0	–	–**	–	–

Примечание: OR – отношение шансов; CI – доверительный интервал; p – уровень значимости;  $\chi^2$  – тест Хи-квадрат Пирсона; \*p – value соответствует точному критерию Фишера; \*\* не рассчитано в связи с отсутствием событий в одной из групп.

При анализе распределения частот генотипов было выявлено, что в группе пациентов без развития НР на прием эналаприла достоверно чаще встречался генотип A/G гена *SLCO1B1* rs2306283 ( $\chi^2 = 7.322$ ,  $p = 0.007$ ), генотип G/G гена *ABO* rs495828 ( $\chi^2 = 5,625$ ,  $p = 0.018$ ), а также генотип G/G гена *ABO* rs8176746 ( $\chi^2 = 7.704$ ,  $p = 0.006$ ), относительно группы пациентов с развитием кашля на фоне приема эналаприла. Также у пациентов, носителей генотипа A/G гена *SLCO1B1* rs2306283, шанс развития НР в виде кашля на прием эналаприла был в 2,1 раза ниже (OR = 2.11, 95 % CI = 1.22–3.64) относительно носителей генотипов A/A и G/G. Носители генотипа G/G гена *ABO* rs495828 имели шанс развития НР в 1,9 раза ниже (OR = 1,94, 95 % CI = 1.12–3.35), в отличие от носителей генотипов G/T и T/T. Пациенты, у которых был выявлен генотип G/G гена *ABO* rs8176746, имели шанс развития кашля на фоне

приема эналаприла в 2,3 раза ниже относительно носителей генотипов G/T и T/T (табл. 2).

Также был проведен субанализ ассоциации генотипов в объединенных группах (гетерозиготы + гомозиготы по полиморфизму против гомозигот без полиморфизма) с частотой развития кашля на фоне приема эналаприла (табл. 3).

Выявлено, что у носителей G/G+A/G по гену *SLCO1B1* rs2306283 НР в виде кашля на фоне приема эналаприла наблюдалась в 2 раза реже по сравнению с пациентами, которые являлись носителями генотипа A/A (OR = 2.01, 95 % CI = 1.10–3.66). В объединенной группе GG + GT по гену *ABO* rs495828 шанс отсутствия развития кашля на фоне приема эналаприла составил 12,6, относительно пациентов, носителей TT, но 95 % CI не достиг статистической значимости для данного показателя (OR = 12.64, 95 % CI = 0.70 – 227.17).

Таблица 3

Распределение частот в объединенных группах (гетерозиготы + гомозиготы по полиморфизму против гомозигот без полиморфизма) между основной и контрольной группой

Ген	Генотипы	Группа 1 (n = 104) ча- стоты	Группа 2 (n = 113) частоты	$\chi^2$	p	OR	
						значение	95 % CI
SLCO1B1*5rs4149056	C/C+C/T	0.385	0.407	0.11	0.74	0.91	0.53–1.57
	T/T	0.615	0.593			1.10	0.64–1.89
	T/T+C/T	0.952	0.965	0.22	0.64	0.73	0.19–2.78
	CC	0.048	0.035			1.38	0.36–5.27
SLCO1B1 rs2306283	A/A+A/G	0.856	0.814	0.68	0.41	1.35	0.66–2.79
	G/G	0.144	0.186			0.74	0.36–1.52
	G/G+A/G	0.779	0.637	5.23	0.02	2.01	1.10–3.66
	A/A	0.221	0.363			0.50	0.27–0.91
ACE rs4459610	A/A+A/T	0.673	0.646	0.18	0.67	1.13	0.64–1.98
	T/T	0.327	0.354			0.89	0.51–1.56
	T/T+A/T	0.798	0.752	0.65	0.42	1.30	0.69–2.47
	A/A	0.202	0.248			0.77	0.40–1.46
ABO rs495828	G/G+G/T	1.000	0.947	5.68	0.02	12.64	0.70–227.17
	T/T	0.000	0.053			0.08	0.00–1.42
	T/T+G/T	0.337	0.496	5.63	0.02	0.52	0.30–0.89
	G/G	0.663	0.504			1.94	1.12–3.35
ABO rs8176746	G/G+G/T	0.962	0.947	0.26	0.61	1.40	0.38–5.11
	T/T	0.038	0.053			0.71	0.20–2.60
	T/T+G/T	0.231	0.407	7.70	0.006	0.44	0.24–0.79
	G/G	0.769	0.593			2.29	1.27–4.13
BDKRB2 rs1799722	C/C+C/T	0.769	0.832	1.34	0.25	0.67	0.34–1.32
	T/T	0.231	0.168			1.48	0.76–2.91
	T/T+C/T	0.808	0.752	0.97	0.33	1.38	0.72–2.65
	C/C	0.192	0.248			0.72	0.38–1.38
CLASP1 rs62151109	C/C+C/T	1.000	1.000	0.00	1	0.92	0.02–46.82
	T/T	0.000	0.000			1.09	0.02–55.24
	T/T+C/T	0.077	0.044	1.03	0.31	1.80	0.57–5.69
	C/C	0.923	0.956			0.56	0.18–1.76

Примечание: OR – отношение шансов; CI – доверительный интервал; p – уровень значимости;  $\chi^2$  – тест Хи-квадрат Пирсона.

Проведенные ранее исследования продемонстрировали, что ген транспортера растворенных веществ 1B1 (*SLCO1B1*) посредством синтеза белка OATP1B1 отвечает за транспорт в печени лекарственных препаратов, в связи с чем оказывает влияние на фармакокинетику лекарственных препаратов. Ранее в исследовании Jian-Quan Luo et al. была изучена связь между

генетическим полиморфизмом генов *SLCO1B1* rs4149056 и *SLCO1B1* rs2306283 с кашлем, вызванным эналаприлом, в китайской популяции [5]. Результаты данного исследования показали, что у пациентов, носителей аллеля Т по гену *SLCO1B1* rs4149056, в 2 раза реже развивался кашель на фоне приема эналаприла, в свою очередь у пациентов, носителей

генотипа ТТ, риск развития кашля был снижен относительно пациентов, имеющих генотип СС. В свою очередь генотип GG по гену *SLCO1B1* rs2306283 был ассоциирован с низким риском развития кашля на фоне приема эналаприла. Выполненный в ходе проведенного нами исследования анализ распределения частот генотипов выявил статистически значимое влияние носительства генотипа AG гена *SLCO1B1* rs2306283 на сниженный риск развития сухого кашля на фоне приема эналаприла. В случае с генетическим полиморфизмом гена *SLCO1B15* rs4149056 ассоциации с низким риском развития кашля на фоне приема эналаприла выявлено не было.

Полиморфизм гена ACE rs4459610 в настоящее время остается малоизученным. Ранее в исследовании Sergio Mas Herrero et al., при изучении гена ACE в позиции rs4459610, было выявлено, что пациенты с носительством аллеля А в 3 раза чаще встречались в группе контроля относительно пациентов с кашлем на фоне приема иАПФ, в связи с чем автором исследования было высказано предположение о защитных свойствах полиморфизма гена ACE rs4459610 от развития иАПФ-индуцированного кашля [6]. Наряду с этим, в нашем исследовании значимой ассоциации полиморфизма гена ACE в позиции rs4459610 с развитием НР на эналаприл в виде кашля выявлено не было.

Также имеются единичные сообщения о том, что полиморфизмы гена *ABO* тесно связаны с активностью АПФ и воспалением, которые играют важную роль в патогенетическом механизме индуцированного ингибитором АПФ кашля. Ранее, Luo и соавт. было проведено исследование, где была изучена ассоциация полиморфизмов гена *ABO* с эналаприл-индуцированным кашлем у китайских пациентов с эссенциальной артериальной гипертензией [7]. Было выявлено, что пациенты, носители генотипа ТТ по гену *ABO* rs49585828, имели риск развития НР в виде кашля на прием эналаприла в 2,69 раза больше относительно пациентов, носителей генотипов GT и GG, которые имели низкий риск развития НР. Также авторами была выявлена взаимосвязь между генотипом ТТ по гену *ABO* rs8176746 и низким риском развития НР на прием эналаприла относительно генотипов TG и TT. Наряду с этим, в проведенном нами исследовании получены данные, что у пациентов носителей генотипа GG по генам *ABO* rs8176746 и *ABO* rs49585828 наблюдался более низкий риск развития НР в виде кашля при приеме эналаприла, в то время как в ранее проведенных исследованиях не было выявлено ассоциации данных полиморфизмов с низким риском развития НР. Дальнейшее изучение полиморфизмов гена *ABO* позволит более точно определить генотипы, обладающие возможными защитными свойствами в отношении развития кашля на фоне приема эналаприла.

Имеющиеся данные исследований, посвященных изучению влияния носительства полиморфных вариантов гена рецептора 2 к брадикинину *BDKRB2* на возникновение иАПФ-ассоциированных НР, в настоящее время носят неоднозначный характер. Так, например, Shotaro Mukae и соавт. при изучении полиморфизма гена *BDKRB2* rs1799722 выявили значимую ассоциацию носительства генотипа ТТ с иАПФ-индуцированным кашлем [8]. Однако в исследовании Sergio Mas Herrero и соавт. связи между указанным полиморфизмом и развитием иАПФ индуцированным кашлем выявлено не было [6]. В результате проведенного нами исследования, при анализе распределения частот полиморфизма гена *BDKRB2* rs1799722, не было выявлено связи между носительством генотипов у пациентов и развитием НР в виде кашля.

Ген *CLASP1* кодирует цитоплазматический линкер-ассоциированный белок 1, который функционирует как стабилизатор микротрубочек. Согласно имеющимся данным, микротрубочки стабилизируют и координируют движение ресничек эпителия дыхательных путей, отвечающих за работу мукоцилиарного транспорта. Ранее, Pär Hallberg и соавт. изучили взаимосвязь между полиморфизмами гена *CLASP1* (rs62151109, rs62151096, rs62151095, rs80302665, rs62151111, rs116103984, rs114161971, rs116033006) и развитием кашля на фоне приема иАПФ, где все указанные полиморфизмы были ассоциированы с развитием данного НР [9]. Наибольшая связь была выявлена с полиморфизмом гена *CLASP1* rs62151109, где носители генотипа СС имели высокий риск развития НР в виде кашля на прием иАПФ относительно носителей генотипа ТТ, ассоциированные с низким риском развития кашля. Проведенное нами исследование не выявило статистически значимой связи полиморфизма гена *CLASP1* rs62151109 для сравниваемых групп.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

При проведении сравнительного анализа распределения частот полиморфизмов rs4149056 гена *SLCO1B1*, rs4459610 гена ACE, rs1799722 гена *BDKRB2* и rs62151109 гена *CLASP1*, не были выявлены различия между группами пациентов с отсутствием НР и наличием сухого кашля на фоне приема эналаприла.

В то же время была выявлена статистически значимая ассоциация между отсутствием НР и наличием у пациентов генотипа AG гена *SLCO1B1* rs2306283, генотипа GG гена *ABO* rs8176746 и rs495828. Кроме того, выявлена взаимосвязь между носителями полиморфизма G/G+A/G по гену *SLCO1B1* rs2306283 и отсутствием НР в виде кашля на фоне приема эналаприла. Дальнейшее изучение генетических полиморфизмов у пациентов, принимающих иАПФ позволит

определить возможные предикторы, которые будут снижать риск развития иАПФ-индуцированного кашля.

### СПИСОК ИСТОЧНИКОВ

1. Кобалава Ж.Д., Конради А.О., Недогода С.В. и др. Артериальная гипертензия у взрослых. Клинические рекомендации 2020. *Российский кардиологический журнал*. 2020;3(25):149–218. doi: 10.15829/1560-4071-2020-3-3786.
2. Терещенко С.Н., Галявич А.С., Ускач Т.М. и др. Хроническая сердечная недостаточность. Клинические рекомендации 2020. *Российский кардиологический журнал*. 2020;11(25):311–374. doi: 10.15829/1560-4071-2020-4083.
3. Российское кардиологическое общество (РКО). Стабильная ишемическая болезнь сердца. Клинические рекомендации 2020. *Российский кардиологический журнал*. 2020;11(25):201–250. doi: 10.15829/29/1560-4071-2020-4076.
4. Vukadinović D., Vukadinović A.N., Lavall D. et al. Rate of Cough During Treatment With Angiotensin-Converting Enzyme Inhibitors: A Meta-Analysis of Randomized Placebo-Controlled Trials. *Clinical pharmacology and therapeutics*. 2018;3(105):652–660. doi: 10.1002/cpt.1018.
5. Luo J.Q., He F.Z., Wang Z.M. et al. SLC01B1 Variants and Angiotensin Converting Enzyme Inhibitor (Enalapril)-Induced Cough: a Pharmacogenetic Study. *Scientific reports*. 2015;5(26):1–9. doi: 10.1038/srep17253.
6. Mas S., Gassò P., Alvarez S., et al. Pharmacogenetic predictors of angiotensin-converting enzyme inhibitor-induced cough: the role of ACE, ABO, and BDKRB2 gene. *Pharmacogenetics and genomics*. 2011;9(21):531–538. doi: 10.1097/FPC.0b013e328348c6db.
7. Luo J.Q., He F.Z., Luo Z.Y. et al. Rs495828 polymorphism of the ABO gene is a predictor of enalapril-induced cough in Chinese patients with essential hypertension. *Pharmacogenetics and genomics*. 2014;6(24):306–313. doi: 10.1097/FPC.0000000000000050.
8. Mukae S., Itoh S., Aoki S. et al. Association of polymorphisms of the renin-angiotensin system and bradykinin B2 receptor with ACE-inhibitor-related cough. *Journal of human hypertension*. 2002;12(16):857–863. doi: 10.1038/sj.jhh.1001486.
9. Hallberg P., Persson M., Axelsson T. et al. Genetic variants associated with angiotensin-converting enzyme inhibitor-induced cough: a genome-wide association study in a Swedish population. *Pharmacogenomics*. 2017;3(18):201–213. doi: 10.2217/pgs-2016-0184.

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

### Информация об авторах

Иван Витальевич Сычев – аспирант кафедры факультетской терапии, Национальный исследовательский Мордовский государственный университет имени Н.П. Огарева, Саранск, Россия; [sychev\\_iv@bk.ru](mailto:sychev_iv@bk.ru), <https://orcid.org/0000-0003-0227-2651>

Наталья Павловна Денисенко – кандидат медицинских наук, доцент кафедры клинической фармакологии и терапии имени академика Б.Е. Вотчала, заместитель директора научно-исследовательского института молекулярной и персонализированной медицины, Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования, Москва, России, Россия; [natalypilipenko3990@gmail.com](mailto:natalypilipenko3990@gmail.com), <https://orcid.org/0000-0003-3278-5941>

Анастасия Алексеевна Качанова – младший научный сотрудник отдела предиктивных и прогностических биомаркеров научно-исследовательского института молекулярной и персонализированной медицины, Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования, Москва, Россия; [aakachanova@yandex.ru](mailto:aakachanova@yandex.ru), <https://orcid.org/0000-0003-3194-4410>

### REFERENCES

1. Kobalava Zh.D., Konradi A.O., Nedogoda S.V. et al. Arterial hypertension in adults. Clinical Guidelines 2020. *Rossiiskij kardiologicheskij zhurnal = Russian Journal of Cardiology*. 2020;3(25):149–218. (In Russ.) doi: 10.15829/1560-4071-2020-3-3786.
2. Tereshchenko S.N., Galiavich A.S., Uskach T.M. et al. Chronic heart failure. Clinical Guidelines 2020. *Rossiiskij kardiologicheskij zhurnal = Russian Journal of Cardiology*. 2020; 11(25):311–374. (In Russ.) doi: 10.15829/1560-4071-2020-4083.
3. Stable ischemic heart disease. Clinical Guidelines 2020. *Rossiiskij kardiologicheskij zhurnal = Russian Journal of Cardiology*. 2020;11(25):201–250. (In Russ.) doi: 10.15829/29/1560-4071-2020-4076.
4. Vukadinović D., Vukadinović A.N., Lavall D. et al. Rate of Cough During Treatment With Angiotensin-Converting Enzyme Inhibitors: A Meta-Analysis of Randomized Placebo-Controlled Trials. *Clinical pharmacology and therapeutics*. 2018;3(105):652–660. doi: 10.1002/cpt.1018.
5. Luo J.Q., He F.Z., Wang Z.M. et al. SLC01B1 Variants and Angiotensin Converting Enzyme Inhibitor (Enalapril)-Induced Cough: a Pharmacogenetic Study. *Scientific reports*. 2015;5(26):1–9. doi: 10.1038/srep17253.
6. Mas S., Gassò P., Alvarez S., et al. Pharmacogenetic predictors of angiotensin-converting enzyme inhibitor-induced cough: the role of ACE, ABO, and BDKRB2 gene. *Pharmacogenetics and genomics*. 2011;9(21):531–538. doi: 10.1097/FPC.0b013e328348c6db.
7. Luo J.Q., He F.Z., Luo Z.Y. et al. Rs495828 polymorphism of the ABO gene is a predictor of enalapril-induced cough in Chinese patients with essential hypertension. *Pharmacogenetics and genomics*. 2014;6(24):306–313. doi: 10.1097/FPC.0000000000000050.
8. Mukae S., Itoh S., Aoki S. et al. Association of polymorphisms of the renin-angiotensin system and bradykinin B2 receptor with ACE-inhibitor-related cough. *Journal of human hypertension*. 2002;12(16):857–863. doi: 10.1038/sj.jhh.1001486.
9. Hallberg P., Persson M., Axelsson T. et al. Genetic variants associated with angiotensin-converting enzyme inhibitor-induced cough: a genome-wide association study in a Swedish population. *Pharmacogenomics*. 2017;3(18):201–213. doi: 10.2217/pgs-2016-0184.

*Анна Васильевна Лапштаева* – кандидат медицинских наук, доцент кафедры иммунологии, микробиологии и вирусологии с курсами клинической иммунологии и аллергологии, Национальный исследовательский Мордовский государственный университет имени Н.П. Огарева, Саранск, Россия; av\_lapshtaeva@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0003-4828-2476>

*Шерзод Пардабоевич Абдуллаев* – кандидат биологических наук, заведующий отделом молекулярной медицины научно-исследовательского института молекулярной и персонализированной медицины, Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования, Москва, Россия; abdullaevsp@gmail.com, <https://orcid.org/0000-0001-9001-1499>

*Людмила Николаевна Гончарова* – доктор медицинских наук, профессор кафедры факультетской терапии, Национальный исследовательский Мордовский государственный университет имени Н.П. Огарева, Саранск, Россия; glnsm@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-4324-9071>

*Карин Бадавиевич Мирзаев* – доктор медицинских наук, проректор по научной работе и инновациям, Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования, Москва, Россия; karin05doc@yandex.ru, <https://orcid.org/0000-0002-9307-4994>

*Дмитрий Алексеевич Сычев* – доктор медицинских наук, профессор, академик, ректор, заведующий кафедрой клинической фармакологии и терапии имени академика Б. Е. Вотчала, Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования, Москва, Россия; dmitry.alex.sychev@gmail.com, <https://orcid.org/0000-0002-4496-3680>

Статья поступила в редакцию 11.07.2023; одобрена после рецензирования 16.10.2023; принята к публикации 28.11.2023.

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

**Information about the authors**

*Ivan V. Sychev* – Postgraduate student of the Department of Faculty Therapy, N.P. Ogarev National Research Mordovian State University, Saransk, Russia; [iv\\_sychev@bk.ru](mailto:iv_sychev@bk.ru), <https://orcid.org/0000-0003-0227-2651>

*Natalia P. Denisenko* – Candidate of Medical Sciences, Associate Professor of the Department of Clinical Pharmacology and Therapy named after Academician B.E. Votchal, Deputy Director of the Research Institute of Molecular and Personalized Medicine, Russian Medical Academy of Continuing Professional Education, Moscow, Russia; natalypilipenko3990@gmail.com, <https://orcid.org/0000-0003-3278-5941>

*Anastasia A. Kachanova* – Junior Researcher at the Department of Predictive and Predictive Biomarkers at the Research Institute of Molecular and Personalized Medicine, Russian Medical Academy of Continuing Professional Education, Moscow, Russia; aakachanova@yandex.ru, <https://orcid.org/0000-0003-3194-4410>

*Anna V. Lapshtaeva* – Candidate of Medical Sciences, Associate Professor of the Department of Immunology, Microbiology and Virology with courses in Clinical Immunology and Allergology, N.P. Ogarev National Research Mordovian State University, Saransk, Russia; av\_lapshtaeva@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0003-4828-2476>

*Sherzod P. Abdullaev* – Candidate of Biological Sciences, Head of the Department of Molecular Medicine at the Scientific Research Institute of Molecular and Personalized Medicine, Russian Medical Academy of Continuing Professional Education, Moscow, Russia; abdullaevsp@gmail.com, <https://orcid.org/0000-0001-9001-1499>

*Lyudmila N. Goncharova* – Doctor of Medical Sciences, Professor of the Department of Faculty Therapy, N.P. Ogarev National Research Mordovian State University, Saransk, Russia; glnsm@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-4324-9071>

*Karin B. Mirzaev* – MD, Vice-Rector for Research and Innovation, Russian Medical Academy of Continuing Professional Education, Moscow, Russia; karin05doc@yandex.ru, <https://orcid.org/0000-0002-9307-4994>

*Dmitry A. Sychev* – Doctor of Medical Sciences, Professor, Academician, Rector, Head of the Department of Clinical Pharmacology and Therapy named after Academician B. E. Votchal, Russian Medical Academy of Continuing Professional Education, Moscow, Russia; dmitry.alex.sychev@gmail.com, <https://orcid.org/0000-0002-4496-3680>

The article was submitted 11.07.2023; approved after reviewing 16.10.2023; accepted for publication 28.11.2023.

## Исследование регуляции и адаптационных возможностей сердечно-сосудистой системы у молодых лиц с разным уровнем физической нагрузки

М.В. Мужиченко<sup>1</sup>, Д.С. Новиков<sup>2</sup> ✉, Е.Ю. Надежкина<sup>1,2</sup>, М.Г. Маринина<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Волгоградский государственный социально-педагогический университет, Волгоград, Россия

<sup>2</sup> Волгоградский государственный медицинский университет, Волгоград, Россия

**Аннотация.** Исследование вариабельности сердечного ритма студентов свидетельствует о том, что независимо от уровня физической активности юноши по сравнению с девушками имеют более благоприятный тип регуляции работы сердца и высокие адаптационные возможности организма. Тем не менее, у студентов с высоким уровнем физической активности эти различия менее выражены; преобладают девушки и юноши, имеющие вегетативное равновесие или преимущественную вагусную активность в регуляции работы сердца.

**Ключевые слова:** половые особенности, вариабельность сердечного ритма, вегетативная регуляция, физическая нагрузка

ORIGINAL RESEARCHES

Original article

doi: <https://doi.org/10.19163/1994-9480-2023-20-4-117-121>

## Study of regulation and adaptive capabilities of the cardiovascular system of young people with different levels of physical activity

M.V. Muzhichenko<sup>1</sup>, D.S. Novikov<sup>2</sup> ✉, E.Yu. Reliable<sup>1,2</sup>, M.G. Marinina<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Volgograd State Socio-Pedagogical University, Volgograd, Russia

<sup>2</sup> Volgograd State Medical University, Volgograd, Russia

**Abstract.** The study of HRV of students indicates that regardless of the level of physical activity, young men had a more favorable type of regulation of the heart and high adaptive capabilities of the body. In students with a high level of physical activity, these differences are less pronounced.

**Keywords:** sexual characteristics, heart rate variability, autonomic regulation, physical activity

Состояние сердечно-сосудистой системы, регулируемое вегетативной нервной системой (ВНС), отражает развитие приспособительных реакций организма к действию различных факторов [1]. Так, известно, что вариабельность сердечного ритма зависит от типа конституции, психологического состояния человека, возраста [2, 3]. Оптимальная физическая нагрузка в сочетании с рациональными рекреационными составляющими здорового образа жизни является наиболее эффективной формой увеличения функциональных резервов [4]. В то же время чередование физической и умственной нагрузки должно быть адекватным, поскольку чрезмерная физическая активность может являться дезадаптивным фактором [5].

### ЦЕЛЬ РАБОТЫ

Выявить половые особенности регуляции и функционального состояния сердечно-сосудистой системы студентов с разным уровнем физической активности.

### МЕТОДИКА ИССЛЕДОВАНИЯ

Объектом исследования явились студенты 3–4-х курсов ВГСПУ, имеющие разную интенсивность физических нагрузок. В обследовании принимали участие 35 юношей и 25 девушек профиля подготовки «Физическая культура и безопасность жизнедеятельности» (ФББ), которые имеют достаточно высокий уровень физической нагрузки, и 25 юношей и 45 девушек профилей подготовки «Биология/Химия» и «Биология/География» (БХБ, БГБ) с низким уровнем физической активности.

Оценка вариабельности сердечного ритма осуществлялась аппаратно-программным комплексом пульсовой диагностики «Веда-Пульс». Исследовались: частота сердечных сокращений (ЧСС); АМо – амплитуда моды; SDNN – стандартное отклонение NN интервалов, которое характеризует суммарный эффект вегетативной регуляции кровообращения; RMSSD – среднеквадратичное отклонение R-R-интервала; спектральные

показатели ВСР: HF, LF; интегральные показатели ВСР, такие как ПАПР – показатель адекватности процессов регуляции, ИН – индекс напряжения регуляторных систем (Si – стресс-индекс); индекс вегетативного равновесия (ИВР/ИВТ).

Оценка функционального состояния сердечно-сосудистой системы проводилась с помощью нагрузочной пробы Летунова и расчетных показателей, таких как систолический объем крови (СОК), минутный объем крови (МОК), тип реакции сердечно-сосудистой системы на нагрузку.

Статистический анализ полученных данных осуществляли в программе «Статистика 10». Достоверность отличий между показателями групп оценивали по критерию Манна – Уитни. Критический уровень значимости при проверке статистических гипотез в данном исследовании принимали равным 0,05 (\*  $P \leq 0,05$ ; \*\*  $P \leq 0,01$ ).

### РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЙ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Результаты исследования вариабельности сердечного ритма у студентов профилей подготовки «БХБ», «ГББ» представлены в табл. 1.

Таблица 1

#### Средние значения вариабельности сердечного ритма юношей и девушек профилей подготовки «БХБ», «ГББ»

Показатель (M ± m)	Юноши	Девушки
ЧСС, уд./мин	76,6 ± 5,7	85,0 ± 8,5*
АМо, %	36,2 ± 3,8	42,6 ± 2,5
ИН, у. е.	108,6 ± 35,8	144,6 ± 26,4*
ИВР, у. е.	159,5 ± 24,2	197,8 ± 46,5*
SDNN, мс	59,5 ± 8,3	49,6 ± 12,9*
HF, %	40,6 ± 3,1	33,3 ± 4,8*
LF, %	30,6 ± 5,0	41,5 ± 3,6*
RMSSD, мс	38,8 ± 1,6	34,0 ± 3,7
ПАПР, у. е.	49,7 ± 7,7	60,3 ± 5,5*

У юношей этой группы ЧСС находится в пределах нормы и составляет (76,6 ± 5,7) уд./мин, у девушек выявлена умеренная тахикардия – (85 ± 8,5) уд./мин. Индекс напряжения и индекс вегетативного равновесия у девушек достоверно выше, чем у юношей, что указывает на преобладание у девушек симпатических влияний, достоверные отличия также имеет показатель ПАПР, увеличение которого указывает на преимущество адренергических воздействий. У юношей преобладают высокочастотные колебания (HF), отражающие

вклад парасимпатической системы. Кроме того, у них достоверно ниже показатель SDNN, что также указывает на вагусное воздействие, которое является более благоприятным для работы сердца, обеспечивая автономный контур регуляции.

Анализ индивидуальных показателей (табл. 2) свидетельствует о том, что у большинства юношей профилей «БХБ», «ГББ» по таким интегральным показателям ВСР, как ИН, ИВР, ПАПР, имеется вегетативное равновесие.

Таблица 2

#### Соотношение юношей и девушек профилей подготовки «БХБ», «ГББ» с различным типом вегетативной регуляции по интегральным показателям ВСР, %

Группа	Тип регуляции	ИН	ИВР	ПАПР
Юноши	Нормотония	65	67	50
	Симпатотония	23	10	25
	Ваготония	17	23	25
Девушки	Нормотония	43	40	29
	Симпатотония	57	67	51
	Ваготония	13	20	10

Среди девушек данного профиля подготовки преобладают симпатотоники, меньшее количество девушек с вегетативным равновесием и лишь небольшое число студенток имеют преимущественные ваготонические влияния.

При обследовании студентов профиля подготовки «ГББ» (табл. 3) установлено, что ЧСС, как у юношей, так и у девушек, соответствует нормокардии.

Таблица 3

#### Средние значения вариабельности сердечного ритма юношей и девушек профиля подготовки «ГББ»

Показатель (M ± m)	Юноши	Девушки
ЧСС, уд./мин	74,0 ± 5,6	78,8 ± 7,9
АМо, %	36,3 ± 4,7	38,5 ± 6,0
ИН, у. е.	100,7 ± 15,2	134,6 ± 26,4*
ИВР, у. е.	150,5 ± 24,2	168,3 ± 35,1
SDNN, мс	59,6 ± 8,0	50,5 ± 20,1
HF, %	34,2 ± 4,1	30,2 ± 9,5
LF, %	41,6 ± 5,1	44,8 ± 7,5
RMSSD, мс	44,0 ± 8,5	30,5 ± 4,5*
ПАПР, у. е.	46,3 ± 6,0	55,6 ± 4,5*

Индекс напряжения у девушек достоверно выше, чем у юношей. ИВР в обеих группах соответствует вегетативному балансу, хотя у девушек несколько сдвинут в сторону симпатической регуляции. Величина

SDNN у юношей равна ( $9,96 \pm 18,0$ ), что характерно для умеренного преобладания холинэргических влияний, у девушек ( $50,0 \pm 20,0$ ), что соответствует вегетативному равновесию. На это же указывает показатель RMSSD, который у юношей достоверно выше, чем у девушек. Спектральные показатели ВСР (HF, LF) свидетельствуют об оптимальном влиянии высших вегетативных центров на сердечно-сосудистый подкорковый центр, хороший уровень сегментарной регуляции и состояния сосудистого тонуса. Достоверных отличий между девушками и юношами в этой группе меньше, чем у студентов, имеющих низкую физическую нагрузку.

Анализ индивидуальных данных (табл. 4) показывает, что по интегральным показателям у преобладающего числа юношей данной группы имеется вегетативное равновесие или ваготония. У большинства девушек профиля подготовки «ФББ» отмечается вегетативное равновесие, несколько меньше симпатотоников и небольшое число девушек с холинэргическим типом регуляции.

Сравнение ВСР студентов обоих факультетов свидетельствует о том, что, несмотря на различие в уровне физической активности, юноши имели более

благоприятный тип регуляции работы сердца. Тем не менее, у студентов с высоким уровнем физической активности эти отличия менее выражены, а количество девушек и юношей, имеющих вегетативное равновесие или преобладание вагусной активности, значительно больше.

Проведение нагрузочного теста с помощью пробы Летунова показало, что у юношей профилей подготовки «БХБ», «БГБ» в покое наблюдается умеренная брадикардия, у девушек показатели ЧСС находятся в пределах нормы.

Таблица 4

**Соотношение юношей и девушек профиля подготовки «ФББ» с различным типом вегетативной регуляции по интегральным показателям ВСР, %**

Группа	Тип регуляции	ИН	ИВР	ПАПР
Юноши	Нормотония	50	55	60
	Симпатотония	15	0	0
	Ваготония	35	45	40
Девушки	Нормотония	50	47	57
	Симпатотония	33	33	23
	Ваготония	17	20	20

Таблица 5

**Показатели пробы Летунова у юношей и девушек профилей подготовки «БХБ», «БГБ»**

Группа	Показатели сердечно-сосудистой системы							
	покой		восстановительный период					
	ЧСС, уд./мин	АД, мм рт. ст.	1 мин		2 мин		3 мин	
			ЧСС, уд./мин	АД, мм рт. ст.	ЧСС, уд./мин	АД, мм рт. ст.	ЧСС, уд./мин	АД, мм рт. ст.
Юноши	67,5	111/63	83	126/67,5	79	122/67,5	75	118,5/65
Девушки	76	108/66	90*	125,5/74	85*	120/74	81	115/70

После нагрузки наблюдается увеличение ЧСС в обеих группах, у девушек пульс достоверно выше, чем у юношей. В покое для той и другой группы характерна гипотония, а после нагрузки в большей степени повышается систолическое давление. На третьей минуте после нагрузки пульс восстановился только у 40 % юношей и 20 % девушек, артериальное давление у 37 % юношей и 17 % девушек.

Увеличение показателей систолического объема кровотока у юношей и, особенно, у девушек после нагрузки незначительно, что указывает на неблагоприятную реакцию, так как повышение МОК произошло преимущественно за счет увеличения ЧСС.

В покое показатели ЧСС у юношей и девушек профиля подготовки «ФББ» находятся в пределах нормы и равны 69 уд./мин у юношей и 74 уд./мин у девушек. После нагрузки ЧСС в обеих группах изменилась незначительно. Показатели артериального давления

в покое у девушек достоверно ниже, чем у юношей. После физической нагрузки более значительное увеличение АД произошло у девушек. На третьей минуте после нагрузки ЧСС восстановилась у 85 % юношей и 80 % девушек, артериальное давление у 100 % юношей и 50 % девушек.

Таблица 6

**Расчетные показатели оценки функционального состояния сердечно-сосудистой системы у юношей и девушек профилей «БХБ», «БГБ»**

Группа	В покое		После нагрузки	
	СОК, мл	МОК, мл/мин	СОК, мл	МОК, мл/мин
Юноши	75,4	5,1	77,45	6,4
Девушки	70,6	5,4	70,8	6,3

Таблица 7

Показатели пробы Летунова у юношей и девушек профиля подготовки «ФББ»

Группа	Показатели сердечно-сосудистой системы							
	в покое		восстановительный период					
	ЧСС, у д/мин	АД, мм рт. ст.	1 мин		2 мин		3 мин	
			ЧСС, уд./мин	АД, мм рт. ст.	ЧСС, уд./мин	АД, мм рт. ст.	ЧСС, уд./мин	АД, мм рт. ст.
Юноши	68,5	120/68	77	126/66	69,5	121/65	69,5	119/67
Девушки	74	107/66*	79	122/69	76*	113/67*	74	110/66*

Таблица 8

Расчетные показатели оценки функционального состояния сердечно-сосудистой системы у юношей и девушек профиля подготовки «ФББ»

Группа	В покое		После нагрузки	
	СОК, мл	МОК, мл/мин	СОК, мл	МОК, мл/мин
Юноши	75,6	6,07	79,6	7,1
Девушки	70,6	5,2	74,1	6,8

Показатели минутного и систолического объема кровотока как в покое, так и после нагрузки соответствуют возрастной норме, и увеличение МОК у тех и у других происходит в основном за счет увеличения силы сокращения сердца.

Среди студентов профиля подготовки «ФББ» 40 % юношей и 33 % девушек имеют высокие адаптационные способности, 55 % юношей и 17 % девушек – низкие. У студентов профилей «БХБ» и «ГББ» – высокие адаптационные резервы имеют лишь 23 % юношей и 13 % девушек, средние – 60 и 46 %, а неудовлетворительные выявлены у 27 % юношей и 41 % девушек.

**ЗАКЛЮЧЕНИЕ**

Сравнение ВСР студентов различных профилей подготовки свидетельствует о том, что независимо от уровня физической активности, юноши имеют более благоприятный тип регуляции работы сердца и более высокие резервные возможности организма по сравнению с девушками. Тем не менее, у студентов с высоким уровнем физической активности эти различия менее выражены и преобладают девушки и юноши, имеющие вегетативное равновесие или преимущественную вагусную активность в регуляции работы сердца.

Студенты с низкой физической активностью, особенно девушки, имеют неблагоприятный тип реакции сердечно-сосудистой системы на дозированную физическую нагрузку, что выражается в увеличении МОК за счет учащения числа сердечных сокращений и длительном периоде восстановления. У девушек этой группы преобладает гипотонический тип реакции

на физическую нагрузку и низкие адаптационные возможности организма.

**СПИСОК ИСТОЧНИКОВ**

1. Шишко В. И. Вегетативная регуляция сердечной деятельности. *Журнал Гродненского государственного медицинского университета*. 2009;3 (27):6–8.
2. Карпенко Ю.Д. Изучение зависимости вариабельности сердечного ритма от факторов внутренней и внешней среды. *Фундаментальные исследования*. 2011;10-3:619–623.
3. Мужиченко М.В., Надежкина Е.Ю., Новикова Е.И., Щербаклова Т.Г. Исследование особенностей внешнего дыхания и вариабельности сердечного ритма у студентов с различными типами конституции. *Вестник Волгоградского государственного медицинского университета*. 2019;1(69):37–40.
4. Минина Е.М. Особенности вегетативной регуляции сердечного ритма у студенток с недостаточной двигательной активностью при различных стимулирующих воздействиях. *Ученые записки Таврического национального университета имени В.И. Вернадского. Серия: Биология, химия*. 2011; 24(63);2:203–213.
5. Доронцев А.В., Светличкина А.А. Оценка факторов риска развития дезадаптивных реакций на физическую нагрузку различной направленности у мужчин среднего возраста. *Человек. Спорт. Медицина*. 2020; 20(1):135–141.

**REFERENCES**

1. Shishko V.I. Vegetative regulation of cardiac activity. *Zhurnal Grodnenskogo gosudarstvennogo meditsinskogo universiteta* = Journal of Grodno State Medical University. 2009;3 (27):6–8. (In Russ.).
2. Karpenko Yu.D. Study of the dependence of heart rate variability on factors of the internal and external environment. *Fundamental'nye issledovaniya* = Basic research. 2011;10-3:619–623. (In Russ.).
3. Muzhichenko M.V., Nadezhkina E.Yu., Novikova E.I., Shcherbakova T.G. Study of features of external breathing and heart rate variability in students with different types of constitution. *Vestnik Volgogradskogo gosudarstvennogo meditsinskogo universiteta* = Journal of Volgograd State Medical University. 2019;1(69):37–40. (In Russ.).
4. Minina E.M. Features of autonomic regulation of heart rhythm in female students with insufficient motor activity under

various stimulating influences. *Uchenye zapiski Tavricheskogo natsional'nogo universiteta imeni V.I. Vernadskogo. Seriya: Biologiya, khimiya* = Scientific notes of the Tauride National University named after V.I. Vernadsky. Series: Biology, Chemistry. 2011;24(63);2:203–213. (In Russ.).

5. Dorontsev A.V., Svetlichkina A.A. Assessment of risk factors for the development of maladaptive reactions to physical activity of various directions in middle-aged men. *Chelovek. Sport. Meditsina* = Person. Sport. Medicine. 2020;20(1):135–141. (In Russ.).

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

**Информация об авторах**

*Маргарита Владимировна Мужиченко* – кандидат медицинских наук, доцент, доцент кафедры эколого-биологического образования и медико-педагогических дисциплин, Волгоградский государственный социально-педагогический университет, Волгоград, Россия; rita31@mail.ru

*Денис Сергеевич Новиков* – старший преподаватель кафедры общей гигиены и экологии, Волгоградский государственный медицинский университет, Волгоград, Россия; dennov89@mail.ru

*Елена Юрьевна Надежкина* – кандидат биологических наук, доцент, доцент кафедры эколого-биологического образования и медико-педагогических дисциплин, Волгоградский государственный социально-педагогический университет, Волгоград, Россия; ассистент кафедры фундаментальной медицины и биологии, Волгоградский государственный медицинский университет, Волгоград, Россия; gurinae@mail.ru

*Мария Георгиевна Маринина* – кандидат педагогических наук, доцент, доцент кафедры эколого-биологического образования человека и медико-педагогических дисциплин, Волгоградский государственный социально-педагогический университет, Волгоград, Россия; mashamarinin@yandex.ru

Статья поступила в редакцию 10.09.2023; одобрена после рецензирования 21.11.2023; принята к публикации 28.11.2023.

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

**Information about the authors**

*Margarita V. Muzhichenko* – Candidate of Medical Sciences, Associate Professor, Associate Professor of the Department of Ecological and Biological Education and Medical and Pedagogical Disciplines, Volgograd State Socio-Pedagogical University, Volgograd, Russia; rita31@mail.ru

*Denis S. Novikov* – Senior Lecturer at the Department of General Hygiene and Ecology, Volgograd State Medical University, Volgograd, Russia; dennov89@mail.ru

*Elena Yu. Nadezhkina* – Candidate of Biological Sciences, Associate Professor, Associate Professor of the Department of Ecological and Biological Education and Medical and Pedagogical Disciplines, Volgograd State Socio-Pedagogical University, Volgograd, Russia; Assistant of the Department of Fundamental Medicine and Biology, Volgograd State Medical University, Volgograd, Russia; gurinae@mail.ru

*Maria G. Marinina* – Candidate of Pedagogical Sciences, Associate Professor, Associate Professor of the Department of Ecological and Biological Human Education and Medical and Pedagogical Disciplines, Volgograd State Socio-Pedagogical University, Volgograd, Russia; mashamarinin@yandex.ru

The article was submitted 10.09.2023; approved after reviewing 21.11.2023; accepted for publication 28.11.2023.

## Структурно-функциональные особенности гемоглобина крови доноров в присутствии доксициклина и мексидола

Елена Сергеевна Баева<sup>1</sup>✉, Валерий Григорьевич Артюхов<sup>2</sup>, Ольга Сергеевна Куркина<sup>3</sup>

<sup>1</sup> Воронежский государственный медицинский университет имени Н.Н. Бурденко, Воронеж, Россия

<sup>2,3</sup> Воронежский государственный университет, Воронеж, Россия

**Аннотация.** Методом спектрофотометрии исследовано влияние растворов мексидола ( $4,47 \times 10^{-6}$  мкг/мл), доксициклина гидрохлорида ( $8,75 \times 10^{-7}$  мкг/мл) и нитрита натрия (0,14 г/мл) на структурное состояние молекул оксигемоглобина человека. Показано, что наличие модификаторов в инкубационной среде в сочетании и по отдельности способствует их определенному сродству к молекуле гемоглобина, что находит отражение в изменении соотношения лигандных форм гемопротеида. Выявлена тенденция к снижению уровня метгемоглобинообразования в образцах, содержащих доксициклин и мексидол. Предварительная инкубация растворов гемоглобина с исследуемым антибиотиком способствует уменьшению окислительного эффекта нитрита натрия в отношении молекул гемопротеида. Полученные данные подтверждают концепцию наличия неантибактериальных эффектов доксициклина.

**Ключевые слова:** эритроциты, гемоглобин, антибиотики, доксициклин, мексидол

ORIGINAL RESEARCHES

Original article

doi: <https://doi.org/10.19163/1994-9480-2023-20-4-122-126>

## Structural and functional features of donor blood hemoglobin in the presence of doxycycline and mexidol

Elena S. Baeva<sup>1</sup>✉, Valery G. Artyukhov<sup>2</sup>, Olga S. Kurkina<sup>3</sup>

<sup>1</sup> Voronezh State Medical University named after N.N. Burdenko, Voronezh, Russia

<sup>2,3</sup> Voronezh State University, Voronezh, Russia

**Abstract.** The effect of mexidol, doxycycline hydrochloride and sodium nitrite solutions on human oxyhemoglobin molecules was studied by spectrophotometry. It is shown that the presence of modifiers in the incubation medium in combination and separately contributes to their specific affinity to the hemoglobin molecule, which is reflected in the change in the ratio of ligand forms of hemoprotein. A tendency to decrease the level of methemoglobin formation in samples containing doxycycline and mexidol was revealed. Preliminary incubation of hemoglobin solutions with antibiotics studied helps to reduce the oxidative effect of sodium nitrite against hemoprotein molecules. The data obtained confirm the concept of the presence of non-antibacterial effects of doxycycline.

**Keywords:** erythrocytes, hemoglobin, antibiotics, doxycycline, mexidol

Использование лекарственных препаратов в практической медицине нередко сопровождается проявлением последними побочных эффектов различной этиологии. В последнее время появляется все большее количество работ, доказывающих негативное влияние терапевтических агентов на компоненты крови человека. Изменение кислородтранспортных и иных свойств эритроцитов – залог снижения адаптивных возможностей организма и, в конечном итоге, его функциональных резервов. Исследование взаимосвязи изменения структурно-функциональных свойств форменных элементов крови от присутствия модификаторов в инкубационной среде позволит выявить пути повышения их терапевтической эффективности и снизить вероятность проявления нежелательных эффектов.

В нормальной физиологии перекисное окисление липидов является важной составляющей частью системы регуляции. Однако, выходя за определенные пределы, процесс приобретает патогенетический характер, который проявляется денатурацией и инактивацией белка, делипидизацией мембраны, нарушением клеточного деления и роста клетки. Эти и другие действия контролируются антиоксидантной системой, которая играет важную роль в регуляции протекания свободно-радикальных превращений в организме, существенно влияя на его состояние. Поэтому антиоксиданты и исследование антиокислительных свойств различных соединений в последнее время получили широкое распространение.

Среди известных веществ, обладающих антиоксидантной защитой, обладает мексидол – 2-этил-6-метил-3-гидроксипиридина сукцинат – мощный ингибитор процессов перекисного окисления липидов, нейтрализующий свободные радикалы, активирующий супероксиддисмутазу и глутатионпероксидазу [1]. В присутствии мексидола активизируется сукцинатаксоксидазный путь окисления, что на ранних стадиях гипоксии в условиях ограничения НАД-зависимого окисления позволяет сохранить в митохондриях определенный уровень окислительного фосфорилирования. Фармакологические эффекты мексидола реализуются на сосудистом и нейрональном уровнях, оказывая антигипоксантажное, анксиолитическое, антистрессорное, нейропротективное, ноотропное и ряд других действий [1, 2].

Антибиотику тетрациклиновой группы – доксициклину (ДЦ) – по некоторым данным – присуще наличие так называемых неантибактериальных свойств, выражающихся не только во влиянии на иммунные реакции организма, но и белково-липидные компоненты его клеточных мембран [3, 4, 5], а также цитоархитектонику эритроцитов человека [6].

**Последовательность введения модификаторов в растворы оксигемоглобина человека (цифрами в скобках указан порядок использования раствора)**

Пробирка	Кровь, мкл	Раствор ДЦ, мкл	Раствор мексидола, мкл	Раствор NaNO <sub>2</sub> , мкл	NaCl (0.9 %) мкл
1	150	–	–	–	20
2	150	–	–	10	10
3	150	–	10 (2)	10 (1)	–
4	150	10 (2)	–	10 (1)	–
5	150	–	10	–	10
6	150	–	10 (1)	10 (2)	–
7	150	10 (2)	10 (1)	–	–
8	150	10	–	–	10
9	150	10 (1)	–	10 (2)	–
10	150	10 (1)	10 (2)	–	–

Для получения растворов гемоглобина цельную донорскую кровь с модифицирующими агентами промывали изотоническим раствором NaCl, центрифугировали в течение 5 минут со скоростью 3000 об./мин на центрифуге MiniSpin. К осадку эритроцитов в качестве гемолизирующего агента добавляли дистиллированную воду, клетки осаждали в течение 10 мин при 12 000 об./мин. Полученный раствор гемоглобина доводили до оптической плотности D ~ 0,8. Регистрацию электронных спектров поглощения растворов нативного и модифицированного гемоглобина проводили на спектрофотометре Shimadzu UV-401PC в диапазоне длин волн от 200 до 750 нм (через 1 нм). Статистическую обработку данных проводили с помощью прикладных пакетов Microsoft Excel.

**ЦЕЛЬ РАБОТЫ**

Изучить структурно-функциональные свойства гемоглобина, выделенного из эритроцитов донорской крови в условиях его предварительной инкубации модифицирующими агентами – мексидолом, доксициклином, нитритом натрия – по отдельности и в их сочетании.

**МЕТОДИКА ИССЛЕДОВАНИЯ**

Забор образцов крови (n = 20) осуществляли на Воронежской областной станции переливания в пробирки с гепарином натрия (Синтез, Россия) (+4 °С). В основе расчета концентрации модификаторов – разовая доза препаратов (8,75 × 10<sup>-7</sup> мкг/мл ДЦ, 4,47 × 10<sup>-6</sup> мкг/мл мексидола). Навеску ДЦ гидрохлорида (Sigma Aldrich), как и мексидола (Фармасофт), растворяли в заданном объеме 0,9%-го раствора NaCl. В цельную кровь объемом 150 мкл добавляли совместно или по отдельности препараты, осторожно перемешивали и хранили в холодильнике при температуре +4 °С в течение 60 мин для антибиотика и 10 мин для нитрита натрия и мексидола. В общей сумме получали 10 образцов с различными комплексами «цельная кровь – модифицирующие агенты» (табл.).

Концентрации лигандных форм гемоглобина определяли, используя величины изменения спектральных характеристик и эмпирических формул [3, 4].

**РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ**

Методом спектрофотометрии проведена регистрация спектральных характеристик исследуемых модификаторов (рис. 1).

Как следует из представленных данных, мексидол характеризуется наличием четко различимых пиков в области 200, 295 нм, а ДЦ – при 272 и 345 нм. Установлено, что молекулы мексидола не вызывают значительных изменений в молекуле гемоглобина человека (рис. 2).

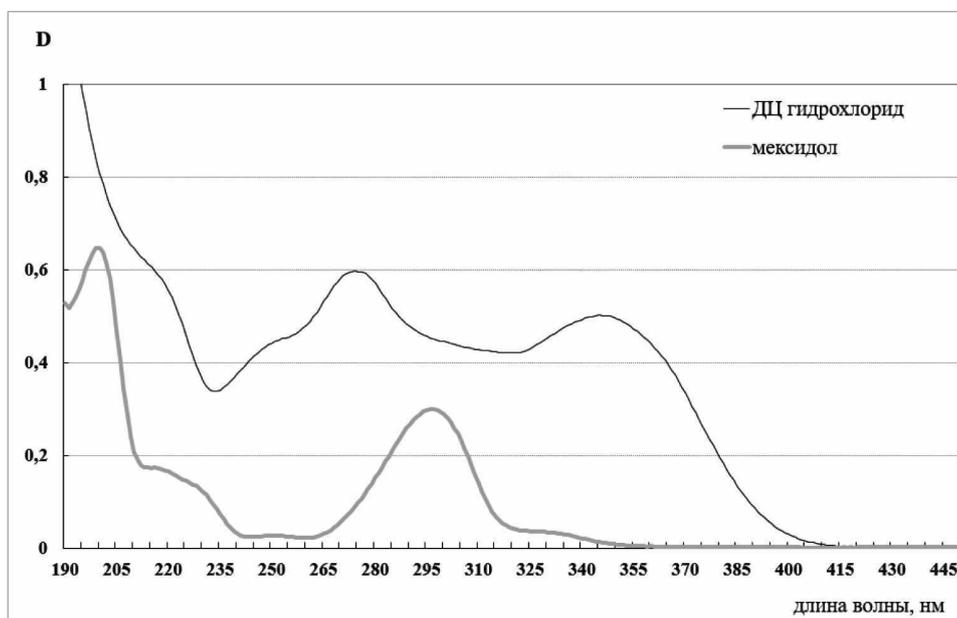


Рис. 1. Спектры поглощения растворов мексидола и доксициклина гидрохлорида

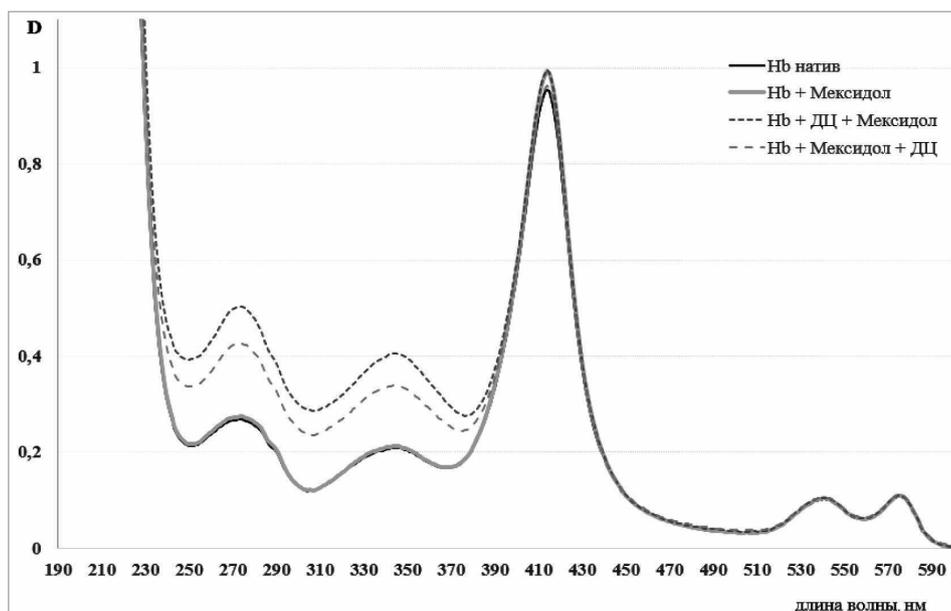


Рис. 2. Спектры поглощения растворов оксигемоглобина в присутствии мексидола и доксициклина гидрохлорида

В то же время сочетанное его использование с ДЦ способствует перераспределению электронной плотности в белковой области спектра, что может быть объяснено комплексообразованием модификаторов с молекулами гембелка. Последовательное введение в раствор мексидола и ДЦ, либо ДЦ и мексидола вызывает изменения спектральных свойств, проявляющиеся при длинах волн  $\lambda = 272$  нм и 342 нм. Исходя из этого, можно отметить, что белковая часть гемоглобина может изменять свои структурно-функциональные особенности и расположение гемового кармана. Введение в среду нитрита натрия способствует окислению ге-

моглобина, что подтверждается высокой интенсивностью полос поглощения при 408 и 630 нм (рис. 3).

Обращает на себя внимание тот факт, что при взаимодействии модифицированной ДЦ крови с нитритом натрия выявляется наименьшая степень окисления железа (38,4 %) по сравнению с другими исследованными образцами.

На основании исследования спектральных характеристик растворов оксигемоглобина человека, модифицированных ДЦ, мексидолом и нитритом натрия, установлено изменение соотношения лигандных форм гемопротеида в растворе (рис. 4).

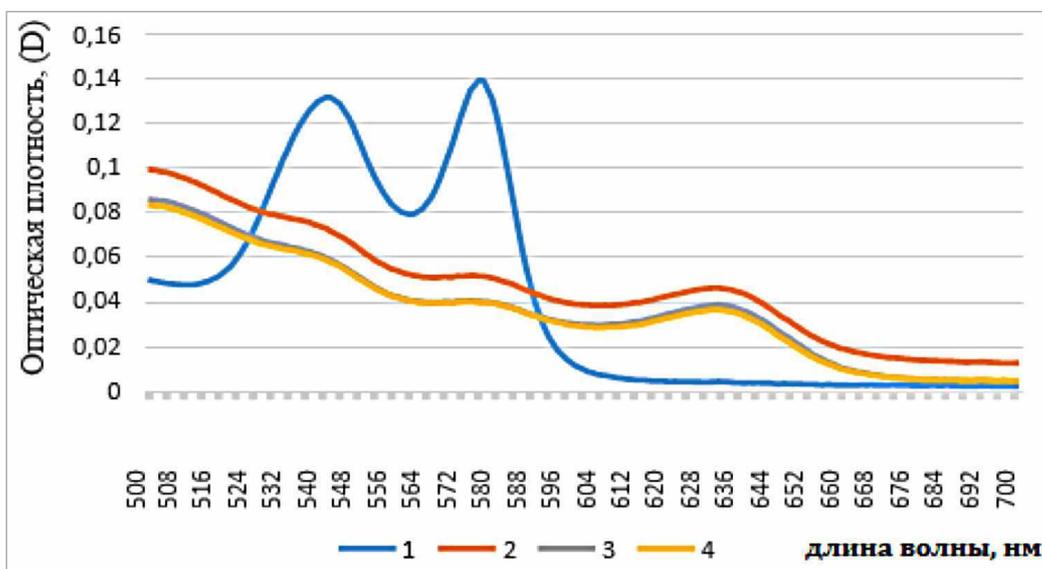


Рис 3. Спектры поглощения растворов гемоглобина в присутствии модификаторов:

1 – контроль (нормальный спектр); 2 –  $HbO_2+NaNO_2$ , 3 –  $HbO_2+ NaNO_2+Мексидол$ , 4 –  $HbO_2+ NaNO_2+ ДЦ$  ( $p < 0,05$ )

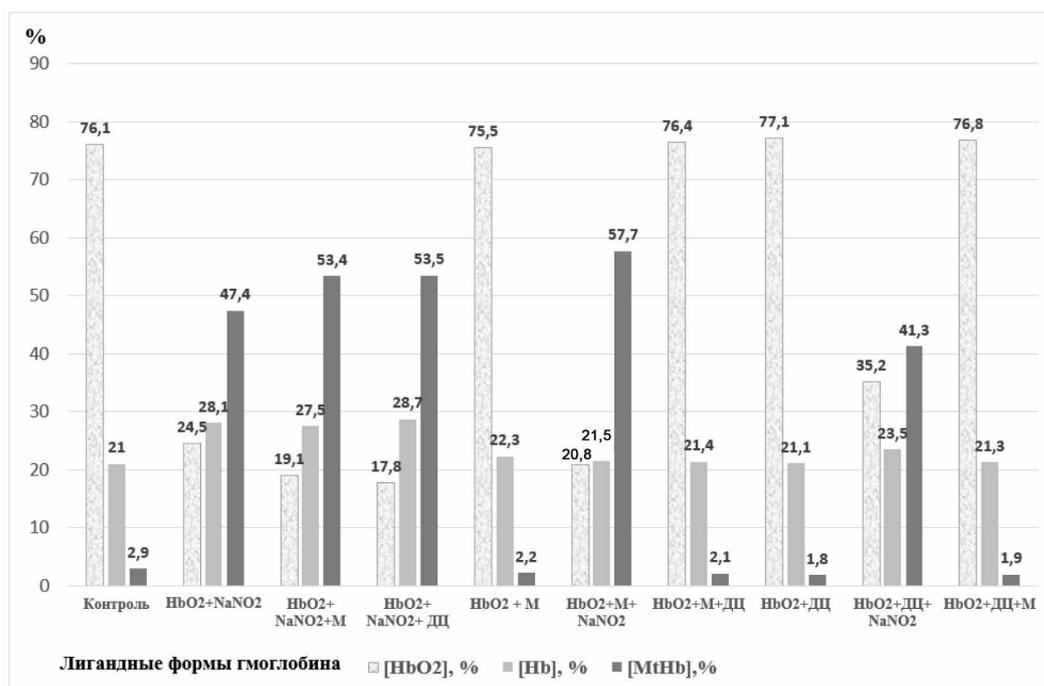


Рис. 4. Соотношение лигандных форм гемоглобина в растворе:

ДЦ – доксицилин, М – мексидол ( $p < 0,05$ )

Следовательно, последовательность введения модификаторов в растворы гемоглобина оказывает прямое влияние на структурно-функциональное состояние последнего, а следовательно, и на его способность связывать и удерживать кислород. Полученные данные доказывают факт взаимодействия ДЦ с белково-липидными компонентами гемоглобина человека, проявляющийся в перераспределении электронной плотности в молекулах

гембелка. По-видимому, наименьший уровень образования метгемоглобина (41,3%) достигнут в результате конкурентного связывания нитрит-ионов с гемовым карманом гембелка в сравнении с другими растворами, содержащими нитрит натрия (47,4 %, 53,4 %). Таким образом, ДЦ может оказывать защитный эффект от окислителей, таких как нитрит натрия, что требует продолжения исследований в данной области.

**ЗАКЛЮЧЕНИЕ**

Индукцированное модификаторами изменение спектральных свойств оксигемоглобина, по-видимому, является отражением волны конформационных изменений на уровне гема и глобина, что сопровождается частичным отрывом лиганда (O<sub>2</sub>) от молекулы белка. На клеточном уровне подобные процессы могут найти отражение в изменении кислородтранспортной способности эритроцитов (их частичная деоксигенация), а повышенное сродство ДЦ к молекулам гемопро- теида, обнаруженное в наших модельных системах, потенциально затронет состояние белково-липидных компонентов клеток крови.

**СПИСОК ИСТОЧНИКОВ**

1. Shchukin I.A., Fidler M.S., Koltsov I.A., Suvorov A.Y. COVID-19-Associated Stroke. *Neurosci Behav Physiol.* 2022; 52(5):649–656.
2. Громова О.А., Торшин И.Ю., Стаховская Л.В. и др. Опыт применения мексидола в неврологической практике. *Журнал неврологии и психиатрии.* 2018;10:94–104.
3. Стусь Л.К., Розанова Е.Д. Осцилляция форм гемоглобина в процессе хранения крови. *Биофизика.* 1992;37(2):387–388.
4. Golub L.M., Elburki M.S., Walker C. et al. Non-antibacterial tetracycline formulations: host-modulators in the treatment of periodontitis and relevant systemic diseases. *International Dental Journal.* 2016;66(3):127–135.
5. Hadjimichael A.C., Foukas A.F., Savvidou O.D. et al. The anti-neoplastic effect of doxycycline in osteosarcoma as a metalloproteinase (MMP) inhibitor: a systematic review. *Clin Sarcoma Res.* 2020;30:10:7.

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

**Информация об авторах**

*Е.С. Баева* – кандидат биологических наук, доцент кафедры нормальной физиологии, Воронежский государственный медицинский университет имени Н.Н. Бурденко, Воронеж, Россия; ✉ galaxy1985@mail.ru

*В.Г. Артюхов* – доктор биологических наук, профессор, заведующий кафедрой биофизики и биотехнологии, Воронежский государственный университет, Воронеж, Россия; artyukhov@bio.vsu.ru

*О.С. Куркина* – магистр кафедры биофизики и биотехнологии, Воронежский государственный университет, Воронеж, Россия; kuurochka@gmail.com

Статья поступила в редакцию 26.06.2023; одобрена после рецензирования 14.10.2023; принята к публикации 28.11.2023.

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

**Information about the authors**

*E.S. Baeva* – Candidate of Biological Sciences, Associate Professor of the Department of Normal Physiology, Voronezh State Medical University named after N.N. Burdenko, Voronezh, Russia; ✉ galaxy1985@mail.ru

*V.G. Artyukhov* – Doctor of Biological Sciences, Professor, Head of the Department of Biophysics and Biotechnology, Voronezh State University, Voronezh, Russia; artyukhov@bio.vsu.ru

*O.S. Kurkina* – Master of the Department of Biophysics and Biotechnology, Voronezh State University, Voronezh, Russia; kuurochka@gmail.com

The article was submitted 26.06.2023; approved after reviewing 14.10.2023; accepted for publication 28.11.2023.

6. Бабаскина А.И., Баева Е.С., Артюхов В.Г. Анализ воздействия некоторых солей доксициклина на структурное состояние эритроцитов и гемоглобина человека. *Вестник Воронежского государственного университета. Серия: Химия. Биология. Фармация.* 2021;2:62–68.

**REFERENCES**

1. Shchukin I.A., Fidler M.S., Koltsov I.A., Suvorov A.Y. COVID-19-Associated Stroke. *Neurosci Behav Physiol.* 2022;52(5):649–656.
2. Gromova O.A., Torshin I.Ju., Stahovskaja L.V. et al. Experience of using mexidol in neurological practice. *Zhurnal neurologii i psichiatrii = Journal of neurology and psychiatry.* 2018;10:94–104. (In Russ.).
3. Stus' L.K., Rozanova E.D. Oscillation of hemoglobin forms during blood storage. *Biofizika = Biophysics.* 1992; 37(2):387–388. (In Russ.).
4. Golub L.M., Elburki M.S., Walker C. et al. Non-antibacterial tetracycline formulations: host-modulators in the treatment of periodontitis and relevant systemic diseases. *International Dental Journal.* 2016;66(3):127–135.
5. Hadjimichael A.C., Foukas A.F., Savvidou O.D. et al. The anti-neoplastic effect of doxycycline in osteosarcoma as a metalloproteinase (MMP) inhibitor: a systematic review. *Clin Sarcoma Res.* 2020;30:10:7.
6. Babaskina A.I., Baeva E.S., Artyukhov V.G. Analysis of the effect of certain doxycycline salts on the structural state of human erythrocytes and hemoglobin. *Vestnik Voronezhskogo gosudarstvennogo universiteta. Serija: Himija. Biologija. Farmacija = Proceedings of Voronezh State University. Series: Chemistry. Biology. Pharmacy.* 2021;2:62–68. (In Russ.).

**Синтез новых гетероциклических производных (бензодиоксан-2-ил)метанола  
и их влияние на внутриглазное давление крыс****А.А. Озеров<sup>1, 2</sup>, Л.В. Науменко<sup>1</sup> ✉, А.С. Таран<sup>1, 2</sup>, Д.С. Яковлев<sup>1, 2</sup>,  
А.М. Чебанько<sup>1</sup>, М.С. Пшеничникова<sup>1, 2</sup>, Н.М. Щербакова<sup>1</sup>,  
Г.Н. Солодунова<sup>1</sup>, Д.В. Мережкина<sup>1</sup>, А.А. Спасов<sup>1</sup>**<sup>1</sup> Волгоградский государственный медицинский университет, Волгоград, Россия<sup>2</sup> Волгоградский медицинский научный центр, Волгоград, Россия

**Аннотация. Цель.** Синтез новых соединений, изомеров мелатонина, и изучение их способности снижать внутриглазное давление. **Материалы и методы.** На основании ранее проведенного прогноза и по сходству с выбранными соединениями был осуществлен синтез новых соединений – изомеров мелатонина, имеющих 2,3-дигидро-1,4-бензодиоксиновый цикл, соединенный линкером различного химического строения и длины с азотсодержащим гетероциклическим ядром. Структура синтезированных соединений доказана методом ЯМР <sup>1</sup>H- и <sup>13</sup>C-спектроскопии, чистота и индивидуальность – хроматографическими методами. Внутриглазное давление у лабораторных животных измеряли с помощью контактного ветеринарного тонометра Tonovet (Финляндия). Оценку цитотоксичности проводили с применением МТТ-теста на нормальных фибробластах кожи крысы. **Результаты.** Производные (бензодиоксан-2-ил)метанола снижали уровень ВГД в различной степени выраженности. Наибольшую активность проявило соединение VMA-22-37. При местном применении 0,4%-го раствора соединение снижало внутриглазное давление интактных крыс на 26,6 %, при этом не действуя на контрольный глаз. Данное соединение обладает также низкой цитотоксичностью. **Заключение.** Производные (бензодиоксан-2-ил)метанола являются перспективными для поиска соединений, способных снижать повышенное внутриглазное давление.

**Ключевые слова:** производные (бензодиоксан-2-ил)метанола, мелатонин, изомеры, внутриглазное давление**Финансирование.** Исследования выполнены при финансовой поддержке Российского научного фонда и Администрации Волгоградской области, проект 22-15-20025.

ORIGINAL RESEARCHES

Original article

doi: <https://doi.org/10.19163/1994-9480-2023-20-4-127-135>**Synthesis of new heterocyclic derivatives (benzodioxane-2-yl)methanol  
and their effect on rat intraocular pressure****A. A. Ozerov<sup>1, 2</sup>, L. V. Naumenko<sup>1</sup> ✉, A. S. Taran<sup>1, 2</sup>, D. S. Yakovlev<sup>1, 2</sup>,  
A. M. Chebanko<sup>1</sup>, M. S. Pshenichnikova<sup>1, 2</sup>, N. M. Shcherbakova<sup>1</sup>,  
G. N. Solodunova<sup>1</sup>, D. V. Merezhkina<sup>1</sup>, A. A. Spasov<sup>1</sup>**<sup>1</sup> Volgograd State Medical University, Volgograd, Russia<sup>2</sup> Volgograd Medical Research Center, Volgograd, Russia

**Abstract. Objective:** Synthesis of new compounds, melatonin isosters, and study of their ability to reduce intraocular pressure. **Materials and methods:** Based on the previously made forecast and on the similarity with the selected compounds, the synthesis of new compounds was carried out – melatonin isosters having a 2,3-dihydro-1,4-benzodioxin cycle connected by a linker of various chemical structure with a nitrogen-containing heterocyclic core. The structure of the synthesized compounds was proved by <sup>1</sup>H- and <sup>13</sup>C- NMR spectroscopy, purity and individuality – by chromatographic methods. Intraocular pressure in laboratory animals was measured using a contact veterinary tonometer Tonovet (Finland). Cytotoxicity was assessed using MTT test on normal rat skin fibroblasts. **Results:** Derivatives (benzodioxane-2-yl)methanol reduced the level of IOP in varying degrees of severity. The VMA-22-37 compound showed the greatest activity. With topical application of a 0.4% solution, the compound reduced the intraocular pressure of intact rats by 26.6%, while not affecting the control eye. This compound also has low cytotoxicity. **Conclusion:** Derivatives (benzodioxane-2-yl)methanol is promising for the search for compounds capable of reducing increased intraocular pressure.

**Keywords:** derivatives (benzodioxane-2-yl)methanol, melatonin, isosters, intraocular pressure**Funding.** The research was carried out with the financial support of the Russian Science Foundation and the Administration of the Volgograd Region, project 22-15-20025.

© Озеров А.А., Науменко Л.В., Таран А.С., Яковлев Д.С., Чебанько А.М., Пшеничникова М.С., Щербакова Н.М., Солодунова Г.Н., Мережкина Д.В., Спасов А.А., 2023

© Ozerov A.A., Naumenko L.V., Taran A.S., Yakovlev D.S., Chebanko A.M., Pshenichnikova M.S., Shcherbakova N.M., Solodunova G.N., Merezhkina D.V., Spasov A.A., 2023

## ВВЕДЕНИЕ

Глаукома в настоящее время является одной из ведущих причин необратимой слепоты в мире. Количество больных глаукомой даже по самым оптимистичным прогнозам будет непрерывно расти [1]. И также четко прослеживается тенденция к увеличению числа инвалидов по зрению вследствие глаукомы [2]. Несмотря на определенные успехи в изучении патогенеза и разработке терапии заболевания, снижение ВГД является первоочередной задачей терапии глаукомы [3]. Ранняя и успешная гипотензивная терапия существенно снижает опасность перехода офтальмогипертензии в развитую стадию глаукомы. В терапии глаукомы используется широкий арсенал препаратов с различным механизмом действия, однако местные и системные побочные реакции на антиглаукомные препараты доставляют пациенту больше беспокойств, чем сами симптомы заболевания, поэтому поиск новых противоглаукомных веществ является значимым и актуальным. Известно, что аналоги мелатонина, его изомеры (индолы, оксиндолы, бензимидазолы, хиноксалины, хиназолины, пиразолы и т.д.) имеют сродство к мелатониновым рецепторам и являются перспективными для поиска среди них соединений, способных снижать ВГД.

## ЦЕЛЬ РАБОТЫ

Синтез новых соединений, изомеров мелатонина, и изучение их способности снижать внутриглазное давление.

## МЕТОДИКА ИССЛЕДОВАНИЯ

**Объекты исследования.** Смесь исходного (бензодиоксан-2-ил)метанола(1), п-толуолсульфохлорида и пиридина при молярном соотношении 1,00 : 1,05 : 2,00 перемешивали в среде хлороформа при температуре 0-5 °С в течение 24 ч, реакционную массу последовательно промывали водой, 5%-й хлористоводородной кислотой, 2%-м раствором натрия карбоната, водой, упаривали в вакууме и получали п-толуолсульфонат (бензодиоксан-2-ил)метанола (2) с выходом, близким к количественному.

Смесь исходного (бензодиоксан-2-ил)метанола (1), бромуксусной кислоты и п-толуолсульфокислоты при молярном соотношении 1,00 : 1,10 : 0,05 кипятили в толуоле с азеотропной отгонкой воды в течение 4 ч, охлаждали, избыток бромуксусной кислоты отмывали 5%-м раствором натрия гидроксида, упаривали в вакууме, остаток очищали флэш-хроматографией на силикагеле и получали (бензодиоксан-2-ил)метиловый эфир бромуксусной кислоты (3) с выходом 92 %.

Соответствующее азотсодержащее соединение (Het-H), алкилирующий агент (2) или (3) и тонко измельченный безводный калия карбонат при молярном соотношении 1,00 : 1,10 : 3,00 перемешивали в безводном ДМФА в течение 48 ч при комнатной температу-

ре, фильтровали, фильтрат упаривали в вакууме, остаток промывали водой, высушивали в вакууме и кристаллизовали из подходящего растворителя. Целевые соединения (4) – (15) были получены с выходом 56–81 %, а соединения (16) – (22) с выходом 66–87 %.

Структура синтезированных соединений доказана методом ЯМР <sup>1</sup>H- и <sup>13</sup>C-спектроскопии, чистота и индивидуальность – хроматографическими методами.

**Животные.** Все процедуры с животными в исследовании проводились в соответствии с общепринятыми этическими нормами манипуляций с животными. Содержание животных соответствовало правилам лабораторной практики при проведении доклинических исследований в РФ (ГОСТ 351.000.3-96 и 51000.4-96), Приказу МЗ и СР РФ от 23 августа 2010 г. №708н «Об утверждении Правил лабораторной практики», а также отвечали директивам 2010/63/EU Европейского Парламента и Совета Европейского Союза от 22.09.2010 г. по охране животных, используемых в научных целях. Проведение экспериментов одобрено Комиссией по биомедицинской этике ФГБОУ ВО «Волгоградский государственный медицинский университет» IRB 00005839 IORG 0004900, ОНРР, Свидетельство № 2021/056 от 15.06.2021. Все разделы этого исследования соответствуют Руководящим принципам ARRIVE по отчетности об исследованиях на животных [4]. Животные содержались в условиях вивария ФГБОУ ВО ВолгГМУ Минздрава России при температуре 24 °С и относительной влажности 60 % при естественном световом цикле со свободным доступом к корму и воде.

Влияние соединений на внутриглазное давление у крыс. Изучение влияния соединений на уровень ВГД проводили на взрослых беспородных интактных крысах методом тонометрии с использованием прибора TonoVet (Финляндия) [5]. Исследование соединений производили по методике Marcus и соавт. [6], согласно которой в правый (тестируемый) глаз лабораторного животного закапывали одну каплю раствора исследуемого соединения, а в левый глаз растворитель – деионизированную воду. ВГД измеряли на обоих глазах. Левый глаз, в свою очередь, служил для оценки возможного системного воздействия исследуемых соединений.

Исследуемые производные (бензодиоксан-2-ил)метанола – в концентрации 0,4 % однократно в объеме 50 мкл. Измерение ВГД проводили в шести временных точках (0, 0,5, 1, 2, 3 ч), где 0 ч – исходное значение. Наличие ВГД-снижающей активности оценивали по максимальному уменьшению ВГД от исходных значений. В качестве препаратов сравнения использовали мелатонин (SigmaAldrich, США), применяемый в клинической практике с доказанным ВГД снижающим действием.

**Цитотоксичность соединений.** На подготовительном этапе выделяли нормальные фибробласты кожи крысы (RDF – rat dermal fibroblasts). Из кожного лоскута животного формировали эксплантаты, размером 2 × 2 мм, которые после трипсинизации и отделения верхних слоев эпидермиса помещались на чашку Петри для инициации миграции и роста клеток в полную ростовую среду DMEM (DMEM 90 % с содержанием глюкозы 4,5 г/л, эмбриональной бычьей сыворотки 10 %, с добавлением L-глутамин 0,002 М, пеницилина и стрептомицина 50000 ED, пирувата натрия 1 %, незаменимых аминокислот 1 %). Культивацию проводили в CO<sub>2</sub>-инкубаторе при температуре 37 °C в атмосфере 5 % CO<sub>2</sub>. После выхода фибробластов эксплантаты удалялись, пассирование проводилось 2 раза в неделю. Для промывания клеток использовали стандартный фосфатный буферный раствор (PBS), для снятия монослоя использовали раствор трипсина-ЭДТА 0,25 %.

Исследование проводили с применением МТТ-теста в модификации, описанной ранее [7]. Выделенные фибробласты кожи крысы (пассажи 3 и 4) использовали в качестве тест-системы. В лунки планшета с учетом краевого эффекта засеивали по 10 000 клеток, период адаптации клеток и инкубации веществ составлял 24 и 48 ч соответственно. Вещества изучали в широком диапазоне концентраций 3 до 300 мкмоль/л, в триплетах троекратно. О цитотоксическом действии судили по способности клеток к стандартной реакции конверсии МТТ-реагента в формазан, после его солюбилизации и оптической детекции при 555 нм (планшетный ридер CLARIOstar, BMG LABTECH, США).

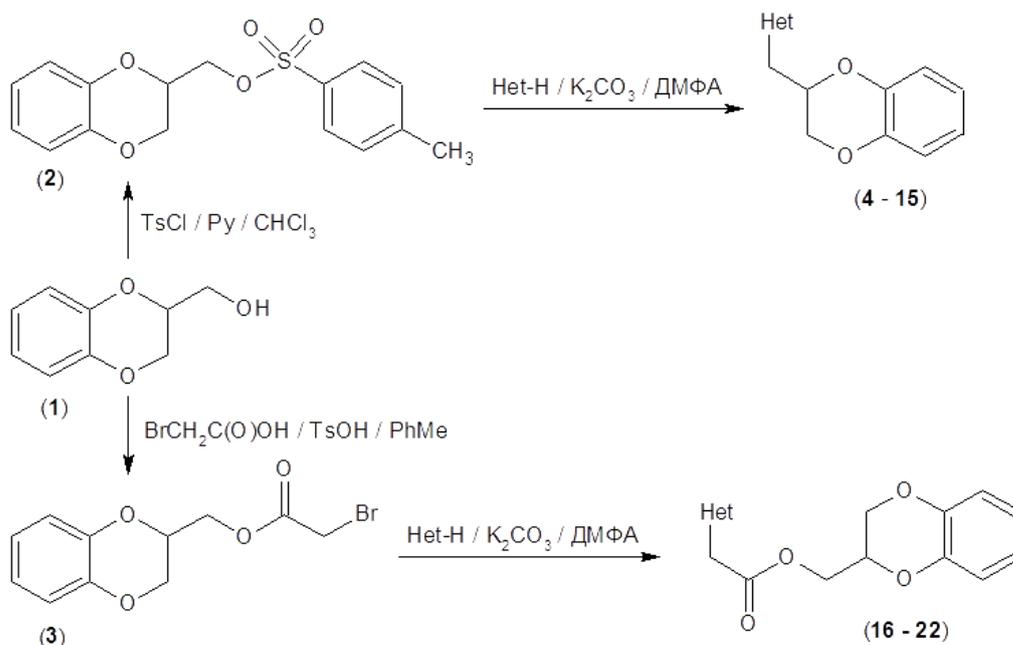
Анализ и обработку полученных данных проводили с расчетом показателя процента выживаемости клеток относительно контроля в каждой изученной концентрации.

**Статистическая обработка.** Статистическую обработку проводили в Prism 8.0 (GraphPad Inc.) с расчетом среднего арифметического и стандартного отклонения. При сравнении групп использовали непараметрический критерий Манна – Уитни. Величины полуэффективных концентраций определяли с помощью нелинейной 3-параметрической регрессии.

### РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Ранее нами был проведен виртуальный и экспериментальный скрининг соединений разнообразной структуры, обладающих аффинностью к рецепторам мелатонина. На основании проведенного прогноза и по сходству с выбранными соединениями был осуществлен синтез новых соединений – изостеров мелатонина, имеющих 2,3-дигидро-1,4-бензодиоксиновый цикл, соединенный линкером различного химического строения и длины с азотсодержащим гетероциклическим ядром, с ожидаемой снижающей активностью ВГД (табл.). Синтез новых гетероциклических производных (бензодиоксан-2-ил)метанола представлен на рисунке.

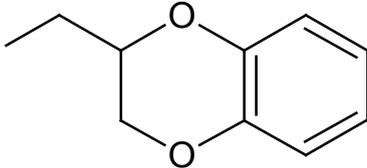
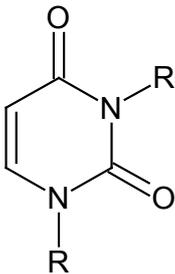
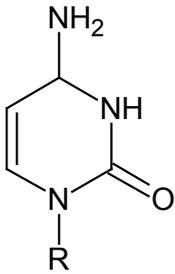
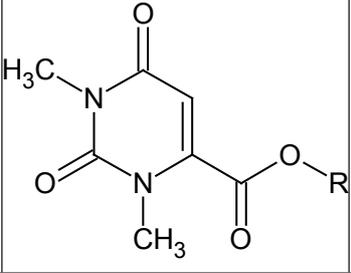
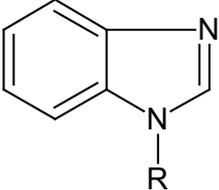
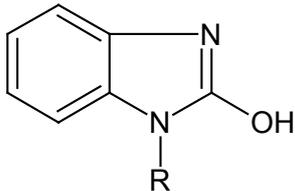
Предложенные соединения отличаются фармакофорным сходством (коэффициент Танимото до 0,82) к соединениям, выбранным в результате прогноза



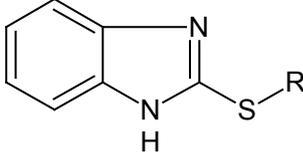
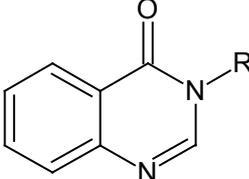
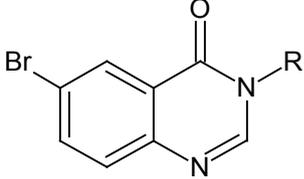
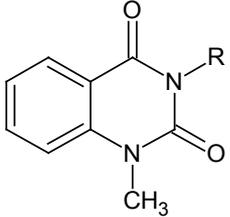
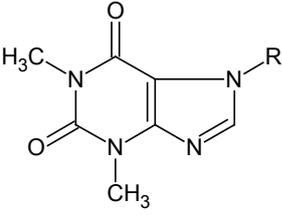
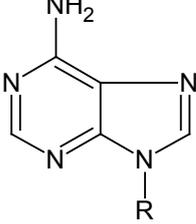
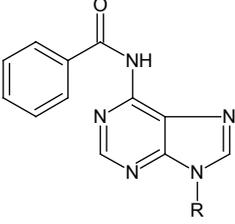
где: Het-H - соответствующий азотсодержащий гетероцикл

Рис. Синтез новых гетероциклических производных (бензодиоксан-2-ил)метанола

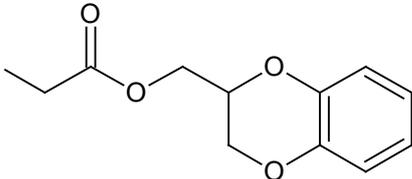
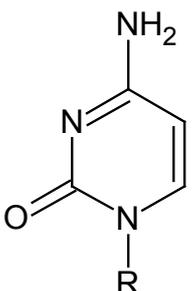
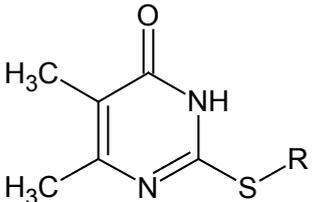
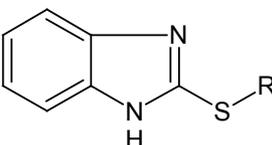
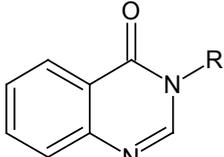
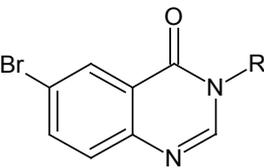
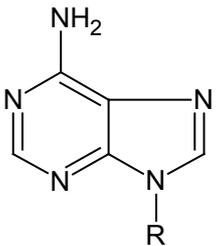
Химическое строение и фармакологические свойства новых гетероциклических производных  
(бензодиоксан-2-ил)метанола

№	Шифр	Het-R	Время максимального снижения ВГД, ч	Влияние на ВГД коллатерального глаза	Длительность снижения ВГД
<p>R = </p>					
4	VMA-22-32		15,3	+	2
5	VMA-22-26		10,5	-	3
6	VMA-22-38		10,9	-	1
7	VMA-22-28		7,7	-	3
8	VMA-22-33		21,62	-	3

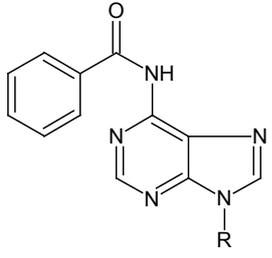
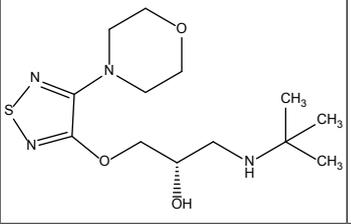
Продолжение табл.

№	Шифр	Het-R	Время максимального снижения ВГД, ч	Влияние на ВГД коллатерального глаза	Длительность снижения ВГД
9	VMA-22-30		18,8	-	2
10	VMA-22-27		11,8	-	1
11	VMA-22-39		7,1	+	2
12	VMA-22-40		7,2	+	1
13	VMA-22-37		26,6	-	3
14	VMA-22-24		11,2	-	3
15	VMA-22-25		19,5	+	3

Продолжение табл.

№	Шифр	Het-R	Время максимального снижения ВГД, ч	Влияние на ВГД коллатерального глаза	Длительность снижения ВГД
$R = $ 					
16	VMA-22-21		17,3	-	2
17	VMA-22-23		4,7	-	2
18	VMA-22-22		20,5	-	2
19	VMA-22-29		6,4	-	2
20	VMA-22-36		12,1	-	2
21	VMA-22-19		8,1	+	2

Окончание табл.

№	Шифр	Het-R	Время максимального снижения ВГД, ч	Влияние на ВГД коллатерального глаза	Длительность снижения ВГД
22	VMA-22-20		15,1	+	2
	Тималол		24,4	+	2
	Мелатонин		33,3	+	3

Офтальмогипотензивную активность исследуемых соединений и препарата сравнения изучали методом тонометрии на белых беспородных интактных крысах. Животные были разделены на опытные группы, которым в правый (тестовый) глаз инстиллировали исследуемые соединения, и группу препаратов сравнения, которым в тестовый глаз инстиллировали мелатонин и тималол. Левый (контрольный, коллатеральный) глаз служил для оценки возможного резорбтивного действия исследуемых соединений.

При изучении влияния синтезированных изостеров мелатонина на ВГД было выявлено, что все синтезированные производные (бензодиоксан-2-ил)метанола по снижающей активности ВГД уступают мелатонину. При этом в большей степени снижали уровень ВГД соединения, содержащие в своей структуре бензимидазольную и пуриnergическую гетероциклическую системы. Наименьшую активность проявили соединения, имеющие в своей структуре хинозолиновую гетероциклическую систему. Из 19 соединений наиболее эффективно снижало ВГД, на 26,6 %, соединение VMA 22-37, превосходя по своей активности тимолол и практически не уступая мелатонину. Так, тимолол снижал ВГД уже через 30 мин после введения на 24,4 %, мелатонин при инстиляции снижал офтальмотонус на 33,3 %.

Влияние исследуемых соединений на ВГД коллатерального глаза исследовали с целью выявления системного действия при попадании в кровоток и в дальнейшем прогнозирования возможных побочных эффектов. Как видно из представленных данных, соединение VMA 22-37 не вызывает изменения ВГД коллатерального глаза, в отличие от препарата сравнения тимолола, а значит, возможно, не проявляет резорбтивный эффект.

С целью предварительной оценки токсикологических характеристик наиболее активного соединения были изучены его цитотоксические свойства в сравнении с тимололом и мелатонином. Было установлено, что для вещества VMA-22-37 не характерно наличие выраженного цитотоксического действия в изученном диапазоне концентраций 3–300 мкмоль/л. При этом величина условной гибели клеток в максимальной исследованной концентрации не превышала ( $35,2 \pm 1,1$ ) %, что не позволило рассчитать среднюю цитостатическую концентрацию. Аналогичные данные были получены и для препаратов сравнения тимолола и мелатонина.

Полученные результаты могут предварительно свидетельствовать о потенциально низком токсическом действии соединения VMA-22-37 и позиционировать его как перспективное для дальнейших углубленных исследований.

### ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, исследованные производные (бензодиоксан-2-ил)метанола, которые являются биоизостерами мелатонина, проявили себя как перспективный класс для поиска соединений, способных снижать ВГД. Соединение VMA 22-37 проявило высокую офтальмогипотензивную активность, превосходящую препарат сравнения тимолол, и не уступило мелатонину. Кроме того, было выявлено, что соединение VMA 22-37 обладает потенциально низкой токсичностью. Все это свидетельствует о перспективности дальнейшего изучения его возможных антиглаукомных свойств, а также детализации механизма действия в отношении внутриглазного давления.

## СПИСОК ИСТОЧНИКОВ

1. Belamkar A., Harris A., Zukerman R. et al. Sustained release glaucoma therapies: Novel modalities for overcoming key treatment barriers associated with topical medications. *Annals of Medicine*. 2022;1(54):343–358.
2. Макогон С.И., Макогон А.С., Чечулина С.В. Анализ первичной инвалидности вследствие глаукомы у лиц старше трудоспособного возраста в Алтайском крае. *Клиническая геронтология*. 2015;11–12.
3. Национальное руководство по глаукоме : для практикующих врачей. Под ред. Е. А. Егорова, В. П. Еричева. 4-е изд., испр. и доп. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2019. 384 с. doi: 10.33029/9704-5442-8-GLA-2020-1-384.
4. Sert N. P. du, Ahluwalia A., Alam S. et al. Reporting animal research: Explanation and elaboration for the ARRIVE guidelines 2.0. *PLOS Biology*. 2020;7(18):e3000411.
5. Pease M.E., Hammond J.C., Quigley H.A. Manometric calibration and comparison of TonoLab and TonoPen tonometers in rats with experimental glaucoma and in normal mice. *J. Glaucoma*. 2006;15:512–519. doi: 10.1097/01.ijg.0000212276.57853.19.
6. Marcus A.J., Iezhitsa I., Agarwal R. et al. Data on the effects of imidazo[1,2-a]benzimidazole and pyrimido[1,2-a]benzimidazole compounds on intraocular pressure of ocular normotensive rats. *Data Brief*. 2018;18:523–554. doi: 10.1016/j.dib.2018.03.019.
7. Яковлев Д.С., Султанова К.Т., Золотова Е.А. и др. Оптимизация МТТ-теста для определения цитотоксичности новых химических соединений на клеточной линии MCF-7. *Волгоградский научно-медицинский журнал*. 2020;1:58–61.

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

**Информация об авторах**

*Александр Александрович Озеров* – заведующий кафедрой фармацевтической и токсикологической химии, Волгоградский государственный медицинский университет, Волгоград, Россия; prof.ozegov@yahoo.com

*Людмила Владимировна Науменко* – доктор медицинских наук, профессор кафедры фармакологии и биоинформатики, Волгоградский государственный медицинский университет, Волгоград, Россия; [milanaumenko@mail.ru](mailto:milanaumenko@mail.ru)

*Алена Сергеевна Таран* – доцент кафедры фармакологии и биоинформатики, Волгоградский государственный медицинский университет, младший научный сотрудник, Волгоградский научный медицинский центр, Волгоград, Россия; [taran-a.s@yandex.ru](mailto:taran-a.s@yandex.ru)

*Дмитрий Сергеевич Яковлев* – профессор кафедры фармакологии и биоинформатики, Волгоградский государственный медицинский университет, Волгоград, Россия; [dypharm@list.ru](mailto:dypharm@list.ru)

*Алина Михайловна Чебанько* – аспирант кафедры фармакологии и биоинформатики, Волгоградский государственный медицинский университет, Волгоград, Россия; [alina.chebanko@yandex.ru](mailto:alina.chebanko@yandex.ru)

*Мария Сергеевна Пишеничникова* – старший лаборант кафедры фармакологии и биоинформатики, Волгоградский государственный медицинский университет, Волгоград, Россия; [mariyaseryogina179802@mail.ru](mailto:mariyaseryogina179802@mail.ru)

*Надежда Манджиевна Щербак* – доцент кафедры фармакологии и биоинформатики, кандидат медицинских наук, Волгоградский государственный медицинский университет, Волгоград, Россия; [scherbakovanm@yandex.ru](mailto:scherbakovanm@yandex.ru)

*Галина Николаевна Солодунова* – кандидат фармацевтических наук, доцент кафедры фармацевтической и токсикологической химии, Волгоградский государственный медицинский университет, Волгоград, Россия; [gn\\_solodunova@mail.ru](mailto:gn_solodunova@mail.ru)

*Дарья Владимировна Мережкина* – аспирант кафедры фармацевтической и токсикологической химии, Волгоградский государственный медицинский университет, Волгоград, Россия; [merezhkinad@mail.ru](mailto:merezhkinad@mail.ru)

*Александр Алексеевич Спасов* – заведующий кафедрой фармакологии и биоинформатики, Волгоградский государственный медицинский университет, Волгоград, Россия; [aspasov@mail.ru](mailto:aspasov@mail.ru)

Статья поступила в редакцию 10.08.2023; одобрена после рецензирования 08.11.2023; принята к публикации 28.11.2023.

## REFERENCES

1. Belamkar A., Harris A., Zukerman R. et al. Sustained release glaucoma therapies: Novel modalities for overcoming key treatment barriers associated with topical medications. *Annals of Medicine*. 2022;1(54):343–358.
2. Makogon S.I., Makogon AS, Chechulina S.V. Analysis of primary disability due to glaucoma in people over working age in the Altai Territory. *Clinical gerontology*. 2015;11–12. (In Russ.).
3. National Guide to Glaucoma: For medical practitioners. Ed. E.A. Egorova, V.P. Elichev. 4th ed., Rev. and add. Moscow, GEOTAR-Media, 2019. 384 с. (In Russ.) doi: 10.33029/9704-5442-8-GLA-2020-1-384.
4. Sert N. P. du, Ahluwalia A., Alam S. et al. Reporting animal research: Explanation and elaboration for the ARRIVE guidelines 2.0. *PLOS Biology*. 2020;7(18):e3000411.
5. Pease M.E., Hammond J.C., Quigley H.A. Manometric calibration and comparison of TonoLab and TonoPen tonometers in rats with experimental glaucoma and in normal mice. *J. Glaucoma*. 2006;15:512–519. doi: 10.1097/01.ijg.0000212276.57853.19.
6. Marcus A.J., Iezhitsa I., Agarwal R. et al. Data on the effects of imidazo[1,2-a]benzimidazole and pyrimido[1,2-a]benzimidazole compounds on intraocular pressure of ocular normotensive rats. *Data Brief*. 2018;18:523–554. doi: 10.1016/j.dib.2018.03.019.
7. Yakovlev D.S., Sultanova K.T., Zolotova E.A. et al. Optimization of MTT assay for evaluation of cytotoxicity of new chemical compounds on MCF-7 cell line. *Volgogradskii nauchno-meditsinskii zhurnal = Volgograd scientific and medical journal*. 2020;1:58–61.

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

**Information about the authors**

*Alexander A. Ozerov* – Head of the Department of Pharmaceutical and Toxicological Chemistry, Volgograd State Medical University, Volgograd, Russia; Prof. ozerov@yahoo.com

*Lyudmila V. Naumenko* – Doctor of Medical Sciences, Professor of the Department of Pharmacology and Bioinformatics, Volgograd State Medical University, Volgograd, Russia; ✉ milanaumenko@mail.ru

*Alyona S. Taran* – Associate Professor of the Department of Pharmacology and Bioinformatics, Volgograd State Medical University, Junior Researcher, Volgograd Scientific Medical Center, Volgograd, Russia; taran-a.s@yandex.ru

*Dmitry S. Yakovlev* – Professor of the Department of Pharmacology and Bioinformatics, Volgograd State Medical University, Volgograd, Russia; dypharm@list.ru

*Alina M. Chebanko* – Postgraduate student of the Department of Pharmacology and Bioinformatics, Volgograd State Medical University, Volgograd, Russia; alina.chebanko@yandex.ru

*Maria S. Pshenichnikova* – Senior Laboratory Assistant at the Department of Pharmacology and Bioinformatics, Volgograd State Medical University, Volgograd, Russia; mariyaseryogina179802@mail.ru

*Nadezhda M. Shcherbakova* – Associate Professor of the Department of Pharmacology and Bioinformatics, Candidate of Medical Sciences, Volgograd State Medical University, Volgograd, Russia; scherbakovanm@yandex.ru

*Galina N. Solodunova* – Candidate of Pharmaceutical Sciences, Associate Professor of the Department of Pharmaceutical and Toxicological Chemistry, Volgograd State Medical University, Volgograd, Russia; gn\_solodunova@mail.ru

*Daria V. Merezhkina* – Postgraduate student of the Department of Pharmaceutical and Toxicological Chemistry, Volgograd State Medical University, Volgograd, Russia; merezhkinad@mail.ru

*Alexander A. Spasov* – Head of the Department of Pharmacology and Bioinformatics, Volgograd State Medical University, Volgograd, Russia; اسپاسوف@mail.ru

The article was submitted 10.08.2023; approved after reviewing 08.11.2023; accepted for publication 28.11.2023.

## Корреляционный анализ клинических и лабораторных маркеров при COVID-19 и остром нарушении мозгового кровообращения

Ю.И. Веденин, О.В. Шаталова, А.А. Шаталов ✉, А.Ю. Орешкин, А.С. Назарук

Волгоградский государственный медицинский университет, Волгоград, Россия

**Аннотация.** Коагулопатии, развивающиеся при COVID-19, представляет собой серьезную проблему. Повышение уровня фибриногена, активация коагуляции, прямое повреждающее воздействие вируса на эндотелий, а также усиление взаимодействия тромбоцита с эндотелием сосуда играют важную роль в развитии тромботических осложнений и возникновения острого нарушения мозгового кровообращения (ОНМК). Проанализированы истории болезни пациентов COVID-19 и со вторичным ОНМК. Среди биохимических показателей крови при COVID-19 чаще выявляется повышение уровня Д-димера, который отражает тяжесть течения коронавирусной инфекции, а также СРБ и ферритина. **Результаты:** среди биохимических показателей крови при COVID-19 чаще выявляется повышение уровня Д-димера, который отражает тяжесть течения коронавирусной инфекции, а также СРБ и ферритина. При корреляционном анализе наблюдается положительная корреляционная связь между уровнем ферритина, СРБ и стадии КТ, а также между уровнем Д-димера и количеством тромбоцитов

**Ключевые слова:** SARS-CoV-2, COVID-19, коагулопатии, ОНМК, антикоагулянты

ORIGINAL RESEARCHES

Original article

## Correlation analysis of clinical and laboratory markers in COVID-19 and acute cerebrovascular accident

Yu.I. Vedenin, O.V. Shatalova, A.A. Shatalov ✉, A.Yu. Oreshkin, A.S. Nazaruk

Volgograd State Medical University, Volgograd, Russia

**Abstract.** Coagulopathies developing with COVID-19 are a serious problem. Increased fibrinogen levels, activation of coagulation, a direct damaging effect of the virus on the endothelium, and increased interaction of the platelet with the vascular endothelium play an important role in the development of thrombotic complications and the occurrence of acute cerebral circulatory disorders. Case histories of COVID-19 patients and those with secondary CHF were analysed. Among the biochemical blood parameters in COVID-19, an increased level of D-dimer, which reflects the severity of the course of coronavirus infection, as well as CRP and ferritin were revealed more frequently. **Results:** Among biochemical blood parameters in COVID-19, an increase in D-dimer level, which reflects the severity of the course of coronavirus infection, as well as CRP and ferritin, is more frequently detected. In correlation analysis, a positive correlation was observed between the level of ferritin, CRP and stage of CT as well as between the level of D-dimer and the number of platelets

**Keywords:** SARS-CoV-2, COVID-19, coagulopathies, stroke, anticoagulants.

### ВВЕДЕНИЕ

Пандемия COVID-19 характеризуется высокой заболеваемостью и смертностью во всем мире. Одна из основных мишеней SARS-CoV-2 – эндотелиальные клетки. SARS-CoV-2 непосредственно инфицирует макрофаги/моноциты, которые провоцируют воспаление путем высвобождения провоспалительных цитокинов, таких как фактор некроза опухоли альфа (ФНО-альфа), интерлейкины (ИЛ), и экспрессируют тканевой фактор. Активированные нейтрофилы выбрасывают нейтрофильные внеклеточные ловушки и нарушают анти-тромбогенность, повреждая гликокаликс. Тромбин является центральным медиатором, который активирует эндотелиальные клетки, вызывая провоспалительную

реакцию, протромботические изменения и активирует агрегацию тромбоцитов. Взаимодействие прямого повреждения эндотелия, вызванного вирусом, с дисрегуляцией воспалительного ответа и активацией факторов свертывания постулируется как ключевой фактор развития Covid-19-ассоциированного протромботического состояния [1, 2].

Таким образом, Covid-19 связан с повышенным риском венозных и артериальных тромботических событий [3, 4]. Частота венозных тромбозомболических осложнений у пациентов с COVID-19 в целом высока. Значительная часть из них приходится на ишемический инсульт [5]. Коагулопатия при COVID-19 характеризуется активацией системы свертывания

крови в виде значительного повышения концентрации D-димера и фибриногена в крови. Помимо того, наблюдается повышение воспалительных маркеров (ферритина и С-реактивного белка) [6].

По данным ретроспективного когортного исследования, частота развития ишемического инсульта на фоне COVID-19, подтвержденного методами визуализации, составляет 0,9 %. Пациенты также имели более высокий балл по шкале инсульта Национального института здравоохранения при поступлении, более высокие пиковые уровни D-димера и более высокую смертность [7].

По данным Bilaloglu и соавт., частота развития ишемического инсульта наблюдалась в 1,6 % всех тромботических событий [4].

Oxley и соавторы сообщили о случаях острого нарушения мозгового кровообращения (ОНМК) у молодых пациентов с COVID-19 с повышенным уровнем D-димера и фибриногена, причем у некоторых из этих пациентов не было факторов риска инсульта, что позволяет предположить, что COVID-19 вызывает ОНМК, способствуя гиперкоагуляции [8]. Тем не менее, в настоящее время недостаточно данных, чтобы доказать прямую связь тяжести COVID-19 и ОНМК.

Маркеры коагуляции (D-димер, фибриноген) и воспаления (ферритин и СРБ) у пациентов с COVID-19 среднетяжелого и тяжелого течения обычно превышают уровень референсных значений [9, 10]. В частности, повышение уровня циркулирующего D-димера является независимым предиктором смертности [11, 12, 13].

В многоцентровом исследовании Zhou с соавт. [9] было показано, что значение D-димера у пациентов, госпитализированных по поводу COVID-19, более 1,0 мкг/мл было тесно связано с более высокой смертностью (ОШ 18,4; 95%-й ДИ: 2,6–128,5;  $p = 0,003$ ). Однако значительные различия наблюдались во многих других переменных, которые не были включены в многомерную модель.

Wu С. и соавт. изучали связь D-димера с острым респираторным дистресс-синдромом (ОРДС). В когорте из 201 пациента с COVID-19 было показано, что исходный уровень D-димера был выше у пациентов с ОРДС, чем у пациентов без ОРДС. Точно также умершие пациенты с ОРДС имели более высокий уровень D-димера, чем выжившие. В двумерном анализе они отметили, что уровень D-димера был связан с ОРДС (ОР 1,03; 95%-й ДИ: 1,01–1,04;  $p < 0,001$ ) и смертностью у пациентов с ОРДС (ОР 1,02; 95%-й ДИ: 1,01–1,04,  $p = 0,002$ ), но без учета других вмешивающихся факторов [14]. Уровень D-димера может быть предиктором тяжести COVID-19, в том числе и летальности. Однако для подтверждения корреляции необходимы дополнительные исследования с поправкой на сопутствующие факторы.

Помимо повышения уровня D-димера при COVID-19 наблюдается повышение провоспалительных маркеров – СРБ, СОЭ, цитокинов (ИЛ-6, ФНО-альфа), особенно у пациентов с тяжелым течением заболевания [15, 16, 17]. Высвобождение провоспалительных цитокинов (ИЛ-6, ФНО-альфа), повреждение клеток, метаболический ацидоз и вторичное повреждение тканей являются гипотетически механизмами высокого уровня ферритина у больных COVID-19 [18]. В отдельных исследованиях сообщалось, что у пациентов с COVID-19 сывороточный ферритин коррелирует с тяжестью заболевания и его суррогатами (СРБ)

Таким образом, эндотелиальная дисфункция приводит к высокому уровню D-димера, тромбина и продуктов распада фибрина, тромбоцитопении и увеличению времени свертывания крови, что приводит к гипоксии и застою в легких, опосредованным тромбозом и окклюзией микрососудов, в дополнение к тромбозу. Несмотря на профилактику системных тромбоемболий, у ряда пациентов с COVID-19 все же развиваются тромботические явления [19]. Результаты опубликованных работ показывают, что лечебные дозы антикоагулянтов могут уменьшить тромботические осложнения [20, 21]. Но исследования с сопоставимым контролем не показали преимущества в отношении смертности [22]. Риск венозных тромбоемболических осложнений (ВТЭО) остается высоким даже при назначении стандартной антикоагулянтной терапии [23].

#### ЦЕЛЬ РАБОТЫ

Оценка корреляции лабораторных показателей пациентов со среднетяжелой и тяжелой степенью тяжести COVID-19 и вторичным ОНМК.

#### МЕТОДИКА ИССЛЕДОВАНИЯ

Выполнен ретроспективный анализ медицинской документации больных, находящихся на стационарном лечении в репрофилированной многопрофильной медицинской организации для оказания медицинской помощи больным новой коронавирусной инфекцией (COVID-19 и ОНМК).

Критериями включения больных в исследование являлись подтвержденный диагноз острого нарушения мозгового кровообращения и подтвержденное заболевание – новая коронавирусная инфекция.

Согласно цели данного исследования, для корреляционного анализа отобрано 13 из 1800 (0,7 %) историй болезни пациентов среднетяжелым и тяжелым течением COVID-19, у которых при поступлении диагностировано ОНМК по ишемическому типу. При анализе особенностей наблюдаемых пациентов по возрасту и полу установлено, что медиана возраста в группах мужчин и женщин составляла 68,0 и 73,2 года соответственно.

Большинство (9 случаев из 13) ишемических инсультов относились к инсультам тяжелого течения (NIHSS 22 – 4,2). Для верификации ишемического очага во всех случаях выполнялась КТ. Всем пациентам назначена фармакотерапия в соответствии действующими рекомендациями на момент исследования.

Статистический анализ проводился с использованием программы StatTech v. 2.6.5 (разработчик ООО «Статтех», Россия). Количественные показатели оценивались на предмет соответствия нормальному распределению с помощью критерия Шапиро – Уилка. Количественные показатели, имеющие нормальное распределение, описывались с помощью средних арифметических величин (M) и стандартных отклонений (SD), границ 95%-го доверительного интервала (95%-й ДИ). В случае отсутствия нормального распределения количественные данные описывались с помощью медианы (Me) и нижнего и верхнего квартилей (Q1 – Q3). Категориальные данные описывались с указанием абсолютных значений и процентных долей. Сравнение трех и более групп по количественному показателю, распределение которого отличалось от нормального, выполнялось с помощью критерия Краскела – Уоллиса, апостериорные сравнения – с помощью критерия Данна с поправкой Холма.

Направление и теснота корреляционной связи между двумя количественными показателями оценивались с помощью коэффициента ранговой корреляции Спирмена (при распределении показателей, отличных от нормального).

Прогностическая модель, характеризующая зависимость количественной переменной от факторов, разрабатывалась с помощью метода линейной регрессии.

**РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ  
И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ**

Анализ лабораторных показателей изучаемой когорты выявил отклонения по всем изученным биомаркерам. Биомаркеры, такие как высокий уровень С-реактивного белка и ферритина в сыворотке крови, являются неблагоприятными прогностическими факторами. Уровни СРБ положительно коррелируют с оценками по КТ. Другие нарушения коагуляции, такие как удлинение ПВ и АЧТВ, увеличение продуктов деградации фибрина, с тяжелой тромбоцитопенией, приводят к опасному для жизни синдрому диссеминированного внутрисосудистого свертывания крови (ДВС-синдром). Увеличение показателя ПВ ассоциируется с тяжестью состояния, является фактором риска развития ОРДС.

Таблица 1

**Лабораторные показатели, характеризующие состояние системы гемостаза при поступлении**

Показатель	M ± SD	Me	95%-й ДИ	Q1 – Q3	min	max	Референсные значения
СРБ, мг/л	159,09 ± 91,08	91,08	104,05	214,13	1,40	293,10	0–5
Ферритин, мкг/л	736,5 ± 461,8	461,8	457,5	1015,6	108,7	1534,0	13–150 (ж) 30–400 (м)
Д-димер, мкг/л	1,20	–	0,63	2,14	0,35	8,97	< 0,5
Тромбоциты, ×10 <sup>9</sup> /л	208	79	160	256	–	–	180–320
Фибриноген, г/л	4,28 ± 1,53	1,53	3,35	5,21	2,00	7,32	2–4
АЧТВ, с	35,1	–	31,0	88,4	23,5	281,0	20–40

Компьютерная томография (КТ) играет ключевую роль в определении наличия, характера и выраженности поражения легких, что позволяет прогнозировать клиническое течение заболевания, выявлять сопутствующие патологические изменения (наряду с другими инструментальными методами диагностики), своевременно диагностировать развитие осложнений, а также осуществлять объективный контроль эффективности лечения (табл. 2). Необходимо отметить, что развитие ОНМК при COVID-19 наблюдается и при незначительном поражении легких (КТ 1-й и 2-й степени).

Д-димер является основным фрагментом распада фибрина и рассматривается как биомаркер коагуляции и фибринолиза. Выполнен анализ показателя

Д-димера в зависимости от степени поражения легких по КТ (табл. 3). При анализе показателей Д-димера в зависимости от степени поражения легких не удалось установить статистически значимых различий (p = 0,647) (критерий Краскела – Уоллиса).

Таблица 2

**Степень поражения легких по данным КТ у больных COVID-19 и ОНМК**

Показатель	Категории	Абс.	%
КТ	КТ 1 ст.	4	30,8
	КТ 2 ст.	7	53,8
	КТ 3 ст.	1	7,7
	КТ 4 ст.	1	7,7

Таблица 3

**Уровень Д-димера у пациентов с COVID-19 и острым нарушением мозгового кровообращения в зависимости от степени поражения легких по данным компьютерной томографии (КТ)**

Показатель	Категории	Д-димер (мкг/мл)			p
		Me	Q1 – Q3	n	
КТ	КТ 1 ст.	1,23	0,72–3,27	4	0,647
	КТ 2 ст.	1,20	0,42–1,67	7	
	КТ 3 ст.	2,50	2,50–2,50	1	
	КТ 4 ст.	1,28	1,28–1,28	1	

Один из основных биомаркеров воспаления при COVID-19 – ферритин. Сывороточный ферритин отражает степень как хронической, так и острой воспалительной реакции в организме. Более высокий уровень ферритина свидетельствует об активированной моноцитарно-макрофагальной системе. При сопоставлении уровня ферритина в крови в зависимости от степени поражения легких (табл. 4) также не удалось установить статистически значимых различий ( $p = 0,264$ ) (критерий Краскела – Уоллиса).

Таблица 4

**Корреляция уровня ферритина и степени поражения легких при COVID-19 и ОНМК**

Показатель	Категории	Ферритин (Мкг/л)			p
		Me	Q1 – Q3	n	
КТ	КТ 1 ст.	277,8	269,7–406,2	4	0,264
	КТ 2 ст.	814,0	591,9–1319,1	7	
	КТ 3 ст.	707,0	707,0–707,0	1	
	КТ 4 ст.	996,8	996,8–996,8	1	

Результаты нашего исследования позволили установить высокие значения ферритина в зависимости от степени поражения легких при COVID-19 и ОНМК.

Возможно, индуцированная SARS-CoV-2 продукция провоспалительных цитокинов (например, IL-6, TNF- $\alpha$ ), которые, как известно, повышены при COVID-19, может способствовать синтезу ферритина на ранней стадии воспаления.

Наблюдается положительная корреляционная связь между уровнем ферритина и стадии КТ (рис. 1).

С-реактивный белок (СРБ) представляет собой показатель острой фазы, индуцируемый ИЛ-6, который продуцируется печенью. СРБ является чувствительным биомаркером при COVID-19. Повышение концентрации СРБ коррелирует со степенью тяжести поражения легких (рис. 2).

По данным КТ G. Lipri и соавт. (2020) было доказано, что количество тромбоцитов значимо ниже у пациентов с более тяжелым течением COVID-19 [24].

По данным авторов, при низком количестве тромбоцитов риск развития тяжелого течения процесса повышается в 5,1 раза.

По результатам нашего исследования наблюдаемая зависимость Д-димера от числа тромбоцитов положительно коррелирует у пациентов с COVID-19 и ишемическим инсультом (рис. 3).

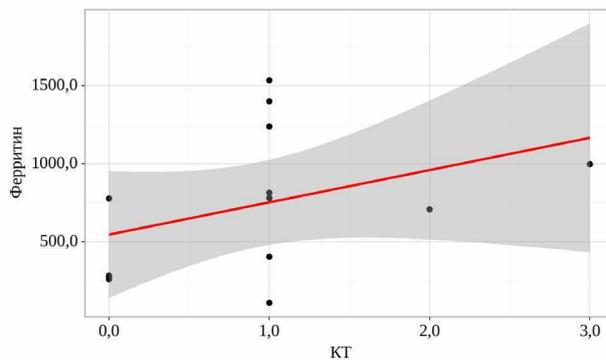


Рис. 1. Корреляционная связь между уровнем ферритина и стадиями поражения легких (КТ)

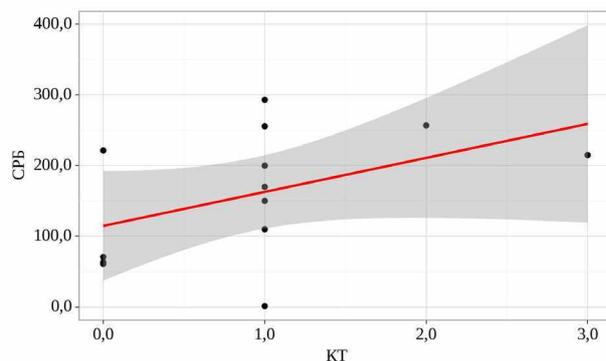


Рис. 2. Корреляционная связь между уровнем СРБ и стадиями поражения легких (по КТ)

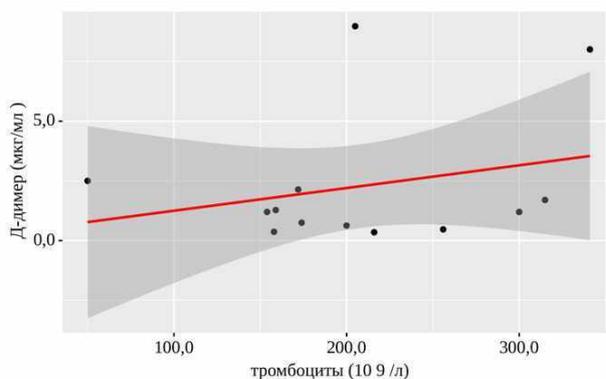


Рис. 3. Корреляционная связь между уровнем Д-димера и количеством тромбоцитов

По мере прогрессирования пандемии COVID-19 появляется все больше свидетельств того, что у пациентов с COVID-19 наблюдаются гиперкоагуляция и гиперфибринолиз, особенно у пациентов с тяжелой формой COVID-19; в основном это проявляется в повышении уровня Д-димера, тромбоцитопении и увеличении времени свертывания крови [25]. Исследования показали, что повышенный уровень Д-димера у пациентов с COVID-19 тесно связан с неблагоприятным прогнозом и высоким уровнем смертности [26], а антикоагулянтная терапия может эффективно снизить уровень смертности пациентов с COVID-19, если уровень Д-димера >3,0 мкг /мл.

Патогенез ОНМК при COVID-19 еще до конца не изучен. Было продемонстрировано, что пациенты с COVID-19 с вторичным ОНМК имели повышенный балл по шкале Национального института инсульта при поступлении, повышенный уровень Д-димера и неблагоприятный прогноз по сравнению с пациентами с инсультом без COVID-19, что позволяет предположить, что нарушение гемостаза играет важную роль в развитии ОНМК, вторичном по отношению к COVID-19.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Нарушения коагуляции играют важную роль в патогенезе возникновения острого нарушения кровообращения головного мозга при COVID-19. В структуре образования ишемического инсульта преобладают синдромы тромботической окклюзии крупных артерий. Острое инфекционное заболевание способствует развитию вариантов ишемического инсульта атеротромботического, кардиоэмболического и пародоксальной эмболии. При изучении коагулограммы крови выявлено повышение фибриногена крови, увеличение Д-димера крови, укорочение время свертывания крови. Наблюдаются также повышенные значения лабораторных показателей СРБ и ферритина, что соотносится с тяжестью заболевания. Поэтому коррекция системы коагуляции является составной частью комплексного лечения больных с острым нарушением мозгового кровообращения.

## СПИСОК ИСТОЧНИКОВ / REFERENCES

1. Leentjens J., van Naaps T.F., Wessels P.F. et al. COVID-19-associated coagulopathy and antithrombotic agents-lessons after 1 year. *Lancet Haematol.* 2021;8(7):e524–e533. doi: 10.1016/S2352-3026(21)00105-8.
2. Ackermann M., Verleden S.E., Kuehnel M. et al. Pulmonary vascular endothelialitis, thrombosis, and angiogenesis in COVID-19. *N Engl J Med.* 2020;383(2):120–8. doi: 10.1056/NEJMoa2015432.
3. Jiménez D., García-Sánchez A., Rali P. et al. Incidence of VTE and bleeding among hospitalized patients with coronavirus disease 2019: a systematic review and meta-analysis. *Chest.* 2021;159(3):1182–96. doi: 10.1016/j.chest.2020.11.005.
4. Bilaloglu S., Aphinyanaphongs Y., Jones S. et al. Thrombosis in hospitalized patients with COVID-19 in a New York City Health System. *JAMA.* 2020;324(8):799–801. doi: 10.1001/jama.2020.13372.
5. Lodigiani C., Iapichino G., Carenzo L. et al.; Humanitas COVID-19 Task Force. Venous and arterial thromboembolic complications in COVID-19 patients admitted to an academic hospital in Milan, Italy. *Thromb Res.* 2020;191:9–14. doi: 10.1016/j.thromres.2020.04.024.
6. Beyrouti R., Adams M.E., Benjamin L. et al. Characteristics of ischaemic stroke associated with COVID-19. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2020;91(8):889–91. doi: 10.1136/jnnp-2020-323586.
7. Yaghi S., Ishida K., Torres J. et al. SARS2-CoV-2 and Stroke in a New York Healthcare System. *Stroke.* 2020; 51(7):2002–11. doi: 10.1161/STROKEAHA.120.030335.
8. Oxley T.J., Mocco J., Majidi S. et al. Large-vessel stroke as a presenting feature of Covid-19 in the young. *N Engl J Med.* 2020;382(20):e60. doi: 10.1056/NEJMc2009787.
9. Zhou F., Yu T., Du R. et al. Clinical course and risk factors for mortality of adult in patients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study. *The Lancet.* 2020;395(10229):1054–62. doi: 10.1016/s0140-6736(20)30566-3.
10. Tang N., Li D., Wang X., Sun Z. Abnormal coagulation parameters are associated with poor prognosis in patients with novel coronavirus pneumonia. *J Thromb Haemost.* 2020; 18(4):844–7. doi: 10.1111/jth.14768.
11. Lippi G., Favaloro E. D-dimer is associated with severity of coronavirus disease 2019: a pooled analysis. *Thromb Haemost.* 2020;120(5):876–8. doi: 10.1055/s-0040-1709650.
12. Bikdeli B., Madhavan M.V., Jimenez D. et al. COVID-19 and thrombotic or thromboembolic disease: implications for prevention, antithrombotic therapy, and follow-up: JACC State-of-the-Art review. *J Am Coll Cardiol.* 2020;75(23):2950–73. doi: 10.1016/j.jacc.2020.04.031.
13. Zhang L., Yan X., Fan Q. et al. D-dimer levels on admission to predict in-hospital mortality in patients with Covid-19. *J Thromb Haemost.* 2020;18(6):1324–9. doi: 10.1111/jth.14859.
14. Wu C., Chen X., Cai Y. et al. Risk factors associated with acute respiratory distress syndrome and death in patients with coronavirus disease 2019 pneumonia in Wuhan, China. *JAMA Intern Med.* 2020;180(7):934–43. doi: 10.1001/jamainternmed.2020.0994.
15. Mulchandani R., Lyngdoh T., Kakkar A.K. Deciphering the COVID-19 cytokine storm: systematic review and meta-analysis. *Eur J Clin Invest.* 2021;51(1):e13429. doi: 10.1111/eci.13429.
16. Coomes E.A., Haghbayan H. Interleukin-6 in Covid-19: a systematic review and meta-analysis. *Rev Med Virol.* 2020;30(6):1–9. doi: 10.1002/rmv.2141.
17. Leisman D.E., Ronner L., Pinotti R. et al. Cytokine elevation in severe and critical COVID-19: a rapid systematic review, meta-analysis, and comparison with other inflammatory syndromes. *Lancet Respir Med.* 2020;8(12):1233–44. doi: 10.1016/S2213-2600(20)30404-5.
18. Lin Z., Long F., Yang Y. et al. Serum ferritin as an independent risk factor for severity in COVID-19 patients. *J Infect.* 2020;81(4):647–79. doi: 10.1016/j.jinf.2020.06.053.

19. Klok F.A., Kruij M.J.H.A., van der Meer N.J.M. et al. Incidence of thrombotic complications in critically ill ICU patients with COVID-19. *Thromb Res.* 2020;191:145–7. doi: 10.1016/j.thromres.2020.04.013.

20. Lachant D.J., Lachant N.A., Kouides P. et al. Chronic therapeutic anticoagulation is associated with decreased thrombotic complications in SARS-CoV-2 infection. *J Thromb Haemost.* 2020;18(10):2640–5. doi: 10.1111/jth.15032.

21. Llitjos J.F., Leclerc M., Chochois C. et al. High incidence of venous thromboembolic events in anticoagulated severe COVID-19 patients. *J Thromb Haemost.* 2020;18(7):1743–6. doi: 10.1111/jth.14869.

22. Tremblay D., van Gerwen M., Alsen M. et al. Impact of anticoagulation prior to COVID-19 infection: a propensity score-matched cohort study. *Blood.* 2020;136(1):144–7. doi: 10.1182/blod.2020006941.

23. Spiegelberg J.P., van Gelder M.M.H.J., Maas M.L. et al. Prior use of therapeutic anticoagulation does not protect against COVID-19 related clinical outcomes in hospitalized patients: A propensity score-matched cohort study. *Br J Clin Pharmacol.* 2021;87(12):4839–47. doi: 10.1111/bcp.14877.

24. Lippi G., Plebani M., Henry B.M. Thrombocytopenia is associated with severe coronavirus disease 2019 (COVID-19) infections: a meta-analysis. *Clin Chim Acta.* 2020;506:145–8. doi: 10.1016/j.cca.2020.03.022.

25. Han H., Yang L., Liu R. et al. Prominent changes in blood coagulation of patients with SARS-CoV-2 infection. *Clin Chem Lab Med.* 2020;58(7):1116–20. doi: 10.1515/cclm-2020-0188.

26. Yin S., Huang M., Li D., Tang N. Difference of coagulation features between severe pneumonia induced by SARS-CoV2 and non-SARS-CoV-2. *J Thromb Thrombolysis.* 2021;51(4):1107–10. doi: 10.1007/s11239-020-02105-8.

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

#### Информация об авторах

*Юрий Игоревич Веденин* – доктор медицинских наук, доцент, профессор кафедры хирургических болезней № 1, Институт непрерывного медицинского и фармацевтического образования, Волгоградский государственный медицинский университет, Волгоград, Россия; <https://orcid.org/0000-0001-9004-7694>

*Ольга Викторовна Шаталова* – доктор медицинских наук, профессор кафедры клинической фармакологии и интенсивной терапии, Волгоградский государственный медицинский университет, Волгоград, Россия; [shov\\_med@mail.ru](mailto:shov_med@mail.ru), <https://orcid.org/0000-0002-7311-4549>

*Андрей Александрович Шаталов* – кандидат медицинских наук, ассистент кафедры хирургических болезней № 1, Институт непрерывного медицинского и фармацевтического образования, Волгоградский государственный медицинский университет, Волгоград, Россия; [ashatalov-med@yandex.ru](mailto:ashatalov-med@yandex.ru), <https://orcid.org/0000-0002-8646-1515>

*Андрей Юлианович Орешкин* – кандидат медицинских наук, доцент кафедры хирургических болезней № 1, Институт непрерывного медицинского и фармацевтического образования, Волгоградский государственный медицинский университет, Волгоград, Россия; <https://orcid.org/0000-0002-5637-076X>

*Александр Сергеевич Назарук* – кандидат медицинских наук, доцент кафедры хирургических болезней № 1, Институт непрерывного медицинского и фармацевтического образования Волгоградский государственный медицинский университет, Волгоград, Россия; <https://orcid.org/0009-0004-7019-3167>

Статья поступила в редакцию 17.04.2023; одобрена после рецензирования 27.06.2023; принята к публикации 28.11.2023.

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

#### Information about the auth

*Yuri I. Vedenin* – MD, Associate Professor, Professor of the Department of Surgical Diseases No. 1, Institute of Continuing Medical and Pharmaceutical Education, Volgograd State Medical University, Volgograd, Russia; <https://orcid.org/0000-0001-9004-7694>

*Olga V. Shatalova* – Doctor of Medical Sciences, Professor of the Department of Clinical Pharmacology and Intensive Care, Volgograd State Medical University, Volgograd, Russia; [shov\\_med@mail.ru](mailto:shov_med@mail.ru), <https://orcid.org/0000-0002-7311-4549>

*Andrey A. Shatalov* – Candidate of Medical Sciences, Assistant of the Department of Surgical Diseases No. 1, Institute of Continuing Medical and Pharmaceutical Education, Volgograd State Medical University, Volgograd, Russia; [ashatalov-med@yandex.ru](mailto:ashatalov-med@yandex.ru), <https://orcid.org/0000-0002-8646-1515>

*Andrey Yu. Oreshkin* – Candidate of Medical Sciences, Associate Professor of the Department of Surgical Diseases No. 1, Institute of Continuing Medical and Pharmaceutical Education, Volgograd State Medical University, Volgograd, Russia; <https://orcid.org/0000-0002-5637-076X>

*Alexander S. Nazaruk* – Candidate of Medical Sciences, Associate Professor of the Department of Surgical Diseases No. 1, Institute of Continuing Medical and Pharmaceutical Education Volgograd State Medical University, Volgograd, Russia; <https://orcid.org/0009-0004-7019-3167>

The article was submitted 17.04.2023; approved after reviewing 27.06.2023; accepted for publication 28.11.2023.

## Фармакоэпидемиология артериальной гипертензии взрослого населения города Донецка, перенесшего COVID-19

О.С. Налётова, М.М. Алесинский ✉, С.В. Налётов, Е.Б. Сердюк, Е.Н. Налётова, Я.Ю. Галаева

Донецкий национальный медицинский университет имени М. Горького, Донецк, Россия

**Аннотация.** В статье представлена «Анкета для посетителей аптек, страдающих гипертонической болезнью», которая позволила выявить получаемую больными, перенесшими COVID-19, антигипертензивную фармакотерапию, а также уровень артериального давления до и после COVID-19. Анкетный опрос показал, что антигипертензивная фармакотерапия у больных гипертонической болезнью, проживающих в городе Донецке, недостаточно эффективна, а перенесенный COVID-19 привел к ухудшению контроля уровня артериального давления. Большинство больных не предприняли необходимых мер (посещение врача, соблюдение его рекомендаций по изменению антигипертензивной фармакотерапии).

**Ключевые слова:** гипертоническая болезнь, антигипертензивная фармакотерапия, перенесенный COVID-19, фармакоэпидемиологический анализ

ORIGINAL RESEARCHES

Original article

doi: <https://doi.org/10.19163/1994-9480-2023-20-4-142-146>

## Pharmacoepidemiology of arterial hypertension in adult population of Donetsk city with COVID-19

O.S. Nalotova, M.M. Alesinsky ✉, S.V. Nalotov, E.B. Serdiuk, E.N. Nalotova, Ya.Yu. Galayeva

M. Gorky Donetsk National Medical University, Donetsk, Russia

**Abstract.** The article presents the “Questionnaire for visitors to pharmacies suffering from hypertension”, which made it possible to identify the antihypertensive pharmacotherapy received by patients, the history of COVID-19, as well as the level of blood pressure before and after COVID-19. The questionnaire survey showed that antihypertensive pharmacotherapy in patients with hypertension living in the city of Donetsk is not effective enough, and the transferred COVID-19 led to a deterioration in blood pressure control. Most patients did not take the necessary measures (visiting a doctor, following his recommendations for changing antihypertensive pharmacotherapy).

**Keywords:** arterial hypertension, antihypertensive pharmacotherapy, transferred COVID-19, pharmacoepidemiological analysis

### ВВЕДЕНИЕ

Артериальная гипертензия (АГ) на протяжении многих десятилетий остается ведущей проблемой кардиологии. Именно АГ во многом определяет структуру сердечно-сосудистой заболеваемости (ССЗ) и смертности, которая в большинстве стран достигает 50–55 % в структуре общей летальности [1]. В большинстве случаев (90–95 %) врач не может указать ведущую причину повышения артериального давления (АД). В этом случае АГ определяется как первичная АГ или гипертоническая болезнь (ГБ). Патогенетическая лекарственная терапия остается основным методом лечения больных ГБ. Врачи отдают предпочтение антигипертензивным лекарственным средствам (АГЛС), моделирующим активность симпатoadреналовой и ренин-ангиотензин-альдостероновой систем, системы транспорта  $Ca^{2+}$  и  $Na^{+}$ . При этом далеко не все используемые

АГЛС способны оказывать благоприятное воздействие на эндотелий сосудов, дисфункция которого играет, пожалуй, ключевую роль в формировании и прогрессировании АГ. Дефекты фармакотерапии ГБ снижают ее эффективность, ухудшают исходы заболевания, а иногда и повышают ее стоимость. Это позволяет рассматривать низкое качество фармакотерапии как самостоятельную причину смертности населения, наряду с другими причинами.

В марте 2020 г. жизнь во всем мире кардинально изменилась. Всемирная организация здравоохранения объявила о пандемии новой коронавирусной инфекции (COVID-19), которая была вызвана одноцепочечным РНК-вирусом SARS-CoV-2. При тяжелом течении инфекции некоторые авторы описывают развитие диссеминированного внутрисосудистого свертывания крови [2]. Ряд исследователей указывают на то, что при тяжелых формах течения COVID-19 выявляется

статистически достоверная связь между наличием микротромбов в сосудах легких, нарушениями коагуляционного баланса и поражением эндотелия сосудов [2, 3, 4, 5, 6, 7]. Надо полагать, что фактор перенесенного COVID-19 не может не отразиться на эффективности лечения больных ГБ.

Ситуация усложняется еще тем, что в последние 7–8 лет в Донецкой Народной Республике (ДНР) фармацевтический рынок в целом, и АГЛС в частности, претерпел кардинальные изменения. Прекратилась поставка медикаментов из Украины. Потребности фармацевтического рынка довольно быстро были восполнены поставками из Российской Федерации. В то же время это вызвало необходимость всем (врачам, провизорам и пациентам) переориентироваться на новый реестр АГЛС, так как торговые названия изменились. Возникшая гуманитарная ситуация не могла не повлиять на фармакоэпидемиологический аспект проблемы ГБ [6].

Фармакоэпидемиологический анализ структуры назначений АГЛС позволяет оценить эффективность проводимой антигипертензивной терапии (АГТ), а также определить подходы к ее коррекции. Одним из наиболее информативных подходов в таких исследованиях является изучение применения АГЛС в популяции, что позволяет выявить эффективное лечение ГБ. Данный подход более правильный с точки зрения планирования мер по улучшению контроля АД на популяционном уровне [8, 9].

#### Анкета для посетителей аптек, страдающих гипертонической болезнью

Уважаемый житель г. Донецка, Вам предлагается заполнить анкету, благодаря которой мы можем получить важную информацию о лечении больных гипертонической болезнью и наметить мероприятия для его улучшения. Вся полученная информация будет доступна только специалистам (врачам и провизорам). Большое спасибо за участие!

Укажите Ваш пол	Мужской	Женский
Укажите Ваш возраст (полных лет)		
Укажите, сколько лет Вы страдаете гипертонической болезнью		
Укажите, как часто Вы посещаете своего лечащего врача по поводу гипертонической болезни:	раз в месяц _____; раз в полгода _____; раз в год _____; другой вариант _____.	
Укажите названия лекарственных препаратов, которые Вы принимаете для снижения артериального давления:	_____ _____ _____ _____.	
Кто рекомендовал Вам эти препараты?	Врач	
	Да	Нет
	Знакомые/друзья	
	Да	Нет
	Узнал из интернета	
	Да	Нет
	Сам знаю, как лечиться	
	Да	Нет

#### ЦЕЛЬ РАБОТЫ

Провести фармакоэпидемиологический анализ АГТ, принимаемой жителями г. Донецка, страдающими ГБ и перенесшими COVID-19, оценить дефекты фармакотерапии.

#### МЕТОДИКА ИССЛЕДОВАНИЯ

С целью достижения поставленной цели, нами был разработана анкета (см. ниже) для посетителей аптек, которую, по согласованию с руководством аптек, провизоры предлагали заполнить при покупке АГЛС. Опрос посетителей аптек г. Донецка проводился с декабря 2020 по февраль 2022 гг.

Анкетный опрос респондентов позволял выявить пол, возраст, продолжительность заболевания ГБ, принимаемые лекарственные препараты (ЛП), уровень АД. В результате опроса выявлялась информация о частоте посещения врача, а также кем была назначена (рекомендована) АГТ. Опросник также включал информацию о перенесенном COVID-19, сроках реконвалесценции, влиянии перенесенного COVID-19 на показатели АД, а также мероприятиях по лечению ГБ после COVID-19.

По результатам анкетного опроса определялась частота назначения фармакологических групп, а также индивидуальных АГЛС. Эффективность проводимого лечения оценивалась по уровню АД. Количественные данные представлены в формате M (SD), где M – среднее арифметическое и SD – стандартное отклонение, а также в формате абсолютных чисел [4, 10].

Окончание анкеты

Укажите, пожалуйста, уровень артериального давления, который у Вас обычно отмечается		
В период пандемии Вы перенесли COVID-19?	да	нет
Диагноз COVID-19 был поставлен врачом?	да	нет
Ваше лечение при COVID-19 проходило	дома	в стационаре
Сколько времени прошло с момента выздоровления от COVID-19?	до 6 месяцев	более 6 месяцев
Вы отмечаете, что после перенесенного COVID-19, артериальное давление стало труднее контролировать?	да	нет
Укажите, пожалуйста, уровень артериального давления, который Вы стали отмечать после COVID-19		
Вы обращались к врачу с возникшей проблемой контроля артериального давления?	да	нет
Вы изменяли лекарственную терапию по поводу гипертонической болезни после перенесенного COVID-19?	да	нет
Изменение лекарственной терапии по поводу гипертонической болезни после COVID-19 было рекомендовано врачом?	да	нет
Вы хотели бы принять участие в программе повышения эффективности лечения гипертонической болезни?	Если «ДА», укажите, пожалуйста, Ваши номер телефона, имя и отчество:	

**РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ  
И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ**

Таблица 1

Всего в анкетном опросе приняли участие 1 118 респондентов в возрасте от 45 до 72 лет; средний возраст составил 58,6 (4,2) года. Мужчин было 537 (48,0 %) – 1-я группа, женщин – 581 (52,0%) – 2-я группа.

Данные, представленные в табл. 1, свидетельствуют о том, что в аптеку для приобретения АГЛС обращаются больные, страдающие АГ довольно продолжительное время (7–10 лет). Принимаемая больными АГТ неэффективна, о чем свидетельствуют уровни систолического АД (САД) и диастолического АД (ДАД), которые существенно превышают (табл. 1) показатели рекомендованного АД (<140/90 мм рт. ст.). Средние их значения составляют у мужчин – 148,9 (4,6) и 85,5 (1,6) мм рт. ст., а у женщин – 149,5 (4,3) и 83,3 (2,5) мм рт. ст. (САД и ДАД соответственно).

Согласно данным, полученным из анкет, 248 (46,2 %) мужчин и 262 (45,1 %) женщины перенесли COVID-19; большинство из них три-шесть месяцев назад. Из числа больных ГБ, перенесших COVID-19, большинство (92–95 %) отметило ухудшение контроля АД: 234 мужчины и 241 женщина. Лишь 16 мужчин и 21 женщина (6,5–8,7 %) из них обратились к врачу по поводу ненадлежащего контроля АД. Еще меньшее количество больных внесли изменение в АГТ (табл. 2).

Важно отметить, что потенциальную готовность к участию в программе повышения эффективности АГТ высказали достаточно большое количество респондентов.

**Характеристика контингента,  
принявшего участие в опросе, М (SD)**

Мужчины (n = 537)	Женщины (n = 581)
Продолжительность заболевания ГБ, лет	
7,9 (2,4)	9,7 (3,7)
Показатели САД, мм рт. ст. (до COVID-19)	
148,9 (4,6)	149,5 (4,3)
Показатели ДАД, мм рт. ст. (до COVID-19)	
85,5 (1,6)	83,3 (2,5)
Число респондентов, указавших на перенесенный COVID-19, абс.	
248	262
Сроки перенесенного COVID-19, мес.	
4,1 (1,8)	4,1 (1,8)
Число респондентов, отметивших ухудшение контроля АД после перенесенного COVID-19, абс.	
234	241
Показатели САД, мм рт. ст. (после перенесенного COVID-19)	
153,6 (5,2)	155,1 (4,2)
Показатели ДАД, мм рт. ст. (после перенесенного COVID-19)	
86,5 (1,6)	85,8 (2,5)
Число респондентов, обратившихся к врачу по поводу ухудшения контроля АД, абс.	
16	21
Число респондентов, изменивших АГТ после перенесенного COVID-19, абс.	
11	15
Число респондентов, давших согласие принять участие в программе повышения эффективности лечения гипертонической болезни, абс.	
187	214

Таблица 2

Количество АГЛС, принимаемых респондентами  
в сутки, абс. (%)

Количество принимаемых АГЛС	Мужчины (n = 537)	Женщины (n = 581)
3	15 (2,8)	26 (4,5)
2	91 (16,9)	99 (17,0)
1	414 (77,1)	435 (74,9)
0	17 (3,2)	21 (3,6)

Анализ проводимой респондентами АГТ показал, что ее «лидером» является эналаприл, который принимают 30,6 % респондентов. Остальные позиции в «лидирующей пятёрке» распределились следующим образом: лизиноприл – 16,2 %; бисопролол – 15,1 %; амлодипин – 14,4 %; каптоприл – 7,6 %. Далее следуют: фуросемид – 3,6 %, лосартан – 3,4 %, метопролол – 2,5 %, вальсартан – 1,3 %, небиволол – 1,2 %, нифедипин – 1,1 %, торасемид – 0,7 %, кандесартан – 0,9 %, периндоприл – 0,6 %, атенолол – 0,5 %, индапамид – 0,3 % и др.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Недостаточная эффективность АГТ, принимаемой проживающими в г. Донецке больными ГБ, в существенной степени является следствием перенесенного COVID-19 и некорректностью проводимого лечения (преимущественно монотерапия). С целью преодоления данной ситуации необходим поиск дополнительных фармакотерапевтических возможностей коррекции дисфункции эндотелия у данного контингента больных.

## СПИСОК ИСТОЧНИКОВ

1. Налётова О.С., Алесинский М.М., Налётов С.В., Белевцова Э.Л. Фармакоэпидемиология артериальной гипертензии взрослого населения города Донецка. *Университетская клиника*. 2021;4(41):16–20.
2. Игнатенко Г.А., Налётов С.В., Налётова Е.Н. и др. Дисфункция эндотелия у больных гипертонической болезнью, перенесших COVID-19. *Архив клинической и экспериментальной медицины*. 2022;2(31):127–131.
3. Ачилов А.А., Баранов А.В., Ачилова Ш.А. и др. Оптимизация комплексного лечения больных с тяжелой степенью артериальной гипертензии. *Клиническая геронтология*. 2021;1(27):76–82.
4. Ионов М.В., Жукова О.В., Звартау Н.Э., Конради А.О. Телемедицинское наблюдение и дистанционное консультирование пациентов с неконтролируемой артериальной гипертензией. *Терапевтический архив*. 2021;1(93):30–40.
5. Карташова Э.Ш., Батищева Г.А., Жданова О.А., Шарапова Ю.А. Фармакоэпидемиология назначений антигипертензивных препаратов врачами воронежской обла-

сти в сравнении с результатами исследования пифагор IV. *Российский медико-биологический вестник имени академика И. П. Павлова*. 2021;4(29):475–482.

6. Лебедева О.Д., Ачилов А.А. Использование недиакантозных методов в лечении больных артериальной гипертензией. *Acta Medica Eurasica*. 2021;3:10–17.

7. Налётов С.В., Налётова Е.Н., Коровка И.А. и др. Коррекция дисфункции эндотелия: кверцетин или дигидрокверцетин? (обзор литературы). *Вестник неотложной и восстановительной хирургии*. 2022;1(7):164–174.

8. Налётов С.В., Налётова О.С., Коровка И.А. и др. Фармакоэкономический анализ антигипертензивной фармакотерапии, включающей кверцетин/дигидрокверцетин, у больных гипертонической болезнью. *Вестник неотложной и восстановительной хирургии*. 2022;7(3):190–198.

9. Ходжакулиев Б.Г., Оразкычев О.А., Ходжагельдыев Т., Курдова М.К. Фармакоэпидемиология применения антигипертензивных препаратов семейными врачами. *Евразийский кардиологический журнал*. 2020;3:94–99. doi: 10.38109/2225-1685-2020-3-94-99.

10. Лях Ю.Е. и др. Основы компьютерной биостатистики: анализ информации в биологии, медицине и фармации статистическим пакетом MedStat. Донецк: Папакица Е. К., 2006. 214 с.

## REFERENCES

1. Naletova O.S., Alesinsky M.M., Naletov S.V., Belevtsova E.L. Pharmacoepidemiology of arterial hypertension of the adult population of Donetsk. *Universitetskaya klinika = University Hospital*. 2021;4(41):16–20. (In Russ.)
2. Ignatenko G.A., Naletov S.V., Naletova E.N. et al. Endothelial dysfunction in hypertensive patients who have undergone COVID-19. *Arkhiv klinicheskoi i eksperimental'noi meditsiny = Archive of Clinical and Experimental Medicine*. 2022;2(31):127–131. (In Russ.)
3. Achilov A.A., Baranov A.V., Achilova S.A. et al. Optimization of complex treatment of patients with severe arterial hypertension. *Klinicheskaya gerontologiya = Clinical gerontology*. 2021;1(27):76–82. (In Russ.)
4. Ionov M.V., Zhukova O.V., Zvartau N.E., Konradi A.O. Telemedicine surveillance and remote counseling of patients with uncontrolled hypertension. *Terapevticheskii arkhiv = Therapeutic archive*. 2021;1(93):30–40. (In Russ.)
5. Kartashova E.Sh., Batishcheva G.A., Zhdanova O.A., Sharapova Yu.A. Pharmacoepidemiology of prescriptions of antihypertensive drugs by doctors of the Voronezh region in comparison with the results of the study of Pythagoras IV. *Rossiiskii mediko-biologicheskii vestnik imeni akademika I. P. Pavlova = I.P. Pavlov Russian Medical Biological Herald*. 2021;4(29):475–482. (In Russ.)
6. Lebedeva O.D., Achilov A.A. Use of non-drug methods in the treatment of patients with arterial hypertension. *Acta Medica Eurasica*. 2021;3:10–17. (In Russ.)
7. Naletov S.V., Naletova E.N., Korovka I.A. et al. Correction of endothelial dysfunction: quercetin or dihydroquercetin?

(literature review). *Vestnik neotlozhnoi i vosstanovitel'noi khirurgii = Bulletin of Emergency and Restorative Surgery*. 2022;1(7):164–174. (In Russ.).

8. Naletov S.V., Naletova OS, Korovka I.A. et al. Pharmacoeconomic analysis of antihypertensive pharmacotherapy including quercetin/dihydroquercetin in hypertensive patients. *Vestnik neotlozhnoi i vosstanovitel'noi khirurgii = Bulletin of Emergency and Restorative Surgery*. 2022;7(3):190–198. (In Russ.).

9. Khojakuliev B.G., Orazgylyjov O.A., Khojageldiev T., Kurdova M.K. Pharmacoeconomic analysis of using of antihypertensive drugs by family physicians. *Evrasiiskii kardiologicheskii zhurnal = Eurasian Heart Journal*. 2020;3:94–99. (In Russ.) doi: 10.38109/2225-1685-2020-3-94-99.

10. Lyah J.E. et al. Fundamentals of Computer Biostatistics: Information Analysis in Biology, Medicine and Pharmacy by the MedStat Statistical Package. Donetsk, Papakitsa E.K. Publ., 2006. 214 p. (In Russ.).

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

#### Информация об авторах

*Ольга Сергеевна Налётова* – доктор медицинских наук, доцент, профессор кафедры фармакологии и клинической фармакологии имени профессора И.В. Комиссарова, Донецкий национальный медицинский университет имени М. Горького, Донецк, Россия; <https://orcid.org/0000-0002-3646-5227>, [olganalotova1989@gmail.com](mailto:olganalotova1989@gmail.com)

*Михаил Мигранович Алесинский* – кандидат фармацевтических наук, доцент, доцент кафедры фармакологии и клинической фармакологии имени профессора И.В. Комиссарова, Донецкий национальный медицинский университет имени М. Горького, Донецк, Россия; [naruto249945@mail.ru](mailto:naruto249945@mail.ru), <https://orcid.org/0009-0004-9523-1676>

*Сергей Васильевич Налётов* – доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой фармакологии и клинической фармакологии имени профессора И.В. Комиссарова, Донецкий национальный медицинский университет имени М. Горького, Донецк, Россия; [sergiy.nalotov@gmail.com](mailto:sergiy.nalotov@gmail.com), <https://orcid.org/0000-0003-2980-0258>

*Елена Богдановна Сердюк* – ассистент кафедры фармакологии и клинической фармакологии имени профессора И.В. Комиссарова, Донецкий национальный медицинский университет имени М. Горького, Донецк, Россия; [elena.98.98@internet.ru](mailto:elena.98.98@internet.ru), <https://orcid.org/0009-0005-0145-9715>

*Елена Николаевна Налётова* – доктор медицинских наук, доцент, профессор кафедры фармакологии и клинической фармакологии имени профессора И.В. Комиссарова, Донецкий национальный медицинский университет имени М. Горького, Донецк, Россия; [olena.nalotova@gmail.com](mailto:olena.nalotova@gmail.com), <https://orcid.org/0009-0000-5379-9651>

*Яна Юрьевна Галаева* – кандидат медицинских наук, доцент, доцент кафедры фармакологии и клинической фармакологии имени профессора И.В. Комиссарова, Донецкий национальный медицинский университет имени М. Горького, Донецк, Россия; [yana.galayeva@gmail.com](mailto:yana.galayeva@gmail.com), <https://orcid.org/0009-0003-0779-6523>

Статья поступила в редакцию 21.08.2023; одобрена после рецензирования 12.11.2023; принята к публикации 28.11.2023.

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

#### Information about the authors

*Olga S. Nalotova* – Doctor of Medical Sciences, Associate Professor, Professor of the Department of Pharmacology and Clinical Pharmacology named after Professor I.V. Komissarov, M. Gorky Donetsk National Medical University, Donetsk, Russia; <https://orcid.org/0000-0002-3646-5227>, [olganalotova1989@gmail.com](mailto:olganalotova1989@gmail.com)

*Mikhail M. Alesinsky* – Candidate of Pharmaceutical Sciences, Associate Professor, Associate Professor of the Department of Pharmacology and Clinical Pharmacology named after Professor I.V. Komissarov, M. Gorky Donetsk National Medical University, Donetsk, Russia; [naruto249945@mail.ru](mailto:naruto249945@mail.ru), <https://orcid.org/0009-0004-9523-1676>

*Sergey V. Nalotov* – Doctor of Medical Sciences, Professor, Head of the Department of Pharmacology and Clinical Pharmacology named after Professor I.V. Komissarov, M. Gorky Donetsk National Medical University, Donetsk, Russia; [sergiy.nalotov@gmail.com](mailto:sergiy.nalotov@gmail.com), <https://orcid.org/0000-0003-2980-0258>

*Elena B. Serdyuk* – Assistant Professor I.V. Komissarov Department of Pharmacology and Clinical Pharmacology, M. Gorky Donetsk National Medical University, Donetsk, Russia; [elena.98.98@internet.ru](mailto:elena.98.98@internet.ru), <https://orcid.org/0009-0005-0145-9715>

*Elena N. Nalotova* – Doctor of Medical Sciences, Associate Professor, Professor of the Department of Pharmacology and Clinical Pharmacology named after Professor I.V. Komissarov, M. Gorky Donetsk National Medical University, Donetsk, Russia; [olena.nalotova@gmail.com](mailto:olena.nalotova@gmail.com), <https://orcid.org/0009-0000-5379-9651>

*Yana Yu. Galaeva* – Candidate of Medical Sciences, Associate Professor, Associate Professor of the Department of Pharmacology and Clinical Pharmacology named after Professor I.V. Komissarov, M. Gorky Donetsk National Medical University, Donetsk, Russia; [yana.galayeva@gmail.com](mailto:yana.galayeva@gmail.com), <https://orcid.org/0009-0003-0779-6523>

The article was submitted 21.08.2023; approved after reviewing 12.11.2023; accepted for publication 28.11.2023.

## Пространственное распределение протеогликанов суставного хряща в условиях внутрисуставного введения аллогенных белков сурфактанта в эксперименте у крыс

П.А. Крылов<sup>1</sup>✉, И.М. Романова<sup>1</sup>, Е.Д. Великанова<sup>1</sup>, П.А. Зыбинская<sup>1</sup>,  
А.А. Абдулова<sup>1</sup>, В.Л. Загребин<sup>2</sup>, В.В. Новочадов<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Волгоградский государственный университет, Волгоград, Россия

<sup>2</sup> Волгоградский государственный медицинский университет, Волгоград, Россия

**Аннотация.** В настоящее время во всем мире ведутся разработки новых препаратов для вискозаплементарной терапии. При этом крайне мало работ, посвященных изучению пространственного распределения протеогликанов суставного хряща после применения препаратов. Белки легочного сурфактанта, которые обладают схожими лубрикативными функциями с протеогликанами суставного хряща, являются возможными перспективными веществами для вискозаплементарной терапии. Цель исследования – изучить влияние смеси аллогенных белков сурфактанта (САБС) на пространственное распределение протеогликанов и экспрессию ИЛ-1 в суставном хряще после их внутрисуставного введения. Для оценки пространственного распределения протеогликанов проводились морфологические и иммуногистохимические исследования с использованием антител к агрекану и лубрицину, а для выявления возможного провоспалительного процесса применялись антитела к ИЛ-1. Через 3 недели после внутрисуставного введения САБС толщина суставного хряща и рельеф суставной поверхности не изменились в сравнении с интактными крысами. При этом после введения САБС было зафиксировано уменьшение числа иммунопозитивных хондроцитов к агрекану в промежуточной зоне суставного хряща и увеличение к ИЛ-1. Полученные данные в ходе исследования могут быть использованы для дальнейших исследований САБС в условиях экспериментального остеоартроза.

**Ключевые слова:** морфология, белки сурфактанта, суставной хрящ, агрекан, лубрицин, ИЛ-1, крыса

**Финансирование.** Исследование выполнено при поддержке гранта Президента РФ для молодых ученых кандидатов наук МК-199.2022.1.4.

ORIGINAL RESEARCHES

Original article

## Spatial distribution proteoglycans articular cartilage of femoral condyles and tibial plateau in experimental osteoarthritis in rats

P.A. Krylov<sup>1</sup>✉, I.M. Romanova<sup>1</sup>, E.D. Velikanova<sup>1</sup>, P.A. Zybinskaya<sup>1</sup>,  
A.A. Abdulova<sup>1</sup>, V.L. Zagrebina<sup>2</sup>, V.V. Novochadov<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Volgograd State University, Volgograd, Russia

<sup>2</sup> Volgograd State Medical University, Volgograd, Russia

**Abstract.** Currently, worldwide research is being conducted on the development of new drugs for viscosupplementation therapy. However, there are a very few studies dedicated to the spatial distribution of proteoglycans in articular cartilage after the use of these drugs. Pulmonary surfactant proteins, which have lubricative functions similar to those of articular cartilage proteoglycans, are possible promising substances for viscosupplementation therapy. The aim of this study is to investigate the effect of a mixture of allogenic surfactant proteins (MASP) on the spatial distribution of proteoglycans and the expression of IL-1 in articular cartilage after their intra-articular injection. Morphological and immunohistochemical studies were conducted using antibodies to aggrecan and lubricin to assess the spatial distribution of proteoglycans, and antibodies to IL-1 were used to identify potential pro-inflammatory processes. Three weeks after intra-articular injection of MASP, the thickness of the articular cartilage and the relief of the joint surface did not change compared to intact rats. However, a decrease in the number of immunopositive chondrocytes to aggrecan in the intermediate zone of the articular cartilage and an increase in IL-1 were observed after MASP injection. The obtained data during the study can be used for further research on MASP in the conditions of experimental osteoarthritis.

**Keywords:** morphology, surfactant protein, articular cartilage, aggrecan, lubricin, IL-1, rat

**Funding.** The study was supported by a grant from the President of the Russian Federation for young scientists candidates of sciences МК-199.2022.1.4.

Остеоартроз (ОА) – одно из самых распространенных заболеваний в мире [1, 2]. На развитие ОА влияет большое число разных факторов, одним

из которых является высокая физическая нагрузка на опорно-двигательную систему [3]. В клинической практике широкое распространение при лечении ОА

получила вискозапплементарная терапия [4]. В данной работе уделяется внимание белкам сурфактанта, выполняющим лубрикативную функцию в легочных альвеолах. Выбор этих белков был основан на биомиметическом принципе по отношению к лубрицину. В состав легочного сурфактанта человека входят 4 белка: SP-A, SP-B, SP-C, SP-D. Согласно нашим предыдущим исследованиям, на основе анализа структурной гомологии, было определено, что на лубрикативные свойства синовиальной жидкости могут оказывать влияние только SP-B, SP-C, SP-D [5]. Также особенности строения суставного хряща и наличие протеогликанов обеспечивают ему определенную защиту к избыточным механическим нагрузкам [6]. Среди протеогликанов особый интерес представляют такие белки, как лубрицин и агрекан, поскольку именно их баланс, по современным представлениям, определяет прочностные и трибологические свойства суставного хряща [7].

Исходя из вышесказанного, открытым остается вопрос, могут ли аллогенные белки сурфактанта привести к развитию воспалительного процесса, в частности, к экспрессии ИЛ-1, а также привести к изменению пространственного распределения лубрицина и агрекана в суставном хряще при их внутрисуставном введении.

### ЦЕЛЬ РАБОТЫ

Изучить влияние аллогенных белков сурфактанта на пространственное распределение лубрицина, агрекана и экспрессию ИЛ-1 в суставном хряще.

### МЕТОДИКА ИССЛЕДОВАНИЯ

Образцы суставного хряща были взяты у 12 самцов белых крыс линии Wistar, массой 150–200 г. Все манипуляции проводили в соответствии с этическими нормами, изложенных в «Правилах проведения работ с использованием экспериментальных животных» и Директиве 2010/63/EU Европейского парламента и Совета Европейского Союза по охране животных, используемых в научных целях. Выведение животных осуществляли с помощью внутрибрюшинного введения десятикратной дозы препарата «Рометар», Россия (200 мг/кг массы).

У шести крыс контрольной группы были взяты 12 коленных суставов для исследования в интактном состоянии. В первой экспериментальной группе, состоящей из шести крыс, также были взяты 12 коленных суставов, где внутрисуставно вводилась смесь аллогенных белков (САБС), состоящая из SP-D (RPB039Hu01, Cloud-Clone, Китай), SP-B (RPB622Hu01, Cloud-Clone, Китай) и SP-C человека (RPB623Hu01, Cloud-Clone, Китай) в концентрации 1 мг/мл. Животных из каждой группы выводили спустя 3 недели.

Материал фиксировали в 10%-м растворе забуференного формалина и декальцинировали по стан-

дартной методике с помощью раствора трилона Б. Срезы коленного сустава толщиной 3–5 мкм были получены с помощью ротационного микротомы Leica RM 2125 RTS (Leica, США) и помещены на предметные стекла, предварительно обработанные адгезивом (БиоВитрум, Россия). Окраску препаратов осуществляли сафранином О.

Выявление протеогликанов и ИЛ-1 в суставном хряще проводили с помощью иммуногистохимического исследования. В работе были использованы первичные антитела кролика к лубрицину 1:50 (DF13331, Affinity Biosciences, Китай [RRID: AB\_2846350]), агрекану (DF7561 Affinity Biosciences, Китай [RRID: AB\_2841055]) и ИЛ-1 (DF6893 Affinity Biosciences, Китай [RRID: AB\_2838852]) крысы. Также использовались вторичные антитела козы против антител кролика с пероксидазной меткой (S0001, Affinity Biosciences, Китай [RRID: AB\_2839429]) в разведении 1:50 для всех антител. Набор DAB Chromogen (IS046, Cloud-Clone Corp., Китай) использовался для визуализации иммунопозитивного материала.

Анализ полученных изображений гистологических препаратов с помощью цифровой камеры для микроскопа TourCam (TourTek, Китай) осуществлялся с использованием программы в свободном доступе ImageJ v. 1.53t (National Institutes of Health, США). Морфометрия суставного хряща включала измерение радиальной толщины хряща (мкм), рельефа суставной поверхности (усл. ед.), численной плотности хондроцитов ( $1/\text{мм}^3$ ) поверхностной зоны. Иммуногистохимическую реакцию с агреканом, лубрицином и ИЛ-1 в цитоплазме, межклеточном пространстве и ЭЦМ оценивали путем расчета доли иммунопозитивных клеток (%). Количественные данные обрабатывали с помощью программы Statistica 12.0 (StatSoftInc., США). Для доказательства достоверности различий был применен критерий Манна – Уитни для двух независимых выборок ( $p < 0,05$ ).

### РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

У интактных крыс при окраске сафранином О не было выявлено элементов разрушения суставного хряща. Суставная поверхность имела гладкий рельеф и наблюдалась типичная локализация хондроцитов, согласно зональной структуре суставного хряща (рис. 1А). На третьей неделе после внутрисуставного введения САБС каких-либо повреждений суставного хряща выявлено не было, как и у интактной группы (рис. 1Б).

Результаты морфометрии суставного хряща до и после внутрисуставного введения САБС представлены в таблице. У крыс через три недели после введения САБС толщина суставного хряща была выше на 5 %

по сравнению с величиной показателя у интактных животных ( $p > 0,05$ ). При анализе рельефа суставной поверхности не было выявлено различий между исследуемыми группами ( $p > 0,05$ ). В эксперименталь-

ной группе численная плотность клеток поверхностной зоны суставного хряща была в 1,4 раза меньше в сравнении с величиной показателя у интактных крыс ( $p > 0,05$ ).

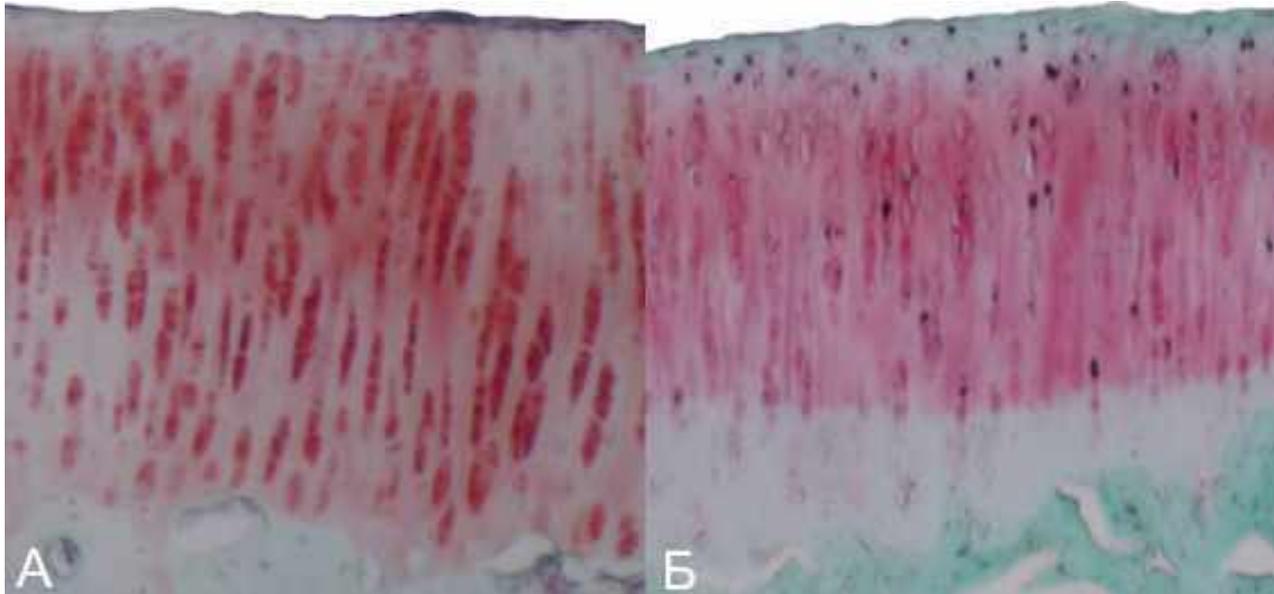


Рис. 1. Суставной хрящ:

А – интактное состояние; Б – через три недели после внутрисуставного введения САБС. Окрашивание сафранином О,  $\times 40$

**Анализ морфометрических параметров суставного хряща до и после внутрисуставного введения САБС**

Морфологические параметры	Интактная группа	Через 3 недели после введения САБС
Радиальная толщина хряща, мкм	122 [105 ÷ 148]	135 [119 ÷ 163]
Рельеф суставной поверхности, безразмерная величина	1,02 [1,01 ÷ 1,04]	1,02 [1,02 ÷ 1,03]
Численная плотность хондроцитов поверхностной зоны, 1/мм <sup>3</sup>	291* [208 ÷ 439]	205* [170 ÷ 314]
Доля иммунопозитивных хондроцитов к агрекану, %	41* [33 ÷ 56]	27* [19 ÷ 34]
Доля иммунопозитивных хондроцитов к лубрицину, %	18 [10 ÷ 31]	18 [6 ÷ 32]
Доля иммунопозитивных хондроцитов к ИЛ-1, %	2* [1 ÷ 3]	15* [9 ÷ 19]

\* Статистически значимые отличия параметров суставного хряща между группами, критерий Манна – Уитни ( $p > 0,05$ ).

В результате исследования пространственного распределения агрекана, лубрицина и ИЛ-1 было выявлено, что введение САБС приводит к изменению доли иммунопозитивных хондроцитов в суставном хряще (рис. 2, табл.). Через три недели после внутрисуставного введения САБС выявлялась слабая окраска на агрекан в поверхностной и промежуточной зонах суставного хряща (рис. 2Б). При этом доля иммунопозитивных хондроцитов была меньше в 1,5 раза по сравнению с интактным суставным хрящом ( $p < 0,05$ ).

Пространственное распределение лубрицина в суставном хряще и доля иммунопозитивных хондроцитов не различались между интактной и экспериментальной группами ( $p > 0,05$ ) (рис. 2В, Г), хотя интенсивность окраски хондроцитов и ЭЦМ была ниже через три недели после внутрисуставного введения САБС.

После введения САБС значительно (в 8 раз) возросла доля иммунопозитивных клеток к ИЛ-1 ( $p < 0,05$ ) (рис. 2Д, Е), в то время как в интактном суставном хряще его экспрессия не наблюдалась. Стоит отметить, что иммунопозитивные хондроциты к ИЛ-1 локализовались преимущественно в промежуточной зоне.

Полученные данные указывают, прежде всего, на закономерное пространственное распределение агрекана, лубрицина и ИЛ-1. В частности, ожидаемо, что в интактном состоянии экспрессия ИЛ-1 должна отсутствовать, что в итоге и подтвердили наши результаты иммуногистохимического исследования. Интересный факт, который был нами обнаружен, – внутрисуставное введение САБС не привело к нарушению целостности

суставной поверхности, но вызвало снижение численной плотности хондроцитов поверхностной зоны, а также появление иммунопозитивных хондроцитов к ИЛ-1 в промежуточной зоне. В то же время мы зафиксировали уменьшение экспрессии агрекана после введения САБС. Такие неоднозначные результаты эффективности и безопасности САБС могут быть связаны с тем, что экспрессия ИЛ-1 и гибель хондроцитов могли быть вызваны комплексным ответом на повреждение сустава за счет прокола иглой шприца [8].

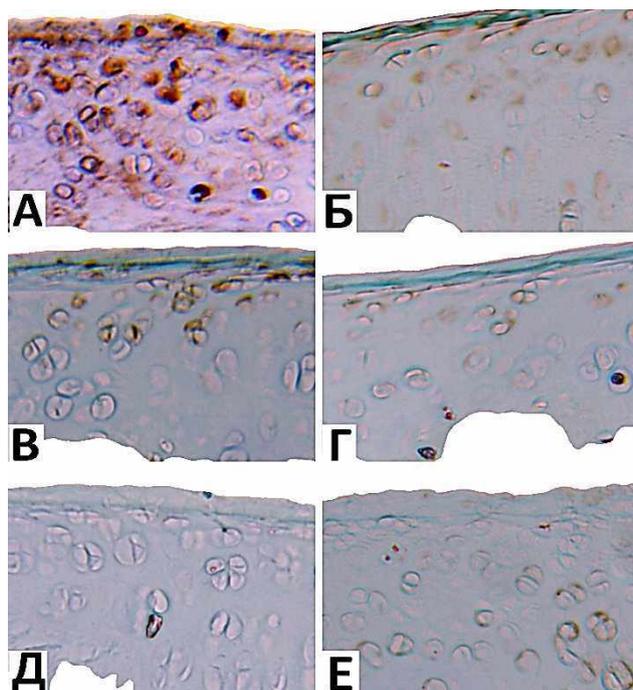


Рис. 2. Интактный суставной хрящ, окраска DAB-хромогеном: А – агрекан, В – лубрицин, Д – ИЛ-1. Суставной хрящ через 3 недели после внутрисуставного введения, окраска DAB-хромогеном: Б – агрекан, Г – лубрицин, Е – ИЛ-1, x200

Безусловно, полученные результаты могут быть использованы для дальнейшего изучения САБС при ремоделировании суставного хряща в условиях ОА коленного сустава, а также в перспективе для вискоэлапленментарной терапии [9, 10].

### ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, в ходе исследования пространственного распределения агрекана и лубрицина в норме и после внутрисуставного введения САБС было выявлен интересный факт. В суставном хряще после внутрисуставного введения САБС не изменяется пространственное распределение протеогликанов, но снижается доля иммунопозитивных хондроцитов к агрекану в промежуточной зоне и возрастает доля к ИЛ-1.

При этом экспрессия лубрицина хондроцитами поверхностной зоны суставного хряща не изменяется.

Полученные данные в дальнейшем можно будет использовать для расширения представлений о структурно-функциональных особенностях суставного хряща в условиях моделируемого экспериментального остеоартроза и изучения эффективности модификатора синовиальной жидкости на основе белков сурфактанта.

### СПИСОК ИСТОЧНИКОВ / REFERENCES

1. Портянникова О.О., Цвингер С.М., Говорин А.В., Романова Е.Н. Анализ распространенности и факторов риска развития остеоартрита в популяции. *Современная ревматология*. 2019;13(2):105–111. (In Russ.) doi: 10.14412/1996-7012-2019-2-105-111.
2. Boer C.G., Hatzikotoulas K., Southam L. et al. Deciphering osteoarthritis genetics across 826,690 individuals from 9 populations. *Cell*. 2021;184(18):4784–4818. doi: https://doi.org/10.1016/j.cell.2021.07.038.
3. Abujaber S., Altubasi I., Hamdan M., Al-Zaben R. Impact of end-stage knee osteoarthritis on perceived physical function and quality of life: a descriptive study from Jordan. *PLoS One*. 2023;18(6):e0286962. doi: 10.1371/journal.pone.0286962.
4. De Marziani L., Sangiorgio A., Bensa A. et al. Intra-articular injections in sport-active patients with degenerative cartilage lesions or osteoarthritis of the knee: a systematic review. *Journal of experimental orthopaedics*. 2023;10(1):112. doi: 10.1186/s40634-023-00674-0.
5. Krylov P.A., Tretyakova A.V., Gerasimova E.O. et al. Evaluation of structural homology between functionally similar proteins of highly specialized tissues on the example of proteoglycans and surfactant proteins. *Journal of Bioinformatics and Genomics*. 2023;1(19):1-12. doi: 10.18454/jbg.2023.3.19.001
6. Li Z., Lu J. CircRNAs in osteoarthritis: research status and prospect. *Front Genet*. 2023;14:1173812. doi: https://doi.org/10.3389/fgene.2023.1173812.
7. Knudson W., Ishizuka S., Terabe K., et al. The pericellular hyaluronan of articular chondrocytes. *Matrix Biol*. 2019;78–79:32–46. doi: https://doi.org/10.1016/j.matbio.2018.02.005.
8. Huang L., Zhang S., Wu J. et al. Immunity-and-matrix-regulatory cells enhance cartilage regeneration for meniscus injuries: a phase I dose-escalation trial. *Signal transduction and targeted therapy*. 2023;8(1):417. doi: 10.1038/s41392-023-01670-7.
9. De Leon-Oliva D., Boaru D.L., Perez-Exposito R.E. et al. Advanced Hydrogel-Based Strategies for Enhanced Bone and Cartilage Regeneration: A Comprehensive Review. *Gels (Basel, Switzerland)*. 2023;9(11):885. doi: 10.3390/gels9110885.
10. Lu Z., Xie L., Liu W. et al. A bibliometric analysis of intra-articular injection therapy for knee osteoarthritis from 2012 to 2022. *Medicine*. 102(46):e36105. doi: 10.1097/MD.00000000000036105.

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

**Информация об авторах**

*Павел Андреевич Крылов* – кандидат биологических наук, доцент кафедры биологии и биоинженерии, Волгоградский государственный университет, Волгоград, Россия; ✉ krylov.pavel@volsu.ru

*Ирина Михайловна Романова* – студентка кафедры биологии и биоинженерии, Волгоградский государственный университет, Волгоград, Россия; romanova-i@vfanc.ru

*Екатерина Дмитриевна Великанова* – студентка кафедры биологии и биоинженерии, Волгоградский государственный университет, Волгоград, Россия; velikanova-e@vfanc.ru

*Полина Алексеевна Зыбинская* – студентка кафедры биологии и биоинженерии, Волгоградский государственный университет, Волгоград, Россия; zybinskaya-pa@vfanc.ru

*Алия Аликовна Абдулова* – студентка кафедры биологии и биоинженерии, Волгоградский государственный университет, Волгоград, Россия; abdulova-aa@vfanc.ru

*Валерий Леонидович Загребин* – кандидат медицинских наук, доцент, заведующий кафедрой гистологии, эмбриологии, цитологии, Волгоградский государственный медицинский университет, Волгоград, Россия; vlzagrebin@gmail.com

*Валерий Валерьевич Новочадов* – доктор медицинских наук, профессор кафедры биологии и биоинженерии, Волгоградский государственный университет, Волгоград, Россия; novovv@rambler.ru

Статья поступила в редакцию 02.06.2023; одобрена после рецензирования 19.09.2023; принята к публикации 28.11.2023.

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

**Information about the authors**

*Pavel A. Krylov* – Candidate of Biological Sciences, Associate Professor of the Department of Biology and Bioengineering, Volgograd State University, Volgograd, Russia; ✉ krylov.pavel@volsu.ru

*Irina M. Romanova* – student of the Department of Biology and Bioengineering, Volgograd State University, Volgograd, Russia; romanova-i@vfanc.ru

*Ekaterina D. Velikanova* – student of the Department of Biology and Bioengineering, Volgograd State University, Volgograd, Russia; velikanova-e@vfanc.ru

*Polina A. Zybinskaya* – student of the Department of Biology and Bioengineering, Volgograd State University, Volgograd, Russia; zybinskaya-pa@vfanc.ru

*Aliya A. Abdulova* – student of the Department of Biology and Bioengineering, Volgograd State University, Volgograd, Russia; abdulova-aa@vfanc.ru

*Valery L. Zagrebin* – Candidate of Medical Sciences, Associate Professor, Head of the Department of Histology, Embryology, Cytology, Volgograd State Medical University, Volgograd, Russia; vlzagrebin@gmail.com

*Valery V. Novochadov* – Doctor of Medical Sciences, Professor of the Department of Biology and Bioengineering, Volgograd State University, Volgograd, Russia; novovv@rambler.ru

The article was submitted 02.06.2023; approved after reviewing 19.09.2023; accepted for publication 28.11.2023.

## Влияние каппа-агониста опиоидных рецепторов – соединения РУ-1205 на генеративную функцию крыс-самцов

Ю.В. Лифанова , Н.В. Елисеева, А.А. Спасов, М.В. Мальцев, Е.Б. Лаврова, Л.И. Бугаева

Волгоградский государственный медицинский университет, Волгоград, Россия

**Аннотация.** Изучено влияние нового каппа-опиоидного агониста производного бензимидазола (соединения РУ-1205) на генеративную функцию беспородных крыс-самцов при пероральном двухмесячном введении в дозах 5 мг/кг – экспериментально доказанная терапевтическая доза (ТД) и 500 мг/кг (высшая доза 100 ТД). Установлено отсутствие повреждающего действия соединения РУ-1205 на мотивационное половое поведение самцов и процессы сперматогенеза.

**Ключевые слова:** каппа-агонист, производные бензимидазола, генеративная функция самцов, половое поведение, сперматогенез, оплодотворяющая функция, фертильность

ORIGINAL RESEARCHES

Original article

doi: <https://doi.org/10.19163/1994-9480-2023-20-4-152-156>

## Influence of kappa-agonist of opioid receptors compound RU-1205 on the generative function of male rats

Yu.V. Lifanova , N.V. Eliseeva, A.A. Spasov, M.V. Maltsev, E.B. Lavrova, L.I. Bugaeva

Volgograd State Medical University, Volgograd, Russia

**Abstract.** The effect of a new kappa-opioid agonist benzimidazole derivative (compound RU-1205) on the generative function of outbred male rats was studied after oral administration for 2 months at doses of 5 mg/kg – experimentally proven therapeutic dose (TD) and 500 mg/kg (the highest dose is 100 TD). The absence of a damaging effect of the compound RU-1205 on the motivational sexual behavior of males and the processes of spermatogenesis was established.

**Keywords:** kappa agonist, benzimidazole derivatives, generative function of males, sexual behavior, spermatogenesis; fertilizing function, fertility

Агонисты каппа-опиоидных рецепторов являются перспективной группой лекарственных препаратов для купирования острого и хронического болевого синдрома. Прием каппа-агонистов не сопровождается дыхательной депрессией, эйфорией, тахифилаксией, в отличие от традиционных опиоидных анальгетиков [1]. Установлено, что соединение из ряда бензимидазолов РУ-1205 (дигидрохлорид 9-(2-морфолиноэтил)-2-(4-фторфенил)имидазо[1,2-а]-бензимидазол), синтезированное в НИИ ФОХ ЮФУ г. Ростов-на-Дону, проявляет высокоселективную агонистическую активность в отношении каппа-опиоидных рецепторов [2] и является перспективной мишенью для создания нового отечественного лекарственного средства с анальгетическим потенциалом на его основе [3]. По результатам ранее проведенных токсикологических исследований соединение РУ-1205 относится к малотоксичным [4]. В исследованиях при трехмесячном повторном внутрижелудочном введении крысам градуированными дозами соединение РУ-1205 в дозах 5,0; 50,0 и 500 мг/кг не оказывало повреждающего влияния на интеграль-

ные показатели состояния животных, обмен веществ, гематологические и биохимические показатели крови. Выявленные тенденции угнетающего влияния РУ-1205 в дозе 500 мг/кг на состояние и динамику прироста массы тела, а также функции печени и почек были обратимы, нивелировались в течение одного месяца после отмены введения до уровня контрольных животных, что свидетельствует об отсутствии органотропного патологического влияния [5].

### ЦЕЛЬ РАБОТЫ

Изучить влияние соединения РУ-1205 на половое поведение, сперматогенез и оплодотворяющую функцию крыс самцов.

### МЕТОДИКА ИССЛЕДОВАНИЯ

Изучение влияния соединения РУ-1205 на генеративную функцию проводилось на 48 половозрелых беспородных белых крысах самцах и на 30 самках, массой 220–240 г, 3,5–4-месячного возраста, доставленных из питомника ФКУЗ «Волгоградский научно-исследова-

тельский противочумный институт» Роспотребнадзора и прошедших двухнедельный карантин.

Животные содержались с учетом стандартизированных условий (постановление от 29.08.2014 № 51 «Об утверждении СП 2.2.1.3218-14 «Санитарно-эпидемиологические требования к устройству, оборудованию и содержанию экспериментально-биологических клиник (вивариев)», директива Европейского парламента и Совета Европейского Союза 2010/63/ЕС от 22 сентября 2010 г. «О защите животных, используемых для научных целей»). Дизайн исследования был одобрен региональным исследовательским этическим комитетом Волгоградской области (регистрационный номер IRB 00005839 IORG 0004900 (OHRP), протокол № 2077-2018 от 30 октября 2018 г.).

Перед началом исследования животных распределяли по группам (с использованием метода рандомизации по массе тела  $\pm 10\%$ ): группа контроля, две опытные группы. Опытным группам ежедневно внутривенно вводили субстанцию соединения РУ-1205 (для получения раствора использовали очищенную воду) в дозах: 5 мг/кг – экспериментально доказанная терапевтическая доза (1-я опытная группа); 500 мг/кг – превышающая терапевтическую дозу в 100 (2-я опытная группа). Группе контроля вводили очищенную воду в объеме 2 мл на 100 г веса животного. Длительность введения испытуемого соединения крысам самцам составляла 2 месяца (ориентировочно один цикл сперматогенеза).

По окончании курса введения соединения РУ-1205 исследовали половое поведение, спермограмму, эпителиосперматогенный слой гонад, а также оплодотворяющую функцию у крыс самцов [6, 7].

*Половое поведение* у самцов (в паре с интактными самками крыс) исследовали в «площадке зоосоциальных предпочтений» (ПЗП) [8]. В период тестирования у самцов отмечали: латентный период первого подхода к самке (с); количество ее покрытий; число «эмоциональных» подходов самца к самке, а также длительность половой активности (с).

Оценку влияния изучаемого вещества на *сперматогенез* проводили после эвтаназии самцов (метод декапитации на гильотине). На вскрытии у самцов выделяли семенники и эпидидимисы, которые взвешивали на электронных весах, и по соотношению их массе тела животного высчитывали коэффициенты. Вес гонад выражали в граммах (г), а коэффициенты масс – в процентах от общего веса (%). Затем семенники фиксировали в 10%-м растворе нейтрального формалина для проведения последующей гистологической обработки тканей и морфометрического исследования [9]. Из эпидидимисов извлекали семенную жидкость и исследовали спермограмму: подсчитывали общее количество сперматозоидов (ОКС, млн), время их подвижности (мин), кислотную (рН) и осмотиче-

скую (%) резистентности; на окрашенных мазках гомогената выявляли количество патологических и неподвижных форм (%).

*Морфологическую оценку* эпителиосперматогенного слоя проводили на изготовленных препаратах тканей гонад, где подсчитывали среднее количество сперматогоний, число канальцев со слущенным сперматогенным эпителием, количество канальцев с XII стадией мейоза (в 100 канальцах), а также рассчитывали индекс сперматогенеза.

В другой серии экспериментов исследовали влияние субстанции на *оплодотворяющую функцию самцов*. Спаривание тестируемых животных проводили в течение 10 дней (соотношение самцов и самок 1:2). Затем самок отсаживали от самцов в индивидуальные клетки, где за ними наблюдали еще в течение 10 дней [7]. По окончании данного периода самок подвергали эвтаназии (используя метод дислокации шейных позвонков под легким эфирным наркозом). При некропсии самок проводили визуальный осмотр яичников и матки, выделяли их, определяли наличие беременности в рогах матки, рассчитывали индекс беременности. В яичниках забеременевших крыс подсчитывали количество желтых тел беременности. В рогах матки у беременных самок подсчитывали общее количество имплантированных плодов, а также число живых плодов, наличие резорбций. В дальнейшем, на основании полученных результатов рассчитывали эмбриональную гибель до и после имплантации.

## РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Отмечено, что относительно контроля у самцов первой опытной группы (получавших изучаемое соединение в терапевтической дозе 5 мг/кг) статистически незначимо снижалась длительность половой активности на 10,4 %, но при этом возрастало количество эмоциональных подходов к интактным самкам и их покрытий на 31,0 и 13,3 % соответственно (табл. 1). У самцов второй опытной (получавших изучаемое соединение в дозе 500 мг/кг – 100 ТД) группы длительность половой активности отчетливо сокращалась на 44,2 % ( $p < 0,001$ ), а количество эмоциональных подходов к самке и число ее покрытий снижалось соответственно на 41,2 % ( $p < 0,01$ ) и на 80 % ( $p > 0,05$ ).

В дальнейшем, из результатов исследований *спермограммы* самцов в первой опытной группе относительно группы контроль прослеживалось отчетливое увеличение общего количества сперматозоидов на 75,7 % ( $p < 0,001$ ), увеличение длительности времени их подвижности на 10 % ( $p > 0,05$ ) и снижение количества патологических форм на 25 % ( $p < 0,01$ ) (табл. 2). У крыс самцов второй опытной группы показатели спермограммы несколько другие зафиксирована

слабая тенденция снижения ОКС на 23,3 % ( $p > 0,05$ ), но при этом количество патологических форм сперматозоидов значительно снизилось на 35 % ( $p < 0,001$ ),

но количество неподвижных форм несколько повышалось на 17,5 % ( $p < 0,05$ ), время подвижности сперматозоидов существенно не изменялось.

Таблица 1

**Влияние субстанции соединения РУ-1205 на половое поведение крыс-самцов в исследованиях с интактными самками ( $M \pm m$ ), мин**

Исследуемые группы самцов	Длительность		Количество	
	латентного периода половой активности, с	половой активности, с	эмоциональных подходов к самке	покрытый
Контроль, вода очищенная	17,80 ± 0,95	462,0 ± 8,4	15,3 ± 2,3	1,50 ± 0,56
Опытная группа 1, РУ-1205, 5 мг/кг	13,70 ± 0,92 <sup>###</sup>	414,0 ± 17,4	20,0 ± 1,39	1,70 ± 0,42
Опытная группа 2, РУ-1205, 500 мг/кг	16,20 ± 1,38	258,0 ± 14,4 <sup>###</sup>	9,0 ± 0,58 <sup>#</sup>	0,30 ± 0,21

Примечание: изменения статистически достоверны относительно группы контроля при <sup>#</sup>  $p < 0,05$ ; <sup>###</sup>  $p < 0,01$ ; <sup>###</sup>  $p < 0,001$ .

Таблица 2

**Влияние субстанции соединения РУ-1205 на функциональное состояние сперматозоидов крыс-самцов ( $M \pm m$ )**

Показатели	Контроль, вода очищенная	Опытная группа 1, РУ-1205, 5 мг/кг	Опытная группа 2, РУ-1205, 500 мг/кг
ОКС, 1×106	30,90 ± 2,87	54,30 ± 1,09 <sup>###</sup>	23,70 ± 1,12
Патологические формы, %	16,90 ± 0,92	12,70 ± 0,51 <sup>###</sup>	11,00 ± 0,62 <sup>###</sup>
Неподвижные формы, %	21,70 ± 1,23	22,30 ± 1,11	25,50 ± 0,81 <sup>#</sup>
Время подвижности, мин	365,00 ± 5,16	400,00 ± 15,22	325,0 ± 13,6
Кислотная резистентность, рН	2,60 ± 0,03	3,60 ± 0,37 <sup>#</sup>	3,00 ± 0,24
Осмотическая резистентность, %	1,90 ± 0,06	1,90 ± 0,05	2,00 ± 0,04 <sup>#</sup>

Примечание: изменения статистически достоверны относительно группы контроля при <sup>#</sup>  $p < 0,05$ ; <sup>###</sup>  $p < 0,01$ ; <sup>###</sup>  $p < 0,001$ .

Отсутствие существенных изменений со стороны сперматогенеза подтверждается результатами морфологической оценки эпителиосперматогенного слоя гонад крыс самцов. Выявлено, что у самцов крыс в первой опытной группе в сравнении с контролем индекс сперматогенеза увеличивался на 2,7 % ( $p < 0,05$ ), при этом количество сперматогоний несколько повышалось (в среднем на 2,5 %), число канальцев со слущенным эпителием сокращалось на 10,5 % ( $p > 0,05$ ), а количество канальцев с XII стадией мейоза увеличивалось на 30,4 % ( $p > 0,05$ ). Морфологические изменения, зафиксированные во второй опытной группе также были статистически не значимы, при этом количество сперматогоний в канальцах гонад не изменялось относительно контроля, а количество канальцев со слущенным эпителием снижалось на 15,1 %, число канальцев с XII стадией мейоза повышалось на 21,7 %, а индекс сперматогенеза незначительно повышался на 1,2 %. Полученные результаты могут свидетельствовать об отсутствии повреждающего влияния исследуемой субстанции на сперматогенез.

В другой серии экспериментов на самцах, спаренных с интактными самками, было проанализирова-

но влияние соединения РУ-1205 на оплодотворяющую способность крыс-самцов. По результатам исследований, представленных в табл. 3, отмечено, что у интактных самок, спаренных с самцами первой опытной группы, индекс беременности повышался на 6 % ( $p > 0,05$ ). При этом у этих самок плодовитость не изменялась, а общая эмбриональная гибель сокращалась на 35 %. Возраст эмбрионов в данной группе был в среднем на 2,6 дня больше ( $p < 0,05$ ), что может свидетельствовать о более раннем оплодотворении этих самок самцами первой опытной группы.

В отношении группы интактных самок, спаренных с самцами второй опытной группы, также не обнаружено повреждающего действия изучаемой субстанции на оплодотворяющую способность крыс-самцов. Индекс беременности у данной группы самок относительно группы контроля не изменялся, а плодовитость статистически незначимо снижалась на 15,5 % ( $p > 0,05$ ), при этом общая эмбриональная гибель не изменялась, а возраст плодов у самок превышал контрольные значения на 1,8 дня ( $p > 0,05$ ), что также может свидетельствовать о более раннем спаривании с самками и их оплодотворении.

**Влияние субстанции соединения РУ-1205 на оплодотворяющую способность крыс-самцов  
в исследованиях с интактными самками ( $M \pm m$ )**

Показатели		Контроль, вода очищенная	Опытная группа 1, РУ1205, 5 мг/кг	Опытная группа 2, РУ1205, 500 мг/кг
Количество (у.е. на 1 самку)	желтых тел беременности	12,60 ± 0,45	11,50 ± 0,47	10,30 ± 0,63 <sup>##</sup>
	плодов	10,30 ± 0,67	10,00 ± 0,47	8,70 ± 1,01
	резорбций	0,70 ± 0,30	0,90 ± 0,31	0,40 ± 0,16
Гибель, % (на 1 самку)	доимплантационная	12,60 ± 3,32	4,40 ± 1,66 <sup>#</sup>	12,90 ± 5,33
	постимплантационная	6,80 ± 3,01	8,20 ± 2,88	6,50 ± 2,92
Возраст эмбриона, дни		13,20 ± 0,80	15,80 ± 0,63 <sup>#</sup>	15,00 ± 1,09
Индекс беременности, %		90,00 ± 6,67	95,50 ± 4,55	90,00 ± 6,67

Примечание: изменения статистически достоверны относительно группы контроля при <sup>#</sup>  $p < 0,05$ ; <sup>##</sup>  $p < 0,01$ .

### ЗАКЛЮЧЕНИЕ

На основании проведенных исследований можно предположить, что субстанция соединения РУ-1205 при внутрижелудочном введении в течение 2 мес. крыс-самцам в дозах 5 и 500 мг/кг оказывает дозозависимое влияние на генеративную функцию крыс-самцов. В терапевтической дозе 5 мг/кг изучаемое соединение мягко активизирует половое поведение, сперматогенез и оплодотворяющую функцию крыс. При введении соединения РУ-1205 в дозе 500 мг/кг – стократно превышающей терапевтическую дозу, отмечено некоторое угнетающее влияние на половое поведение, при этом повреждающего действия на сперматогенез и фертильность не зафиксировано.

### СПИСОК ИСТОЧНИКОВ

1. Пчелинцев М.В. Оценка рисков злоупотребления опиоидами в условиях реальной клинической практики. *Реальная клиническая практика: данные и доказательства*. 2023;3(1):30–40. doi: 10.37489/2782-3784-myrdw-29
2. Спасов А.А., Анисимова В.А., Васильев П.М. и др. Средство, обладающее каппа-опиоидной агонистической активностью. Патент № 2413512 С1 Российская Федерация, МПК А61К 31/4188.
3. Spasov A.A., Zvartau E.E., Grechko O.Iu. et al. Study of aversive and p38 mapk-inhibitory properties of kappa-agonist with analgesic activity – compound RU-1205. *Research Results in Pharmacology*. 2020;6(3):59–65. doi 10.3897/rpharmacology6.54558.
4. Семенова Ю.В., Елисеева Н.В., Мазанова Л.С. и др. Острая токсичность каппа-опиоидного агониста – соединения РУ-1205 при пероральном введении. *Волгоградский научно-медицинский журнал*. 2019;2:44–47.
5. Бугаева Л. И., Лебедева С. А., Кузубова Е. А. и др. Оценка безопасности каппа-опиоидного анальгетика – соединения РУ-1205. *Вестник Волгоградского государственного медицинского университета*. 2022;19(2):111–117. doi 10.19163/1994-9480-2022-19-2-111-117.

6. Методические рекомендации по изучению репродуктивной токсичности лекарственных средств. Составители: Дурнев А.Д., Смольникова Н. М., Скосырева А. М. и др. *Руководство по проведению доклинических исследований лекарственных средств*. Под редакцией А.Н. Миронова и др. М., 2012. Ч.1. С. 80-94.

7. Саноцкий И.В., Фоменко В.И. и др. Методы экспериментального исследования по установлению порогового действия промышленных ядов на генеративную функцию с целью гигиенического нормирования: методические указания НИИ гигиены, труда и профзаболеваний АМН СССР. М., 1978. 24 с.

8. Бугаева Л.И., Спасов А.А., Кузубова Е.А. Фундаментальные проблемы фармакологии: Сборник тезисов 2-го Съезда Российского Научного Общества фармакологов, Москва, 21–25 апреля 2003 года. Ч. 1. М.: Российское научное общество фармакологов, 2003. 254 с.

9. Fogg L.C., Cowing R.F. The changes in cell morphology and histochemistry of the testis following irradiation and their relation to other induced testicular changes. *Cancer Res*. 1951;11(2):81–86.

### REFERENCES

1. Pchelincev M.V. Assessing the risks of opioid abuse in real-world clinical practice settings. *Real'naya klinicheskaya praktika: dannye i dokazatel'stva = Real-world clinical practice: data and evidence*. 2023;3(1):30–40. (In Russ.) doi: 10.37489/2782-3784-myrdw-29.
2. Spasov A.A., Anisimova V.A., Vasiliev P.M. et al. A drug with kappa-opioid agonist activity. Patent No. 2413512 C1, Russian Federation, МПК А61К 31/4188. (In Russ.).
3. Spasov A.A., Zvartau E.E., Grechko O.Iu. et al. Study of aversive and p38 mapk-inhibitory properties of kappa-agonist with analgesic activity – compound RU-1205. *Research Results in Pharmacology*. 2020;6(3):59–65. doi 10.3897/rpharmacology6.54558.
4. Semenova Yu.V., Eliseeva N.V., Mazanova L.S. et al. Acute toxicity of kappa-opioid agonist – RU-1205 compounds

when administered orally. *Volgogradskii nauchno-meditsinskii zhurnal = Volgograd scientific and medical journal*. 2019;2: 44–47. (In Russ.).

5. Bugaeva L.I., Lebedeva S.A., Kuzubova E.A. et al. Evaluation of the safety of kappa-opioid analgesic – RU-1205 compounds. *Vestnik Volgogradskogo gosudarstvennogo meditsinskogo universiteta = Journal of Volgograd State Medical University*. 2022;19(2):111–117. (In Russ.) doi 10.19163/1994-9480-2022-19-2-111-117.

6. Guidelines for the Study of Reproductive Toxicity of Medicinal Products. Compiled by: Durnev A.D., Smolnikova N.M., Skosyreva A.M. et al. *Rukovodstvo po provedeniyu doklinicheskikh issledovaniy lekarstvennykh sredstv = Nonclinical Drug Study Guidelines*. Ed. A.N. Mironov et al. Moscow, 2012. Part 1. P. 80–94. (In Russ.).

7. Sanotsky I.V., Fomenko V.I. and others. Methods of experimental research to establish the threshold effect of industrial poisons on the generative function for the purpose of hygienic rationing: methodological instructions of the Research Institute of Health, Labor and Occupational Diseases of the Academy of Medical Sciences of the USSR. Moscow, 1978. 24 p. (In Russ.).

8. Bugaeva L.I., Spasov A.A., Kuzubova E.A. Fundamental problems of pharmacology: Collection of theses of the 2nd Congress of the Russian Scientific Society of Pharmacologists, Moscow, April 21–25, 2003. Part 1. Moscow, Russian Scientific Society of Pharmacologists, 2003. 254 p. (In Russ.).

9. Fogg L.C., Cowing R.F. The changes in cell morphology and histochemistry of the testis following irradiation and their relation to other induced testicular changes. *Cancer Res*. 1951;11(2):81–86.

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

#### Информация об авторах

*Юлия Викторовна Лифанова* – ассистент кафедры фармакологии и биоинформатики, Волгоградский государственный медицинский университет, Волгоград, Россия; [j\\_semenova\\_pharm@mail.ru](mailto:j_semenova_pharm@mail.ru), <https://orcid.org/0000-0001-9663-5067>

*Наталья Владимировна Елисеева* – кандидат медицинских наук, доцент кафедры фармакологии и биоинформатики, Волгоградский государственный медицинский университет, Волгоград, Россия; [nvkirillova@rambler.ru](mailto:nvkirillova@rambler.ru), <https://orcid.org/0000-0002-2243-5326>

*Александр Алексеевич Спасов* – академик, заслуженный деятель науки, доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой фармакологии и биоинформатики, Волгоградский государственный медицинский университет, Волгоград, Россия; [aspasov@mail.ru](mailto:aspasov@mail.ru), <https://orcid.org/0000-0002-7185-4826>

*Мальцев Михаил Васильевич* – кандидат биологических наук, старший научный сотрудник лаборатории токсикологии отдела экспериментальной фармакологии и токсикологии, Научный центр инновационных лекарственных средств с опытно-промышленным производством, Волгоградский государственный медицинский университет, Волгоград, Россия; [m\\_maltsev\\_biolog@rambler.ru](mailto:m_maltsev_biolog@rambler.ru), <https://orcid.org/0000-0002-3205-6493>

*Лаврова Елена Борисовна* – младший научный сотрудник лаборатории токсикологии отдела экспериментальной фармакологии и токсикологии, Научный центр инновационных лекарственных средств с опытно-промышленным производством, Волгоградский государственный медицинский университет, Волгоград, Россия; [elena.lavrova34@mail.ru](mailto:elena.lavrova34@mail.ru)

*Любовь Ивановна Бугаева* – доктор биологических наук, заведующая лабораторией токсикологии отдела экспериментальной фармакологии и токсикологии, Научный центр инновационных лекарственных средств с опытно-промышленным производством, Волгоградский государственный медицинский университет, Волгоград, Россия; [li\\_bugaeva@mail.ru](mailto:li_bugaeva@mail.ru)

Статья поступила в редакцию 04.07.2023; одобрена после рецензирования 23.10.2023; принята к публикации 28.11.2023.

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

#### Information about the authors

*Yulia V. Lifanova* – Assistant at the Department of Pharmacology and Bioinformatics, Volgograd State Medical University, Volgograd, Russia; [j\\_semenova\\_pharm@mail.ru](mailto:j_semenova_pharm@mail.ru), <https://orcid.org/0000-0001-9663-5067>

*Natalia V. Eliseeva* – Candidate of Medical Sciences, Associate Professor of the Department of Pharmacology and Bioinformatics, Volgograd State Medical University, Volgograd, Russia; [nvkirillova@rambler.ru](mailto:nvkirillova@rambler.ru), <https://orcid.org/0000-0002-2243-5326>

*Alexander A. Spasov* – Academician, Honored Scientist, Doctor of Medical Sciences, Professor, Head of the Department of Pharmacology and Bioinformatics, Volgograd State Medical University, Volgograd, Russia; [aspasov@mail.ru](mailto:aspasov@mail.ru), <https://orcid.org/0000-0002-7185-4826>

*Mikhail V. Maltsev* – Candidate of Biological Sciences, Senior Researcher at the Laboratory of Toxicology of the Department of Experimental Pharmacology and Toxicology, Scientific Center for Innovative Medicines with Pilot Production, Volgograd State Medical University, Volgograd, Russia; [m\\_maltsev\\_biolog@rambler.ru](mailto:m_maltsev_biolog@rambler.ru), <https://orcid.org/0000-0002-3205-6493>

*Elena B. Lavrova* – Junior Researcher at the Laboratory of Toxicology of the Department of Experimental Pharmacology and Toxicology, Scientific Center for Innovative Medicines with Pilot Production, Volgograd State Medical University, Volgograd, Russia; [elena.lavrova34@mail.ru](mailto:elena.lavrova34@mail.ru)

*Lyubov I. Bugaeva* – Doctor of Biological Sciences, Head of the Toxicology Laboratory of the Department of Experimental Pharmacology and Toxicology, Scientific Center for Innovative Medicines with Pilot Production, Volgograd State Medical University, Volgograd, Russia; [li\\_bugaeva@mail.ru](mailto:li_bugaeva@mail.ru)

The article was submitted 04.07.2023; approved after reviewing 23.10.2023; accepted for publication 28.11.2023.

## Нейросетевое моделирование зависимости RAGE-ингибирующей активности химических соединений от спектра энергий множественного докинга

Павел Михайлович Васильев, Максим Алексеевич Перфильев , Андрей Николаевич Кочетков

Волгоградский государственный медицинский университет, Волгоград, Россия

**Аннотация.** Проведен простой и множественный докинг в RAGE-рецептор его известных ингибиторов. Для этих соединений рассчитаны энергии простого докинга в специфический связывающий сайт и спектры энергий множественного докинга по всему объему RAGE-рецептора. Построена модель зависимости уровня RAGE-ингибирующей активности химических соединений от энергии их простого докинга в специфический связывающий сайт. Сформирована нейросетевая модель зависимости уровня RAGE-ингибирующей активности от спектра энергий множественного докинга химических соединений. Показано, что точность нейросетевой модели на основе множественного докинга значительно превышает точность модели на основе простого докинга. Найденная модель используется в направленном поиске новых соединений с RAGE-ингибирующей активностью, которые станут основой создания инновационных препаратов для лечения осложнений при сахарном диабете.

**Ключевые слова:** искусственные нейронные сети, RAGE-ингибирующая активность, множественный докинг, *in silico*, сахарный диабет

ORIGINAL RESEARCHES

Original article

doi: <https://doi.org/10.19163/1994-9480-2023-20-4-157-161>

## Neural network modeling of the dependence of RAGE inhibitory activity of chemical compounds on the energy spectrum of multiple docking

Pavel M. Vasiliev, Maxim A. Perfiliev , Andrey N. Kochetkov

Volgograd State Medical University, Volgograd, Russia

**Abstract.** Simple and multiple docking into the RAGE receptor of its known inhibitors have been carried out. For these compounds, the energies of simple docking into the specific binding site and the energy spectra of multiple docking throughout the entire volume of the RAGE receptor were calculated. A model of the dependence of the level of RAGE inhibitory activity of chemical compounds on the energy of their simple docking into the specific binding site has been constructed. A neural network model of the dependence of the level of RAGE inhibitory activity on the energy spectrum of multiple docking of chemical compounds has been formed. It is shown that the accuracy of the neural network model based on multiple docking significantly exceeds the accuracy of the model based on simple docking. The found model is used in the directed search for new compounds with RAGE inhibitory activity, which will become the basis for the creation of innovative drugs for the treatment of complications in diabetes mellitus.

**Keywords:** artificial neural networks, RAGE inhibitory activity, multiple docking, *in silico*, diabetes mellitus

Сахарный диабет (СД) характеризуется хронической гипергликемией, что сопровождается значительным усилением неферментативного гликирования белков. В результате образуются конечные продукты гликирования (AGE), которые взаимодействуют со своим специфическим рецептором (RAGE) [1]. Активация RAGE является одним из значимых факторов развития осложнений при СД [1, 2]. По данным ВОЗ, на 05.04.2023 г. в мире в 2014 г. число больных СД составляло 422 млн человек, а в 2019 г. СД был причиной смерти примерно 2 млн человек [3].

В нашей работе [4] было показано, что спектр энергий докинга химических соединений в множество пространств релевантного белка является намного более достоверной метрикой аффинности лигандов

к биомолекулам, в сравнении с единичной энергией их докинга в специфический сайт. При этом использование множественного докинга для расчета аффинности соединений не требует определения в белке-мишени местоположения специфического сайта связывания. В соответствии с теоремой Колмогорова [5], с помощью двухслойной искусственной нейронной сети может быть аппроксимирована зависимость любой сложности.

Таким образом, разработка на основе указанной технологии искусственного интеллекта новой методологии построения *in silico* высокоточных моделей зависимости фармакологической активности химических соединений от спектра их множественной аффинности к релевантным белкам-мишеням,

включающая учет взаимодействия лиганда со всей поверхностью белка, является научно востребованной и весьма актуальной задачей.

### ЦЕЛЬ РАБОТЫ

Построение методом искусственных нейронных сетей модели зависимости уровня RAGE-ингибирующей активности от спектра энергий множественного докинга химических соединений и оценка ее прогностической способности, в сравнении с точностью прогноза с использованием энергии простого докинга.

### МЕТОДИКА ИССЛЕДОВАНИЯ

Для достижения цели исследования необходимо было решить следующие задачи.

1. Сформировать верифицированную выборку по структуре и уровню активности известных соединений, испытанных на RAGE-ингибирующую активность.

2. Построить и оптимизировать 3D-модели этих соединений.

3. Выполнить для указанных соединений простой докинг в специфический связывающий сайт RAGE-рецептора и множественный докинг во все сформированные для этого пространства данного рецептора, рассчитать энергии простого докинга и спектры энергий множественного докинга.

4. Сформировать модель зависимости уровня RAGE-ингибирующей активности химических соединений от энергии их простого докинга в специфический связывающий сайт, оценить ее точность.

5. Построить нейросетевую модель зависимости уровня RAGE-ингибирующей активности от спектра энергий множественного докинга химических соединений, оценить ее точность.

**Выборка по структуре и активности RAGE-ингибиторов.** Обучающая выборка по структуре и активности 183 известных веществ, испытанных на RAGE-ингибирующую активность, была сформирована с использованием оригинальной верифицированной базы данных [6], которая включала 99 соединений с высокой активностью и 84 низкоактивных или неактивных соединения.

**Оптимизированные 3D-модели соединений.** Оптимизированные 3D-модели всех 183 соединений были построены в соответствии с методикой [7]. Методами молекулярной механики с помощью программы MarvinSketch 17.1.23 [8], отдельно для каждого соединения, были построены по 10 конформеров с наименьшей энергией. Построенные конформеры были оптимизированы с помощью программы MORAC2012 [9] с использованием полуэмпирического квантово-химического метода PM7. Среди оптимизированных конформеров были отобраны для каждого соединения по одному конформеру с наименьшей общей энергией.

**Простой и множественный докинг** выполняли с использованием экспериментальной 3D-модели RAGE-рецептора 4LP4 [10] – наиболее точной из 10 моделей, проанализированных в работе [7]. Координаты специфического связывающего сайта были определены с помощью программы LigPlot+ 2.2.5 [11]. Кроме того, на указанной модели 4LP4 с помощью программы MSite v21.04.22, в соответствии с алгоритмом, подробно описанным в нашей работе [4], были построены 27 пространств для множественного докинга.

Ансамблевый докинг проводили с помощью программы AutoDock Vina 1.1.1 [12], каждое соединение в 10 конформерах по 5 раз в каждое пространство докинга, с вычислением по 50 полученным значениям минимальных энергий связывания  $\Delta E$ , как это описано в работе [7]. Докинг выполняли отдельно в специфический связывающий сайт RAGE-рецептора и отдельно в каждое из 27 пространств, сформированных для множественного докинга.

Полученная в результате расчетов сводная таблица для последующего моделирования включала в себя 30 колонок: шифры соединений; метка уровня RAGE-ингибирующей активности  $Ind$ ; энергия докинга в специфический связывающий сайт  $\Delta E_0$  и энергии множественного докинга в 27 пространств  $\Delta E_1 \dots \Delta E_{27}$  RAGE-рецептора.

**Модель зависимости активности от энергии простого докинга.** Для построения модели зависимости уровня RAGE-ингибирующей активности химических соединений от энергии их простого докинга в специфический связывающий сайт  $\Delta E_0$  все значения этого показателя для 183 известных RAGE-ингибиторов с помощью программы Statistica 7 [13] были подвергнуты кластерному анализу методом k-средних, с определением граничного значения  $\Delta \hat{E}_0$ , разделяющего соединения с выраженной энергией докинга  $\Delta E_0$  и соединения с низкой величиной  $\Delta E_0$ .

Согласно основному постулату традиционного докинга, чем выше расчетная энергия взаимодействия со специфическим сайтом биомишени  $\Delta E_0$ , тем выше значение фармакологической активности [14]. Таким образом, основанное на простом докинге решающее правило определяется следующими неравенствами:

1) если  $\Delta E_0 < \Delta \hat{E}_0$ , то прогнозируемое соединение принадлежит к классу соединений с выраженной RAGE-ингибирующей активностью;

2) если же  $\Delta E_0 \geq \Delta \hat{E}_0$ , то прогнозируемое соединение принадлежит к классу соединений с низкой RAGE-ингибирующей активностью.

С использованием сформированной модели рассчитаны общая точность прогноза  $Acc$ , чувствительность  $Sens$  (точность прогноза высоко активных соединений) и специфичность  $Spec$  (точность прогноза не высоко активных соединений). С помощью биномиального критерия  $z$  [15] оценена статистическая достоверность  $p$  показателей точности прогноза.

Нейросетевая модель зависимости активности от энергии множественного докинга. Для построения модели зависимости уровня RAGE-ингибирующей активности от спектра энергий множественного докинга химических соединений  $\Delta E_1 \dots \Delta E_{27}$  была использована технология искусственных нейронных сетей [16]. В соответствии с теоремой Колмогорова [5], в настоящем исследовании использовалась архитектура сети в виде двухслойного перцептрона MLP k-m-2 с узким горлом. Здесь  $k$  – число входных нейронов, в данном случае 27 ( $\Delta E_1 \dots \Delta E_{27}$ );  $m$  – число скрытых нейронов, устанавливается программой от 3 до 26, поскольку  $2 < m < k$ . В модуле Statistica Neural Networks [16] программы Statistica [13] при построении перцептронных сетей для скрытого и выходного слоев используются пять наиболее распространенных активационных функций (Identity, Logictic, Tanh, Exponential, Softmax) [16], попарный перебор которых также осуществляется программой.

Обучение нейросетей в программе Statistica проводится с использованием алгоритма обратного распространения ошибок. С целью достижения наилучшего результата обучения, число сетей для обучения было увеличено с 20 до 400, а число наилучших автоматически отбираемых сетей – с 5 до 100. После окончания обучения для заданного уровня активности из 100 лучших отобранных программой нейросетей по совокупности характеристик точности обучения и тестирования вручную отбирали лучшую.

С использованием построенной модели рассчитаны общая точность прогноза  $Acc$ , чувствительность  $Sens$  и специфичность  $Spec$ . С помощью биномиального критерия  $z$  [15] оценена статистическая достоверность  $p$  показателей точности прогноза.

### РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Для модели зависимости уровня RAGE-ингибирующей активности химических соединений от энергии их простого докинга в специфический связывающий сайт  $\Delta E_0$  получено граничное значение  $\Delta \dot{E}_0 = -7.0$  Ккал/моль, разделяющее высоко активные и не высоко активные соединения.

В случае нейросетевой модели зависимости уровня RAGE-ингибирующей активности от спектра энергий множественного докинга химических соединений  $\Delta E_1 \dots \Delta E_{27}$  получена нейронная сеть следующих характеристик: MLP 27-12-2 (Exponential, Logistic), точность обучения 93,8 %, тестирования 81,5 %, также классифицирующая высоко активные и не высоко активные соединения.

В таблице приведены результаты сравнительной оценки на объединенной выборке точности двух указанных моделей.

### Точность прогноза уровня RAGE-ингибирующей активности на основе энергий простого и множественного докинга

Показатель точности прогноза	Значения для модели прогноза с использованием	
	$\Delta E_0$	$\Delta E_1 \dots \Delta E_{27}$
$Acc, \%$	17.5	85.2
$Sens, \%$	20.2	93.9
$Spec, \%$	14.3	75.0
$z_0$	3.32	6.72
$z_a$	5.67	8.38
$z_n$	6.81	4.76
$p_0$	1.000	$9.24 \times 10^{-12}$
$p_a$	1.000	$<1 \times 10^{-15}$
$p_n$	1.000	$9.84 \times 10^{-7}$

Примечание:  $Acc, Sens, Spec$  – точность, чувствительность, специфичность прогноза;  $z_0, z_a, z_n$  – биномиальный критерий для  $Acc, Sens, Spec$ ;  $p_0, p_a, p_n$  – значимость  $Acc, Sens, Spec$ .

Точность прогноза RAGE-ингибирующей активности с использованием модели на основе энергии докинга в специфический сайт  $\Delta E_0$  по всем показателям является статистически незначимой и меньше точности случайного угадывания, составляющей 50 %. Таким образом, данная модель является неадекватной.

В то же время при использовании нейросетевой модели на основе энергий множественного докинга  $\Delta E_1 \dots \Delta E_{27}$  все оценки точности прогноза являются статистически высоко достоверными. При этом значения всех показателей  $Acc, Sens, Spec$  значительно превышают точность случайного угадывания.

Таким образом, на примере RAGE-ингибирующей активности показано, что нейросетевая модель на основе спектра энергий докинга химических соединений во множество пространств RAGE-рецептора является намного более точной, чем модель, полученная на основе единичной энергии их докинга в специфический связывающий сайт этого же рецептора.

### ЗАКЛЮЧЕНИЕ

С использованием кластерного анализа построена модель зависимости уровня RAGE-ингибирующей активности химических соединений от энергии их простого докинга в специфический сайт. С использованием технологии искусственных нейронных сетей построена модель зависимости уровня RAGE-ингибирующей активности от спектра энергий множественного докинга химических соединений по всему пространству RAGE-рецептора.

Статистическая достоверность и точность прогноза уровня RAGE-ингибирующей активности химических соединений с использованием нейросетевой модели на основе спектра значений энергий множественного

докинга существенно превышает аналогичные показатели, полученные с применением модели на основе единичного значения энергии докинга в специфический сайт RAGE-рецептора.

Работа выполнена в рамках государственного задания Министерства здравоохранения Российской Федерации № 121060700050 «Разработка методологии компьютерного поиска фармакологически активных соединений на основе множественного докинга и технологии искусственных нейронных сетей».

### СПИСОК ИСТОЧНИКОВ

1. Ansari N.A., Rasheed Z. Non-enzymatic glycation of proteins: from diabetes to cancer. *Biochemistry (Moscow) Supplement Series B: Biomedical Chemistry (Int. Ed.)*. 2009;3(4):335–345.
2. Yan S.F., Ramasamy R., Schmidt A.M. Mechanisms of disease: advanced glycation end-products and their receptor in inflammation and diabetes complications. *Nature Clinical Practice Endocrinology & Metabolism*. 2008;4(5):285–293.
3. World Health Organization: Diabetes, 2019. URL: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/diabetes>.
4. 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.
5. Колмогоров А.Н. О представлении непрерывных функций нескольких переменных в виде суперпозиции непрерывных функций одного переменного. *Доклады АН СССР*. 1957;114(5):953–956.
6. Васильев П.М., Яналиева Л.Р., Спасов А.А. и др. Свидетельство о государственной регистрации базы данных № 2019620160. Ингибиторы рецепторов конечных продуктов гликирования. № 2019620045; заявл. 11.01.2019; зарег. 24.01.2019; опубл. 24.01.2019. Официальный бюллетень «Программы для ЭВМ. БД. ТИМС». 2019;2. URL: <http://www1.fips.ru/ofpstorage/Doc/PrEVM/RUNWDB/000/002/019/620/160/2019620160-00001/DOCUMENT.PDF>.
7. Vassiliev P.M., Spasov A.A., Yanaliyeva L.R. et al. Neural network modeling of multitarget RAGE inhibitory activity. *Biochemistry (Moscow) Supplement Series B: Biomedical Chemistry*. 2019;13(3):256–263.
8. MarvinSketch, ChemAxon Kft. URL: <https://chemaxon.com/products/marvin>.
9. MOPAC, Stewart Computational Chemistry. URL: <http://openmopac.net/>.
10. Yatime L., Andersen G.R. Structural insights into the oligomerization mode of the human receptor for advanced glycation end-products. *The FEBS Journal*. 2013;280(24):6556–6568. doi: 10.1111/febs.12556.
11. Laskowski R.A., Swindells M.B. LigPlot+: multiple ligand-protein interaction diagrams for drug discovery. *Journal of Chemical Information and Modeling*. 2011; 51(10):2778–2786.

12. 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.

13. Hilbe J.M. Statistica 7: an overview. *The American Statistician*. 2007;61(1):91–94.

14. Gupta M., Sharma R., Kumar A. Docking techniques in pharmacology: How much promising? *Computational Biology and Chemistry*. 2018;76:210–217.

15. Глотов Н.В., Животовский Л.А., Хованов Н.В., Хромов-Борисов Н.Н. Биометрия. Л.: Изд-во Ленингр. ун-та, 1982. 264 с.

16. Нейронные сети. Statistica Neural Networks: Методология и технология современного анализа данных. М.: Горячая линия – Телеком, 2008. 392 с.

### REFERENCES

1. Ansari N.A., Rasheed Z. Non-enzymatic glycation of proteins: from diabetes to cancer. *Biochemistry (Moscow) Supplement Series B: Biomedical Chemistry (Int. Ed.)*. 2009;3(4):335–345.
2. Yan S.F., Ramasamy R., Schmidt A.M. Mechanisms of disease: advanced glycation end-products and their receptor in inflammation and diabetes complications. *Nature Clinical Practice Endocrinology & Metabolism*. 2008;4(5):285–293.
3. World Health Organization: Diabetes, 2019. URL: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/diabetes>.
4. Vassiliev P.M., Kochetkov A.N., Spasov A.A., Perfiliev 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;3:57–61 (In Russ.).
5. Kolmogorov A.N. On the representation of continuous functions of several variables as a superposition of continuous functions of one variable. *Doklady AN SSSR = Reports of the Academy of Sciences of the USSR*. 1957; 114(5):953–956. (In Russ.).
6. Vassiliev P.M., Yanaliyeva L.R., Spasov A.A., et al. Certificate of state registration of the database No. 2019620160. Inhibitors of receptors for advanced glycation end products. No. 2019620045; application 11.01.2019; registered 24.01.2019; publ. 24.01.2019, *Ofitsial'nyy byulleten' "Programmy dlya EVM. BD. TIMS" = Official bulletin "Computer programs. DB. TIMS"*. 2019;2. (In Russ.) URL: <http://www1.fips.ru/ofpstorage/Doc/PrEVM/RUNWDB/000/002/019/620/160/2019620160-00001/DOCUMENT.PDF>.
7. Vassiliev P.M., Spasov A.A., Yanaliyeva L.R. et al. Neural network modeling of multitarget RAGE inhibitory activity. *Biochemistry (Moscow) Supplement Series B: Biomedical Chemistry*. 2019;13(3):256–263.
8. MarvinSketch, ChemAxon Kft. URL: <https://chemaxon.com/products/marvin>.
9. MOPAC, Stewart Computational Chemistry. URL: <http://openmopac.net/>.

10. Yatime L., Andersen G.R. Structural insights into the oligomerization mode of the human receptor for advanced glycation end-products. *The FEBS Journal*. 2013;280(24):6556–6568. doi: 10.1111/febs.12556.

11. Laskowski R.A., Swindells M.B. LigPlot+: multiple ligand-protein interaction diagrams for drug discovery. *Journal of Chemical Information and Modeling*. 2011;51(10):2778–2786.

12. 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.

13. Hilbe J.M. *Statistica 7: an overview. The American Statistician*. 2007;61(1):91–94.

14. Gupta M., Sharma R., Kumar A. Docking techniques in pharmacology: How much promising? *Computational Biology and Chemistry*. 2018;76:210–217.

15. Glotov N.V., Zhivotovskiy L.A., Khovanov N.V., Khromov-Borisov N.N. *Biometrics*. Leningrad, Leningrad University Publishing House, 1982, 264 p. (In Russ.).

16. *Neural networks. Statistica Neural Networks: Methodology and technology for modern data analysis*. Moscow, Hot line – Telecom, 2008, 392 p. (In Russ.).

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

#### Информация об авторах

*П.М. Васильев* – доктор биологических наук, старший научный сотрудник Высшей аттестационной комиссии, 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, Волгоград, Россия; pvassiliev@mail.ru

*М.А. Перфильев* – младший научный сотрудник лаборатории информационных технологий в фармакологии и компьютерного моделирования лекарств, Научный центр инновационных лекарственных средств с опытно-промышленным производством, аспирант кафедры фармакологии и биоинформатики, Волгоградский государственный медицинский университет, Волгоград, Россия; <sup>✉</sup> maxim.firu@yandex.com

*А.Н. 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, Волгоград, Россия; akocha@mail.ru

Статья поступила в редакцию 12.07.2023; одобрена после рецензирования 30.10.2023; принята к публикации 28.11.2023.

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

#### Information about the authors

*P.M. Vasiliev* – Doctor of Biological Sciences, Senior Researcher at the Higher Attestation Commission, Head of the Laboratory of Information Technologies in Pharmacology and Computer Modeling of Medicines, Scientific Center for Innovative Medicines with Pilot Production, Professor of the Department of Pharmacology and Bioinformatics, Volgograd State Medical University, Volgograd, Russia; pvassiliev@mail.ru

*M.A. Perfiliev* – a junior researcher at the Laboratory of Information Technologies in Pharmacology and Computer Modeling of Medicines, Scientific Center for Innovative Medicines with Pilot Production, postgraduate student of the Department of Pharmacology and Bioinformatics, Volgograd State Medical University, Volgograd, Russia; <sup>✉</sup> maxim.firu@yandex.com

*A.N. Kochetkov* – System administrator, software engineer at the Laboratory of Information Technologies in Pharmacology and Computer Modeling of Medicines, Scientific Center for Innovative Medicines with Pilot Production, Volgograd State Medical University, Volgograd, Russia; akocha@mail.ru

The article was submitted 12.07.2023; approved after reviewing 30.10.2023; accepted for publication 28.11.2023.

## Виртуальная краниометрия с использованием программы skull anatomy

Андрей Иванович Перепелкин , Анжелика Викторовна Туманова,  
Анастасия Андреевна Перепелкина

Волгоградский государственный медицинский университет, Волгоград, Россия

**Аннотация.** В работе проведены краниометрические исследования на черепах мужского пола зрелого возраста 2-го периода с использованием оригинальной программы Skull anatomy. В зависимости от поперечно-продольного указателя все черепа были распределены на 3 формы: брахикrania, мезокrania и долихокrania. При поперечно-продольном указателе 74,9 и менее определялась долихокrania, от 75,0 до 79,9 – мезокrania, при черепном индексе 80,0 и более – брахикrania. При измерении поперечного диаметра черепа было получено самое низкое значение долихокранической формы черепа, при этом у брахиокранической и мезокранической форм черепа эти значения больше на 5,9 и на 2,9 % соответственно ( $p < 0,05$ ). Между тремя формами черепа отмечены статистически значимые различия по продольному диаметру. Полученные результаты краниометрии мозгового отдела черепа показывают, что основными параметрами, по которым отличаются формы черепов у лиц мужского пола зрелого возраста второго периода, являются поперечный и продольный диаметры черепа и длина его основания.

**Ключевые слова:** краниометрия, череп, мужской пол, зрелый возраст, компьютерная программа

ORIGINAL RESEARCHES

Original article

doi: <https://doi.org/10.19163/1994-9480-2023-20-4-162-167>

## Virtual craniometry using the skull anatomy program

Andrey I. Perepelkin , Angelika V. Tumanova, Anastasia A. Perepelkina

Volgograd State Medical University, Volgograd, Russia

**Abstract.** Craniometric studies were carried out on mature male skulls of the 2nd period using the original Skull anatomy program. Depending on the transverse-longitudinal index, all skulls were distributed into 3 forms: brachycrania, mesocrania and dolichocrania. With a transverse-longitudinal index of 74.9 or less, dolichocrania was determined, from 75.0 to 79.9 – mesocrania, with a cranial index of 80.0 or more – brachycrania. When measuring the transverse diameter of the skull, the lowest value of the dolichocranic skull shape was obtained, while in the brachiocranic and mesocranic skull shapes these values were higher by 5.9 % and 2.9 %, respectively ( $p < 0.05$ ). Statistically significant differences in longitudinal diameter were noted between the three skull shapes. The obtained craniometry results of the cerebral part of the skull show that the main parameters by which the shapes of the skulls differ in males of mature age of the second period are the transverse and longitudinal diameters of the skull and the length of its base.

**Keywords:** craniometry, skull, male sex, mature age, computer program

Решение проблем сохранения здоровья, улучшения качества жизни и продления жизни остаются актуальными во всех областях медицины, в том числе и в стоматологии. В научных исследованиях стоматологи ориентируются на индивидуальную изменчивость строения лица. Внешний вид человека в течение жизни претерпевает ряд изменений. Наиболее заметно они проявляются на голове и шеи. Это связано с особенностями их анатомического строения, а также с многочисленными проявлениями физиологических и психологических процессов [1, 2]. В антропологии достаточно детально разработан раздел краниологии, вместе с тем до настоящего времени особенности строения черепа недостаточно изучены во всем их многообразии, которое позволяло бы для фундаментальных и прикладных целей исчерпывающе судить

об индивидуальной и групповой изменчивости этой части скелета [3].

В современных условиях стремительное развитие и активное внедрение новых информационных технологий во всех отраслях знаний, в том числе и в фундаментальных медицинских исследованиях имеют наиважнейшее значение [4]. До настоящего времени анатомические структуры черепа изучались с применением классических методов и работ, посвященных использованию современных информационных технологий крайне мало [5, 6, 7]. Создан программный комплекс, который позволяет изучать анатомические структуры в трехмерном виртуальном пространстве, а также индивидуализированная компьютерная база изображений анатомических структур средней трети лица и наружного носа, дополненная

трехмерными векторными моделями и оснащенная средствами визуализации и виртуальной антропометрии. Размеры и форма наружного носа являются важным диагностическим признаком в антропологических исследованиях, так как отличаются высокой изменчивостью: расовой, возрастно-половой, индивидуальной. Сравнение результатов исследования с классическими морфометрическими методами подтвердило высокую достоверность метода виртуальной антропометрии [8].

### ЦЕЛЬ РАБОТЫ

Определение анатомических параметров мужских черепов второго периода зрелого возраста с использованием оригинальной программы Skull anatomy.

### МЕТОДИКА ИССЛЕДОВАНИЯ

В работе были исследованы 57 черепов лиц мужского пола зрелого возраста второго периода (36–60 лет для мужчин) в соответствии с классификацией, принятой Международным симпозиумом по возрастной периодизации в Москве в 1965 г. Черепы взяты из коллекции кафедры анатомии человека Волгоградского государственного медицинского университета с отсутствием признаков поврежденной механического характера и системных заболеваний скелета. Данное исследование было одобрено локальным этическим комитетом Волгоградского государственного медицинского университета (протокол № 172-2013 от 27 марта 2013 г.).

Согласно дизайну исследования, на первом этапе проведены краниометрические исследования на черепах мужского пола зрелого возраста 2-го периода с использованием оригинальной программы Skull anatomy (свидетельство о государственной регистрации программы для ЭВМ № 2021663704 от 20.08.2021 г.) [9]. Для получения изображения объекта применялся многофункциональный портативный 3D-сканер Shining 3D EinScan Pro 2X Plus (рис. 1).

Этапы получения виртуального изображения черепа: калибровка сканера; фиксирование маркеров на черепе; выбор режима сканирования и режима совмещения; сканирование; обработка полученных данных; моделирование полученного 3D-изображения; расстановка оператором точек на модели по образцу; автоматический расчет программой заданных параметров.

С использованием программы определялись краниометрические точки по Р. Мартину с учетом поправок В. П. Алексева и Г.Ф. Дебеца (1964): альвеоляре (al), базион (ba), брегма (b), глабелла (g), дакрион (d), зигион (zy), зигомаксилляре (zm), назион (n), назоспинале (ns), назолатерале (nl), опистокранион (op), простион (pr), фронтально-маляре-темпорале (fmt), зуррион (eu) (рис. 2, 3).

При изучении лицевого отдела на каждом черепе были измерены: верхняя высота лицевого черепа ( $n - al$ ) – расстояние между назионом и альвеоляре; скуловой диаметр ( $zy - zy$ ), который представляет собой наибольшее расстояние между наружными поверхностями скуловых дуг; средняя ширина лица ( $zm - zm$ ), которая определялась между нижними зигомаксиллярными точками; верхняя ширина лица ( $fmt - fmt$ ) – расстояние между точками фронтально-маляре-темпорале; ширина носа ( $nl - nl$ ) – наибольшее расстояние между краями грушевидного отверстия; дакриальная ширина ( $d - d$ ) – прямое расстояние между точками дакрион; длина основания лица ( $ba - pr$ ) – расстояние между эндобазионом и простионом; высота носа ( $n - ns$ ) – расстояние между назионом и назоспинале.



Рис. 1. Программно-аппаратный комплекс для сканирования черепа

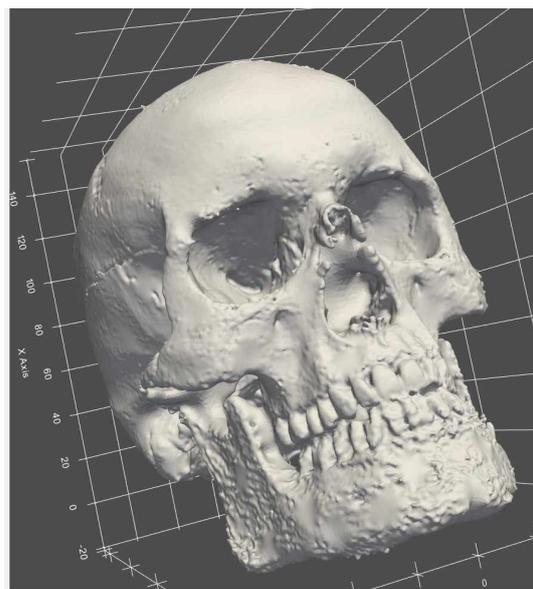


Рис. 2. Окно программы Skull anatomy

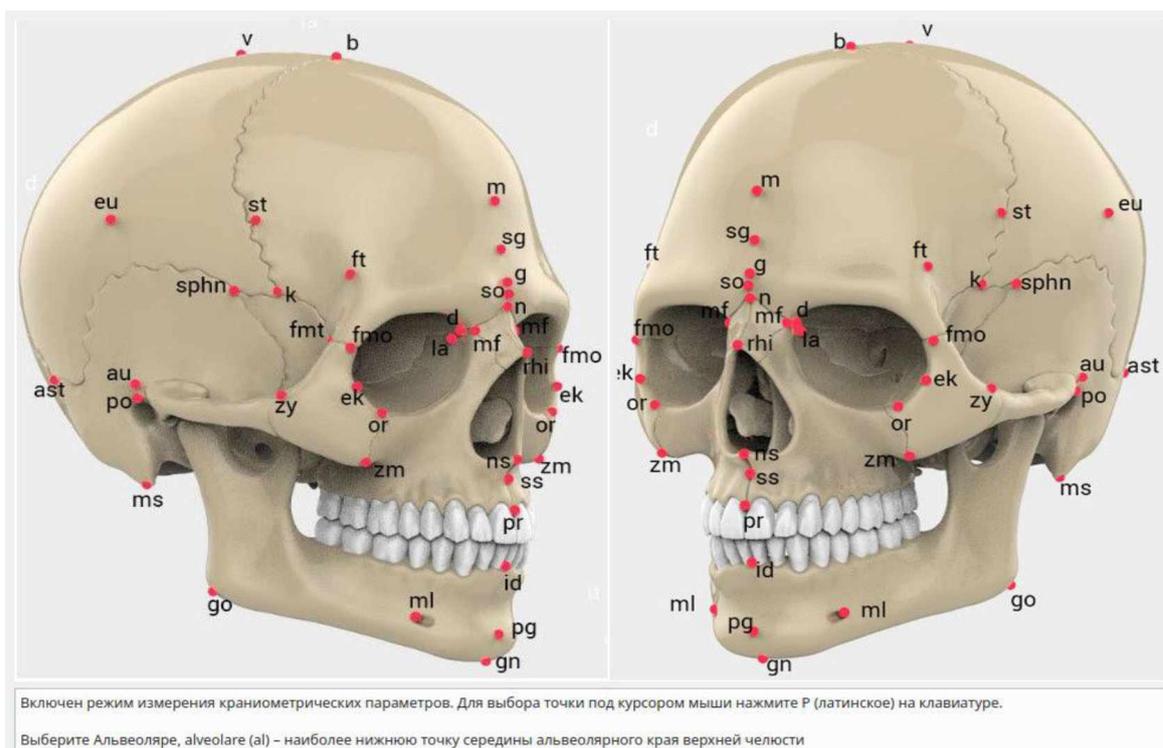


Рис. 3. Краниометрические точки, определяемые программой Skull anatomy

По результатам данных измерений определены указатели: высотно-продольный, поперечно-продольный, высотно-поперечный, верхний лицевой указатель.

Высотно-продольный указатель определялся как процентное соотношение высотного диаметра к продольному диаметру:

$$\frac{ba - b}{g - op} \times 100\% \quad (1)$$

Поперечно-продольный указатель (или черепной индекс) определялся как процентное соотношение поперечного диаметра черепа к продольному диаметру:

$$\frac{eu - eu}{g - op} \times 100\% \quad (2)$$

Высотно-поперечный указатель рассчитывался по формуле, (соотношение высотного диаметра к поперечному, выраженное в процентах):

$$\frac{ba - b}{eu - eu} \times 100\% \quad (3)$$

Верхний лицевой указатель рассчитывался как процентное соотношение верхней высоты лица к скуловому диаметру:

$$\frac{n - al}{zy - zy} \times 100\% \quad (4)$$

В зависимости от поперечно-продольного указателя (2) все черепа были распределены на 3 формы: брахикrania, мезокrania и долихокrania. При поперечно-продольном указателе 74,9 и менее определялась долихокrania, от 75,0 до 79,9 – мезокrania, при черепном индексе 80,0 и более – брахикrania.

Количественные данные обрабатывали с помощью программы Statistica 12.0 (StatSoft Inc., США) с расчетом показателей, принятых для характеристики непараметрических выборок в медико-биологических исследованиях: нормальность распределения значений, медиана [1-й квартиль, 3-й квартиль] и оценивали достоверность различий выборок. Для анализа различий между двумя независимыми выборками использовали критерий Манна – Уитни при достоверности  $p < 0,05$ . Для анализа более двух независимых выборок использовался критерий Краскала – Уоллиса при достоверности  $p < 0,05$ . Для оценки корреляционной зависимости значений использовали метод ранговой корреляции Спирмена: слабая  $< 0,5$ , умеренная в интервале от 0,5 до 0,8, сильная  $> 0,8$  при достоверности  $p < 0,05$ .

**РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ**

После проведенной краниометрии были получены и обработаны данные мозгового и лицевого отделов черепа и на их основании черепа были распределены на 3 формы (табл.)

Результаты краниометрии мозгового отдела черепов мужского пола  
зрелого возраста второго периода

Краниометрический параметр	Форма черепа		
	брахиокраническая	долихокраническая	мезокраническая
Возраст, год	52 [44 ÷ 58]	48 [42 ÷ 57]	53 [50 ÷ 59]
Поперечный диаметр, мм	143,0* [140,0 ÷ 147,0]	135,0* [128,0 ÷ 139,0]	139,0* [135,0 ÷ 145,0]
Продольный диаметр, мм	170,0* [165,0 ÷ 175,0]	183,0* [176,0 ÷ 186,0]	175,0* [170,0 ÷ 185,0]
Высотный диаметр, мм	135,0 [130,0 ÷ 137,0]	129,5 [121,0 ÷ 138,0]	130,0 [126,0 ÷ 132,0]
Длина основания черепа, мм	100,5* [95,0 ÷ 105,0]	107,5* [105,0 ÷ 111,0]	104,0* [100,0 ÷ 105,0]

\* Статистически значимые различия, непараметрический критерий Краскала – Уоллиса,  $p < 0,05$ .

При измерении поперечного диаметра черепа было получено самое низкое значение долихокранической формы черепа, при этом у брахиокранической и мезокранической форм черепа эти значения больше на 5,9 и на 2,9 % соответственно ( $p < 0,05$ ). Расстояние между глабеллой и опистокранионом у брахиокранической формы черепа было меньше на 7,1 и 2,9 % по сравнению с другими формами черепа соответственно. Между тремя формами черепа имеются статистически значимые различия по продольному диаметру. Значения показателя расстояния между базионом и брегмой по медиане были в диапазоне от 130,0 до 135,0 мм, статистически значимых различий по данному параметру между разными формами не выявлено. Расстояние по медиане между назионом и эндобазионом у долихокранической формы черепа явилось самым большим по сравнению с мезокранической и брахиокранической формами черепа, у которых оно меньше на 3,3 и на 6,5 % соответственно. Между всеми формами черепа отмечаются статистически значимые различия по данному параметру.

На следующем этапе нами определена зависимость между краниометрическими параметрами у всех форм черепа. В результате мы выявили наличие зависимости умеренной силы между поперечным диаметром и продольным диаметром у брахиокранической формы черепа, которая составила  $r = 0,58$  ( $p < 0,05$ ), у других параметров мозгового отдела статистически значимых связей выявлено не было (рис. 4).

У долихокранической формы черепа были выявлены 2 статистически значимые зависимости от продольного диаметра: поперечный диаметр и длина основания черепа (рис. 5). Статистически значимая зависимость высотного диаметра от остальных показателей обнаружена не была.

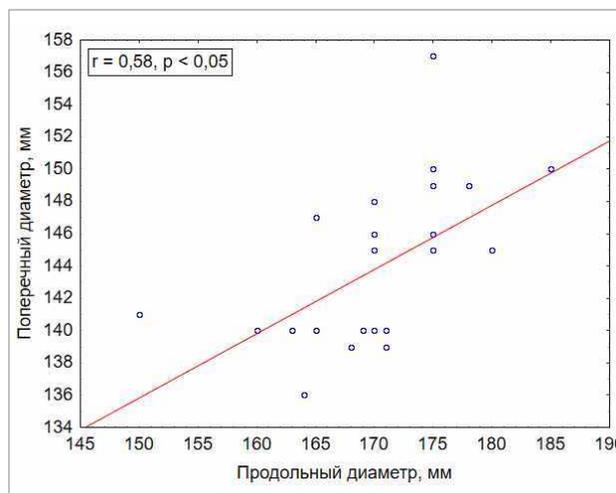


Рис. 4. Зависимость между поперечным и продольным диаметрами у брахиокранической формы черепа. Корреляционный параметр Спирмена,  $p < 0,05$

У мезокранической формы черепа была обнаружена аналогичная сильная зависимость, как и у других форм черепа, и она составила  $r = 0,93$ ,  $p < 0,05$  (рис. 6).

Полученные результаты виртуальной краниометрии мозгового отдела черепа показывают, что основными параметрами, по которым отличаются формы черепов у лиц мужского пола зрелого возраста второго периода, являются поперечный и продольный диаметры черепа и длина его основания. Также нами было выявлено отсутствие зависимости параметров от возраста, но была доказана статистически значимая зависимость поперечного и продольного диаметров черепа, встречающаяся во всех изученных группах.

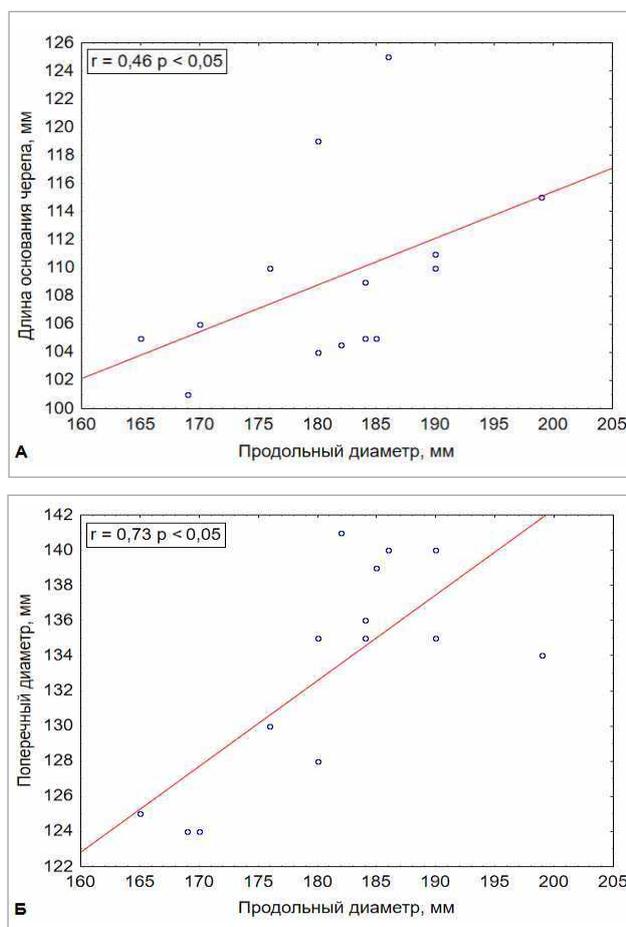


Рис. 5. Зависимость:

А – между длиной основания черепа и продольным диаметром у долихокранической формы черепа; Б – между поперечным и продольным диаметрами у долихокранической формы черепа.

Корреляционный параметр Спирмена,  $p < 0,05$

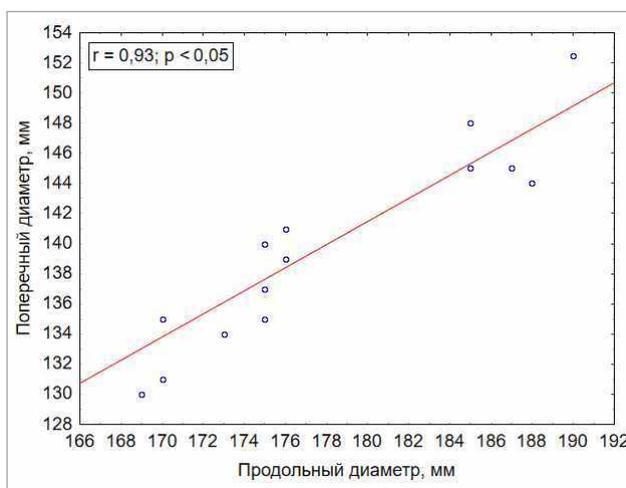


Рис. 6. Зависимость между поперечным и продольным диаметрами у мезокранической формы черепа.

Корреляционный параметр Спирмена,  $p < 0,05$

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Полученные нами результаты виртуальной краниометрии черепов лиц мужского пола 2-го периода зрелого возраста с использованием оригинальной программы «Skull anatomy» позволили выявить те краниометрические параметры, которые зависят от возраста и их формы, что является важным дополнением к уже имеющимся знаниям по анатомии человека, в частности, индивидуальным особенностям его строения.

## СПИСОК ИСТОЧНИКОВ

1. Junqueira R.B., Souza-Nunes L.A., Ribeiro Scalioni F.A. et al. Anatomical evaluation of the relationship between the maxillary posterior teeth and maxillary sinus. *Gen Dent.* 2020; 1(68):66–71.

2. Razumova S., Brago A., Howijeh A. et al. Evaluation of the relationship between the maxillary sinus floor and the root apices of the maxillary posterior teeth using cone-beam computed tomographic scanning. *J Conserv Dent.* 2019;2(22):139–143.

3. Li J., Zhou Z.X., Yuan H. et al. A study of maxillary sinus lateral wall thickness of Han population in Jiangsu region using cone-beam CT. *Shanghai Kou Qiang Yi Xue.* 201;5(22):537–541.

4. Kirkham-Ali K., La M., Sher J. et al. Comparison of cone-beam computed tomography and panoramic imaging in assessing the relationship between posterior maxillary tooth roots and the maxillary sinus: A systematic review. *J Invest Clin Dent.* 2019;10(3):e12402. doi: 10.1111/jicd.12402.

5. Дмитриенко С.В., Краюшкин А.И., Перепелкин А.И. и др. Очерки стоматологической анатомии: монография. Волгоград: Изд-во ВолГМУ, 2017. 312 с.

6. Перепелкин А.И., Мандриков В.Б., Краюшкин А.И., Смирнов А.В. Вариантная анатомия и врожденные дефекты развития скелета человека: монография. Волгоград: Изд-во ВолГМУ, 2012. 216 с.

7. Туманова А.В., Крылов П.А., Перепелкин А.И. и др. Синтопия корней первых моляров верхней челюсти у женщин зрелого возраста: компьютерно-томографическое исследование. *Медицинский вестник Северного Кавказа.* 2021; 1(16):38–41.

8. О.В. Мареев, В.Н. Николенко, Мареев Г.О. и др. Компьютерная краниометрия с помощью современных технологий в медицинской краниологии. *Морфологические ведомости.* 2015;1:49–54.

9. Перепелкин А.И., Ефимова Е.Ю., Туманова А.В. и др. Программа Skull Anatomy. Свидетельство о регистрации программы для ЭВМ, №2021663704, 20.08.2021. Заявка № 2021662918 от 18.08.2021.

## REFERENCES

1. Junqueira R.B., Souza-Nunes L.A., Ribeiro Scalioni F.A. et al. Anatomical evaluation of the relationship between the maxillary posterior teeth and maxillary sinus. *Gen Dent.* 2020; 1(68):66–71.

2. Razumova S., Brago A., Howijeh A. et al. Evaluation of the relationship between the maxillary sinus floor and the root

apices of the maxillary posterior teeth using cone-beam computed tomographic scanning. *J Conserv Dent.* 2019;2(22):139–143.

3. Li J., Zhou Z.X., Yuan H. et al. A study of maxillary sinus lateral wall thickness of Han population in Jiangsu region using cone-beam CT. *Shanghai Kou Qiang Yi Xue.* 201;5(22):537–541.

4. Kirkham-Ali K., La M., Sher J. et al. Comparison of cone-beam computed tomography and panoramic imaging in assessing the relationship between posterior maxillary tooth roots and the maxillary sinus: A systematic review. *J Investig Clin Dent.* 2019;10(3):e12402. doi: 10.1111/jicd.12402.

5. Dmitrienko S. V., Krayushkin A. I., Perepelkin A. I. et al. Essays of dental anatomy: monograph. Volgograd, Publishing House of VolgGMU, 2017. 312 p. (In Russ.).

6. Perepelkin A.I., Mandrikov V.B., Krayushkin A.I., Smirnov A.V. Variant anatomy and congenital defects of human

skeletal development: monograph. Volgograd, Publishing House of VolgGMU, 2012. 216 p. (In Russ.).

7. Tumanova A.V., Krylov P.A., Perepelkin A.I. et al. Syntopia of the roots of the first maxillary molars in mature women: computed tomographic study. *Medicinskij vestnik Severnogo Kavkaza = Medical Bulletin of the North Caucasus.* 2021;1(16):38–41. (In Russ.).

8. Mareev O.V., Nikolenko V.N., Mareev G.O. et al. Computer craniometry with the help of modern technologies in medical craniology. *Morfologicheskie vedomosti = Morphological Newsletter.* 2015;1:49–54. (In Russ.).

9. Perepelkin A.I., Efimova E.Yu., Tumanova A.V. et al. The Program “Skull Anatomy”. Certificate of registration of the computer program. No. 2021663704, 20.08.2021. application No. 2021662918, dated 18.08.2021. (In Russ.).

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

#### Информация об авторах

*А.И. Перепелкин* – доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой детской хирургии, Волгоградский государственный медицинский университет, Волгоград, Россия; ✉ [similipol@mail.ru](mailto:similipol@mail.ru), <http://orcid.org/0000-0001-5964-3033>

*А.В. Туманова* – ассистент кафедры анатомии, Волгоградский государственный медицинский университет, Волгоград, Россия; [tum69-34@mail.ru](mailto:tum69-34@mail.ru)

*А.А. Перепелкина* – студентка 2-го курса стоматологического факультета, Волгоградский государственный медицинский университет, Волгоград, Россия; [nashanasti@mail.ru](mailto:nashanasti@mail.ru)

Статья поступила в редакцию 13.06.2023; одобрена после рецензирования 15.09.2023; принята к публикации 28.11.2023.

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

#### Information about the authors

*A.I. Perepelkin* – Doctor of Medical Sciences, Professor, Head of the Department of Pediatric Surgery, Volgograd State Medical University, Volgograd, Russia; ✉ [similipol@mail.ru](mailto:similipol@mail.ru), <http://orcid.org/0000-0001-5964-3033>

*A.V. Tumanova* – Assistant of the Department of Anatomy, Volgograd State Medical University, Volgograd, Russia; [tum69-34@mail.ru](mailto:tum69-34@mail.ru)

*A.A. Perepelkina* – 2nd year student of Dental Faculty, Volgograd State Medical University, Volgograd, Russia; [nashanasti@mail.ru](mailto:nashanasti@mail.ru)

The article was submitted 13.06.2023; approved after reviewing 15.09.2023; accepted for publication 28.11.2023.

Научная статья

УДК 616.411-003.972

doi: <https://doi.org/10.19163/1994-9480-2023-20-4-168-171>

## Клинический случай паранеопластического синдрома крапивницы при остром миелоидном лейкозе

Алсу Фердинантовна Молостова<sup>1</sup>✉, Лилия Михайловна Салимова<sup>2</sup>

<sup>1,2</sup> Казанский государственный медицинский университет, Казань, Россия

<sup>2</sup> Городская клиническая больница № 16, Казань, Россия

**Аннотация.** Не теряет свою актуальность проблема дифференциально-диагностического поиска при онкологических заболеваниях. Зачастую первым проявлением опухоли является неспецифическая симптоматика, так называемая паранеоплазия. **Цель исследования.** Выявление патогенетической взаимосвязи между опухолевым процессом и паранеоплазией на примере собственного клинического наблюдения. **Материал и методы.** В статье представлен клинический случай паранеопластической крапивницы, развившейся за 3 месяца до постановки диагноза «Острый миелоидный лейкоз». **Результаты.** Представленный клинический случай позволил изучить особенности течения паранеопластических синдромов на примере паранеопластической крапивницы. **Выводы.** Знание о патогенетических механизмах развития, особенностях течения паранеопластических синдромов должно помочь клиницисту в ранней диагностике онкологического заболевания и своевременном начале этиологического и патогенетического лечения, направленного на сохранение жизни пациента.

**Ключевые слова:** паранеопластический синдром, острый миелоидный лейкоз, крапивница

Original article

doi: <https://doi.org/10.19163/1994-9480-2023-20-4-168-171>

## A clinical case of paraneoplastic urticacy syndrome in acute myeloid leukemia

Alsu F. Molostvova<sup>1</sup>✉, Lilia M. Salimova<sup>2</sup>

<sup>1,2</sup> Kazan State Medical University, Kazan, Russia

<sup>2</sup> City Clinical Hospital No. 16, Kazan, Russia

**Abstract.** The problem of differential diagnostic search in oncological diseases does not lose its relevance. Often the first manifestation of a tumor is nonspecific symptoms, the so-called paraneoplasia. **Aim:** Identification of the pathogenetic relationship between the tumor process and paraneoplasia on the example of our own clinical observation. **Material and methods.** The article presents a clinical case of paraneoplastic urticaria that developed 3 months before the diagnosis of acute myeloid leukemia. **Results:** The presented clinical case made it possible to study the features of the course of paraneoplastic syndromes on the example of paraneoplastic urticaria. **Conclusions:** Knowledge of the pathogenetic mechanisms of development, the features of the course of paraneoplastic syndromes should help the clinician in the early diagnosis of cancer, and as a result, the timely initiation of etiological and pathogenetic treatment aimed at saving the patient's life.

**Keywords:** paraneoplastic syndrome, acute myeloid leukemia, urticaria

Согласно клиническим рекомендациям, к паранеопластическим заболеваниям и синдромам принято относить неонкологические заболевания, проявляющиеся при злокачественном процессе, но не вследствие прямого действия опухоли на ткани и органы (метастазирование, прорастание), а в результате возможного влияния на обменные или иные реакции, происходящие в организме [1, 2].

По мнению ряда авторов, паранеопластический синдром может встречаться у 10–15 % всех онкологических больных, однако эти данные, вероятнее всего, занижены, что связано с неоднозначностью термина и трудностями диагностики многих из этих состояний [2].

В большинстве случаев паранеопластический синдром предшествует клинической симптоматике

самой опухоли. Но может возникать в различные периоды развития онкологического заболевания [3]. Проявления его разнообразны и в одних случаях обусловлены глубокими биохимическими нарушениями, свойственными выраженным формам рака, в других – результатом аутоиммунных реакций, гормональных сдвигов, возникающих уже на ранних этапах развития опухоли [3].

Наиболее частым проявлением паранеопластического синдрома является поражение кожи, так называемый паранеопластический дерматоз [4]. Одним из проявлений поражения кожи является крапивница. В работе Larenas-Linnemann и соавт. было описано 26 случаев крапивницы, причиной которых были онкологические заболевания. В более чем 70 % случаев продолжительность крапивницы составляла от 2 до 8 месяцев до обнаружения онкологического заболевания. Согласно данным Larenas-Linnemann и соавт., в 24 % случаев причиной крапивницы являлось онкологическое заболевание системы крови [5].

### ЦЕЛЬ РАБОТЫ

Выявление патогенетической взаимосвязи между острым миелоидным лейкозом и паранеопластическим поражением кожи на примере собственного клинического наблюдения.

### МЕТОДИКА ИССЛЕДОВАНИЯ

В статье представлен клинический случай паранеопластической крапивницы, развившейся за 3 месяца до постановки диагноза «Острый миелоидный лейкоз».

### РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

В октябре 2021 г. пациента Т., 1982 г., рождения стали беспокоить гиперемированные, отечные, зудящие высыпания кожи мигрирующего характера. По поводу данных жалоб пациент был направлен участковым терапевтом к аллергологу, которым после сбора анамнеза и ряда объективных методов исследования был выставлен диагноз «Идиопатическая крапивница». Аллергологом была рекомендована консультация врача-гастроэнтеролога. Был назначен прием антигистаминных препаратов, которые не дали должного результата. На данном этапе со слов пациента ему не были назначены лабораторные и инструментальные методы исследования, необходимые для исключения возможных причин крапивницы.

В ноябре 2021 г. пациент обращается к врачу-гастроэнтерологу. Был выполнен общий анализ крови, ультразвуковое исследование (УЗИ) органов брюшной полости и почек, фиброзофагогастродуоденоскопия.

Общий анализ крови: гемоглобин 166 г/л; эритроциты  $4,48 \times 10^{12}/л$ , лейкоциты  $0,75 \times 10^9/л$ , тромбоциты  $112 \times 10^9/л$ , лейкоцитарная формула без особенностей.

УЗИ почек. Заключение: Без видимой патологии.

УЗИ органов брюшной полости. Заключение: Гепатомегалия.

ФГДС. Заключение: ГЭРБ. Острый эрозивный эзофагит. Признаки острого эрозивного гастрита. Острый эрозивный дуоденит.

По причине выявленной лейкопении, тромбоцитопении врач-гастроэнтеролог направил пациента на консультацию к гематологу. Было рекомендовано продолжить лечение антигистаминными препаратами, начать терапию блокаторами протонной помпы.

В декабре 2021 г. помимо зудящих высыпаний пациента стала беспокоить боль в горле. С этими жалобами пациент обращается к врачу оториноларингологу. Со слов пациента, врач отметил незначительное увеличение поднижнечелюстных лимфатических узлов, рекомендовал прием амоксицикла в терапевтических дозировках длительностью 7 дней.

В декабре 2021 г. пациент получает консультацию гематолога одной из клинических больниц г. Казани.

На момент обращения состояние пациента было расценено как удовлетворительное. Сознание ясное. Правильно телосложение. Умеренного питания. Температура тела  $36,6^\circ$ .

При пальпации периферических лимфатических узлов выявлено увеличение подмышечного лимфатического узла справа до 1,5 см, при этом он был безболезненный, не спаянный с окружающими тканями. При осмотре кожных покровов обнаружены четко очерченные, эритематозные уртикарные высыпания различного размера и формы. В области декольте была выявлена петехиальная сыпь.

При аускультации дыхание везикулярное, без хрипов. Частота дыхания 20 в минуту. Частота сердечных сокращений 84 в минуту, артериальное давление на левой руке 120/80 мм рт. ст., на правой руке 128/82 мм рт. ст. Живот мягкий, умеренно болезненный при пальпации в эпигастральной области. Печень пальпируется у края реберной дуги, безболезненная при пальпации. Селезенка не пальпируется. Симптом Пастернацкого отрицательный с обеих сторон. Отеков нет.

Общий анализ крови от декабря 2021 г.: гемоглобин 126 г/л; эритроциты  $4,35 \times 10^{12}/л$ , гематокрит 38,1 %, цветовой показатель 0,86, лейкоциты  $0,50 \times 10^9/л$ , лимфоциты  $0,5 \times 10^9/л$ . Лейкоформула на 25 клеток: сегментоядерные нейтрофилы 4, лимфоциты 21. Тромбоциты по Фонио  $48 \times 10^9/л$ .

Данные биохимических исследований от декабря 2021 г.: общий билирубин 16,3 мкмоль/л, прямой билирубин 5,2 мкмоль/л, общий белок 68 г/л, креатинин 93 мкмоль/л, мочевины 4,9 ммоль/л, ЛДГ 150 Ед/л, АЛТ 19 Ед/л, АСТ 13 Ед/л, общий холестерин 5,0 ммоль/л, глюкоза 5,8 ммоль/л, железо сыворотки 14,4 мкмоль/л, ферритин 356,4 мкг/л, С-реактивный белок 26,8 мг/л.

Коагулограмма от декабря 2021 года: МНО 1,23, протромбиновый индекс по Леману 84 %, фибриноген 2,8 г/л.

Миелограмма от декабря 2021: Бласты 40,0 %, промиелоциты 0 %, миелоциты 1,5 %, метамиелоциты 2,5 %, палочкоядерные 0,5 %, сегментоядерные 1,0 %, метамиелоциты 0,5 %, пронормобласты 0,5 %, нормобласты базофильные 11,5 %, нормобласты полихроматофильные 33 %, нормобласты оксифильные 4,5 %, лимфоциты 4,5 %. Соотношение лейкоциты/эритроциты 3 : 1.

Комментарии врача: костный мозг гиперклеточный, бластная популяция состоит из атипичных промиелоцитов с высоким ядерно-цитоплазматическим соотношением, в цитоплазме обильная зернистость, палочки Ауэра, миелопероксидаза (МПО) 100 %, резко положительный.

Иммунофенотипирование клеток костного мозга: иммунофенотип лейкозных клеток соответствует острому миелоидному лейкозу (ОМЛ).

Анализ химерного онкогена PML-RARA: jбнаружен химерный онкоген PML-RARA тип bcr 1-2.

Цитогенетический анализ клеток костного мозга: кариотип 46 XY [cp 20].

Заключение: в результате цитогенетического исследования нарушений не обнаружено.

Иммунофенотипирование костного мозга от декабря 2021 г.: CD45 low+CD34-CD117+-CD33-CD13+CD11c-CD15-CD36-HLA-DR-CD38-CD4-MPO+/-, что соответствует острому миелоидному лейкозу, варианту М3. По результатам проведенных лабораторно-инструментальных исследований пациенту был выставлен диагноз: острый миелоидный лейкоз М III вариант. С учетом варианта заболевания консилиумом врачей было решено проводить терапию по протоколу AIDA.

На фоне проводимой терапии были получены следующие данные лабораторных методов исследования. Общий анализ крови: гемоглобин 113 г/л; эритроциты  $3,89 \times 10^{12}/л$ , цветовой показатель 0,87, лейкоциты  $1,3 \times 10^9/л$ , тромбоциты  $151 \times 10^9/л$ , Лейкоформула: сегментоядерные нейтрофилы 75 %, палочкоядерные нейтрофилы 1 %, лимфоциты 16 %, моноциты 8 %. Миелограмма на 44-й день лечения: бласты 4 %, миелоциты 15 %, метамиелоциты 9 %, палочки 5 %, сегменты 10 %, эозинофилы 0 %, эритроциты 47 %, лимфоциты 5 %.

На фоне терапии по протоколу AIDA пациент отметил уменьшение кожного зуда, в последующем

полное исчезновение зудящих высыпаний. Данное обстоятельство позволило нам предположить паранеопластический генез крапивницы.

### ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Знание о патогенетических механизмах развития, особенностях течения паранеопластических синдромов должно помочь клиницисту в ранней диагностике онкологического заболевания и своевременном начале этиологического и патогенетического лечения, направленного на сохранение жизни пациента.

### СПИСОК ИСТОЧНИКОВ

1. Болотная Л. А., Сербина И. М. Паранеопластические дерматозы. *Международный медицинский журнал*. 2008; 3:86–90.
2. Павлова В.Ю., Соколов С.В., Гайдай А.В. Паранеопластический синдром – прогностическая значимость. *Лечащий врач*. 2020;4:48. doi: 10.26295/OS.2020.47.23.008.
3. Хамитов Р.Ф., Молостцова А.Ф., Салимова Л.М. Паранеопластический синдром Шёгрена при раке желудка. *Казанский медицинский журнал*. 2018;99(2):301–304. doi: 10.17816/KMJ2018-301.
4. Чиссов В. И. Онкология. Под ред. В.И. Чиссова, М.И. Давыдова. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2014. 1072 с.
5. Larenas-Linnemann D., Saini S.S., Azamar-Jacome A.A., Maurer M. Chronic urticaria can be caused by cancer and resolves with its cure. *Allergy*. 2018;73(7):1562–1566. doi: 10.1111/all.13434.

### REFERENCES

1. Bolotnaya L. A., Serbina I. M. Paraneoplastic dermatoses. *Mezhdunarodnyj medicinskij zhurnal = International Medical Journal*. 2008;3:86–90. (In Russ.).
2. Pavlova V.Yu., Sokolov S.V., Gaidai A.V. Paraneoplastic syndrome – prognostic significance. *Lechaschi vrach*. 2020;4:48. (In Russ.) doi: 10.26295/OS.2020.47.23.008.
3. Hamitov R.F., Molosttova A.F., Salimova L.M. Paraneoplastic Sjogren's syndrome in gastric cancer. *Kazanskij medicinskij zhurnal = Kazan Medical Journal*. 2018; 99(2):301–304. (In Russ.) doi: 10.17816/KMJ2018-301.
4. Chissov V.I. Oncology. Ed. V.I. Chissova, M.I. Davydova. Moscow, GEOTAR-Media, 2014. 1072 p. (In Russ.).
5. Larenas-Linnemann D., Saini S.S., Azamar-Jacome A.A., Maurer M. Chronic urticaria can be caused by cancer and resolves with its cure. *Allergy*. 2018;73(7):1562–1566. doi: 10.1111/all.13434.

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

#### Информация об авторах

А.Ф. Молостцова – ассистент кафедры внутренних болезней, Казанский государственный медицинский университет, Казань, Россия; ✉ alsuvesna@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0001-6996-9985>

*Л.М. Салимова* – ассистент кафедры внутренних болезней, Казанский государственный медицинский университет; врач-гематолог, Городская клиническая больница № 16, Казань, Россия; [calimova.lili@gmail.com](mailto:calimova.lili@gmail.com), <https://orcid.org/0000-0003-4186-6049>

Статья поступила в редакцию 16.05.2023; одобрена после рецензирования 12.09.2023; принята к публикации 28.11.2023.

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

**Information about the authors**

*A.F. Molostva* – Assistant of the Department of Internal Medicine, Kazan State Medical University, Kazan, Russia; ✉ [alsuvesna@mail.ru](mailto:alsuvesna@mail.ru), <https://orcid.org/0000-0001-6996-9985>

*L.M. Salimova* – Assistant at the Department of Internal Medicine, Kazan State Medical University; Hematologist, City Clinical Hospital No. 16, Kazan, Russia; [calimova.lili@gmail.com](mailto:calimova.lili@gmail.com), <https://orcid.org/0000-0003-4186-6049>

The article was submitted 16.05.2023; approved after reviewing 12.09.2023; accepted for publication 28.11.2023.

В ПОМОЩЬ ПРАКТИЧЕСКОМУ ВРАЧУ

Научная статья

УДК 618.3

doi: <https://doi.org/10.19163/1994-9480-2023-20-4-172-180>

## Интранатальная оценка состояния плода: передовая практика по диагностике, мониторингу и тактике (клинический протокол)

Алексей Леонидович Шкляр<sup>1</sup>✉, Наталия Ивановна Свиридова<sup>2</sup><sup>1,2</sup> Волгоградский государственный медицинский университет, Волгоград, Россия<sup>1</sup> Волгоградский областной клинический перинатальный центр № 2, Волгоград, Россия

**Аннотация.** Во всем мире проблема адекватной диагностики состояния плода в родах является крайне актуальной. Перенесенная внутриутробная гипоксия остается ведущей причиной мертворождения, неонатальной смертности, а также ранней и поздней неонатальной и младенческой заболеваемости. Непрерывный прогресс клинической медицины, смена подходов к диагностике и тактике требуют эффективного распространения новых знаний на широкий круг специалистов, задействованных в оказании акушерской помощи. В этой статье освещаются современные критерии диагностики и подходы к мониторингу состояния плода в родах, а также интерпретации результатов мониторинга и рекомендации, использование которых поможет значительно снизить необоснованные перинатальные потери. Статья предназначена для множества заинтересованных сторон, включая организаторов здравоохранения, врачей акушеров-гинекологов, неонатологов.

**Ключевые слова:** гипоксия плода в родах, дистресс плода, интранатальная кардиотокография

GUIDE FOR GENERAL PRACTITIONERS

Original article

doi: <https://doi.org/10.19163/1994-9480-2023-20-4-172-180>

## Fetal monitoring in labour: Best practice for diagnosis, monitoring and treatment (clinical recommendation)

Alexey L. Shklyar<sup>1</sup>✉, Natalia I. Sviridova<sup>2</sup><sup>1,2</sup> Volgograd State Medical University, Volgograd, Russia<sup>1</sup> Volgograd Regional Clinical Perinatal Center No. 2, Volgograd, Russia

**Abstract.** Worldwide, the problem of adequate diagnosis of intrauterine fetus state is extremely relevant. Postponed hypoxia in labour remains the leading cause of stillbirth, neonatal mortality, as well as early and late neonatal and infant morbidity. Ongoing advances in clinical care, especially in diagnosis and management, require efforts to effectively translate these changes to the wide range of obstetric care providers. This article (guideline) covers methods for monitoring the wellbeing of the baby during labour. It includes risk assessment to determine the appropriate level of fetal monitoring, using clinical assessment in addition to fetal monitoring, and interpreting and acting on monitoring findings. This article is directed at multiple stakeholders, including healthcare providers, healthcare delivery organizations and providers and professional organizations.

**Keywords:** hypoxia in labour, fetal monitoring, cardiotocography

### ЦЕЛЬ РАБОТЫ

Предоставить всесторонний обзор имеющихся современных клинических и научных данных, а также рекомендации практическим врачам по наблюдению за беременными и их плодами в родах с помощью кардиотокографии, с целью снизить вероятность мертворождения, неонатальной смертности и заболеваемости, связанной с перенесенной внутриутробной гипоксией. Как известно, во время беременности (матка в покое) и в родах (схватки) кровообращение в плаценте подвержено разным вариантам регуляции. Основными факторами, регулирующими внутриплацентарный кровоток, являются артериальное давление матери, артериальное давление плода, внутриматочное давление (тонус матки),

характер сокращения матки и факторы, специфически действующие на стенки артерий.

В норме внутриплацентарный кровоток не подвержен влиянию вазоактивных веществ, однако маточные артерии, обеспечивающие приток крови к матке, как и сердечно-сосудистая система внутриутробного плода, подвержены влиянию вазоактивных веществ. В отсутствие родовой деятельности, при нормотонусе матки, нарушения в плацентарной системе возможны по материнским причинам, связанным с нарушением притока крови к матке (гипертензивные расстройства, неврологические заболевания, тромбозы и пр.), а также по плодовым причинам, связанным с нарушением насосной функции сердца плода (пороки сердца, аритмии, инфекции) или

сосудистыми расстройствами (аномалиями). В процессе родов к этим причинам присоединяется наиболее значимый фактор, влияющий на плацентарную перфузию не лучшим образом – маточные сокращения. Эти тезисы и определяют физиологические особенности плацентарного кровотока.

Далее мы рассмотрим актуальные методы наблюдения за состоянием внутриутробного плода во время родов как самого сложного этапа в жизни плода, то есть того, что называется «интранатальная охрана плода». Эти методы включают базовую оценку риска для определения необходимости применения тех или иных технологий, оценку клинической ситуации в динамике, а также подходы к интерпретации результатов проводимого мониторинга и рекомендуемые действия.

Не забывайте, что мониторинг сердечного ритма плода – это часть процесса по определению состояния плода, а не самостоятельный диагностический инструмент. Результаты мониторинга необходимо рассматривать только в контексте с конкретной клинической картиной как для женщины, так и для ребенка.

Современный подход к интранатальному мониторингу предусматривает первоначальную оценку рисков для плода в родах – выполните первоначальную оценку антенатальных факторов риска нарушений состояния плода накануне или в начале родов, чтобы определить, предлагается ли периодическая аускультация или кардиотокография (КТГ) в качестве стартового метода мониторинга частоты сердечных сокращений плода.

Необходимо объяснить женщинам, что существует риск увеличения количества акушерских вмешательств при непрерывном мониторинге КТГ по сравнению с периодической аускультацией, и иногда эти риски могут перевешивать пользу метода КТГ.

### **Прерывистая аускультация**

Предлагайте женщинам с низким риском осложнений для плода в родах мониторинг методом периодической аускультации в первом периоде родов. Используйте либо стетоскоп Pinard, либо аппарат портативной ультразвуковой доплерометрии [1].

Проводите прерывистую аускультацию сразу после пальпируемого сокращения матки в течение не менее 1 мин, повторяйте не реже 1 раза в 15 мин, и фиксируйте ее как разовую частоту на партограмме. Записывайте акцелерации и децелерации, если их слышно.

Регистрируйте на партограмме пульс матери ежечасно или чаще, если есть какие-либо опасения, чтобы убедиться в дифференциации сердцебиения матери и плода. Если сердцебиение плода не обнаружено, предложите срочное ультразвуковое исследование для проверки жизнеспособности плода и признаков отслойки плаценты.

Во втором период родов проводите прерывистую аускультацию сразу после сокращения матки в течение не менее 1 минуты, повторяйте не реже одного раза в 5 минут и фиксируйте на партограмме. Всегда одновременно пальпируйте пульс женщины, чтобы отличить частоту сердечных сокращений матери от частоты сердечных сокращений плода. Если есть опасения по поводу различия двух частот сердечных сокращений, рассмотрите возможность изменения метода мониторинга частоты сердечных сокращений плода на аппаратную – монитором матери и плода, или используйте доплерометрию.

Если при периодической аускультации отмечается учащение или урежение сердцебиения плода (информация на партограмме) на 20 ударов в минуту и более от начала родов – проводите прерывистую аускультацию чаще (например, после 3 последовательных схваток), переоцените ситуацию комплексно с учетом всей клинической картины, включая антенатально существующие или вновь появившиеся интранатальные факторы риска, результаты наблюдения, частоту схваток (включая гипертонус) и динамику родовой деятельности.

Если опасения по поводу частоты сердечных сокращений плода подтверждаются – используйте постоянный мониторинг КТГ и объясните женщине и ее партнеру в родах, почему это рекомендуется. Можете вернуться к прерывистой аускультации, если непрерывный мониторинг КТГ был начат из-за опасений, связанных с прерывистой аускультацией, но кривая КТГ через 20 минут нормальная.

### **Непрерывная кардиотокография в родах**

Используйте постоянный мониторинг КТГ, если проблемы с частотой сердечных сокращений плода возникают при прерывистой аускультации и продолжаются; зарегистрированы интранатальные факторы риска для матери или плода [2]. Используйте рекомендации, содержащиеся в данной статье для интерпретации и классификации интранатальных КТГ-кривых, но при их интерпретации не забывайте о комплексной оценке клинической ситуации. Будьте более внимательны и насторожены, готовы к активным действиям при приросте интранатальных факторов риска и возможной компрометации плода. В плане на роды необходимо оценить антенатальные факторы риска и спланировать режим мониторинга за состоянием плода. При выявлении одного из следующих факторов риска – рекомендуется непрерывный мониторинг КТГ в родах.

Показания к непрерывному кардиотокографическому мониторингу в родах (оценочные чек-листы) представлены в табл. 1 и 2, рекомендуем заполнять их до начала родов (табл. 1) и в родах ежечасно (табл. 2) [3, 4].

Таблица 1

**Оценочный чек-лист состояния плода до начала родов**

<b>Аntenатальные материнские факторы риска:</b>	
предыдущее кесарево сечение или рубец на матке после другой операции через все слои	
любой вид гипертензии у матери, требующий медикаментозного лечения	
длительный безводный период (24 часа и более)	
любые кровянистые выделения из половых путей, кроме мажущих	
подозрение на хориоамнионит или сепсис	
ранее существовавший диабет (тип 1 или тип 2) или гестационный диабет, требующие медикаментозного лечения (инсулинотерапии)	
<b>Аntenатальные плодовые факторы риска:</b>	
неголовное предлежание	
задержка роста плода (ЗРП)	
маленький для гестационного возраста (МГВ)	
срок беременности более 42 недель	
маловодие	
многоводие	
снижение (или отсутствие) количества шевелений плода за 24 часа до начала регулярных схваток (затаивание плода).	

Таблица 2

**Оценочный чек-лист состояния плода в родах**

<b>Интранатальные факторы риска</b>	<b>1ч</b>	<b>2ч</b>	<b>3ч...</b>
схватки, длящиеся более 2 минут, или 5 и более схваток за 10 минут;			
наличие мекония в околоплодных водах			
гипертермия у матери (температура 38 °С или выше при однократном измерении или 37,5 °С или выше при 2 последовательных измерениях с интервалом в 1 час)			
подозрение на хориоамнионит или сепсис			
боль, которая по описанию женщины отличается от боли, обычно связанной со схватками			
свежее вагинальное кровотечение, которое развивается во время родов			
течение (появление) вод с примесью крови, не связанное с влагалищным исследованием, которые, вероятно, имеют маточное происхождение и могут указывать на кровотечение			
пульс матери более 120 ударов в минуту 2 раза с интервалом 30 минут			
тяжелая гипертензия (однократное измерение систолического артериального давления 160 мм рт. ст. или более или диастолического артериального давления 110 мм рт. ст. или более, измеренное между схватками)			
артериальная гипертензия (либо систолическое артериальное давление 140 мм рт. ст. или более, либо диастолическое артериальное давление 90 мм рт. ст. или более при 2 последовательных измерениях с интервалом в 30 минут, измеренных между схватками)			
преэклампсия или подозрение на нее: белок в моче 2+ при измерении тест-полосками и однократное показание либо повышенного систолического артериального давления (140 мм рт. ст. или более), либо повышенного диастолического артериального давления (90 мм рт. ст. или более)			
слабость первого или второго периода родов			
регионарная анестезия (например, эпидуральная)			
применение окситоцина для стимуляции родовой деятельности			

Рассмотрите вариант непрерывного мониторинга КТГ, если на основании клинической оценки есть опасения по поводу других антенатальных факторов, не перечисленных выше, которые также могут привести к нарушению состояния плода [5].

Каждый час проводите переоценку факторов риска с учетом состояния женщины и ее ребенка, хода родов, характеристики схваток (частота, сила и продолжительность), результатов мониторинга сердечного ритма плода. Рекомендуем получать независимое

мнение другого врача («свежий взгляд») на ваш анализ каждой почасовой оценки состояния плода при имеющемся приросте факторов риска.

Интранатальные факторы риска могут увеличивать риск нарушения состояния плода гораздо чаще и более значимо, чем антенатальные и поэтому вызывают особое беспокойство [6]. При оценке риска на любом этапе родов помните, что наличие мекония в околоплодных водах может указывать на возможную компрометацию плода (дистресс), и может привести к осложнениям, таким как синдром аспирации мекония.

Просмотрите предыдущие результаты мониторинга сердечного ритма плода, включая любые предыдущие записи КТГ, как вариант исходной и дальнейшей почасовой оценки риска и в сочетании с другими антенатальными или интранатальными факторами риска и определите, есть ли какие-либо изменения исходной базальной линии, вариабельности, наличие децелераций. Если со временем наблюдаются изменения в частоте сердечных сокращений плода, которые указывают на изменение состояния ребенка, переоцените интранатальные факторы риска.

При просмотре записи КТГ необходимо оценить и записать: характер схваток; исходную базальную частоту сердечных сокращений плода; вариабельность; наличие или отсутствие децелераций (характеристики децелераций, если они есть); наличие акцелераций. При стабильной исходной частоте сердечных сокращений плода от 110 до 160 ударов в минуту и нормальной вариабельности продолжайте обычное наблюдение – риск ацидоза плода низкий.

Дифференцируйте сердцебиение матери и плода ежечасно или чаще, если есть какие-либо опасения перепутать сердцебиение матери и плода. Если есть опасения, что слышен пульс матери, а не пульс

плода, примените следующие варианты: аускультация сердца плода с помощью стетоскопа Pinard; УЗИ; непрерывный мониторинг сердечного ритма матери (с помощью пульсоксиметра или приспособления на оборудовании КТГ, монитора пациента); определение частоты сердечных сокращений плода с помощью скальп-электрода; одновременная пальпация пульса женщины при прослушивании сердцебиения плода [7].

Имейте в виду, что особенно важно дифференцировать частоту сердечных сокращений плода во втором периоде родов, когда легче ошибочно аускультировать частоту сердечных сокращений матери, чем частоту сердечных сокращений плода.

При просмотре КТГ-кривых:

- оцените изменения в течение времени, чтобы определить изменения в состоянии ребенка;
- запишите любые изменения в кривых КТГ по сравнению с предыдущим периодом;
- оцените зарегистрированные изменения комплексно вместе с любыми существующими и новыми интранатальными факторами риска;
- подумайте о возможных причинах изменений и учитывайте всю клиническую картину при планировании дальнейшей помощи.

**Классификация кривых КТГ в родах**

Классифицируйте 4 признака кардиотокографических кривых (характеристика схваток, исходная частота сердечных сокращений плода (базальная линия ЧСС), вариабельность, наличие децелераций) как БЕЛЫЕ, ЖЕЛТЫЕ или КРАСНЫЕ (указывающие на необходимость повышения уровня внимания) и используйте наряду с рассмотрением наличия акцелераций для классификации КТГ-кривых (табл. 3).

Таблица 3

**Классификация КТГ-кривых в родах [4]**

Критерии	Признак		
	БЕЛЫЙ	ЖЕЛТЫЙ	КРАСНЫЙ
Характеристика схваток	менее 5 схваток за 10 минут	5 или более сокращений за 10 минут, ИЛИ гипертонус миометрия	–
Базальная ЧСС	от 110 до 160 ударов в минуту	увеличение исходной частоты сердечных сокращений плода на 20 ударов в минуту или более с начала родов или с момента последнего осмотра час назад, ИЛИ от 100 до 109 ударов в минуту, ИЛИ невозможно определить базальный уровень	ниже 100 ударов в минуту, ИЛИ выше 160 ударов в минуту
Вариабельность	от 5 до 25 ударов в минуту	менее 5 ударов в минуту в течение от 30 до 50 минут, ИЛИ более 25 ударов в минуту до 10 минут	менее 5 ударов в минуту в течение более 50 минут, ИЛИ более 25 ударов в минуту в течение более 10 минут, ИЛИ синусоидальная кривая

Критерии	Признак		
	БЕЛЫЙ	ЖЕЛТЫЙ	КРАСНЫЙ
Наличие децелераций	нет децелераций, ИЛИ ранние децелерации, ИЛИ переменные децелерации, которые не развиваются до значимых характеристик	повторяющиеся переменные децелерации с любыми характеристиками в течение менее 30 минут, ИЛИ переменные децелерации с любыми характеристиками в течение более 30 минут, ИЛИ повторяющиеся поздние децелерации менее 30 минут	повторяющиеся переменные децелерации с любыми характеристиками в течение более 30 минут, ИЛИ повторяющиеся поздние децелерации более 30 минут, ИЛИ острая брадикардия, ИЛИ единичное длительное замедление ритма продолжительностью 3 мин и более

*Схватки:* используйте токодинамометр для регистрации частоты и продолжительности сокращений матки на КТГ-кривой [3]. При наличии децелераций оцените их взаимосвязь с маточными сокращениями.

При наличии 5 и более сокращений матки за 10 минут рекомендуем провести полную переоценку рисков; принять меры для уменьшения частоты схваток (см. ниже); объяснить женщине, что происходит, и обеспечить адекватное обезболивание.

*Исходный пульс плода (базальная ЧСС):* определите исходную частоту сердечных сокращений плода, взглянув на среднюю частоту сердечных сокращений плода, за исключением акцелераций и децелераций, в течение 10 минут, когда частота сердечных сокращений плода стабильна. При принятии решения о наличии каких-либо изменений в исходной частоте сердечных сокращений плода сравните ее с более ранними кривыми КТГ или записями частоты сердечных сокращений плода.

При оценке исходной частоты сердечных сокращений плода различайте сердцебиение плода и матери и принимайте во внимание следующее:

- исходная частота сердечных сокращений плода обычно составляет от 110 до 160 ударов в минуту;

- более низкая исходная частота сердечных сокращений плода ожидается при переносной беременности, более высокая исходная частота – при недоношенной беременности;

- повышение исходной частоты сердечных сокращений плода может свидетельствовать либо о развитии инфекции, либо о гипоксии;

- хотя исходная частота сердечных сокращений плода от 100 до 109 ударов в минуту является «ЖЕЛТЫМ» признаком, не суетитесь, если она стабильна на протяжении родов, имеется нормальная вариабельность, отсутствуют переменные или поздние децелерации.

*Вариабельность:* определите вариабельность, взглянув на незначительные колебания частоты сердечных сокращений плода, которые обычно происходят с частотой от 3 до 5 циклов в минуту. Измерьте, оценив разницу в ударах в минуту между самой высокой частотой сердечных сокращений и самой низкой

частотой сердечных сокращений на 1-минутном сегменте кривой между маточными сокращениями, исключая акцелерации и децелерации.

При отсутствии вариабельности проведите оценку всей клинической картины, держите в голове необходимость быстрого родоразрешения, так как это очень тревожный признак.

При оценке вариабельности сердечного ритма плода необходимо учитывать следующее:

- вариабельность обычно составляет от 5 до 25 ударов в минуту;

- периодические периоды сниженной вариабельности нормальны, особенно в периоды покоя («сна»);

- некоторые лекарства, такие как опиоиды, могут привести к снижению вариабельности, но все другие интранатальные факторы риска должны быть тщательно рассмотрены как потенциальная причина (например, ищите другие признаки на КТГ, такие как исходное увеличение сердцебиения плода, наводящее на размышления) по другой причине, такой как сепсис);

- повышенная вариабельность относится к колебаниям вокруг исходной частоты сердечных сокращений плода более 25 ударов в минуту, а более короткие эпизоды, длящиеся несколько минут, могут свидетельствовать об ухудшении состояния плода.

Проведите срочный осмотр, пригласите старшего врача и рассмотрите возможность ускорения родов, если:

- имеется изолированное снижение вариабельности до менее чем 5 ударов в минуту в течение более 30 минут в сочетании с антенатальными или интранатальными факторами риска, поскольку это связано с повышенным риском неблагоприятных неонатальных исходов, или

- наблюдается снижение вариабельности до менее чем 5 ударов в минуту в сочетании с другими изменениями КТГ, в частности, повышением исходной частоты сердечных сокращений плода, поскольку это является сильным индикатором нарушения состояния плода.

*Децелерации:* децелерацию определяют как проходящие эпизоды, когда частота сердечных сокращений плода падает ниже исходного уровня более чем на 15 ударов в минуту, причем каждый эпизод длится

15 секунд или более. Исключением является то, что на записи с повышенной вариабельностью децелерации могут быть малозаметными [8].

При оценке значимости децелераций ЧСС плода следует учитывать:

- сроки их появления (ранние, переменные или поздние) в зависимости от пиков и продолжительности схваток;
- продолжительность отдельных децелераций;
- возвращается ли частота сердечных сокращений плода к исходной частоте сердечных сокращений;
- как долго они присутствуют;
- взаимосвязаны ли они с более чем 50 % маточных сокращений (определяются как повторяющиеся);
- наличие или отсутствие широких пиков;
- вариабельность в пределах децелерации.

В отношении характеристик переменных децелераций следует учитывать следующее:

- продолжительностью более 60 секунд;
- уменьшенная вариабельность в пределах децелерации;
- недостаточное или медленное возвращение к исходной частоте сердечных сокращений плода;
- широкие пики.

Описывать децелерации необходимо как «ранние», «переменные» или «поздние». Имейте в виду, что чем дольше и позднее отдельные децелерации, тем выше риск нарушения состояния плода (особенно если децелерации сопровождаются повышением базальной ЧСС, тахикардией или снижением или увеличением вариабельности).

Необходимо начать консервативные мероприятия и провести срочный акушерский осмотр при децелерациях продолжительностью более 30 мин на фоне повышения исходной частоты сердечных сокращений или снижения вариабельности. Примите во внимание антенатальные и интранатальные факторы риска, такие как подозрение на сепсис, наличие мекония в околоплодных водах, слабость родовой деятельности или использование окситоцина, чтобы определить необходимость ускоренных родов. При сохранении вариабельных децелераций и наличии других изменений на КТГ необходимо срочно провести консилиум, так как существует риск нарушения состояния плода и ацидоза.

Если наблюдаются вариабельные децелерации без тревожных признаков и другие изменения КТГ, в том числе отсутствие повышения исходной частоты сердечных сокращений плода: имейте в виду, что они очень распространены, могут быть нормальным признаком неосложненных родов и обычно являются результатом сдавливания пуповины; измените положение пациентки.

При классификации ранних децелераций учитывайте следующее: они редки, доброкачественны

и обычно связаны с компрессией головы; они не сопровождаются какими-либо другими изменениями КТГ, такими как снижение вариабельности или повышение исходной ЧСС плода.

*Акцелерации:* определяют акселерацию как проходящее увеличение частоты сердечных сокращений плода на 15 ударов в минуту или более, длящееся 15 секунд или более.

При оценке акцелераций сердцебиения плода учитывайте следующее:

- наличие учащений сердцебиения плода, даже при сниженной вариабельности, как правило, является признаком того, что ребенок здоров;
- отсутствие акцелераций на нормальной кривой КТГ не указывает на ацидоз плода.

### Категоризация КТГ-кривых

Необходимо включать категоризацию КТГ в комплексную оценку состояния женщины и ребенка. Имейте в виду, что категоризация – это инструмент, который быстро сообщает о текущем результате КТГ и должен использоваться вместе с антенатальными и интранатальными факторами риска для оценки состояния плода, меняется со временем [2, 4, 9].

Классифицируйте кривые КТГ следующим образом в зависимости от того, был ли каждый из 4 признаков (маточные сокращения, базальная ЧСС, вариабельность, децелерации) оценен как БЕЛЫЙ, ЖЕЛТЫЙ или КРАСНЫЙ [7]:

- *нормальный тип КТГ* – все 4 элемента белые;
- *подозрительный тип КТГ* – любая 1 функция выделена желтым цветом;
- *патологический тип КТГ* – любая 1 функция красная, или 2 или более функций выделены желтым цветом.

Принимайте во внимание любые изменения в классификации КТГ наряду с другими антенатальными и интранатальными факторами риска гипоксии. Обсудите обнаруженные изменения и их последствия с женщиной и примите во внимание ее предпочтения при принятии решения о дальнейших действиях.

### Особенности КТГ во втором периоде родов

Интерпретация КТГ-кривых во втором периоде родов является более сложной задачей, чем в первом периоде. Необходимо переключить прежде всего свое восприятие на более низкий порог тревог для проведения консилиума и принятия решения о сроке и методе родоразрешения.

Необходимо контролировать, чтобы частота сердечных сокращений плода отличалась от частоты сердечных сокращений матери не реже одного раза в 5 минут. Рассмотрите возможность наблюдения за ребенком с помощью скальп-электрода, если есть опасения, что частота сердечных сокращений будет спутана [7]. Если это невозможно, ускорьте роды.

Во втором периоде родов, если регистрируется учащение сердцебиения плода, знайте, что это, скорее всего, материнский пульс и необходимо их четко дифференцировать. Если регистрируется замедление ЧСС плода, ищите другие признаки гипоксии (например, повышение исходной ЧСС плода или снижение variability).

Имейте в виду, что гипоксия возникает чаще и быстрее в активном втором периоде родов. Примите увеличение базовой частоты сердечных сокращений плода на 20 ударов в минуту или более как красную линию при активных потугах.

Если опасения по поводу КТГ возникают в активном втором периоде родов, не заставляйте роженицу тужиться и прекратите инфузию окситоцина, чтобы дать ребенку возможность прийти в себя, компенсировать свое состояние, если это возможно; разработайте и согласуйте, хотя бы устно, со старшим врачом четкий план с временными рамками для своих действий.

#### **Принятие решений на основе данных КТГ**

Необходимо оценивать состояние плода каждый час, принимая во внимание антенатальные и интранатальные факторы риска в сочетании с интерпретацией КТГ [10]. Оценивайте всю клиническую картину при ведении родов, включая данные наблюдения матери, частоту схваток и динамику родов. Обсудите с женщиной и ее партнером происходящее, принимая во внимание ее индивидуальные предпочтения, и поддержите ее решения.

Если кривая КТГ классифицируется как нормальная, продолжайте КТГ; продолжайте выполнять переоценку рисков не реже одного раза в час и записывайте результаты. Если кривая КТГ отнесена к категории подозрительных и отсутствуют другие факторы риска, проведите полную переоценку риска с учетом всей клинической картины; если акселерация присутствует, то фетальный ацидоз маловероятен; если кривая КТГ ранее была нормальной, рассмотрите возможные основные причины изменения; примите консервативные меры (см. ниже).

Если кривая КТГ классифицируется как подозрительная и имеются дополнительные интранатальные факторы риска, такие как слабость родовой деятельности, сепсис или наличие мекония в околоплодных водах, проведите полную переоценку риска с учетом всей клинической картины; рассмотрите возможные основные причины и примите консервативные меры (см. ниже); проведите консилиум со старшим врачом; рассмотрите возможность ускорения родов.

Если запись КТГ отнесена к категории патологических – срочно проведите консилиум со старшим врачом; исключите острые ситуации (например, выпадение пуповины, отслойку плаценты или разрыв матки), требующие немедленного вмешательства; проведите

полную переоценку риска с учетом всей клинической картины; рассмотрите возможные причины и примите консервативные меры (см. ниже).

Если КТГ-кривая остается патологической после проведения консервативных мероприятий, срочно проведите консилиум со старшим врачом; оцените всю клиническую картину и рассмотрите вопрос об ускорении родов; если есть появившиеся интранатальные факторы риска для плода, срочно примите меры для ускорения родов.

При острой брадикардии или однократном длительном замедлении 3 минуты и более срочно проведите консилиум со старшим врачом; если имело место острое событие (например, выпадение пуповины, отслойка плаценты или разрыв матки), ускорьте роды, если это возможно; рассмотрите возможные основные причины и примите консервативные меры (см. ниже); подготовьтесь к срочным родам, включая неонатальную реанимационную помощь; ускорьте роды, если острая брадикардия сохраняется в течение 9 минут или меньше, если существуют значительные антенатальные или интранатальные факторы риска для плода.

Если частота сердечных сокращений плода восстанавливается в любое время до 9 минут, пересмотрите любое решение об ускорении родов, но примите во внимание другие антенатальные и интранатальные факторы риска и обсудите это с женщиной.

Под ускорением родов мы понимаем применение утеротоников, акушерское пособие, влагалищное оперативное родоразрешение или кесарево сечение в зависимости от конкретной клинической ситуации и не настаиваем ни на одном из них конкретно. Основывайтесь на своем опыте.

Если принято решение об ускорении родов, убедитесь, что время обращения за неотложной помощью и время принятия решения задокументированы.

#### **Основные причины ухудшения состояния плода в родах и консервативные меры**

Если есть какие-либо опасения по поводу благополучия ребенка, необходимо знать о возможных основных причинах и начать одну или несколько из следующих консервативных мер, основанных на оценке наиболее вероятной причины (причин):

- материнское положение (поскольку это может повлиять на маточный кровоток и сдавление пуповины), попросите женщину принять альтернативное положение и избегать положения на спине;
- гипотония;
- не применяйте внутривенные жидкости для лечения аномалий сердечного ритма плода, за исключением случаев, когда женщина страдает гипотензией или имеет признаки сепсиса;
- если у женщины гипотония вследствие эпидуральной анестезии, начните внутривенное введение

жидкости, поверните ее на левый бок и вызовите анестезиолога для осмотра;

- чрезмерная частота маточных сокращений;
- уменьшите частоту сокращений, уменьшив или остановив инфузию окситоцина, если он используется;
- примените токолитический препарат (предлагаемая схема – «гинипрал» в режиме острого токолиза).

Не используйте оксигенотерапию матери маской или канюлями в рамках консервативных мер, поскольку это может нанести вред ребенку. Однако ее можно использовать, если она назначается при заболеваниях матери, таких как гипоксия, или как часть преоксигенации перед потенциальной анестезией.

### Стимуляция кожи головы плода

Если кривая КТГ вызывает подозрение на наличие антенатальных или интранатальных факторов риска для плода, рассмотрите возможность электростимуляции скальпа плода [7]. Если это приводит к ускорению частоты сердечных сокращений плода и устойчивому улучшению КТГ-кривых, продолжайте контролировать частоту сердечных сокращений плода и клиническую картину.

Имейте в виду, что отсутствие акселерации в ответ на стимуляцию кожи головы плода является тревожным признаком возможного нарушения состояния плода и свидетельствует о необходимости ускоренного родоразрешения.

### Забор крови плода из предлежащей части

В настоящее время нет четких рекомендаций по забору крови плода из-за ограниченности доказательных данных. Эффективность метода не доказана [4]. Недавно были получены, но очень ограниченные доказательства того, что забор крови плода не улучшает исходы для женщин и детей по сравнению с одной КТГ или по сравнению с КТГ в сочетании со стимуляцией скальпа плода. Сравнение только с КТГ показало, что забор крови плода может увеличить долю детей с оценкой по шкале Апгар менее 7 баллов на 5-й минуте, возможно, из-за задержки в ускорении родов, вызванной самой процедурой забора [7].

Это может быть неприятной процедурой для женщины, особенно в отсутствии эффективной эпидуральной анестезии. Риски забора крови плода не уравновешиваются преимуществами, рекомендовать забор крови плода нецелесообразно. Исследование FIRSST по этому вопросу должно быть завершено в конце 2024 года, и после его завершения, возможно, потребуется пересмотреть рекомендации по использованию забора крови плода из предлежащей головки.

### Ведение документации по кардиотокографии

Для обеспечения точного учета КТГ: убедитесь, что дата и время на мониторе кардиотокографа уста-

новлены правильно; убедитесь, что скорость записи установлена 1 см в минуту и что имеется достаточное количество бумаги; маркируйте КТГ именем женщины, датой рождения, пульсом в начале мониторинга.

Следует разработать систему регистрации соответствующих интранатальных событий (например, вагинальное исследование и проведение эпидуральной анестезии) на записи кардиотокографа.

Рекомендуется хранить кардиотокограммы в течение 25 лет и по возможности хранить их в электронном виде.

В случаях, когда есть опасения, что у ребенка может быть черепно-мозговая травма, необходимо сделать фотокопии кардиотокограмм на обычной бумаге (если они недоступны в электронном виде) и хранить их неопределенно долго на случай возможных неблагоприятных исходов.

### СПИСОК ИСТОЧНИКОВ / REFERENCES

1. Hadar A., Sheiner E., Hallak M. et al. Abnormal fetal heart rate tracing patterns during the first stage of labor: effect on perinatal outcome. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*. 2001;185(4):863–868. doi: 10.1067/mob.2001.117359.
2. Ayres-De-Campos D., Spong C.Y., Chandraran E. FIGO consensus guidelines on intrapartum fetal monitoring: cardiotocography. *International Journal of Gynecology and Obstetrics*. 2015;131:13–24.
3. Alfirevic Z., Devane D., Gyte G.M. Continuous cardiotocography (CTG) as a form of electronic fetal monitoring (EFM) for fetal assessment during labour. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2013(5):CD006066.
4. National Institute for Health and Care Excellence. Fetal monitoring in labour. *NICE guideline*. 2022. URL: [www.nice.org.uk/quidance/nq229](http://www.nice.org.uk/quidance/nq229).
5. Holzmann M., Wretler S., Cnattingius S., Nordstrom L., Cardiotocography patterns and risk of intrapartum fetal acidemia. *Journal of Perinatal Medicine*. 2015;43:473–479.
6. Low J.A., Pickersgill H., Killen H., Derrick E.J. The prediction and prevention of intrapartum fetal asphyxia in term pregnancies. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*. 2001;184:724–730.
7. Neilson J.P. Fetal electrocardiogram (ECG) for fetal monitoring during labour. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2015;12:CD000116.
8. Cahill A.G., Caughey A.B., Roehl K.A. et al. Terminal fetal heart decelerations and neonatal outcomes. *Obstetrics and Gynecology*. 2013;122:1070–1076.
9. Sharbat F.R., Amjadi N., Alavi A. et al. Normal and indeterminate pattern of fetal cardiotocography in admission test and pregnancy outcome. *Journal of Obstetrics and Gynaecology Research*. 2014;40:694–699.
10. Taylor G.M., Mires G.J., Abel E.W. et al. The development and validation of an algorithm for real-time computerised fetal heart rate monitoring in labour. *BJOG: An International Journal of Obstetrics and Gynaecology*. 2000;107:1130–1137.

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

**Информация об авторах**

*А.Л. Шкляр* – кандидат медицинских наук, доцент кафедры акушерства и гинекологии, Институт непрерывного медицинского и фармацевтического образования, Волгоградский государственный медицинский университет, заместитель главного врача, Волгоградский областной клинический перинатальный центр № 2, Волгоград, Россия; [vokpc2@yandex.ru](mailto:vokpc2@yandex.ru), <https://orcid.org/0000-0003-3081-2782>

*Н.И. Свиридова* – доктор медицинских наук, доцент, заведующая кафедрой акушерства и гинекологии, Институт непрерывного медицинского и фармацевтического образования, Волгоградский государственный медицинский университет, Волгоград, Россия; [n.i.sviridova@yandex.ru](mailto:n.i.sviridova@yandex.ru), <https://orcid.org/0000-0002-3175-4847>

Статья поступила в редакцию 23.09.2023; одобрена после рецензирования 15.11.2023; принята к публикации 28.11.2023.

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

**Information about the authors**

*A.L. Shklyar* – Candidate of Medical Sciences, Associate Professor of the Department of Obstetrics and Gynecology, Institute of Continuing Medical and Pharmaceutical Education, Volgograd State Medical University, Deputy Chief Physician, Volgograd Regional Clinical Perinatal Center No. 2, Volgograd, Russia; [vokpc2@yandex.ru](mailto:vokpc2@yandex.ru), <https://orcid.org/0000-0003-3081-2782>

*N.I. Sviridova* – Doctor of Medical Sciences, Associate Professor, Head of the Department of Obstetrics and Gynecology, Institute of Continuing Medical and Pharmaceutical Education, Volgograd State Medical University, Volgograd, Russia; [n.i.sviridova@yandex.ru](mailto:n.i.sviridova@yandex.ru), <https://orcid.org/0000-0002-3175-4847>

The article was submitted 23.09.2023; approved after reviewing 15.11.2023; accepted for publication 28.11.2023.

---

---

# СОДЕРЖАНИЕ CONTENT

---

---

## СОДЕРЖАНИЕ

### ЛЕКЦИЯ

*Пром А.К., Иваненко В.В., Илюхин О.В.*

- Телемедицинские технологии и дистанционный мониторинг ЭКГ. Реальность и перспективы.  
Взгляд функционалиста. Часть 2 ..... 3

### ОБЗОРНЫЕ СТАТЬИ

*Шкарин В.В., Перепелкин А.И., Чепуряева О.С.*

- Современные аспекты физиологии мышечного сокращения ..... 10

*Старикова И.В., Патрушева М.С., Чаплиева Е.М., Питерская Н.В.*

- Значимость междисциплинарного подхода при лечении хронического генерализованного пародонтита у пациентов с метаболическим синдромом ..... 16

*Карпов С.М., Бабенко Д.В., Тамбиева Х.К.-С., Клименко А.И., Вышлова И.А.*

- Поражение нервной системы у пациенток с раком молочной железы, получающих химиотерапию ..... 22

*Калитин К.Ю., Спасов А.А., Муха О.Ю.*

- Дизонтогенетические и травматические модели психозов на грызунах ..... 28

### ОРИГИНАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

*Балалин А.С., Фокин В.П., Балалин С.В., Джасиш Б.Г.*

- Анализ результатов комбинированной технологии оптимизированной YAG-лазерной трабекулостомии в лечении первичной открытоугольной глаукомы ..... 37

*Деревянченко С.П., Македонова Ю.А., Клурфельд В.Д., Енина Ю.И., Севбитов А.В., Кербян В.И.*

- Сравнительная оценка эффективности реставраций в цервикальной области зубов прямым и непрямым методом ..... 44

*Дмитриенко Д.С., Шкарин В.В., Фомин И.В., Дмитриенко Т.Д.*

- Клинические возможности применения метода фотостатической биометрии гипсовых моделей челюстей ..... 49

*Вологина М.В., Киба К.А.*

- Оценка электромиографии жевательных мышц при использовании кинезиотейпов у пациентов с бруксизмом ..... 54

*Мясоедова К.А., Фирсова И.В., Попова А.Н., Крайнов С.В.*

- К вопросу выбора наиболее валидных методов диагностики гиперемии пульпы ..... 58

*Семилетова В.А., Кардашов Е.А.*

- Динамика параметров сердечно-сосудистой и дыхательной систем человека под влиянием спелеоклимата ..... 64

*Чупров А.Д., Фоменко А.В.*

- Динамика внутриглазного давления у пациентов с рефрактерной глаукомой после проведения транссклеральной циклофотокоагуляции в микроимпульсном режиме ..... 69

*Бугаева Л.И., Спасов А.А., Лебедева С.А., Коржова Т.М., Гетманенко А.Ю.*

- Изучение фармакологической безопасности стандартизированного очищенного рассола бишофита ..... 73

*Верхоляк Д.В., Бакулин Д.А., Брель А.К., Тюренков И.Н.*

- Нейропротекторное действие производного гидроксibenзойной кислоты с глицином (С40) при окклюзии средней мозговой артерии на фоне хронического нарушения мозгового кровообращения ..... 78

*Кондрашенко В.В., Маланин Д.А., Демещенко М.В., Перфилова В.Н.,*

*Борисов А.В., Дулимова А.Д.*

- Клинический случай лечения пациента с асептическим некрозом мышечков бедренной и большеберцовой костей методом внутрикостного введения аутологичного концентрата костного мозга ..... 86

*Кононенко Н.С., Ткаченко П.В., Затолокина М.А., Прасолова Ю.А.*  
Особенности влияния эмоционального состояния на реализацию произвольных целенаправленных бимануальных движений ..... 94

*Леонтьева И.В., Павлова Т.В., Кулаева В.В., Исева Е.А., Затолокина М.А., Каплин А.Н., Леонтьева А.А.*  
Реакция слизистой оболочки полости рта на повреждение и ее регенерация в условиях цитостатической терапии ..... 99

*Петров В.И., Рязанова А.Ю., Токарева Н.С.*  
Клинико-экономический анализ этиотропной фармакотерапии COVID-19 ..... 104

*Сычев И.В., Денисенко Н.П., Качанова А.А., Лапшатаева А.В., Абдуллаев Ш.П., Гончарова Л.Н., Мирзаев К.Б., Сычев Д.А.*  
Фармакогенетические предикторы, ассоциированные со сниженным риском развития кашля на фоне приема эналаприла ..... 109

*Мужиченко М.В., Новиков Д.С., Надежкина Е.Ю., Маринина М.Г.*  
Исследование регуляции и адаптационных возможностей сердечно-сосудистой системы у молодых лиц с разным уровнем физической нагрузки ..... 117

*Баева Е.С., Артюхов В.Г., Куркина О.С.*  
Структурно-функциональные особенности гемоглобина крови доноров в присутствии доксициклина и мексидола ..... 122

*Озеров А.А., Науменко Л.В., Таран А.С., Яковлев Д.С., Чебанько А.М., Пишеничникова М.С., Щербакова Н.М., Солодунова Г.Н., Мережкина Д.В., Спасов А.А.*  
Синтез новых гетероциклических производных (бензодиоксан-2-ил)метанола и их влияние на внутриглазное давление крыс ..... 127

*Веденин Ю.И., Шаталова О.В., Шаталов А.А., Орешкин А.Ю., Назарук А.С.*  
Корреляционный анализ клинических и лабораторных маркеров при COVID-19 и остром нарушении мозгового кровообращения ..... 136

*Налётова О.С., Алесинский М.М., Налётов С.В., Сердюк Е.Б., Налётова Е.Н., Галаева Я.Ю.*  
Фармакоэпидемиология артериальной гипертензии взрослого населения города Донецка, перенесшего COVID-19 ..... 142

*Крылов П.А., Романова И.М., Великанова Е.Д., Зыбинская П.А., Абдулова А.А., Загребин В.Л., Новочадов В.В.*  
Пространственное распределение протеогликанов суставного хряща в условиях внутрисуставного введения аллогенных белков сурфактанта в эксперименте у крыс ..... 147

*Лифанова Ю.В., Елисеева Н.В., Спасов А.А., Мальцев М.В., Лаврова Е.Б., Бугаева Л.И.*  
Влияние каппа-агониста опиоидных рецепторов – соединения РУ-1205 на генеративную функцию крыс-самцов ..... 152

*Васильев П.М., Перфильев М.А., Кочетков А.Н.*  
Нейросетевое моделирование зависимости RAGE-ингибирующей активности химических соединений от спектра энергий множественного докинга ..... 157

*Перепелкин А.И., Туманова А.В., Перепелкина А.А.*  
Виртуальная крианиометрия с использованием программы Skull anatomy ..... 162

**В ПОМОЩЬ ПРАКТИЧЕСКОМУ ВРАЧУ**

*Молостцова А.Ф., Салимова Л.М.*  
Клинический случай паранеопластического синдрома крапивницы при остром миелоидном лейкозе ..... 168

*Шкляр А.Л., Свиридова Н.И.*  
Интранатальная оценка состояния плода: передовая практика по диагностике, мониторингу и тактике (клинический протокол) ..... 172

## CONTENT

## LECTURE

- Prom A.K., Ivanenko V.V., Ilyukhin O.V.*  
Telemedicine technologies and remote ECG monitoring. Reality and prospects. Functionalist perspective. Part 2 . . . . . 3

## REVIEW ARTICLES

- Shkarin V.V., Perepelkin A.I., Chepuryaeva O.S.*  
Modern aspects of physiology of muscle contraction . . . . . 10
- Starikova I.V., Patrusheva M.S., Chaplieva E.M., Piterskaya N.V.*  
The significance of an interdisciplinary approach in the treatment of chronic generalized periodontitis  
in patients with metabolic syndrome . . . . . 16
- Karpov S.M., Babenko D.V., Tambieva H.K.-S., Klimenko A.I., Vyshlova I.A.*  
Nervous system damage in breast cancer patients receiving chemotherapy . . . . . 22
- Kalitin K.Yu., Spasov A.A., Mukha O.Yu.*  
Developmental and lesion models of schizophrenia in rodents . . . . . 28

## ORIGINAL RESEARCHES

- Balalin A.S., Fokin V.P., Balalin P.V., Jashi B.G.*  
Analysis of the results of combined optimized YAG-laser trabeculostomy technology in the treatment  
of primary open-angle glaucoma . . . . . 37
- Derevyanchenko S.P., Makedonova Yu.A., Klurfeld V.D., Enina Yu.I.,  
Sevbitov A.V., Kerobyan V.I.*  
Comparative evaluation of the effectiveness of restorations in the cervical region of teeth by direct and indirect method . . . . . 44
- Dmitrienko D.S., Shkarin V.V., Fomin I.V., Dmitrienko T.D.*  
Clinical possibilities of applying the method of photostatic biometrics of plaster models of jaws. . . . . 49
- Vologina M.V., Kiba K.A.*  
Evaluation of the electromyographic study of masticatory muscles using kinesiotape in patients with bruxism. . . . . 54
- Myasoedova K.A., Firsova I.V., Popova A.N., Krainov S.V.*  
On the question of choosing the most valid methods for diagnostics of pulpal hyperemia. . . . . 58
- Semiletova V.A., Kardashov E.A.*  
Dynamics of parameters of human cardiovascular and respiratory systems  
under the influence of speleoclimat . . . . . 64
- Chuprov A.D., Fomenko A.V.*  
Dynamics of intraocular pressure in patients with refractory glaucoma after transscleral cyclophotocoagulation  
in micropulse mode . . . . . 69
- Bugaeva L.I., Spasov A.A., Lebedeva S.A., Korzhova T.M., Getmanenko A.Yu.*  
Studying the pharmacological safety of the standardized cleared bischofit brine . . . . . 73
- Verkholyak D.V., Bakulin D.A., Brel A.K., Tyurenkov I.N.*  
Neuroprotective action of hydroxybenzoic acid derivative with glycine (C40) in the middle cerebral artery occlusion  
in rats with chronic cerebral circulation insufficiency . . . . . 78
- Kondrashenko V.V., Malanin D.A., Demeshchenko M.V., Perfilova V.N.,  
Borisov A.V., Dulimova A.D.*  
The clinical case of the patient's treatment with avascular necrosis of the femoral  
and tibial condyles by the method of intraosseous injection of autologous bone marrow aspirate concentrate . . . . . 86
- Kononenko N. S., Tkachenko P. V., Zatulokina M. A., Prasolova Yu. A.*  
Features of the influence of emotional state on the implementation  
of arbitrary purposeful bimanual movements . . . . . 94

<i>Leontieva I.V., Pavlova T.V., Kulaeva V.V., Isaeva E.A., Zatulokina M.A., Kaplin A.N., Leontieva A.A.</i> Reaction of the oral mucosa to damage and its regeneration during cytostatic therapy . . . . .	99
<i>Petrov V.I., Ryazanova A.Yu., Tokareva N.S.</i> Clinico-economic analysis of COVID-19 etiotropic pharmacotherapy. . . . .	104
<i>Sychev I.V., Denisenko N.P., Kachanova A.A., Lapshtaeva A.V., Abdullaev Sh.P., Goncharova L.N., Mirzaev K.B., Sychev D.A.</i> Pharmacogenetic predictors associated with reduced risk of secondary to enalapril cough . . . . .	109
<i>Muzhichenko M.V., Novikov D.S., Reliable E.Yu., Marinina M.G.</i> Study of regulation and adaptive capabilities of the cardiovascular system of young people with different levels of physical activity . . . . .	117
<i>Baeva E.S., Artyukhov V.G., Kurkina O.S.</i> Structural and functional features of donor blood hemoglobin in the presence of doxycycline and mexidol. . . . .	122
<i>Ozerov A.A., Naumenko L.V., Taran A.S., Yakovlev D.S., Chebanko A.M., Pshenichnikova M.S., Shcherbakova N.M., Solodunova G.N., Merezhkina D.V., Spasov A.A.</i> Synthesis of new heterocyclic derivatives (benzodioxane-2-yl)methanol and their effect on rat intraocular pressure. . . . .	127
<i>Vedenin Yu.I., Shatalova O.V., Shatalov A.A., Oreshkin A.Yu., Nazaruk A.S.</i> Correlation analysis of clinical and laboratory markers in COVID-19 and acute cerebrovascular accident . . . . .	136
<i>Nalotova O.S., Alesinsky M.M., Nalotov S.V., Serdiuk E.B., Nalotova E.N., Galayeva Ya.Yu.</i> Pharmacoepidemiology of arterial hypertension in adult population of Donetsk city with COVID-19 . . . . .	142
<i>Krylov P.A., Romanova I.M., Velikanova E.D., Zybinskaya P.A., Abdulova A.A., Zagrebin V.L., Novochadov V.V.</i> Spatial distribution proteoglycans articular cartilage of femoral condyles and tibial plateau in experimental osteoarthritis in rats . . . . .	147
<i>Lifanova Yu.V., Eliseeva N.V., Spasov A.A., Maltsev M.V., Lavrova E.B., Bugaeva L.I.</i> Influence of kappa-agonist of opioid receptors compound RU-1205 on the generative function of male rats . . . . .	152
<i>Vasiliev P.M., Perfiliev M.A., Kochetkov A.N.</i> Neural network modeling of the dependence of RAGE inhibitory activity of chemical compounds on the energy spectrum of multiple dociing . . . . .	157
<i>Perepelkin A.I., Tumanova A.V., Perepelkina A.A.</i> Virtual craniometry using the Skull anatomy program . . . . .	162
<b>GUIDE FOR GENERAL PRACTITIONERS</b>	
<i>Molostvova A.F., Salimova L.M.</i> A clinical case of paraneoplastic urtivacy syndrome in acute myeloid leukemia . . . . .	168
<i>Shklyar A.L., Sviridova N.I.</i> Fetal monitoring in labour: Best practice for diagnosis, monitoring and treatment (clinical recommendation). . . . .	172

## 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](mailto: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 20, № 4. 2023*

Журнал зарегистрирован Федеральной службой по надзору в сфере связи,  
информационных технологий и массовых коммуникаций (Роскомнадзор).  
Регистрационный номер 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 – декабрь 2022 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 30.12.2023 г.

Формат 60×84/8. Гарнитура Times New Roman. Уч.-изд. л. 20,86. Усл.-печ. л. 21,62 + 0,23 (подписная карточка).  
Тираж 100 экз. Заказ № 395.

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